

# Novetats en Celiàquia

**Dra. Cristina Molera i Busoms**

2on

CURS DE LA SECCIÓ  
D'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE  
LA SOCIETAT CATALANA  
DE PEDIATRIA



CLINICAL GUIDELINE

---

European Society for Pediatric Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of  
Coeliac Disease

JPGN Vol 54, num 1

January 2012

# Concepte

## **Antic:**

“enteropatia sensible al gluten”

## **Actual:**

“malaltia autoimmunitària multiorgànica amb forta predisposició genètica”

# Concepte

- Intolerància permanent a les proteïnes del gluten del:

**Blat** (trigo): gliadina

**Sègol** (centeno): secalina

**Ordi** (cebada): hordeïna

**Triticale**: híbrid de blat i sègol

- No civada pura (avena)



# Etiopatogènia

Factors Genètics + Ambientals + Immunològics



Malabsorció de nutrients:

- Estats carencials
- Clínica digestiva i extradigestiva

# Prevalença

- Distribució universal
- Totes les races
- ♀/♂: 2/1
- 1% de la població occidental
- Prevalença mundial 1/266
- Espanya: 1/118 nens

Prevalença segons presentació clínica

**Teoria “Iceberg”**

Formes clàssiques

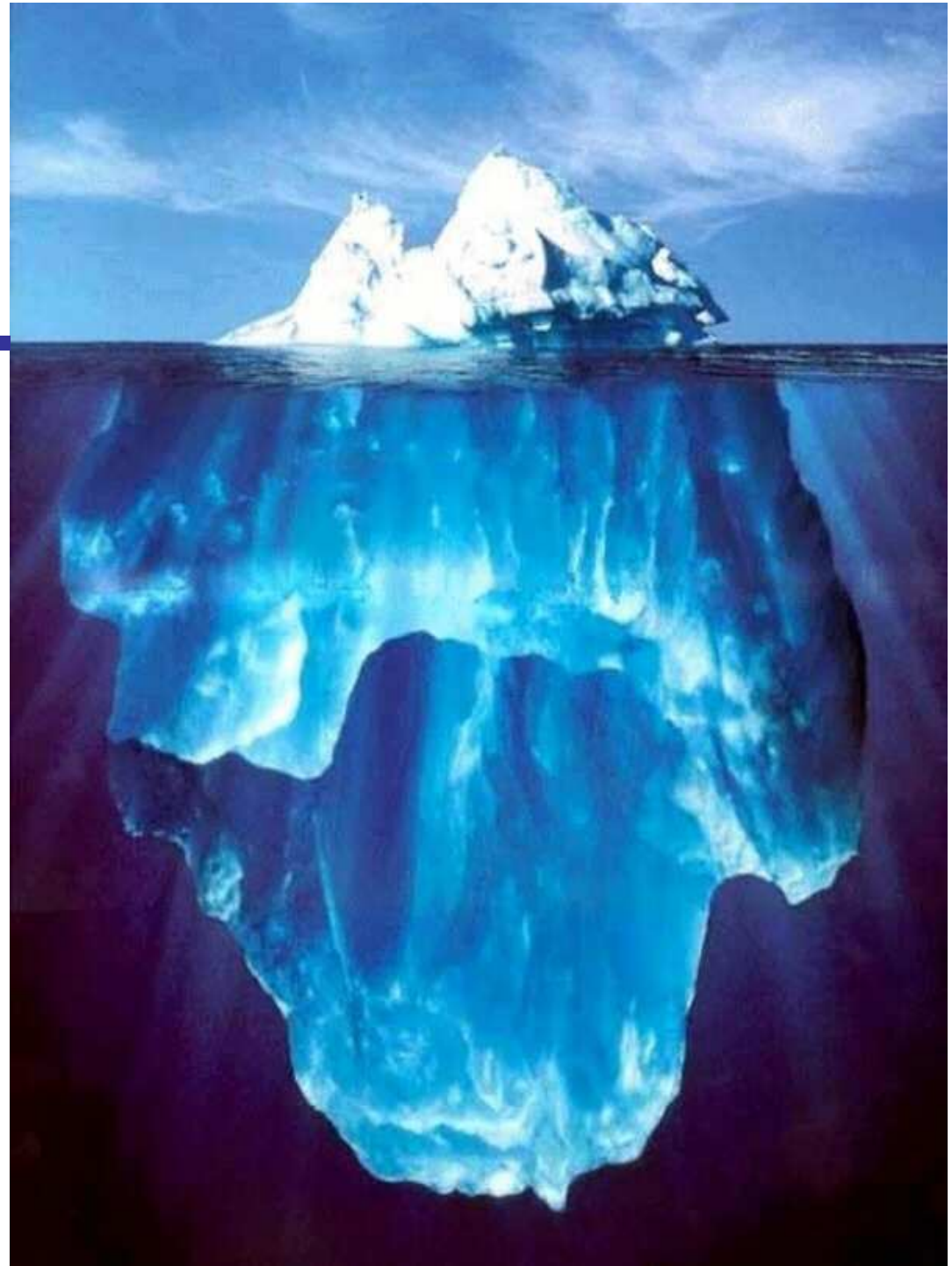
---

Formes  
monosimptomàtiques

Formes silents

Formes latents

Formes potencials





# Clàssica

Clínica digestiva  
(malabsorció)

