
Malaltia celíaca i altres trastorns de malabsorció

Malaltia de whipple, sobrecreixement bacterià, infeccions per paràsits

PID_00262545

Dra. Maria Esteve

Temps mínim de dedicació recomanat: 3 hores



Dra. Maria Esteve

Llicenciada en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona en 1982. Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona en 1991. Cap de Servei d'Aparell Digestiu en de l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa des de l'any 2012. Professora associada de la Universitat de Barcelona des de l'any 2012. Investigadora principal del Grup de Recerca en malalties inflamatòries de l'Aparell Digestiu «Immunologia intestinal i celiaquia» i del CIBERhd des de l'any 2017.

Índex

Introducció	5
Objectius	8
1. Objectiu 1. Avaluació de la malabsorció	9
1.1. Anamnesi i exploració física	9
1.2. Mètodes de diagnòstic	10
1.2.1. Tècniques endoscòpiques	10
1.2.2. Biòpsia intestinal	11
1.2.3. Tècniques radiològiques	12
1.2.4. Altres proves diagnòstiques	13
2. Objectiu 2. Malabsorció luminal de nutrients: malaltia celíaca	15
2.1. Diagnòstic de la malaltia celíaca de l'adult	15
2.1.1. Proves serològiques	17
2.1.2. Estudi anatomopatològic	17
2.1.3. Estudi de predisposició genètica	20
2.1.4. Altres mètodes de diagnòstic complementaris i útils en casos dubtosos	21
2.2. Tractament de la malaltia celíaca	24
2.3. Diagnòstic diferencial	26
2.4. Seguiment dels pacients diagnosticats	30
3. Exemples d'altres malalties malabsortives	31
3.1. Amiloïdosi	31
3.2. Malaltia de Whipple	34
3.3. Sobrecreixement bacterià	35
3.4. Parasitosis intestinal	36
3.4.1. Parasitosis per <i>Giardia lamblia</i>	37
3.4.2. Parasitosis per <i>Blastocystis hominis</i>	37
Abreviatures	39
Bibliografia	40

Introducció

Definim malabsorció com la incapacitat intestinal d'assimilar macro i/o micronutrients. Aquest procés pot estar alterat per mecanismes diversos i complexos que ocasionen una alteració de la fisiologia del budell prim i inclouen des de factors preluminals, luminals i postluminals (taula 1). Per tal de poder diagnosticar i tractar la causa o les causes que produeixen malabsorció és important conèixer la fisiologia intestinal i saber com actuen aquests mecanismes fisiopatològics.

Vegeu també

Recomano la lectura del capítol 88, «Digestió i absorció de nutrients i vitamines», del tractat de Sleisenger i Fordtran's. *Enfermedades digestivas y hepáticas*. 10a. edició, que està disponible per als estudiant de l'aula.

La malaltia celíaca (MC) produeix un tipus de lesió de la superfície mucosa intestinal que la converteix en el paradigma de malaltia malabsortiva luminal i en el món occidental és de llarg la causa més freqüent de malabsorció per enteropatia. L'espectre de manifestacions clíniques dels trastorns malabsortius és molt ampli i no depèn del mecanisme que la produeix sinó de l'extensió i gravetat de la lesió del budell prim o de la gravetat de l'alteració dels mecanismes de digestió involucrats. Poden oscil·lar des de diarrea greu amb deshidratació i trastorns hidroelectrolítics fins a dèficits selectius de micronutrients (per exemple anèmia ferropènica o dèficit de vitamina B₁₂ entre d'altres) (taula 2). Al nostre medi és molt més freqüent que ens trobem davant d'un pacient amb manifestacions clíniques subtils de malabsorció més que no pas d'una malabsorció generalitzada de macro i micronutrients.

Taula 1. Mecanismes fisiopatològics de malabsorció, etiologies i substrats malabsorbits.

Mecanisme fisiopatològic	Principals substrats	Etiologia
Malabsorció preluminal		
Dèficit de conjugació dels àcids biliars	<ul style="list-style-type: none"> greix, vitamines liposolubles, calci, magnesi. 	<ul style="list-style-type: none"> hepatopatia, obstrucció biliar, sobrecreixement bacterià, malabsorció de sals biliars, dèficit de colecistocinina.
Insuficiència pancreàtica	<ul style="list-style-type: none"> greix, proteïnes, carbohidrats, vitamines liposolubles, vitamina B₁₂. 	<ul style="list-style-type: none"> pancreatitis crònica, tumors pancreàtics, síndrome de Zollinger-Ellison (inactivació d'enzims pancreàtics).
Reducció de l'àcid gàstric i/o factor intrínsec	<ul style="list-style-type: none"> vitamina B₁₂, ferro. 	<ul style="list-style-type: none"> anèmia perniciosa, gastritis atròfica, resecció gàstrica.

*Resecció gàstrica, neuropatia autonòmica, hipertiroidisme

**Tumors sòlids, limfomes o malaltia de Whipple.

Dèficit de barreja gàstrica o buidament ràpid	<ul style="list-style-type: none"> greix, proteïnes, calci. 	<ul style="list-style-type: none"> resecció gàstrica, neuropatia autonòmica.
Malabsorció luminal		
Reducció de la digestió mucosa	<ul style="list-style-type: none"> carbohidrats, proteïnes. 	<ul style="list-style-type: none"> dèficits congènits, dèficit de disacaridases, malaltia mucosa difusa, trànsit intestinal ràpid[*].
Reducció de l'absorció mucosa	<ul style="list-style-type: none"> greix, proteïnes, carbohidrats, vitamines, minerals. 	<ul style="list-style-type: none"> dèficits congènits, malaltia celíaca, limfoma, infeccions (Giardiasi), resecció intestinal, bypass intestinal.
Increment del consum luminal de nutrients	<ul style="list-style-type: none"> Vitamina B₁₂ 	<ul style="list-style-type: none"> Sobrecreixement bacterià, infeccions per helmints.
Malabsorció postluminal		
Reducció del transport des del buidell	<ul style="list-style-type: none"> greix, proteïnes, vitamines liposolubles. 	<ul style="list-style-type: none"> Limfangièctasi primària, Limfangièctasi secundària a obstrucció^{**}.

^{*}Resecció gàstrica, neuropatia autonòmica, hipertiroidisme

^{**}Tumors sòlids, limfomes o malaltia de Whipple.

Taula 2. Manifestacions clíniques de la malabsorció

Síntomes i signes	Mecanisme fisiopatològic
Manifestacions gastrointestinals	
<ul style="list-style-type: none"> Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> activitat osmòtica de CH i d'AGCC, activitat secretora d'àcids biliars i àcids grassos, disminució de la superfície absorbentiva.
<ul style="list-style-type: none"> Flatulència i distensió 	<ul style="list-style-type: none"> Producció de gas per fermentació bacteriana
<ul style="list-style-type: none"> Dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> Producció de gas per fermentació bacteriana i augment del contingut intestinal mal absorbit
<ul style="list-style-type: none"> Ascites 	<ul style="list-style-type: none"> Malabsorció de proteïnes
Síntomes musculoesquelètics	
<ul style="list-style-type: none"> tetània, debilitat muscular, parestèsies, dolor ossi, osteomalàcia, fractures, 	<ul style="list-style-type: none"> Mala absorció de calci, vitamina D, magnesi, fosfats i proteïnes.
Síntomes cutanis i mucosos	
<ul style="list-style-type: none"> contusions, equimosi, petèquies 	<ul style="list-style-type: none"> dèficit de vitamina K i C
<ul style="list-style-type: none"> glossitis, quilitis, estomatitis 	<ul style="list-style-type: none"> dèficit de complex B, B₁₂, C, folat i ferro
<ul style="list-style-type: none"> edema 	<ul style="list-style-type: none"> mala absorció de proteïnes

CH: carbohidrats. AGCC: Àcids grassos de cadena curta.

<ul style="list-style-type: none"> • acrodermatitis • dermatitis escamosa 	<ul style="list-style-type: none"> • dèficit de Zn
<ul style="list-style-type: none"> • hiperqueratosi fol·licular 	<ul style="list-style-type: none"> • dèficit de vitamina A
<ul style="list-style-type: none"> • dermatitis hiperpigmentada 	<ul style="list-style-type: none"> • dèficit de niacina
<ul style="list-style-type: none"> • ungles fràgils 	<ul style="list-style-type: none"> • dèficits de ferro
<ul style="list-style-type: none"> • acropàquia o dits en baqueta de timbal 	<ul style="list-style-type: none"> • malabsorció greu de macro i micronutrients

Altres símptomes

<ul style="list-style-type: none"> • pèrdua de pes, hiperfàgia 	<ul style="list-style-type: none"> • malabsorció de macronutrients
<ul style="list-style-type: none"> • astènia, debilitat 	<ul style="list-style-type: none"> • malabsorció de macro i micronutrients
<ul style="list-style-type: none"> • retard de creixement 	<ul style="list-style-type: none"> • malabsorció de nutrients en nens i adolescents
<ul style="list-style-type: none"> • anèmia 	<ul style="list-style-type: none"> • dèficit de ferro, folats i vit B₁₂
<ul style="list-style-type: none"> • litiasi renal 	<ul style="list-style-type: none"> • increment de l'absorció d'oxalat al còlon
<ul style="list-style-type: none"> • amenorrea, impotència, infertilitat 	<ul style="list-style-type: none"> • multifactorial (malabsorció proteica, hipopituitarisme secundari, anèmia)
<ul style="list-style-type: none"> • ceguesa nocturna, xeroftàlmia 	<ul style="list-style-type: none"> • dèficit de vitamina A
<ul style="list-style-type: none"> • neuropatia perifèrica 	<ul style="list-style-type: none"> • dèficit de complex B

CH: carbohidrats. AGCC: Àcids grassos de cadena curta.

Objectius

Els objectius que l'estudiant ha d'assolir amb l'estudi d'aquest material són els següents:

- 1.** Conèixer els mètodes de diagnòstic les causes més freqüents de malabsorció al nostre medi.
- 2.** Aprendre les manifestacions clíniques, maneig i tractament de les malalties més freqüents que ocasionen malabsorció luminal o post-luminal de nutrients, sobretot de la malaltia celíaca.

1. Objectiu 1. Avaluació de la malabsorció

La malabsorció greu al nostre medi és molt poc freqüent. Síntomes tan inespecífics com distensió abdominal, flatulència, diarrea crònica o episòdica i dolor abdominal, sense clars símptomes d'organicitat, poden estar produïts per malabsorció de nutrients per múltiples processos patològics.

1.1. Anamnesi i exploració física

Les manifestacions clíniques associades a la malabsorció són inespecífiques, sobretot en les formes lleus, en les quals la clínica pot suggerir patologia funcional (p. ex. distensió, flatulència).

Hi ha una sèrie de preguntes que són obligatòries per a orientar el diagnòstic i cal verificar amb el pacient les dades de la història clínica o la història clínica compartida electrònica, si se'n disposa. Cal verificar si:

- 1) Hi ha antecedents de cirurgia abdominal (gastrectomia, bypass, resecció intestinal).
- 2) Hi ha antecedents de familiars amb malaltia inflamatòria (celiaquia, malaltia inflamatòria intestinal) -MII- o malalties associades (diabetis mellitus tipus I, tiroïditis autoimmune, etc).
- 3) Hi ha antecedents de viatges a països endèmics d'esprue tropical o d'altres infeccions.
- 4) Hi ha antecedents d'exposició a irradiació abdominal.
- 5) Hi ha antecedents de pancreatopatia o hepatopatia.
- 6) Es fa ingesta d'enol valorable.
- 7) Hi ha antecedents d'infeccions de repetició i particularment d'infeccions oportunistes (immunodeficiències) o de malalties inflamatòries cròniques (amiloïdosi, esclerodèrmia).
- 8) La clínica es relaciona amb la ingesta de determinats aliments o edulcorants (lactosa, fructosa, sorbitol) o fàrmacs.