Serologies +

Atròfia vellositària

Poc freqüent



# Pausi-monosimptomàtica

+ freqüent  
en nens i adults

Símptomes aïllats

Diversitat serologies

Diversitat histològica

Silent

Assimptomàtica

Serologies +

Histologia +

Latent

Assimptomàtica

Diversitat serologies

Histologia -

Potencial

Assimptomàtica

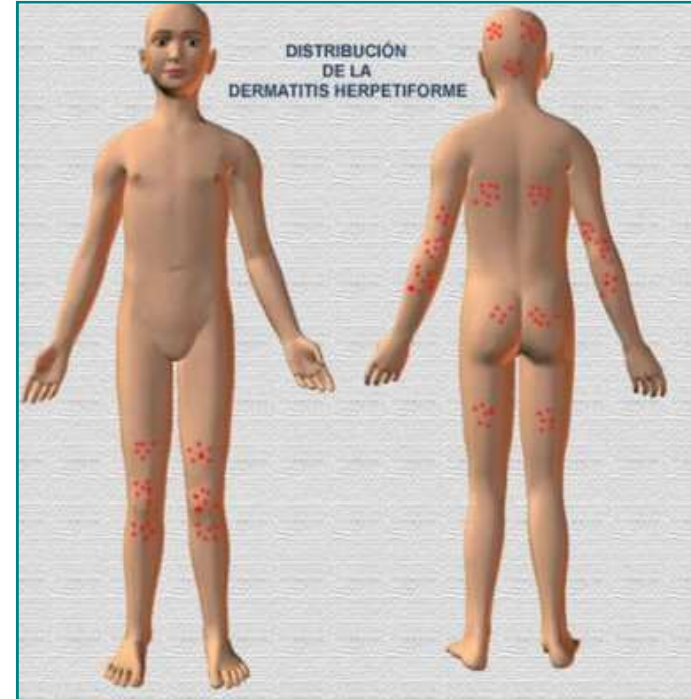
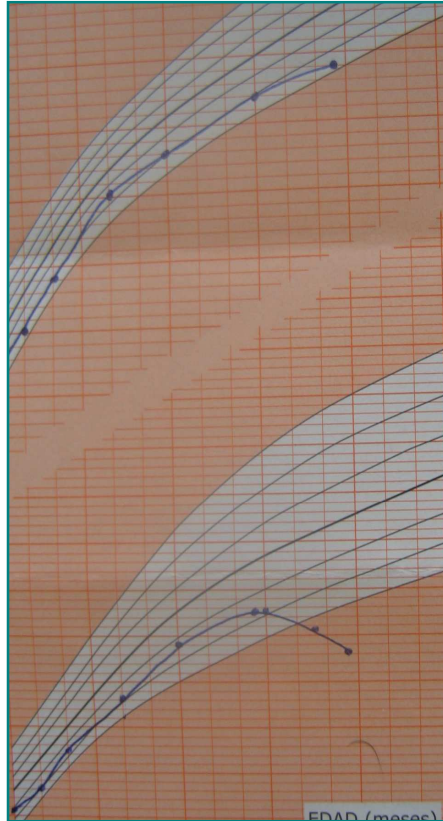
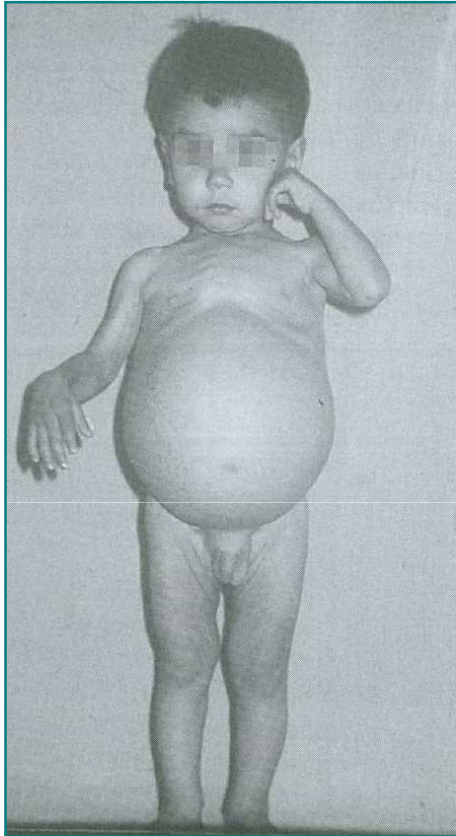
Serologies -

HLA DQ2-8 +

Histologia -

	Símtomes	Serologies +	Genètica DQ2/DQ8	Histologia	Conducta
Malaltia celíaca	Si	Si	Si	Marsh 3	DSG
Silent	No	Si	Si	Marsh 3	DSG
Latent	Si/no	Si/no	Si	Normal- Marsh 1	DIETA LLIURE
Potencial	Si/no	Si	Si	Normal- Marsh 1	DIETA LLIURE
Hiper-sensibilitat al gluten	Si	Si/no	Si/no	Normal- Marsh 1-2	DSG

# Clínica (malaltia multisistèmica)



# Diferenciació Clínica

## Intestinal

- Diarrea
- Anorèxia
- Distensió abdominal
- Dolor abdominal
- Vòmits
- Meteorisme
- Restrenyiment

## Extraintestinal

- Anèmia ferropènica
- Anèmia inespecífica
- Estancament pondero-estatural
- Pèrdua de pes
- Irritabilitat
- Hipertransaminèmia
- Osteoporosis
- Dermatitis herpetiforme
- Hipoplàsia esmalt dentari
- Estomatitis