Les manifestacions clíniques s'han d'interrogar de manera dirigida i s'ha de fer una valoració de la gravetat del quadre clínic en base als símptomes, a l'exploració física i a les alteració analítiques. A banda dels signes descrits a la taula 2, cal valorar la possible existència de malnutrició, deshidratació, massa abdominal, signes suggestius d'hepatopatia crònica, etc.

1.2. Mètodes de diagnòstic

Cal recordar que l'elecció d'exploracions complementàries es farà de forma dirigida i per etapes, per confirmar la sospita diagnòstica basada en la història clínica i les dades analítiques.

L'analítica general és obligatòria dins del marc de la valoració inicial del quadre malabsortiu. Ha d'incloure més o menys paràmetres en funció de la gravetat clínica i de la sospita diagnòstica. En els casos més greus, a banda de l'hemograma, les proves hepàtiques, renals, proteïnes totals, albúmina i l'estudi del metabolisme del ferro (siderèmia, ferritina, saturació de la transferrina), s'ha d'incloure el ionograma, el calci, el fòsfats i el magnesi. Si la sospita és de patologia pancreàtica, s'hi ha d'incloure l'amilasa pancreàtica i l'elastasa fecal en mostra de femta sòlida (la femta molt líquida pot donar resultats baixos, falsos positius per dilució). Si l'analítica inicial detecta anèmia o macrocitosi, cal determinar l'àcid fòlic i la vitamina B12 i avaluar l'estat de vitamines liposolubles (Vitamina D, A, E i K) o Zn quan la clínica en suggereix una deficiència (taula 2). L'analítica inicial ha d'incloure serologia de MC quan aquesta possibilitat diagnòstica és elevada (veure més endavant grups de risc) i l'anàlisi de femta per detectar paràsits quan existeix aquesta possibilitat. Caldrà determinar paràmetres d'inflamació (proteïna C reactiva i calprotectina fecal) que estaran alterades si la causa de la malabsorció es una malaltia de Crohn extensa. La malabsorció de macronutrients per malaltia de Crohn extensa de budell prim és, però, excepcional al nostre medi.

1.2.1. Tècniques endoscòpiques

Les indicarem en funció de la sospita diagnòstica.

Així, si la sospita diagnòstica és de MC, demanarem una gastroscòpia per a obtenir mostres de segona i tercera porció duodenal. En canvi, si la sospita diagnòstica és de malaltia de Crohn, la primera prova endoscòpica ha de ser sempre una ileocolonoscòpia. Observarem, en alguns casos, anormalitats difuses de la mucosa (pèrdua del patró vellositari, puntejat blanquinós –limfangiectasi–), lesions inflamatòries focals o difuses (úlceres, aftes) o lesions suggestives de patologia tumoral (limfoma, tumors neuroendocrins, etc.). En molts casos de MC o altres malabsorcions, la mucosa pot ser normal.

La càpsula endoscòpica té una utilitat limitada en l'estudi dels trastorns malabsortius i s'ha d'indicar sempre amb un objectiu concret. Per exemple, pot ser útil per a l'estudi de MC complicada (MC refractària o limfoma primàriament

intestinal). Segons les troballes de la càpsula, l'estudi del budell prim s'haurà de complementar amb una enteroscòpia assistida amb baló (generalment de doble baló) per a la presa de biòpsies.

L'endoscòpia en l'estudi dels síndromes malabsortius pot mostrar patologia inflamatòria o tumoral i permet a més l'obtenció de mostres per a estudi anatomopatològic.

1.2.2. Biòpsia intestinal

La biòpsia duodenal només l'hem de fer quan hi ha una sospita d'enteropatia (MC, malaltia de Whipple, linfangiectasi, etc.). Mostra lesions inespecífiques en molts casos i sovint no dona el diagnòstic definitiu. Ens ajuda, però, a determinar-ne la gravetat i també el diagnòstic si la lesió que observem, encara que no sigui diagnòstica, és compatible amb la sospita clínica. Aquest és el cas de la MC, que en la seva forma més greu mostra una atròfia duodenal completa. De fet, al nostre medi la MC és la causa més freqüent d'atròfia duodenal i per aquest motiu s'ha considerat l'atròfia com a lesió patognomònica d'aquesta entitat, però no és així. El diagnòstic s'haurà de confirmar amb altres mètodes: analítics (serologia, estudi genètic, estudi de subpoblacions limfocitàries, etc.) i amb la bona resposta a la dieta sense gluten (DSG).

Per a l'estudi histològic del duodè s'han de prendre de quatre a sis mostres de 2a. i 3a. porció quan la mucosa és macroscòpicament normal o quan s'hi observa una lesió difusa. En aquests cas, les mostres les prendrem a l'atzar. No és clar que les biòpsies de bulb duodenal siguin útils i probablement no és la millor localització per a obtenir un bon diagnòstic, perquè alguns canvis morfològics poden ser resultat de l'efecte lesiu de l'àcid gàstric. Si es detecten lesions focals, s'aconsella prendre mostres tant de la zona afectada, com de la macroscòpicament normal. En algunes patologies com la malaltia de Whipple, l'amiloïdosi o algunes parasitosis, la mucosa intestinal mostra un aspecte histopatològic característic i donen la clau del diagnòstic.

Les biòpsies (de quatre a sis) per a l'estudi de malabsorció es prenen habitualment de la 2a. i 3a. porció duodenal durant l'endoscòpia. Les lesions poden ser inespecífiques (atròfia, ulceració, infiltrat inflamatori, limfocitosi intraepitelial) o ser específiques d'una determinada patologia (dipòsit d'amiloide, parasitosi, malaltia de Whipple).

1.2.3. Tècniques radiològiques

Les tècniques radiològiques poden detectar múltiples lesions: estenosis, diverticles, dilatació de nanses, engruiximent de la paret intestinal, adenopaties, efecte massa, fístules, pancreatitis, tumors pancreàtics, etc.

La radiografia simple d'abdomen segueix essent útil per a detectar patologia abdominal, però el seu ús es troba restringit quasi a l'entorn de l'assistència als serveis d'urgències i té unes indicacions molt limitades. Molt ocasionalment ens pot proporcionar troballes d'utilitat diagnòstica com, per exemple, la detecció de calcificacions a l'àrea pancreàtica que pot fer sospitar insuficiència pancreàtica exocrina.

El trànsit intestinal o l'enteroclisi amb suspensió de bari s'han substituït progressivament a la majoria d'hospitals per la tomografia axial computada (TAC) o l'enteroressonància (enteroRM). Aquesta última tècnica s'ha desenvolupat extensament en l'avaluació de la MII i té l'avantatge, a diferència de la TAC, que no exposa el pacient a radiacions ionitzants. L'experiència adquirida en l'avaluació de la MII s'ha expandit a l'avaluació d'altres malalties digestives, com el limfoma intestinal, l'enteritis ràdica, la tuberculosi intestinal, etc. De tota manera, la normalitat estructural del budell prim per tècniques radiològiques o endoscòpiques no ens ha de fer desistir de practicar una biòpsia duodenal o una càpsula endoscòpica si la sospita és d'enteropatia, ja que les lesions superficials i, per descomptat, les lesions microscòpiques que poden ser causa de malabsorció no es detecten amb aquestes tècniques.

L'ecografia abdominal s'està revaloritzant en els últims anys i és una tècnica que en molts països és realitzada pels digestòlegs, tant gastroenteròlegs com hepatòlegs. Permet l'observació de totes les estructures de la cavitat abdominal i, per tant, pot identificar lesions al budell, al pàncrees, al fetge i a les estructures de veïnatge. L'administració de contrast per via oral i/o endovenós millora la qualitat i la definició de la imatge. Les lesions que es poden detectar són les mateixes que amb la TAC i la enteroRMN. La major part d'estudis que comparen aquestes tècniques demostren que l'ecografia té menys sensibilitat per a detectar lesions. Però el cert és que l'ecografia, com que és una tècnica a temps real, a diferència de la TAC i la enteroRM, és molt més observador dependent (no permet revisió d'imatges) i per això pot ser menys sensible. Per contra, té l'avantatge de la simplicitat i la proximitat. És molt probable que en un futur proper l'ecografia es realitzi a les consultes externes de digestologia o a la sala d'hospitalització dels serveis de digestiu d'hospitals del nostre entorn. Per a la valoració del pàncrees i la via biliar, s'utilitzen la colangioresonància i la ultrasonografia endoscòpica (USE). Aquesta última és la més sensible si sospitem una pancreatitis crònica. De totes maneres, és excepcional una pancreatitis crònica prou avançada per donar malabsorció amb un TC normal. Si es sospita que la causa de la malabsorció és un tumor neuroendocrí (gastrinoma, tumor carcinoide, etc.), s'han d'utilitzar tècniques funcionals basades en radioisòtops dirigits contra els receptors de la somatostatina com la gammagrafia

Contingut complementari

Les tècniques radiològiques permeten identificar alteracions focals o difuses que ens poden orientar en el diagnòstic o que permeten explicar per què es produeix el quadre malabsortiu. Com en la resta d'exploracions, les proves radiològiques s'han d'indicar d'una manera dirigida basada en la sospita diagnòstica (imatges del cas clínic 4).

amb octreòtid marcat amb Indi¹¹¹. Aquesta és la tècnica d'elecció inicial. Els tumors neuroendocrins, no obstant, són difícils de detectar amb les tècniques prèviament descrites a causa de la seva mida petita i ubiqüitat. Tanmateix, s'estan produint millores tecnològiques importants, tant des d'un punt de vista diagnòstic com terapèutic, amb l'ús de tècniques híbrides PET/TAC o PET/RM amb radioisòtops basats en l'administració de Ga⁶⁸.

Les tècniques radiològiques d'elecció per a la detecció d'alteracions estructurals de les patologies malabsortives són la TAC, la RM i l'ecografia. L'elecció dependrà de la disponibilitat i experiència de cada centre. La TAC es desaconsella si es preveu la necessitat de controls radiològics periòdics, perquè sotmet al pacient a radiació ionitzant que és acumulativa.

1.2.4. Altres proves diagnòstiques

Hi ha proves funcionals per a l'avaluació de la malabsorció selectiva de substrats com alguns hidrats de carboni (lactosa, fructosa, sorbitol) o de sals biliars (taula 3). En les formes primàries de malabsorció d'aquests substrats no es detecta lesió estructural del budell. L'avaluació de l'absorció de fructosa i sorbitol es recomana fer-la administrant conjuntament els dos sucres, ja que competeixen pels mateixos mecanismes d'absorció i, per tant, l'administració simultània reproduceix més fidelment el que passa en un entorn real. Per a l'avaluació de la funció pancreàtica exocrina, una alternativa a la prova de l'elastasa fecal és la prova de l'alè amb triglicèrids marcats amb C₁₃ i la quantificació del greix a la femta.

Taula 3. Proves funcionals no invasives per valoració de malabsorció a diferents substrats

Substrat	Manifestacions clíniques freqüents	Tècnica diagnòstica	Valoració
Sals biliars	Diarrea crònica aquosa	Prova de SeHCAT	<ul style="list-style-type: none"> • greu <10%, • dubtós 10-15% del SeHCAT administrat v.o.
Lactosa	<ul style="list-style-type: none"> • distensió, • flatulència, • diarrea ocasional. 	Prova de l'alè d'H ₂ amb 50 g de lactosa	<ul style="list-style-type: none"> • malabsorció (>20 ppm d'H₂ en l'aire exhalat), • intolerància (síntomes durant la prova)*.

SeHCAT= ⁷⁵Se-homotaurocolat (Medicina Nuclear).