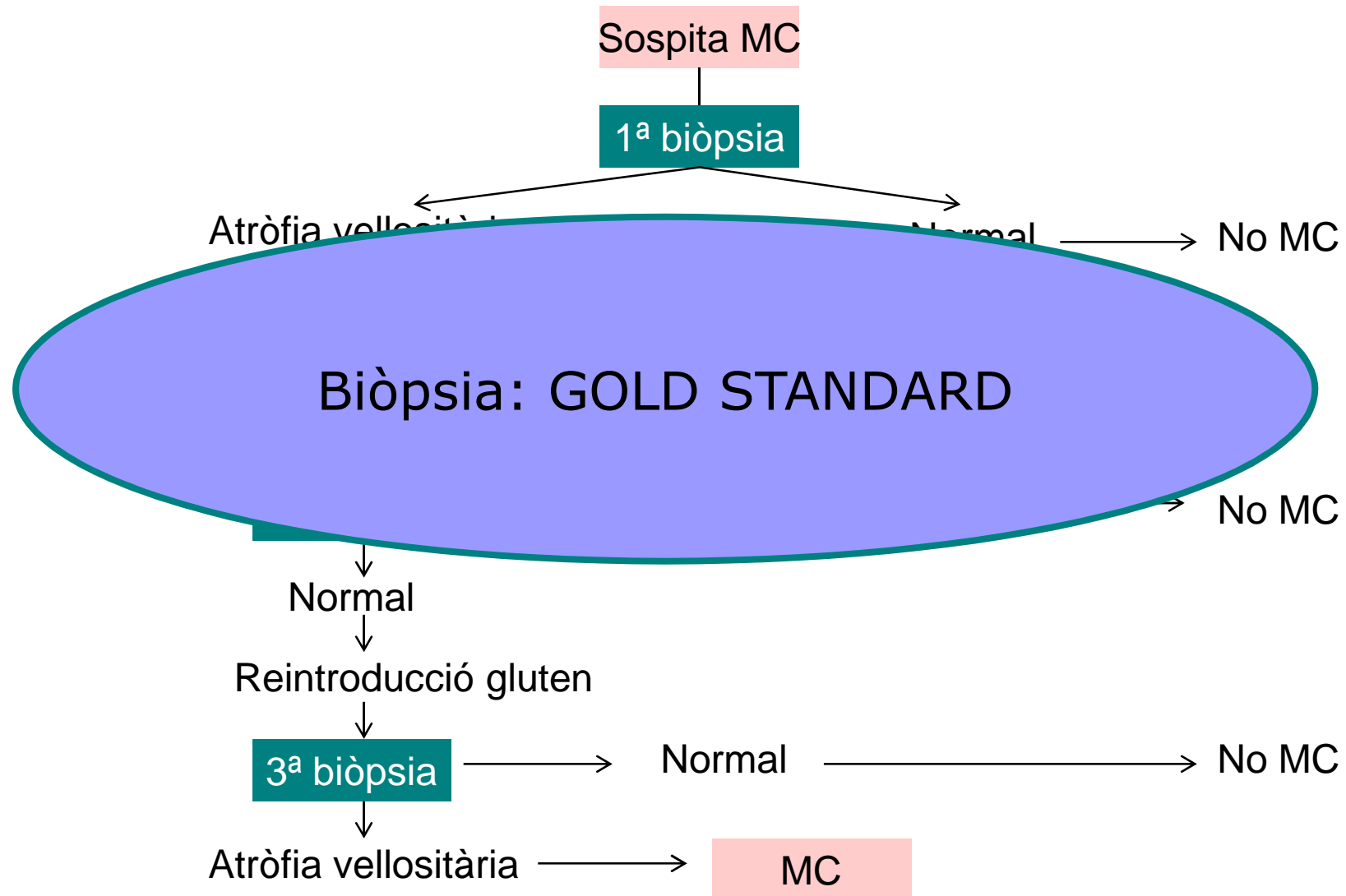


# Diagnòstic

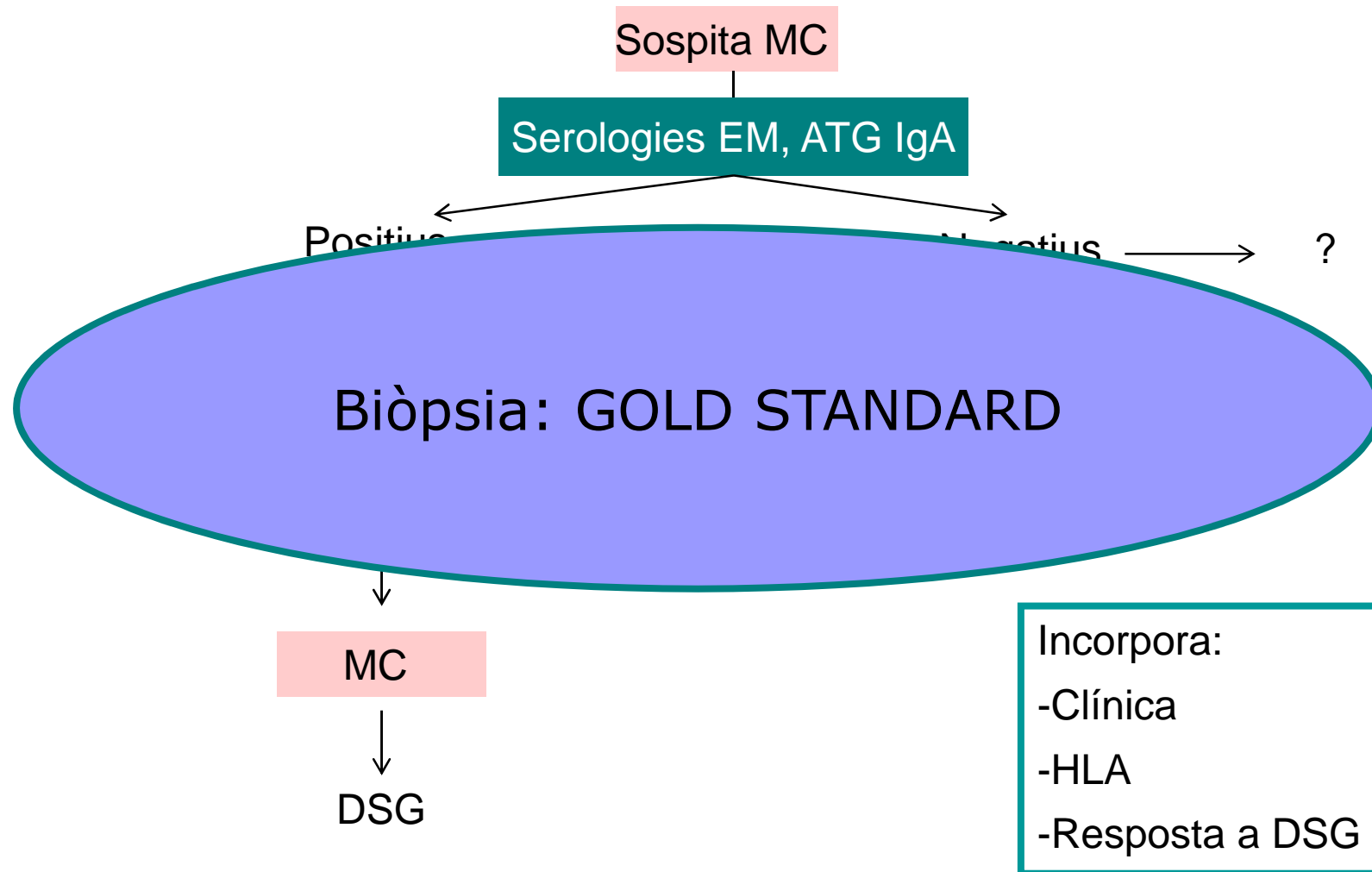
CLINICAL GUIDELINE

European Society for Pediatric Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of  
Coeliac Disease

# Primers criteris diagnòstics: Interlaken/ESPGHAN 1970



# 1990 ESPGHAN: Revisió de criteris



# Fonaments diagnòstics...

- Sospita clínica
- Sospita serològica
- Compatibilitat genètica
- Confirmació histològica

# HLA DQ2-DQ8



- Sensibilitat  
DQ2 91%, DQ2 + DQ8 96%
- Baixa especificitat

CELÍACS:  
>**95%** DQ2+, **5%** DQ8+

Si Homozigot DQ2:  
**Risc x 5** respecte  
heterozigot

Població SANA blanca:  
**30-40%** DQ2+

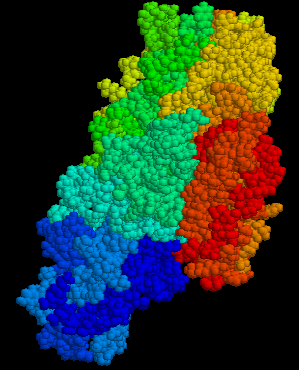
només un 1% té MC

# HLA DQ2-DQ8



- Pràcticament tots els celíacs han de ser HLA +
- El principal paper dels HLA és excloure la malaltia
- En pacients de risc es recomana iniciar l'estudi per HLA

# SEROLOGIES



- Predicció de malaltia >90% S i E
- Anti-endomisi + específic 98-100%
- Anti-gliadina:
  - < 2 anys
  - Elevada sospita clínica i altres marcadors negatius
- Anti-transglutaminasa 2: Alta S i E
- IgA més específic que IgG

# Evidece Report 2010. ESPGHAN

## CD PREDICTION BY ANTIBODIES

	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio	Odds ratio
EMA /IgA	<b>31.8</b> (18.6-54.3)	<b>0.067<sup>§</sup></b> (0.038-0.118)	<b>553</b> (218-1402)
Anti-TG2 /IgA	<b>21.8<sup>§</sup></b> (12.9-36.8)	<b>0.060<sup>§</sup></b> (0.040-0.090)	<b>469<sup>§</sup></b> (250-880)
Anti-DGP /IgG	<b>13.6</b> (8.1-22.8)	<b>0.061<sup>§</sup></b> (0.017-0.221)	<b>234</b> (100-546)
Anti-DGP /IgA	<b>9.4</b> (6.8-13.1)	<b>0.121<sup>§</sup></b> (0.072-0.203)	<b>86.1</b> (56-132)
AGA /IgA	<b>7.3<sup>§</sup></b> (4.5-11.8)	<b>0.186<sup>§</sup></b> (0.095-0.362)	<b>40.6<sup>§</sup></b> (14-117)

pooled estimates with 95% confidence; § high heterogeneity



# Anti TG ≠ Celiàquia

- Antigen TG2 s'expressa a intestí, fetge, múscul, SNC
- **POSITIU DÈBIL**: infeccions, tumors, dany tissular, autoimmunitat, MII

Síndrome de Down: *Rumbo 2002, Shamaly 2007*

Pacients amb patologia autoimmune i tumoral: *Sardy 2007*

Patologia hepàtica: *Villalta 2005, Bizzarro 2007*

Patologia Cardíaca: *Peracchi 2002, De Bem 2006, Di Tola 2008*

Psoriasis: *Damasiewicz-Bodzek 2008*

Infeccions comuns da la infància (EBV): *Ferrara 2010*

## **Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases**

[F Ferrara](#),\*<sup>§</sup> [S Quaglia](#),\*<sup>§</sup> [I Caputo](#),<sup>‡</sup> [C Esposito](#),<sup>‡</sup> [M Lepretti](#),<sup>‡</sup> [S Pastore](#),\* [R Giorgi](#),\* [S Martelossi](#),\* [G Dal Molin](#),<sup>†</sup> [N Di Toro](#),\* [A Ventura](#),\* and [T Not](#)\*

### **CONCLUSIÓ**

Producció d'ATG de **forma transitòria i independent** del gluten, en nens, durant una infecció vírica

# Enteropatia lleu

- Els anticossos poden ser positius abans que aparegui atròfia. FALSOS +

*Mäki, N Engl J Med 2003*

*Paparo, Am J Gas 2005*

*Simell, Am J Gas 2007*

*Kurppa, J Pediatr 2012*

- Els anticossos poden estar presents només en els teixits. FALSOS -

*Karpati, J Invest Dermatol 1988*

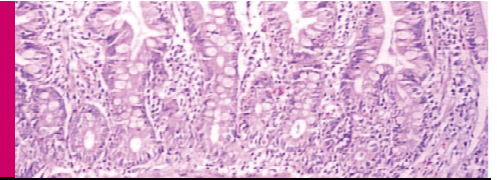
*Koskinen, JPGN 2008*

*Maglio, JPGN 2012*

## Interpretació de les serologies:

- Nivells **Ig A** (<0.2g/l)
- **Edat** pacient
- Presa d'**immunosupressors**
- Variabilitat inter-laboratoris
- Quantitat **gluten** en la ingesta:
  - Dosi mínima per provocar: 15g gluten/dia
  - Si suspès durant varies setmanes-mesos: no valorable

# BIÒPSIA



- Troballa histològica específica
  - atròfia vellositària
  - hiperplàsia de criptes
  - augment limfòcits intraepitel·lials
- N<sup>o</sup> de mostres:  
4 de la 2<sup>a</sup> porció duodenal i 1 del bulb
- Per augmentar especificitat:  
Tècniques d' immunohistoquímica



## CLASIFICACIÓ DE MARSH

### TIPUS 0 - MUCOSA NORMAL

- No signes de malaltia

### TIPUS 1 - LESIÓ INFILTRATIVA

- Increment de LIE (limfòcits intraepitel·lials)