*La intolerància al sucre administrat es determina valorant la coincidència entre l'aparició de símptomes durant la prova i la detecció d'un pic d'H₂ > 20 ppm.

		Administració oral de 4-galactosil-xilosa (Galxilosa) Lactest®	Mesura només la malabsorció amb la determinació de l'activitat lactasa. Hipolactàsia <37 mg d'excreció de xilosa per orina.
Fructosa-sorbitol	<ul style="list-style-type: none"> • distensió, • flatulència, • diarrea ocasional. 	Prova de l'alè d'H ₂ amb 25 g de fructosa + 5 g de sorbitol	<ul style="list-style-type: none"> • malabsorció (>20 ppm d'H₂ en l'aire exhalat), • intolerància (síntomes durant la prova)*.

SeHCAT= ⁷⁵Se-homotaurocolat (Medicina Nuclear).

*La intolerància al sucre administrat es determina valorant la coincidència entre l'aparició de símptomes durant la prova i la detecció d'un pic d'H₂ > 20 ppm.

2. Objectiu 2. Malabsorció luminal de nutrients: malaltia celíaca

La MC és un trastorn immunològic sistèmic produït per la ingesta de gluten i proteïnes relacionades, que afecta a individus genèticament predisposats.

La MC és molt freqüent. Estudis epidemiològics, que utilitzaven el cribratge serològic amb confirmació histològica de casos positius, van detectar que a Catalunya hi ha un pacient celíac amb atròfia duodenal per cada dos-cents habitants. En diferents països del món les xifres oscil·len entre 1:100 i 1:600. Malgrat la prevalença elevada i l'existència de proves no invasives de cribratge, la MC es segueix diagnosticant poc, per raons diverses: la clínica és inespecífica i sovint molt subtil (malaltia paucisintomàtica o silenciosa). A més, tot i que es pot activar a qualsevol edat, **la MC de l'edat adulta, en comparació amb la pediàtrica, es manifesta d'una manera més atenuada**, tant des d'un punt de vista clínic, com serològic i histopatològic. La forma de detecció inicial es fa mitjançant proves serològiques, que són molt poc sensibles, especialment amb pacients sense atròfia.

La forma clínicament més greu, amb diarrea greu i malnutrició (malaltia celíaca clàssica), és actualment molt poc freqüent i s'observa quasi exclusivament en l'edat pediàtrica. És per tot això que s'ha debatut si cal fer cribratge poblacional serològic per a la detecció. En aquest moment, però, aquesta política de detecció no està acceptada, perquè l'evolució natural de la MC detectada per cribratge poblacional és poc coneguda. En canvi, sí que s'encoratja a fer cerca activa de casos (*case-finding*) en pacients amb clínica de l'espectre celíac o que pertanyen a grups de risc, mantenint un alt índex de sospita (taula 4).

2.1. Diagnòstic de la malaltia celíaca de l'adult

El diagnòstic de MC s'estableix en base a la combinació de criteris clínics (taula 4), serològics (taula 5) i anatomopatològics (taula 6). L'estudi de predisposició genètica d'HLA-DQ2, -DQ8 proporciona informació complementària que serà necessària en casos dubtosos.

S'han proposat diversos criteris diagnòstics de la MC que combinen tots aquests factors. Uns dels més acceptats són els proposats per Catassi i Fasano i coneguts com la regla 4 de 5 o 3 de 4 en absència de l'estudi genètic (taula

5). Cal tenir en compte que la intensitat de les manifestacions clíniques no es relaciona amb el grau de lesió mucosa. Pacients amb enteropatia lleu poden tenir tanta clínica com els pacients amb atròfia.

Taula 4. Manifestacions clíniques de la malaltia celíaca

Síntomes i signes ¹		
Síntomes i signes digestius ¹	<ul style="list-style-type: none"> diarrea crònica o intermitent, síntomes de síndrome d'intestí irritable, dispèpsia (inclou nàusees i vòmits). 	<ul style="list-style-type: none"> dolor abdominal còlic i/o distensió crònica o recidivant, elevació d'enzims hepàtics persistent i inexplicable.
Malabsorció de micronutrients	<ul style="list-style-type: none"> anèmia ferropènica o altres dèficits (vitamina B₁₂ i fòlic). 	<ul style="list-style-type: none"> osteopènia / osteoporosi, fractures patològiques.
Síntomes específics en infants / adolescents	<ul style="list-style-type: none"> retard de creixement, retard puberal, menarquia retardada, distensió i flatulència. 	<ul style="list-style-type: none"> restrenyiment, aftes orals recurrents, hipoplàsia de l'esmail dental, irritabilitat, anorèxia.
Altes símptomes i signes	<ul style="list-style-type: none"> fatiga perllongada, pèrdua de pes. 	<ul style="list-style-type: none"> infertilitat, avortaments recurrents.
Grups de risc		
Familiars de 1r. grau	<ul style="list-style-type: none"> Familiars de primer grau de pacients diagnosticats de MC. 	
Malalties autoimmunitàries i altres immunopaties	<ul style="list-style-type: none"> diabetis mellitus de tipus I, tiroïditis autoimmune, hepatitis autoimmune, dermatitis herpetiforme², dèficit selectiu d'IgA. 	<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. 	<ul style="list-style-type: none"> síndrome de Williams.

¹ 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.

² 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.

Taula 5. 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 de l'espectre de la MC (taula 4),
- 2) anticossos de classe IgA específics de MC positius (taula 6),
- 3) positivitat HLA-DQ2 i/o DQ8¹,
- 4) enteropatia compatible amb MC a la biòpsia intestinal²,
- 5) resposta a la DSG³.

Nota: una història familiar de MC augmenta l'evidència del diagnòstic. ¹ La positivitat per a l'HLA-DQ2 inclou persones amb la meitat de l'heterodímer (HLA-DQB1*02 positiu). ² 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 + TCRγδ+. ³ 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 C. Catassi i A. Fasano (2010). «Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms». *Am J Med*;123(8):691-3.

2.1.1. Proves serològiques

Els autoanticossos utilitzats en el diagnòstic de la MC (taula 6) són molt sensibles i específics per a diagnosticar la MC amb atròfia (>90%) però presenten una baixa sensibilitat per al diagnòstic de la MC histològicament lleu (10-30%), que és una forma freqüent en l'edat adulta.

Taula 6. Autoanticossos específics de la malaltia celíaca

Anticossos antitransglutaminasa tissular (Ac antiTGt)	<ul style="list-style-type: none"> • marcadors serològics d'elecció per a cribratge, • classe IgA o IgG si hi ha dèficit d'IgA (el 2,5% de pacients celíacs tenen dèficit d'IgA). Tècnica ELISA.
Anticossos antiendomisi	<ul style="list-style-type: none"> • marcadors més específics (marcador confirmatori), • tècnica immunofluorescència.
Anticossos antipèptids de la gliadina deamidada (Ac PGD)	<ul style="list-style-type: none"> • sensibilitat i especificitat similar als Ac antiTGt, • menys evidència que amb els Ac antiTGt, • classe IgA o IgG si hi ha dèficit d'IgA. Tècnica ELISA.

IgA: immunoglobulina A; IgG: immunoglobulina G; ATGT: anticossos antitransglutaminasa tissular; AEM: anticossos antiendomisi; AGD: anticossos antigliadina deamidada.

Existeixen proves ràpides per a la detecció Ac antiTGt i Ac PGD. Aquests últims tenen una major sensibilitat i poden ser usats en la cerca activa de casos, sobretot en l'atenció primària.

2.1.2. Estudi anatomopatològic

L'estudi histològic és essencial en l'estratègia diagnòstica de la MC i permet establir la gravetat de la lesió. En l'edat pediàtrica, en determinades circumstàncies molt restringides s'accepta el diagnòstic de MC sense una biòpsia duodenal.

A l'edat adulta no s'accepta el diagnòstic de MC sense una confirmació histològica.

La classificació de Marsh estableix l'espectre histològic de la MC i és la que ha tingut més difusió. Té l'inconvenient d'incloure massa categories d'atròfia, la qual cosa dificulta la reproductibilitat interobservadora i, per tant, cada cop s'utilitzen més les classificacions de Corazza o d'Ensari, que proposen només tres graus de lesió (Taula 7).

Taula 7. Classificació histològica de l'enteropatia sensible al gluten

Criteri histològic			Classificació Marsh	Classificació Corazza	Classificació Ensari
Limfòcits intraepitelials*	Hiperplàsia de criptes	Atròfia de vellositats			
Sí	No	No	Marsh 1	Grau A	Tipus 1
Sí	Sí	No	Marsh 2		
Sí	Sí	Parcial	Marsh 3a	Grau B1	Tipus 2
Sí	Sí	Subtotal	Marsh 3b		
Sí	Sí	Total	Marsh 3c	Grau B2	Tipus 3

* ≥ 25 limfòcits intraepitelials per 100 enteròcits (l'ús d'immunohistoquímica (CD3) facilita el recompte).

En pacients amb estudi serològic negatiu, la determinació de l'HLA DQ2/DQ8 i la resposta clínica i histològica a la DSG són essencials per arribar al diagnòstic de MC, ja que les lesions histopatològiques de l'enteropatia sensible al gluten no són específiques d'aquesta entitat.

Cas clínic 1

Dona de 24 anys amb anèmia ferropènica i regles normals amb clínica de malestar epigàstric i diarrea episòdica sense productes patològics en els últims dotze mesos. Dades analítiques: Hb 11.5 g/dl; Ferritina 5 ng/mL; saturació de la transferrina 8%; ALT 55 U/L; AST 37 U/L. Calprotectina fecal i sang oculta a la femta negativa. Marcadors de virus B i C negatius; ANA + 1/80, resta d'autoanticossos negatius. El seu metge de família participava en un estudi de cerca activa de casos de MC mitjançant la realització d'una prova de punt de contacte IgA/IgG antigliadina deamidada (DGP). La pacient tenia criteris clínics de l'espectre celíac (clínica digestiva crònica, anèmia i hipertransaminasèmia sense causa) i se li practicà la prova en el punt d'atenció que resultà ser positiva al cap de deu minuts. Es van demanar uns Ac anti-TGt confirmatoris que van ser positius (35 U/mL) i s'indicà una biòpsia duodenal que mostrà atròfia completa de vellositats.

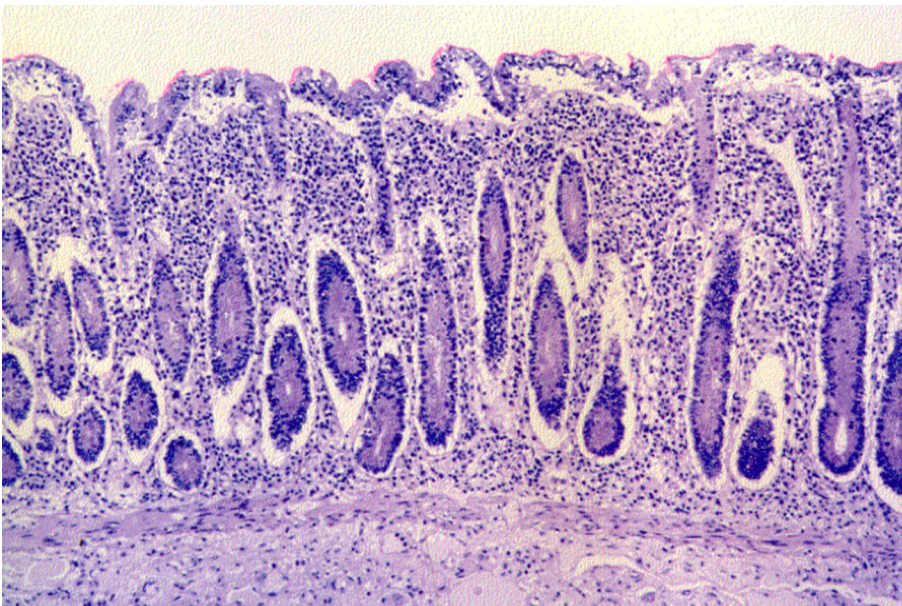
Figura 1. Prova de punt de contacte IgA/IgG anti-DGP



Figura 2. Prova de punt de contacte IgA/IgG anti-DGP



Figura 3. Atròfia completa de vellositats Marsh 3c; Ensari Tipus 3



Imatge cedida pel Dr. A. Salas. Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Diagnòstic final

Malaltia celíaca. Compleix tres dels quatre criteris de Catassi i Fasano. No cal l'estudi genètic, ni la valoració de la resposta a la DSG per a establir el diagnòstic.