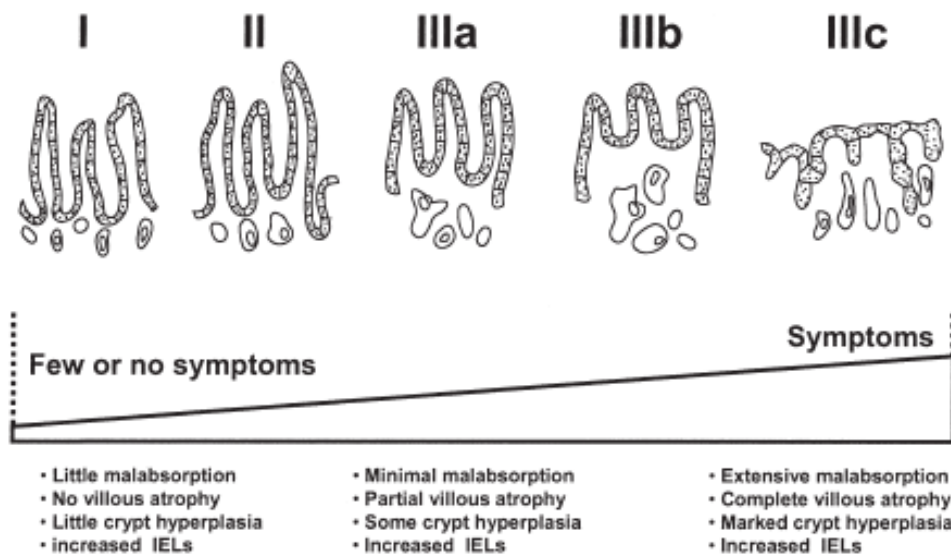
### TIPUS 2 - LESIÓ HIPERPLÀSICA

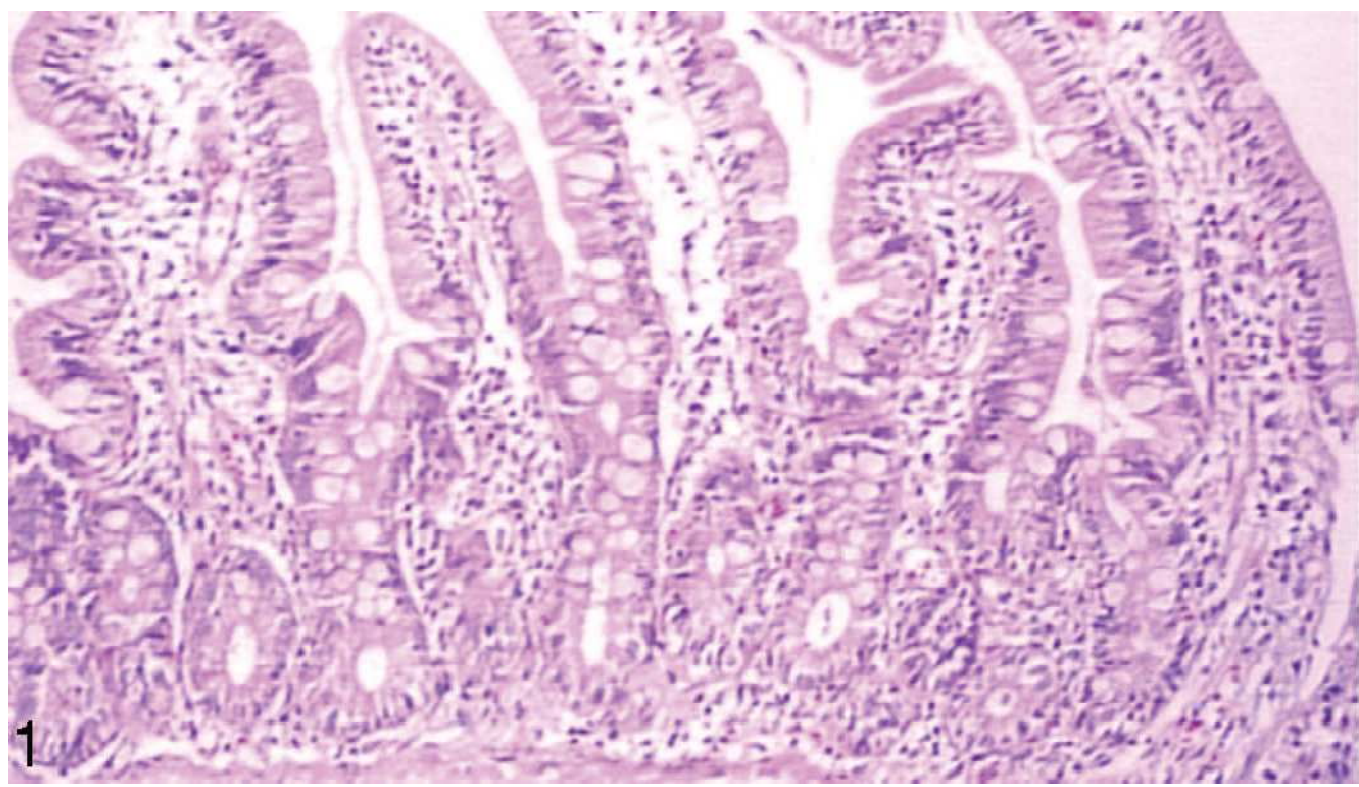
- Increment de LIE i hiperplàsia críptica

### TIPUS 3 - LESIÓ DESTRUCTIVA

- 3 subgrups segons l'atròfia de la mucosa:

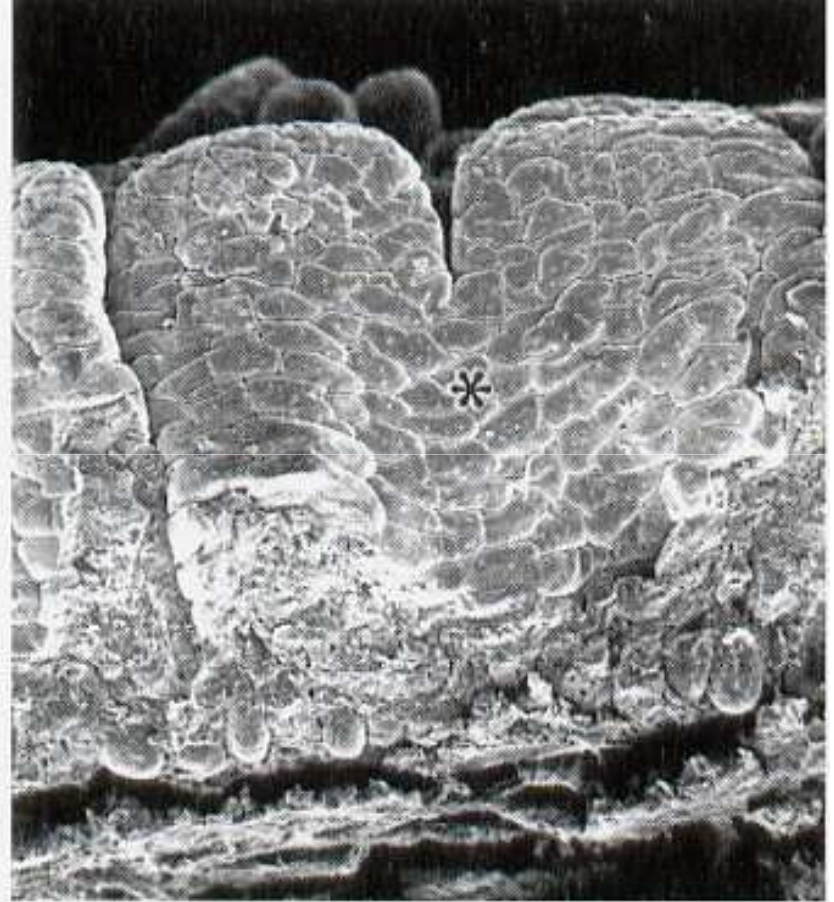
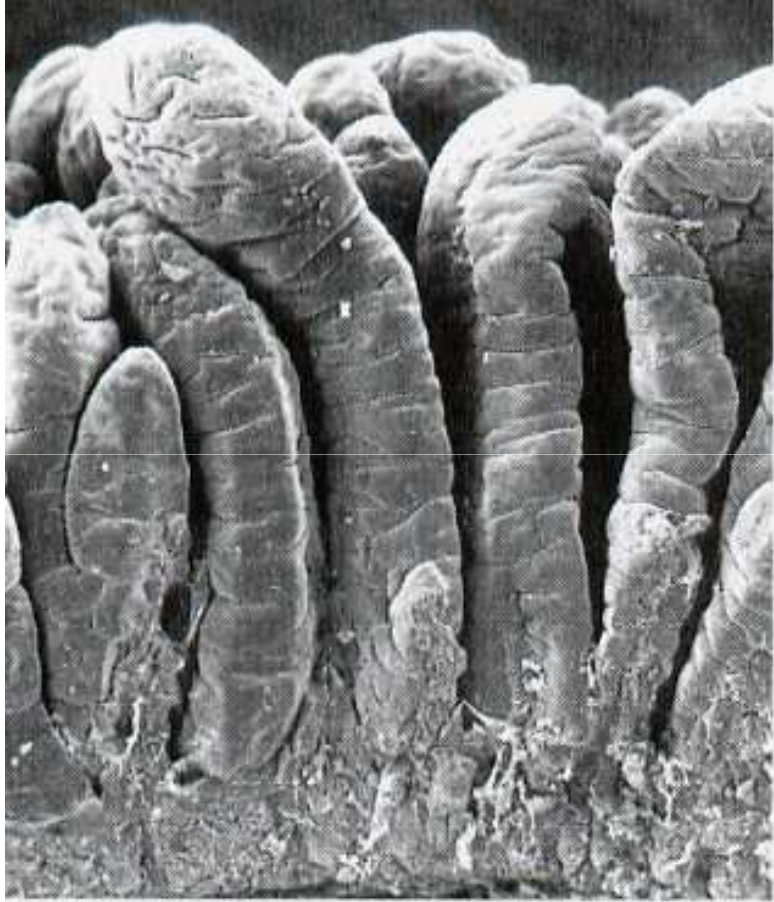
Lleu (3A) - Moderada (3B) -  
Severa (3C)