2.1.3. Estudi de predisposició genètica

La MC està genèticament condicionada per la configuració del sistema HLA. 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) necessaris perquè el gluten sigui presentat al sistema immunitari. Sense aquests gens i aquestes proteïnes, la MC no es pot activar.

Taula 8.

Interpretació del resultat de l'estudi de predisposició genètica HLA-DQ2 i/o DQ8

Estudi de predisposició genètica NEGATIU (tots els al·lells negatius)

- El diagnòstic de MC és altament improbable (valor predictiu negatiu > 99%).

Estudi de predisposició genètica POSITIU

- No és diagnòstic de MC però la fa possible.
- Poc específic. El 25-30% de la població general no celíaca és DQ2 + i el 30-40% DQ8+.
- Ajuda a indicar una biòpsia duodenal en pacients seronegatius amb clínica de l'espectre celíac o que pertanyen a grups de risc perquè delimita la població susceptible.
- Dona suport al diagnòstic de MC davant d'una biòpsia duodenal patològica (Marsh I a Marsh III) quan les proves serològiques són negatives.

Què s'entén per estudi de predisposició genètica positiu?

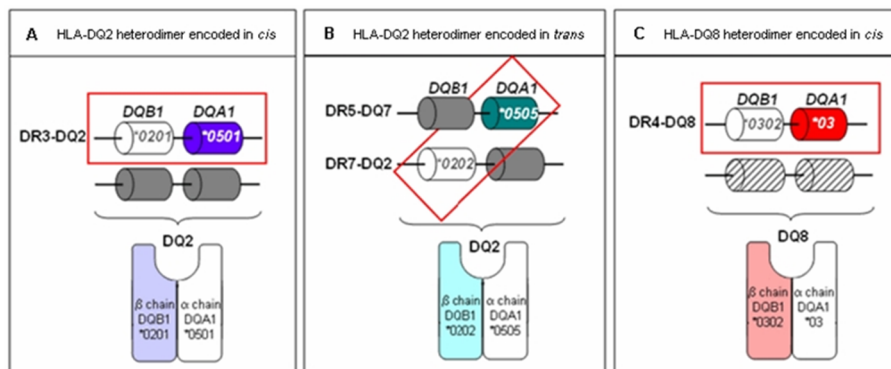
La positivitat dels gens HLA-DQ2.5, HLA-DQ8 i/o HLA-DQ2.2 («mig» HLA-DQ2). Més del 90% dels celíacs són HLA-DQ2.5 +, ja que aquest gen confereix el màxim risc. La resta de pacients celíacs són HLA-DQ8 + o HLA-DQ2.2 + (combinació d'al·lells: DQB1*0202 amb DQA1*0201) o tenen un sol al·lel del DQ2.5 (<5%). Si cada un dels progenitors transmet els dos al·lells del DQ2.5 en cis, el risc de MC és màxim (són homozigots i és el que s'anomena «doble dosi»). A efectes pràctics, aquesta gradació del risc no es té en compte, de moment. Perquè l'estudi genètic sigui positiu, cal que les combinacions al·lèliques que es detallen a cada casella de la taula 9 siguin positives (no n'hi ha prou amb un sol al·lel positiu). La major part de laboratoris proporcionen aquesta informació detallada, però no sempre hi donen una interpretació clara.

Taula 9. Estudi de predisposició genètica. Combinacions al·lèliques

HLA-DQ2.5 + Màxim risc genètic	Transmissió HLA-DQ2.5 en CIS (2 al·lells d'un sol progenitor)	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQA1*0501 + i • HLA-DQB1*0201 +
---	--	--

	<p>Transmissió HLA-DQ2.5 en TRANS(HLA-DQ2.2 /HLA-DQ7.5) (1 al·lel de cada progenitor)</p> <ul style="list-style-type: none"> • HLA- DQA1*0201 i DQB1*0202 + amb • HLA-DQA1*0505 i DQB1*0301 +
<p>HLA-DQ8 + (transmissió sempre en cis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HLA- DQA1*0301 +, • HLA-DQB1*0302 +
<p>HLA-DQ2.2 +</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQA1*0201-B1*0202 +

Figura 4.



En la figura es mostra la formació dels heterodímers (proteïnes presentadores del gluten) DQ2 i DQ8:

- 1) transmissió des del cromosoma d'un sol progenitor (transmissió en cis),
- 2) 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
- 3) transmissió del DQ8, sempre des del cromosoma d'un sol progenitor (transmissió en cis). La proteïnes del DQ8 estàn codificades per HLA-DQA1*03 i per HLA-DQB1*0302.

2.1.4. Altres mètodes de diagnòstic complementaris i útils en casos dubtosos

La determinació del limfograma intraepitelial de limfòcits T TCR $\gamma\delta+$ per citometria de flux i dels dipòsits subepiteliais d'IgA antiTGt a la mucosa duodenal facilita el diagnòstic de MC en casos dubtosos. S'aconsella tant per l'ESPGHAN com pels criteris de Catassi i Fasano.

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

La sub població de limfòcits T TCR $\gamma\delta+$ està incrementada a la MC independentment de la retirada del gluten de la dieta i estan presents en pacients amb enteropatia lleu. És, per tant, una tècnica molt útil encara que el pacient ja hagi iniciat la DSG.

Bibliografia

Taylor AK, Lebwohl B, Snyder CL, Green PHR (3 de juliol de 2018). «Celiac Disease». [article en línia]. *GeneReviews*®. [Data de consulta: 17 de setembre de 2015].
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>>

El patró citomètric celíac complet (LIE TCR $\gamma\delta+$ $>8,5\%$, amb 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 de més del 90%.

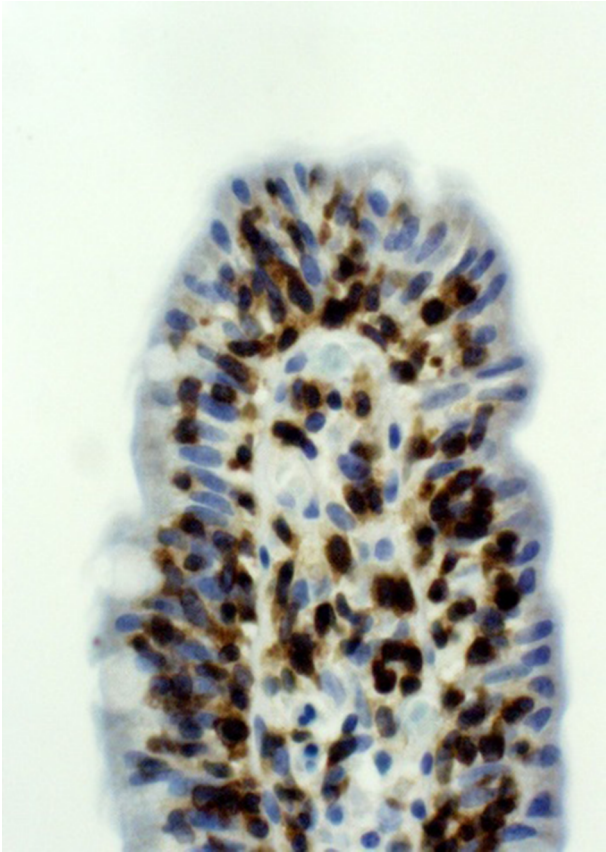
Dipòsits subepitelials d'IgA antitransglutaminasa tissular (ATGT) (IF)

A la MC es poden detectar ATGT IgA en la mucosa intestinal. A diferència del limfograma celíac, aquests anticossos es detecten generalment en la MC no tractada, i milloren discretament el rendiment diagnòstic.

Cas clínic 2

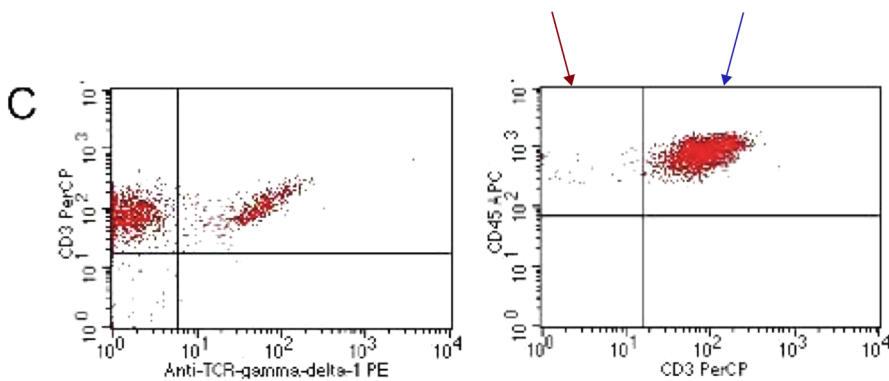
Dona de quaranta-vuit anys diagnosticada tres anys abans de tiroïditis autoimmune presentava des de feia mesos dolor abdominal i distensió. No tenia un canvi clar en el ritme deposicional, però feia deposicions més toves. La mare va ser diagnosticada de càncer de còlon als cinquanta-un anys i se li practicà una colonoscòpia que mostrà dos pòlips de 1 i 0.5 cm al còlon esquerre. (AP: adenomes tubulars amb displàsia de baix grau). La ileoscòpia va ser normal. Es practicà una analítica general amb hormones tiroïdals que van ser normals i una serologia de MC que va ser negativa. A causa de la clínica persistent i l'antecedent de la tiroïditis (grup de risc genèticament determinat) es practicà un estudi genètic de MC que mostrà positivitat de HLA DQ2.5 (informe del laboratori: positivitat pels al·lels HLA-DQA1*0501 + HLA-DQB1*0201). S'indicà la realització d'una biòpsia duodenal, i com que es preveia que el diagnòstic de MC no seria fàcil (pacient adulta amb serologia negativa) es van practicar biòpsies per a l'estudi per subpoblacions limfocitàries TCR $\gamma\delta$ i CD3-. Resultat de la biòpsia duodenal: 65 limfòcits per 100 cèl·lules epitelials (Marsh 1; Tipus 1 classificació d'Ensari). Tinció d'immunohistoquímica per a CD3.

Figura 5. Vellositat conservada amb infiltració per limfòcits . Tinció immunohistoquímica CD3



Imatge anatomopatològica cedida pel Dr. Antonio Salas. Servei d'Anatomia Patològica.

Figura 6. Patró citomètric normal : - TCR $\gamma\delta$ + < 8,5%, - CD3- > 10%. Patró celíac complet: - TCR $\gamma\delta$ + : 16% (fletxa blava), - CD3- : 5% (fletxa vermella)



Imatge de citometria cedida per la Dra. Anna Carrasco. Laboratori d'investigació. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Amb la sospita de MC (ja que complia tres dels cinc criteris de Catasi i Fasano: clínica de l'espectre celíac, estudi de predisposició genètica positiu i lesió intestinal compatible amb presència de limfograma celíac), es va recomanar una DSG que va produir una millora clara durant el primer mes de l'inici de la DSG. El control histològic al cap d'un any de l'inici de la DSG va mostrar 22 limfòcits per 100 cèl.lules epitelials (Marsh 0) i persistència de patró celíac complet a l'estudi del limfograma intraepitelial.

Diagnòstic final

Malaltia celíaca. Amb la bona resposta (clínica i histològica) a la DSG compleix quatre dels cinc criteris de Catassi i Fasano. L'estudi genètic DQ2.5 +, a més de ser un criteri que dona suport al diagnòstic de MC, ha ajudat a decidir la realització de biòpsia duodenal. L'estudi de subpoblacions limfocitàries amb un patró celíac complet és molt important en pacients seronegatius. En un futur, és possible que amb un patró citomètric celíac no sigui necessari esperar la resposta a la DSG per a tenir la certesa diagnòstica al moment basal. De moment, els criteris actuals obliguen a comprovar-ne la resposta, tant clínica com histològica, en els pacients seronegatius.

2.2. Tractament de la malaltia celíaca

L'únic tractament per a la MC és la DSG estricta durant tota la vida, el que implica eliminar de la dieta tots els aliments que contenen blat, ordi i sègol.

Hem de recomanar DSG als pacients amb atròfia duodenal independentment de la intensitat dels símptomes.

És a dir, la DSG s'ha de recomanar al pacients amb atròfia, encara que els símptomes siguin lleus o no tinguin símptomes (pacients detectats en el context de cribratge per pertinença al grup de risc). En canvi, cal acordar amb el pacient amb enteritis limfocítica i clínica digestiva exclusiva la necessitat de fer o no una DSG. S'ha de valorar si la DSG millora la qualitat de vida, perquè no hi ha evidències que en aquesta situació d'enteropatia lleu es produeixin complicacions greus de la MC a llarg termini. La pèrdua de massa òssia, en canvi, és una indicació de fer DSG, independentment del grau de lesió histològica.

Per una DSG no és feina 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 compliment correcte de la DSG (per exemple, la dificultat de canvi d'hàbits alimentaris, la contaminació ambiental quan es menja fora de casa, els factors socioeconòmics –la DSG és quatre vegades més cara–, etc.). Eliminar el gluten de la dieta implica no només no menjar gluten, sinó, a més, eliminar les fons de contaminació ambiental dels aliments per traces creuades. S'ha de tenir en compte, per posar uns exemples, l'ús d'utensilis de cuina propis com paelles, cullerots de fusta, la torradora del pa o l'obrador. És poc probable que una dieta amb menys de 10 mg de gluten per dia produeixi alteracions a la majoria de pacients, però alguns mostren una gran sensibilitat a petites quantitats. Els aliments etiquetats «sense gluten» han de tenir ≤ 20 ppm de gluten i es consideren en general segurs. La civada pura es pot ingerir amb seguretat si se'n pren poca quantitat, però sovint la civada comercial no és pura i és molt probable que estigui contaminada per gluten. Per seguir correctament una DSG cal consumir preferentment aliments naturals, com per exemple carn, ous, llet

**Ministeri de Sanitat
i Consum (2018).**
*Diagnóstico precoz de la
enfermedad celíaca.*

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/DiagnosticoCeliaca.htm>

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 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 (les malalties autoimmunitàries són probablement malalties associades i no relacionades amb la ingesta de gluten), algunes dades reforcen la importància del compliment de la dieta (vegeu-ho més avall). Idealment, tots els pacients haurien de fer almenys una entrevista d'orientació inicial amb un/a dietista i disposar d'aquest suport en cas de dubte. És particularment important quan la resposta a la DSG no és bona. La necessitat d'aquest suport es recull a l'última versió del protocol per al diagnòstic precoç de la malaltia celíaca del Ministeri de Sanitat, Assumptes Socials i Igualtat del govern espanyol, però és pràcticament inexistent a la major part de centres sanitaris de Catalunya i d'Espanya.

Aquesta manca de suport públic l'han substituït, almenys parcialment, les associacions de pacients. A la web de la Societat Catalana de Digestologia es proporciona informació bàsica per a pacients celíacs amb un llistat d'aliments permesos i no permesos disponible en català i espanyol.

Aquest document pot ser una eina útil d'informació ràpida inicial per a entregar en el moment del diagnòstic. En aquests document hi ha també un llistat de webs d'interès i entre elles, la de l'Associació de Celíacs de Catalunya, que conté molta informació.

Els pacients ens formulen moltes preguntes que hem de saber respondre. Per exemple:

- **Podré tornar a menjar gluten algun dia?** Si el diagnòstic de MC és inequívoc, la resposta és que de moment no. A curt termini no es preveu que hi hagi fàrmacs o vacunes que substituïxin la DSG. És difícil competir en eficàcia i seguretat amb la DSG.
- **Si no segueixo una DSG estricta tinc més risc de tenir un càncer?** Els estudis són controvertits, però sembla que hi pot haver un augment del risc d'adenocarcinoma de budell prim, d'esòfag, de melanoma i sobre tot de limfoma. El risc de limfoma, però, s'ha de contextualitzar. En un any, tres de cada deu mil persones sanes de la població presentaran un limfoma. El risc de les persones que s'adhereixen a la DSG es manté més o menys a nivells de la població general, mentre que el tindran deu de cada deu mil pacients amb MC. A més, aquest tumor tendeix a aparèixer en pacients d'edat avançada. Aquest risc es pot explicar amb els dos conceptes següents:
 - **el risc relatiu:** els pacients amb MC tenen un risc relatiu d'entre dues i tres vegades més alt que el de la població general ($7/3 = 2,3$);
 - **el risc absolut:** un 99,97% de les persones sanes de la població no tindrà un limfoma el pròxim any i un 99,90% dels pacients amb MC que no fa dieta no tindrà un limfoma en el mateix període.

Societat Catalana de Digestologia

En català:

http://www.scdigestologia.org/docs/patologies/cat/malaltia_celiaca_cat.pdf

En espanyol:

http://www.scdigestologia.org/docs/patologies/es/malaltia_celiaca_es.pdf

- També és útil posar-ho en context (una de cada deu mil persones morirà d'un accident de trànsit en el proper any).
- **Si no segueixo una DSG estricta tinc risc de morir més jove? És controvertit, però s'ha demostrat només un increment de la mortalitat en pacients amb símptomes evidents de malabsorció greu que no segueixen correctament una DSG.**
- **Quina és la complicació més important que puc tenir si no faig bé la dieta? Són les relacionades amb la pèrdua de la massa òssia (fractures en la forma més greu). El compliment de la dieta té un efecte beneficiós en la densitat mineral òssia (DMO).**

2.3. Diagnòstic diferencial

Es planteja tant en el moment del diagnòstic com durant el seguiment (taula 10). Si persisteixen els símptomes o reapareixen durant el seguiment, cal valorar si aquests són per la mateixa MC mal controlada, per comorbiditat o bé per totes dues.

Taula 10. Diagnòstic diferencial de la malaltia celíaca segons les troballes de la biòpsia duodenal

Biòpsia duodenal normal	<ul style="list-style-type: none"> • insuficiència pancreàtica, • intolerància a disacàrids, • sobrecreixement bacterià, • patologia funcional i • sensibilitat al gluten no celíaca. 	<ul style="list-style-type: none"> • colitis microscòpica, • malabsorció d'àcids biliars, • anèmia ferropènica per pèrdues, • malaltia de Crohn
Enteritis limfocítica	<ul style="list-style-type: none"> • infecció per <i>Helicobacter pylori</i>, • lesió per fàrmacs (p. ex. AINE), • parasitosi per <i>Giardia Lamblia</i>, • hipersensibilitat alimentària, • deficiència d'IgA, • immunodeficiència comuna variable, • malaltia de Crohn, • enteropatia associada a la SIDA, • sobrecreixement bacterià. 	<ul style="list-style-type: none"> • hipogammaglobulinèmia o agammaglobulinèmia, • amiloidosi, • limfangiectasi intestinal, • enteritis per radiació, • hipertiroïdisme, • gastroenteritis infecciosa, • malaltia de Whipple, • enteritis eosinofílica.
Atròfia de vellositats	<ul style="list-style-type: none"> • esprue tropical, • enteropatia autoimmunitària, • limfoma intestinal, • intolerància alimentària (p. ex. intolerància o al·lèrgia a les proteïnes de la llet de vaca), • sobrecreixement bacterià. 	<ul style="list-style-type: none"> • parasitosi per <i>Giardia Lamblia</i>, • enteropatia per fàrmacs (olmesartan), • isquèmia mesentèrica crònica.

Estudis recents, incloent-hi assaigs clínics controlats amb placebo, han posat de manifest l'existència d'una entitat coneguda amb el nom de sensibilitat al gluten no celíaca (SGNC). Es caracteritza per símptomes digestius que es desencadenen per la ingesta de gluten sense lesió histològica en el duodè, ni predisposició genètica celíaca. Existeixen problemes importants en la definició d'aquests pacients perquè molts autors accepten sota aquesta definició pacients amb genètica de malaltia celíaca positiva (un 40% d'aquests pacients són HLA-DQ2+) i infiltració limfocitària del duodè. Per tant, la superposició de pacients amb SGNC i pacients amb MC de tipus Marsh 1 és evident i el diagnòs-

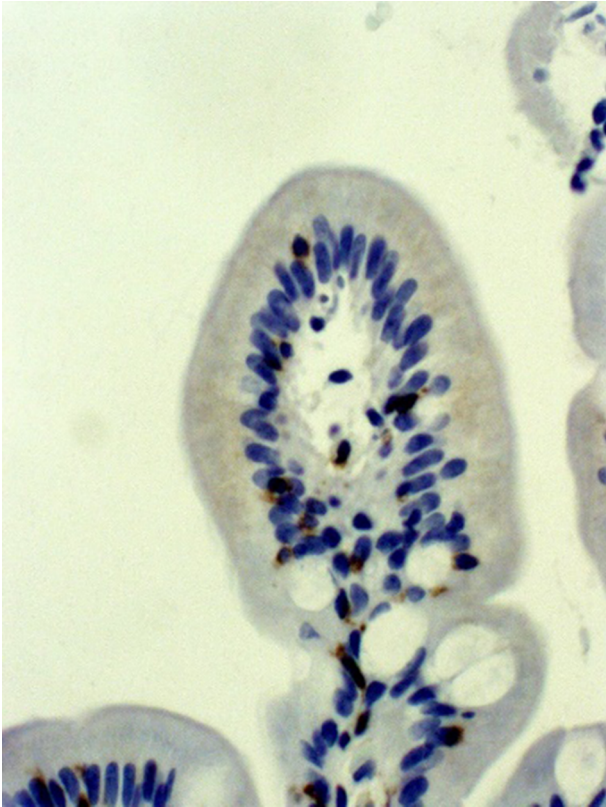
tic diferencial molt difícil. És possible que, en el futur, mètodes de diagnòstic complementaris, com els anteriorment esmentats, ajudin en el diagnòstic diferencial.

Cas clínic 3

Dona de cinquanta-cinc anys diagnosticada als trenta-cinc de MC (atròfia total de vellositats) a partir del diagnòstic de MC de la filla. Tenia dispèpsia i astènia des de feia anys i la resposta clínica i serològica a la DSG va ser molt bona. Havia fet controls clínics i serològics cada dos anys, que s'havien mantingut normals i densitometries òssies cada tres o quatre anys que mostraven una DMO normal. Va acudir al control habitual referint clínica de diarrea crònica aquosa sense productes patològics des de feia tres mesos. La prova de sang oculta a la femta del cribratge poblacional de càncer de còlon havia estat negativa un mes després de l'inici de la diarrea. Referia que havia canviat de feina i que menjava fora de casa i es va sospitar la possibilitat de transgressions involuntàries. Es van fer determinacions de pèptids immunogènics del gluten a la femta en tres mostres de tres dies diferents que van resultar negatives. La pacient havia buscat informació a internet i estava preocupada per la possibilitat de MC refractària. Es va realitzar una biòpsia duodenal amb estudi de subpoblacions limfocitàries amb normalitat de la mucosa. L'estudi de subpoblacions limfocitàries va mostrar un patró celíac complet i absència de limfòcits aberrants.