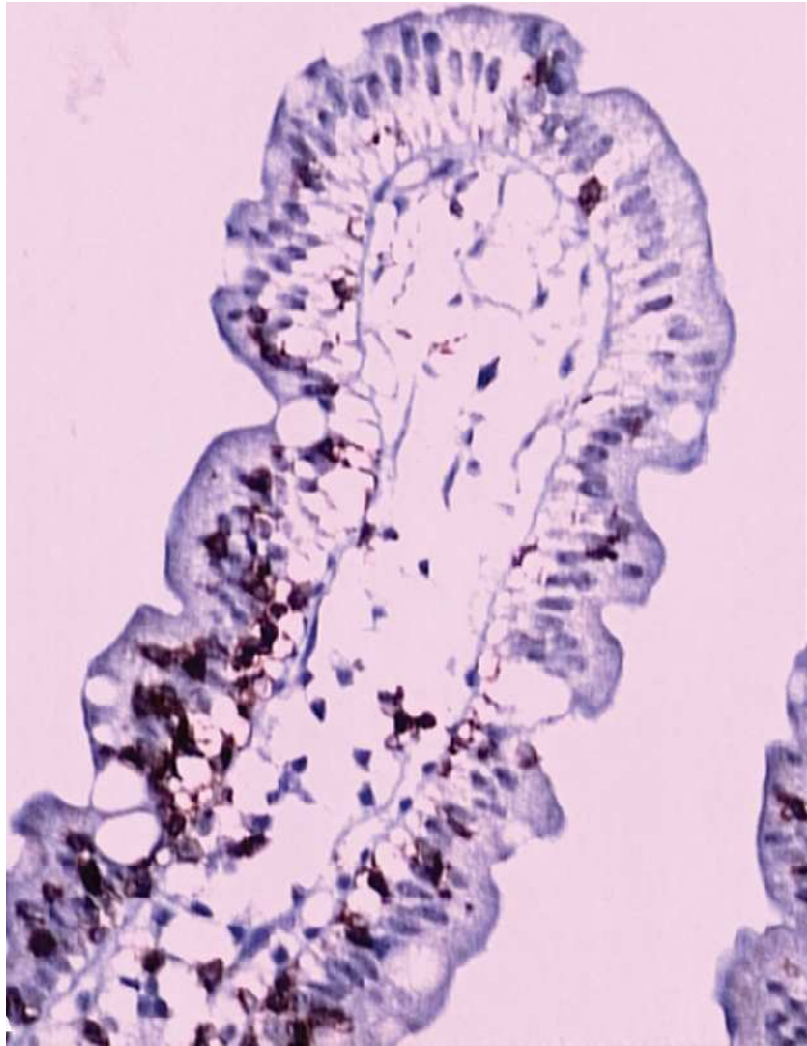




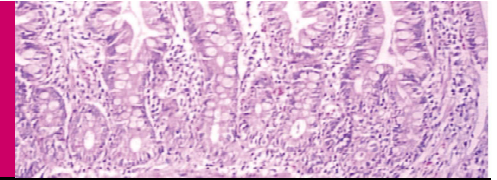
1





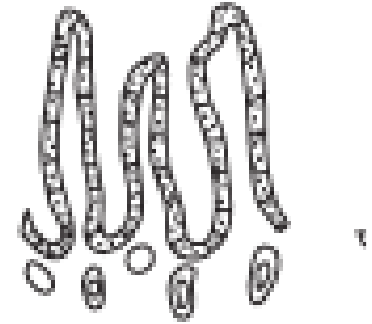


# BIÒPSIA. Inconvenients



- **INVASIVA**
- Mala tècnica en la biòpsia
- No patognomònica
- Dx dif:
  - Immunodeficiències, APLV o a soja,
  - Giardia, Sobrecreixement bacterià,
  - Sprue, diarrea intractable