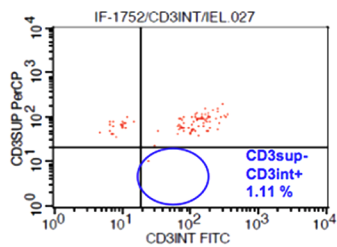
La valoració de subpoblacions limfocitàries relacionades amb la MC refractària de tipus II va ser normal (CD3sup-/CD3int+). El tant per cent de cèl·lules aberrants va ser de 1.1% (valor normal < 20%). L'expressió d'antígens de superfície CD7 and CD45 va ser normal. L'estudi de paràsits va ser negatiu i en base a l'edat, el sexe i les característiques de la diarrea es va sospitar una colitis microscòpica que es va confirmar (comorbiditat). L'estudi AP va mostrar un increment dels limfòcits intraepiteliais del còlon (30 x 100) amb lesió de l'epiteli i una banda col·làgena de >15 µm.

Figura 7. Mucosa duodenal normal: Marsh 0.



Imatge anatomopatològica cedida pel Dr. Antonio Salas. Servei d'Anatomia Patològica.

Figura 8. Mucosa duodenal normal: Marsh 0

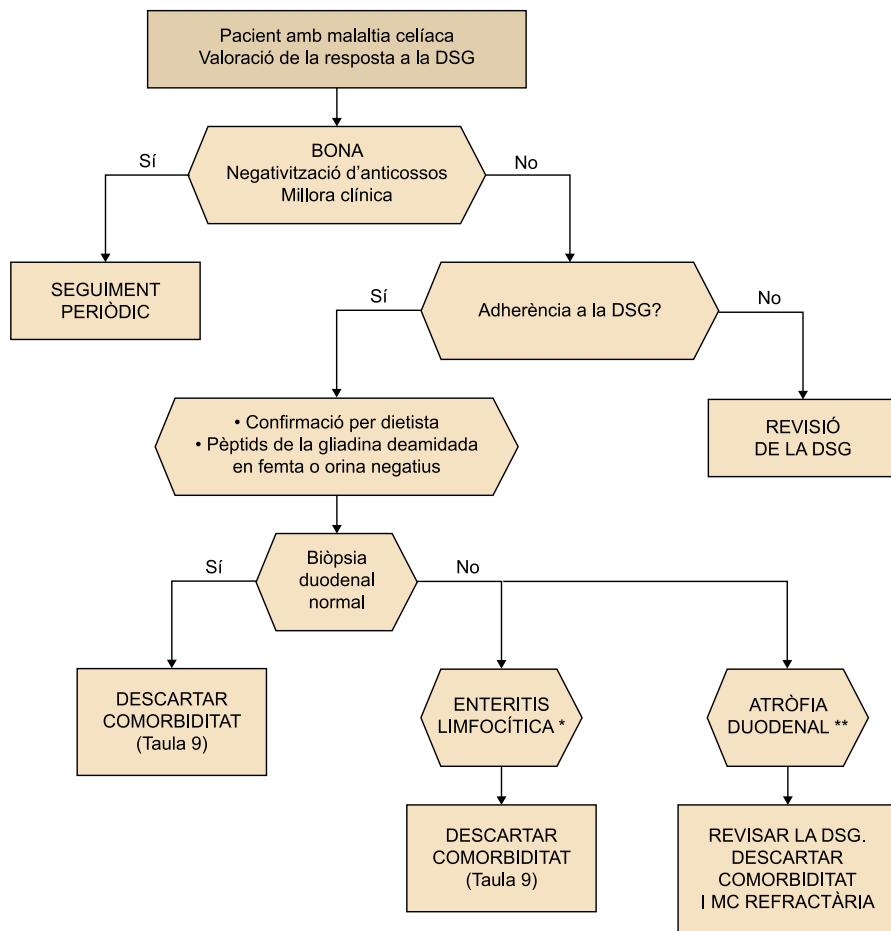


Imatge de citometria cedida per la Dra. Anna Carrasco. Laboratori d'investigació. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Diagnòstic final

Colitis col·làgena en pacient diagnosticada prèviament de MC. L'estudi de subpoblacions limfocitàries no hauria estat necessari amb una biòpsia duodenal normal, ja que per al diagnòstic de MC refractària és obligatori que hi hagi atròfia duodenal. El patró celíac de les subpoblacions limfocitàries persisteix malgrat la DSG i la bona resposta histològica.

Figura 9. Algorisme 1: Seguiment de la resposta a la DSG



* L'enteritis limfocítica pot ser deguda tan a lesió persistent residual per MC, com deguda a comorbiditat. ** És infreqüent que la persistència d'atròfia sigui deguda a comorbiditat. Cal revisar de nou la DSG i descartar MC refractària.

La MC refractària és molt infreqüent i afecta menys d'un 1% de pacients amb MC. Hi ha dos tipus de MC refractària: la tipus 1 i la tipus 2. La tipus 2 és encara menys freqüent i es caracteritza per l'existència de clones de limfòcits aberrants detectades per estudi citomètric o immunohistoquímic de les subpoblacions limfocitàries del duodè. El pronòstic de la MC refractària tipus 1 és bo i respon generalment al tractament immunosupressor, per exemple azatioprina a dosi de 2-2.5 mg/Kg/dia. El de la MC refractària tipus 2 és dolent i sovint evoluciona cap a limfoma primàriament intestinal de tipus T (EATL). Aquests pacients s'haurien de tractar en centres de referència que disposin de trasplantament autòleg hematopoètic, o almenys tenir-los com a consultors, perquè és una malaltia greu i molt rara. El EATL no es desenvolupa exclusivament en pacients amb MC prèvia, sinó que s'ha descrit relacionat amb altres malalties intestinals amb activació del sistema immune com l'enteropatia autoimmune. Altres causes de no resposta a la DSG són la jejunoileïtis ulcerativa, molt relacionada amb l'EATL i l'esprue col·làgena.

Taula 11. Diferències entre malaltia celíaca refractària tipus 1, 2 i limfoma T primàriament intestinal

	Biòpsia	Immunotincions	Altres mètodes diagnòstics
--	---------	----------------	----------------------------

MC refractària tipus 1	atròfia	<ul style="list-style-type: none"> • immunotinció CD3, • fenotip normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • subpoblacions limfocitàries per citometria de flux: fenotip normal, • serologia MC negativa.
MC refractària tipus 2	atròfia	immunotinció: fenotip aberrant	<ul style="list-style-type: none"> • estudis de clonalitat (PCR), • subpoblacions limfocitàries per citometria de flux, • immunofenotip aberrant CD3e +CD8- i monoclonalitat, • serologia MC negativa.
EATL	atròfia + infiltrat limfoide atípic	immunotinció: fenotip aberrant	<ul style="list-style-type: none"> • estudis de clonalitat (PCR), • subpoblacions limfocitàries per citometria de flux: • immunofenotip aberrant CD3e +CD8- i monoclonalitat, • serologia MC -, • tècniques radiològiques i endoscòpiques.

2.4. Seguiment dels pacients diagnosticats

El control dels símptomes i de les alteracions nutricionals, el suport al compliment de la DSG i la detecció de complicacions i de malalties associades són els objectius del seguiment dels pacients celíacs després del diagnòstic (algoritme 1). La resposta clínica i serològica ha de ser clara entre sis i dotze mesos després de l'inici de la DSG. Cal tenir present que la serologia pot ser negativa en pacients simptomàtics exposats a contaminacions accidentals i també en aquells que, tot i estar asimptomàtics, presenten persistència d'atròfia de vellositats en les biòpsies de seguiment. La valoració de l'adherència es pot fer mitjançant una entrevista realitzada pel nutricionista o amb qüestionaris estructurats, breus i de fàcil aplicació. Un mètode més objectiu de seguiment (que obvia les transgressions inadvertides) és la detecció de pèptids de gliadina deamidada a la urina (detecta transgressions de quaranta-vuit hores prèvies) o a la femta (transgressions de cinc dies abans). Els dos mètodes analítics estan comercialitzats a Espanya des de fa dos anys, estan disponibles a les farmàcies de carrer i s'estan introduint als centres de salut públics. La realització de biòpsia intestinal durant el seguiment és un tema molt controvertit, que es resoldrà els pròxims anys. Es recomana un control histològic en els pacients adults al cap de dos anys de l'inici de la DSG per comprovar la curació mucosa.

Tampoc està establerta la periodicitat de controls en els pacients amb bona resposta a la DSG, però un control analític, incloent-hi serologia cada dos o tres anys, és una mesura raonable. Els controls de densitometria òssia dependran de la valoració inicial al moment del diagnòstic. Una alteració basal de la DMO obliga a suplementar amb calci i vitamina D (1200 mg de calç + 800 UI de vitamina D/dia). Es recomana valoració conjunta amb reumatologia si, després d'assegurar el correcte compliment de la DSG, i i suplementar amb calci i vitamina D, no s'aconsegueix revertir la pèrdua de massa òssia.

3. Exemples d'altres malalties malabsortives

3.1. Amiloïdosi

L'amiloïdosi es produeix com a conseqüència del dipòsit de substància amiloide a diferents estructures de l'intestí: la capa muscular, la làmina pròpia i submucosa, la paret dels vasos de la mucosa i submucosa i els nervis intestinals. L'amiloïdosi pot ser primària (AL), secundària (AA) i familiar (AF) i sovint es manifesta amb clínica de malabsorció. La malabsorció és multifactorial: trànsit ràpid produït per la neuropatia autonòmica, miopatia intestinal, efecte barrera de la substància amiloide i sobrecreixement bacterià.

Les tècniques d'imatge per a valoració de l'intestí prim (enteroRM o enteroTC) mostren dilatació de nanses, engruiximent de plects i lesions nodulars. A l'endoscòpia s'aprecia un aspecte granular fi, ulceracions i friabilitat de la mucosa. La demostració histològica de la substància amiloide es pot aconseguir mitjançant una biòpsia endoscòpica o un aspirat de greix subcutani, amb tinció de roig Congo.

La malaltia de Crohn és la quarta causa d'amiloïdosi secundària, després de l'artropatia inflamatòria, les infeccions cròniques i les síndromes de febre periòdica. S'estima que un 0,5% de pacients amb malaltia de Crohn tindran amiloïdosi secundària, però probablement aquesta xifra està infravalorada. Cal pensar-hi en pacients amb malaltia extensa, greu, amb patró perforant i que tenen alteració de la funció renal a banda d'un quadre malabsortiu greu. El tractament intensiu de la malaltia de base, amb immunosupressors i biològics i si és necessari amb fàrmacs disruptors de l'amiloide, es pot frenar o revertir l'efecte amiloidogènic. La monitorització de la resposta es farà mitjançant el control de la proteïnúria i de la proteïna amiloide A sèrica.

Cas clínic 4

Dona de vuitanta-tres anys diagnosticada l'any 1989 d'artritis reumatoide (AR) i l'any 1990 de malaltia de Crohn (afectació extensa del còlon, l'ili i probablement del jejú, amb fístules enteroentèriques). (Classificació de Montreal: A3, L3+L4, B3+p). Tractada inicialment amb metotrexat (MTX) oral a dosis baixes per l'AR. Ingressa l'any 2002 per brot d'activitat de la malaltia de Crohn amb malestar general, febre i desnutrició. Se li administrà corticoteràpia sistèmica i nutrició enteral total (NET) per sonda nasogàstrica. Per falta de resposta se li administrà infliximab en pauta d'inducció seguit de MTX 15 mg/setmana s.c. de manteniment amb bona resposta. L'any 2009, mig any després de

l'abandonament del tractament amb MTX i dels controls, reingressà per dolor abdominal, pèrdua de pes, malnutrició i tumefacció a l'extremitat inferior esquerra (TVP de vena poplítica).

Exploració física: Abdomen distès, difusament dolorós, amb sorolls escassos. IMC: 18.

Analítica: Hb 10.5 g/dl; VCM 89 fL, ferritina 270 ng/mL, saturació de la transferrina 7%, àcid fòlic 2.3ng/mL (N:4-27), vitamina B₁₂ 162 pg/mL (N: 197-773), magnesi 0.8 mg/dL (N: 1.6-2.4), calç corregit 8.2 mg/dL (8.8- 10.2), albúmina 28.6 g/dL (N:35-42), creatinina 0.5 mg/dL (0.5-1.0), PCR 12 mg/L (0-5).

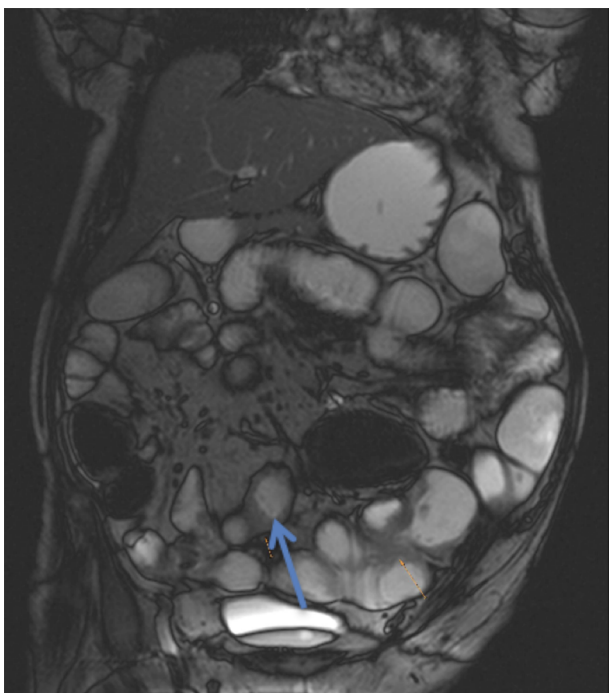
La TAC i l'enteroRMN van mostrar engruiximent i dilatació de nanses ileals i de jejú. Es pautà heparina, NET, suplementació de vitamines i minerals i tractament combinat amb infliximab (inducció seguit de retractaments bimensuals) i MTX 15 mg s.c.

Figura 10. TAC abdominal. Dilatació de nanses del budell prim, amb zones d'estenosi curtes i engruiximent de la paret amb disminució de la llum. Fístula entre dues nanses de jejú



Imatge cedida per la Dra. Marta Paraira. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

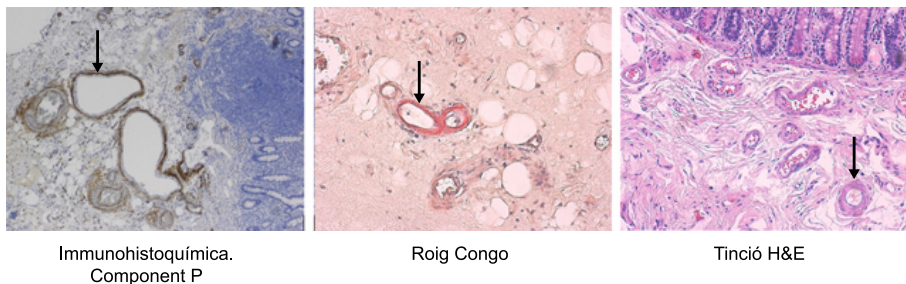
Figura 11. EnteroRMN. Dilatació de nanses del budell prim, amb zones d'estenosi curtes i engruïment de la paret amb disminució de la llum. Fistula entre dues nanses de jejú (fletxa blava)



Imatge cedida per la Dra. Marta Paraira. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Sis mesos més tard s'intervingué per crisis suboclusives (resecció de 80 cm d'ili amb preservació de vàlvula ileocecal). L'AP mostrà segment de budell prim amb extenses àrees de fibrosi amb extensió cap a muscular i serosa i ulceració i fistulització entre nanses. Els vasos de la submucosa mostraven paret engruïda per dipòsit de material amiloide. Immunohistoquímica: component P de l'amiloide i amiloide AA.

Figura 12. Dipòsit d'amiloide AA als vasos de la submucosa (fletxa blava)



Imatges cedides per la Dra. Carme Ferrer. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Des de l'any 2009 fins a l'actualitat s'ha mantingut tractament combinat (Infliximab / MTX) i NE suplementària amb fórmula amb baix contingut lipídic i suplementada amb MCT (Elemental 028®) (+ fòlic, vitamina B₁₂ parenteral i suplementos puntuals de calç i magnesi v.o.). Se li ha administrat també tandes cíclics de metronidazol 250 mg tres cops al dia alternant amb rifaximina 400 mg tres cops al dia per al tractament del sobrecreixement bacterià (una setmana al mes). S'ha mantingut amb bon estat general (de tres a quatre deposicions per dia), estat nutricional correcte i no ha precisat nous ingressos

hospitalaris. La funció renal és normal i la proteïnúria negativa. A causa de l'edat de la pacient i que l'evolució ha estat bona, no s'han repetit noves tècniques d'imatge.

Diagnòstic final

Amiloidosi secundària (AA) complicant AR i malaltia de Crohn extensa greu de llarga evolució. Probable sobrecreixement bacterià associat. Malnutrició mixta energeticoproteica (afectació de greix, múscul i proteïna visceral) i de vitamines i minerals a causa de malabsorció i pèrdues intestinals de nutrients. Bona resposta amb mesures de suport nutricional, antibiòtics cíclics i tractament immunosupressor.

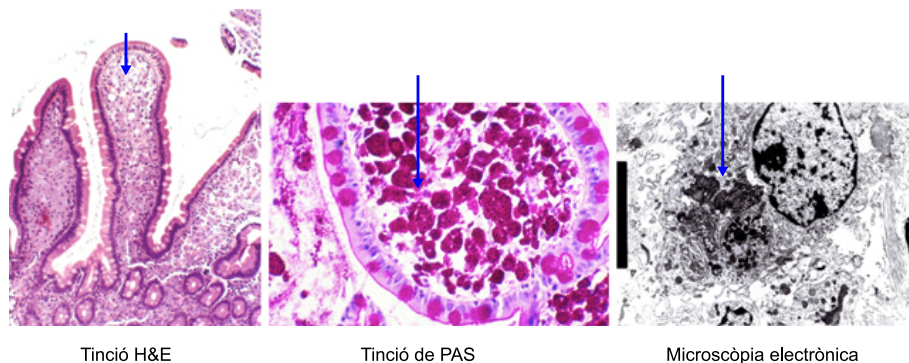
3.2. Malaltia de Whipple

És una malaltia sistèmica poc freqüent, d'etiologia bacteriana i patogènia fosca que sol aparèixer en homes entre els quaranta i els seixanta anys. En la forma clàssica, hi ha afectació intestinal i clínica digestiva amb pèrdua de pes, diarrea (esteatorrea i pèrdua de proteïnes) i dolor abdominal. Són freqüents també les manifestacions extradigestives com la febre, artràlgies/ artritis (migratòria de grans i petites articulacions) o símptomes neurològics. Els símptomes reumatològics apareixen més precoçment que les altres manifestacions i tenen un patró característic. Els reumatòlegs sovint fan tractament antibiòtic de manera empírica, i fa que els quadres digestiu i neurològic siguin actualment encara més excepcionals. També hi pot haver hepatoesplenomegàlia i ocasionalment hepatitis i un 20-30% dels pacients poden tenir hemorràgia digestiva oculta. És un exemple de malabsorció postluminal, ja que l'obstrucció dels limfàtics per l'afecció ganglionar mesentèrica dificulta l'absorció de greix. La febre no sempre és present però pot ser l'únic símptoma durant un cert temps, és per això que la malaltia de Whipple s'ha de considerar en el diagnòstic diferencial de la febre d'origen desconegut. Pel que fa al cor, afecta les vàlvules mitral i aòrtica, el miocardi i el pericardi i l'endocarditis amb hemocultius negatius. La típica tríada d'afecció neurològica la componen la demència, l'oftalmoplègia i les mioclònies. El bacteri causal és el *Tropheryma whippelii*. El mecanisme fisiopatològic de la infecció no és conegut i s'ha suggerit l'existència d'un trastorn del sistema immunològic que predisposa a la malaltia. S'ha observat una elevada freqüència de HLA-B27 entre els individus afectats, i un dèficit de producció d'IL-12 i IFN γ per les cèl·lules mononuclears perifèriques amb funció alterada dels macròfags.

La biòpsia de duodè distal demostra un característic infiltrat difús de la làmina pròpia per macròfags escumosos amb tinció PAS positiu, que s'observen a la majoria dels teixits afectats. Aquestes inclusions no són específiques de la malaltia; per exemple, poden observar-se en pacients infectats pel complex *Mycobacterium avium*. La seqüència genòmica del bacteri es detecta mitjançant tècniques de PCR. L'estratègia diagnòstica actual ha d'incloure la valoració de

la tinció de PAS i els resultats de la PCR conjuntament, a la mucosa intestinal, com en altres teixits. Això és important perquè hi ha pacients amb lesions PAS positiu característiques amb PCR negativa i a l'inrevés.

Figura 13. Infiltració per macròfags escumosos PAS + (fletxa blava)



Imatges cedides per la Dra. Carme Ferrer. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

El tractament antibiòtic proporciona una millora molt ràpida. S'han proposat diferents pautes com ara penicil·lina G, 1,2 milions/dia i estreptomina 1 g/dia, entre deu i catorze dies per via parenteral; o meropenem o ceftriaxona i.v. durant catorze dies seguit de cotrimoxazol p.o. durant dotze mesos. Però també amb aquesta pauta perllongada s'han descrit fracassos de tractament i aparició de recurrències. Les formes recurrents, sobretot les neurològiques, tenen un mal pronòstic.

3.3. Sobrecreixement bacterià

En condicions normals, a la llum de l'intestí prim proximal hi ha menys de 10^5 bacteris/ml procedents majoritàriament de la flora orofaríngia deglutida. Hi ha tres mecanismes que impedeixen una excessiva proliferació bacteriana: 1) secreció d'àcid gàstric; 2) peristaltisme intestinal, que arrossega distalment els bacteris i 3) secreció intraluminal d'immunoglobulines. L'alteració d'aquests mecanismes produeix una proliferació bacteriana a l'intestí prim, que és substituïda per una flora semblant a la del còlon on predominen els bacteroides i els lactobacils anaerobis. El sobrecreixement bacterià es produeix com a conseqüència d'estasi del contingut intestinal en una varietat de malalties amb alteracions de la motilitat o estructurals (pseudoobstrucció intestinal, divertículs de budell prim, estenosi per malalties diverses, enteropatia diabètica, etc.). L'ús de fàrmacs hiposecretors el poden agreujar. Produeix malabsorció per diversos i complexos mecanismes. La flora còlica ocasiona un increment d'enzims com colilamidases i proteases i com a conseqüència d'això es produeix:

- 1) **malabsorció de greixos.** Les colilamidases desconjuguen les sals biliars que són més fàcilment absorbides per difusió passiva al jejú proximal, dificultant la generació de micel·les;
- 2) **malabsorció d'hidrats de carboni.** L'increment de les proteases redueix enzims de la superfície vellositària, com les disacaridases;

- 3) **malabsorció de macro i micronutrients i pèrdua de proteïnes i de sang.**
L'acció directa de les toxines bacterianes i l'acció citotòxica dels àcids biliars no conjugats poden produir lesió directa sobre la mucosa intestinal (escurçament de les vellositats, hiperplàsia de criptes i inflamació a la làmina pròpia);
- 4) **malabsorció de vitamina B₁₂** conseqüència del seu consum, tant de la forma lliure com la unida a factor intrínsec.

Les manifestacions clíniques són molt variables i depenen en part de la malaltia de base. Amb independència de la causa, les conseqüències clíniques en casos greus són similars: diarrea i esteatorrea, dolor abdominal, distensió, anèmia, pèrdua de pes i desnutrició. L'anèmia és megaloblàstica o mixta, a causa de la manca de vitamina B₁₂ i ferro. El dèficit d'àcid fòlic és excepcional, ja que els folats sintetitzats pels gèrmens intestinals poden ser absorbits per l'hoste. Els antecedents mèdics i quirúrgics són molt importants per a sospitar el diagnòstic i sempre que sigui possible s'ha de fer la correcció de la malaltia causal. Les tècniques d'imatge anteriorment esmentades poden revelar l'existència d'una alteració estructural. No disposem d'un bon mètode de diagnòstic. El recompte de bacteries al fluid jejunal, que es considera el patró or, no s'utilitza mai si no és en el context d'estudis d'investigació. Les proves de l'alè de C¹⁴/C¹³ D-Xylosa o glucosa poden confirmar el diagnòstic. Hi ha més experiència en l'ús de la prova de l'alè de glucosa però s'ha de tenir en compte que la precisió diagnòstica no és gaire bona (sensibilitat 62%; especificitat 78%).

A falta de proves diagnòstiques millors, s'ha proposat la utilització d'una prova terapèutica amb antibiòtics per al diagnòstic (opinió d'experts amb baix nivell d'evidència). Es proporcionen algunes de les pautes recomanades: amoxicil·lina-clavulànic 875-125 mg/8 h o metronidazol 250 mg/8 h o rifaximina 400 mg/8 h durant set o deu dies. Si es produeix una resposta tindrem una alta probabilitat de SCB. Clàssicament, l'efecte de l'antibiòtic és transitori i haurem de fer tandes cícliques un cop al mes o cada quinze dies utilitzant cada vegada un antibiòtic diferent dels esmentats per a mantenir la resposta al tractament.

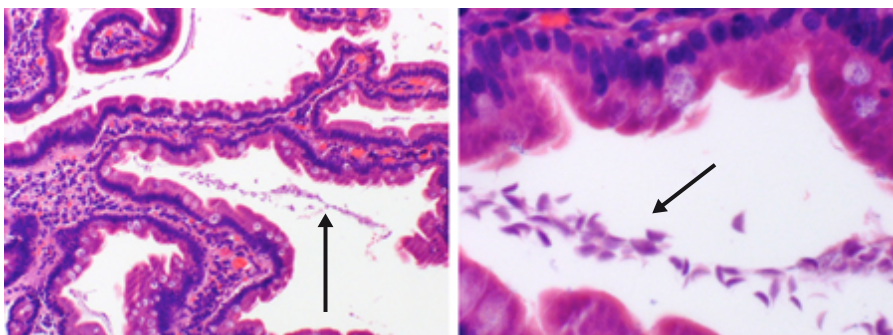
3.4. Parasitosis intestinal

Excepte pel que fa a *Giardia lamblia* i *Blastocystis hominis*, que són de llarg les més freqüents, la major part de parasitosis que es detecten al nostre medi i que poden produir malabsorció afecten pacients que tornen d'àrees endèmiques o que tenen estats d'immunosupressió (VIH, pacients trasplantats, etc.). En aquests últims, espècies de *Cryptosporidium*, *Isospora belli* o *Cyclospora cayentensis* poden ser causa de diarrea crònica. Però també s'han descrit brots epidèmics per transmissió alimentària en països desenvolupats (per exemple, brots epidèmics produïts per *Cryptosporidium* en nens de guarderies).

3.4.1. Parasitosi per *Giardia lamblia*

És la parasitosi més freqüent al nostre medi i pot produir malabsorció probablement per adherència del trofozoït del paràsit a la superfície de l'enteròcit. La troballes anatomopatològiques són variables (des de mucosa duodenal normal fins a atròfia de vellositats). L'espectre de manifestacions clíniques és exactament igual que el de molts altres trastorns malabsortius (des de símptomes mínims inespecífics –distensió, malestar o flatulència- fins a diarrea greu). Es diagnostica mitjançant detecció del paràsit a la femta amb visió directa de trofozoïts o quists (sensibilitat 50%). Es pot millorar la rendibilitat amb la determinació a l'aspirat duodenal, però això no es fa quasi mai o amb l'observació meticulosa de la biòpsia duodenal que mostra el paràsit adherit a l'enteròcit.

Figura 14. Tinció H&E. *Giardia lamblia* adherida a l'epiteli (fletxa blava)



Imatges cedides per la Dra. Carme Ferrer. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Hi ha una varietat de proves diagnòstiques que milloren el rendiment basades en tècniques ELISA o en microscòpia d'immufluorescència o proves de PCR múltiple, però no estan disponibles de forma generalitzada. El tractament d'elecció és el metronidazol 250 mg/dia durant cinc dies (80-90% d'eficàcia). Es pot tornar a repetir la mateixa pauta després d'una setmana de descans per tal d'acabar d'eradicar les formes quístiques residuals. Altres pautes en pacients resistents inclouen: nitazoxanida 500 mg, 2 cops al dia /3 dies; tinidazol (2 g p.o. en dosi única); quinacrina (2 mg/kg 3 cops al dia/ 5 dies; màxim 300 mg/dia), furazolidona (100 mg v.o. dia/7-10 dies); paromomicina (25-35 mg/kg/dia en 3 dosis/7 dies). La pauta amb paromomicina s'ha considerat particularment adequada durant l'embaràs. En pacients amb parasitosi recurrent per *G. lamblia* cal descartar una deficiència d'IgA o una immunodeficiència comuna variable.

3.4.2. Parasitosi per *Blastocystis hominis*

Blastocystis hominis és un protozou que s'aïlla amb molta freqüència a la femta de pacients amb clínica digestiva i segueix essent controvertit si és un patògen o un comensal. Abans de considerar que el *blastocystis* és el responsable dels símptomes d'un pacient hem d'excloure altres causes de diarrea més greus. La presència de *blastocystis* a la femta no ens ha de distreure de pensar en altres possibilitats diagnòstiques. Un estudi retrospectiu recent realitzat al nostre medi va demostrar que la clínica digestiva més freqüent i predominant

atribuïda a *blastocystis* és la diarrea aquosa sense sang (90%). El 10% restant presentaven dispèpsia i distensió. El metronidazol aconseguí erradicar el paràsit en el 50% dels casos i afegint cotrimoxazol o paromomicina en els casos refractaris es van curar fins al 75%. És, per tant, un paràsit difícil d'erradicar. A més, la infecció tendeix a desaparèixer espontàniament. Una altra opció terapèutica és l'iodoquinol 650 mg v.o. tres cops al dia durant vint dies.

Abreviatures

- Ac antiTGt** anticossos antitransglutaminasa tissular
- Ac PGD** anticossos antipeptids de la gliadina deamidada
- AR** artritis reumatoide
- CPRE** colangiopancreaticografia retrògrada endoscòpica
- DMO** densitat mineral òssia
- DSG** dieta sense gluten
- EATL** limfoma primàriament intestinal de tipus T
- EnteroRM** enterorressonància
- IFI** immunofluorescència
- MC** malaltia celíaca
- MII** malaltia inflamatòria intestinal
- MTX** metotrexat
- NET** nutrició enteral total
- SeHCAT** ⁷⁵Se-homotaurocolat
- SGNC** sensibilitat al gluten no celíaca
- TAC** tomografia axial computada
- USE** ultrasonografia endoscòpica

Bibliografia

Babbin, BA, Crawford, K i Sitaraman, SV. (2006). Malabsorption work-up: utility of small bowel biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, 1193-8. Revisió sobre què podem esperar de l'avaluació histològica de la biòpsia duodenal en l'estudi d'un quadre malabsortiu.

Branchi, F, Locatelli, M., Tomba, C., Conte, D., Ferretti, F i Elli, L. (2016). Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: Time for a pragmatic roadmap. *Dig. Liver Dis*, 48, 578-86. Bona revisió sobre com i quan utilitzar tècniques d'imatge radiològiques i/o endoscòpiques quan es sospiten complicacions per MC (limfoma, jejunitis ulcerativa, etc.).

DeGaetani, M., Tennyson, CA., Lebwohl, B., Lewis, SK., Abu Daya, H., Arguelles-Grande, C., ... (2013). Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am. J. Gastroenterol*, 108, 647-53. Estudi que avalua les etiologies de l'atròfia duodenal que no és degut a MC al món occidental. Les més freqüents (encara que molt infreqüents) són l'enteropatia *sprue like* per fàrmacs o atròfia relacionada amb malalties amb activació del sistema immune.

Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, IRR., Mearin, MLL., Phillips, A, Shamir, R., ... (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 54, 136-60. Guia de la Societat Europea de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició Pediàtrica. Bona revisió sobre els criteris diagnòstics i maneig de la MC en l'edat pediàtrica.

Ludvigsson, JF., Bai, JC., Biagi, F., Card, TR., Ciacci, C., Ciclitira, PJ, ... (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 63, 1210-28. Guia de diagnòstic i tractament de la MC de l'edat adulta de la British Society of Gastroenterology. És més extensa que l'anterior i aborda aspectes com l'impacte de la MC en la qualitat de vida i noves opcions de tractament. Nivells d'evidència del Centre de Medicina basada en l'evidència d'Oxford.

Molina-Infante, J., Santolaria, S., Sanders, DS. i Fernández-Bañares, F. (2015). Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 41, 807-20. Revisió sistemàtica exhaustiva sobre el diagnòstic i maneig de la sensibilitat al gluten no celíaca i la diferenciació amb la malaltia celíaca de tipus Marsh I.

Moreno, M., Rodríguez-Herrera, A., Sousa, C. i Comino, I. (2017). Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients*, 9, 46. Revisió sobre diferents mètodes per avaluar l'adherència a la DSG: qüestionaris, serologia, biòpsia i detecció de pèptids immunogènics de gliadina a la femta i l'orina.

Rubio-Tapia, A., Hill, ID., Kelly, CP., Calderwood, AH. i Murray, JA. (2013). ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol*, 108(5), 656. Guia de diagnòstic i tractament de la MC de l'edat adulta. Es comenten aspectes diferencials amb la MC de l'edat pediàtrica. Nivells d'evidència basats en la metodologia GRADE.

Sleisenger i Fordtran *Enfermedades digestivas y hepáticas*, 10a. edició. Disponible per als estudiants de l'aula. Diversos capítols permeten ampliar el coneixement sobre fisiologia i fisiopatologia dels trastorns malabsortius.

Tosca Cuquerella, J., Bosca-Watts, MM., Anton Ausejo, R., Tejedor Alonso, S., Mora De Miguel, F i Minguez Perez, M. (2016). Amyloidosis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Features, and Treatment. *J Crohns Colitis*, 10, 1245-53. Aprofitant la presentació de quatre casos de pacients amb MII complicada amb amiloïdosi, es revisa l'epidemiologia, característiques clíniques i tractament d'aquesta complicació.

Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F i Vivas, S. (2018). New coeliac disease treatments and their complications. *Gastroenterol Hepatol*, 41, 191-204. Bona revisió sobre les perspectives futures de tractament de la MC.