# Marsh 1



- Només un 10% tenen MC
- Ens podem ajudar de:
  - HLA DQ2-8
  - Determinació ATG2 en la mucosa
  - Anti-endomisi
  - Elevació de limfòcits intraepitelials amb **IMMUNOHISTOQUÍMICA**



**Limfòcits  $\gamma\delta$**

# A qui hem d'estudiar?

## **GRUP 1**

Simptomàtics

## **GRUP 2**

Asimptomàtics  
amb elevat risc

**Familiars 1r grau** 10-20%

**DM 1** 3-12%

**Tiroiditis autoimmune** 7%

**Hepatitis autoimmune** 13%

**Sd Down** 5-12%

**Sd Turner** 2-5%

**Sd Williams** 9%

**Dèficit IgA** 2-8%

# Algoritme pacients simptomàtics

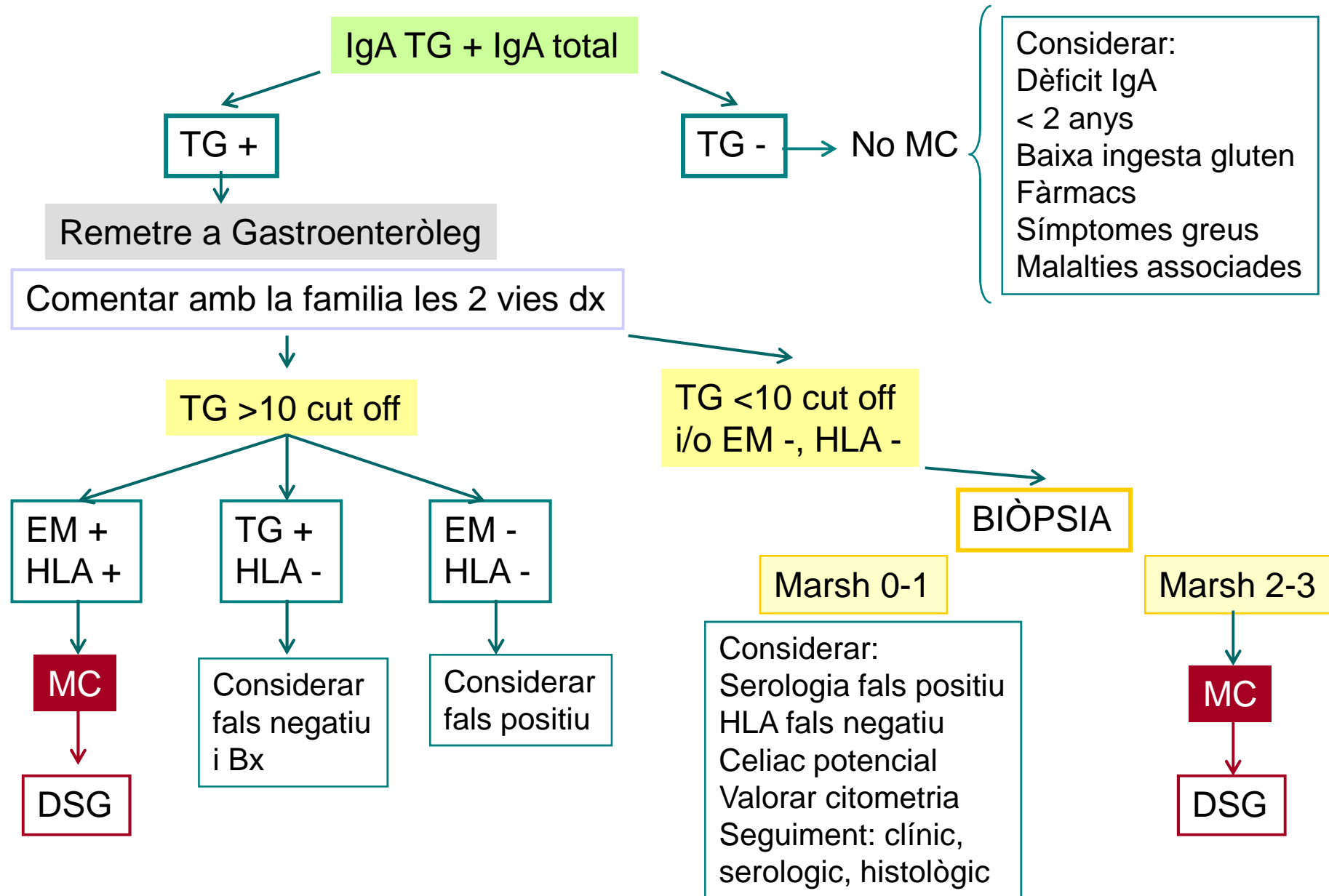


Table 1. The positive predictive value (PPV) for different cut-offs of IgA-tissue transglutaminase antibody (TGA) levels in 146 patients

TGA* cut-off		No. patients		
U/mL	×ULN	Coeliac disease	Not coeliac disease	PPV (%)
10	3.3	139	7	95
20	6.7	112	2	98
30	10	91	0	100
50	16.7	68	0	100
>100	>33	34	0	100

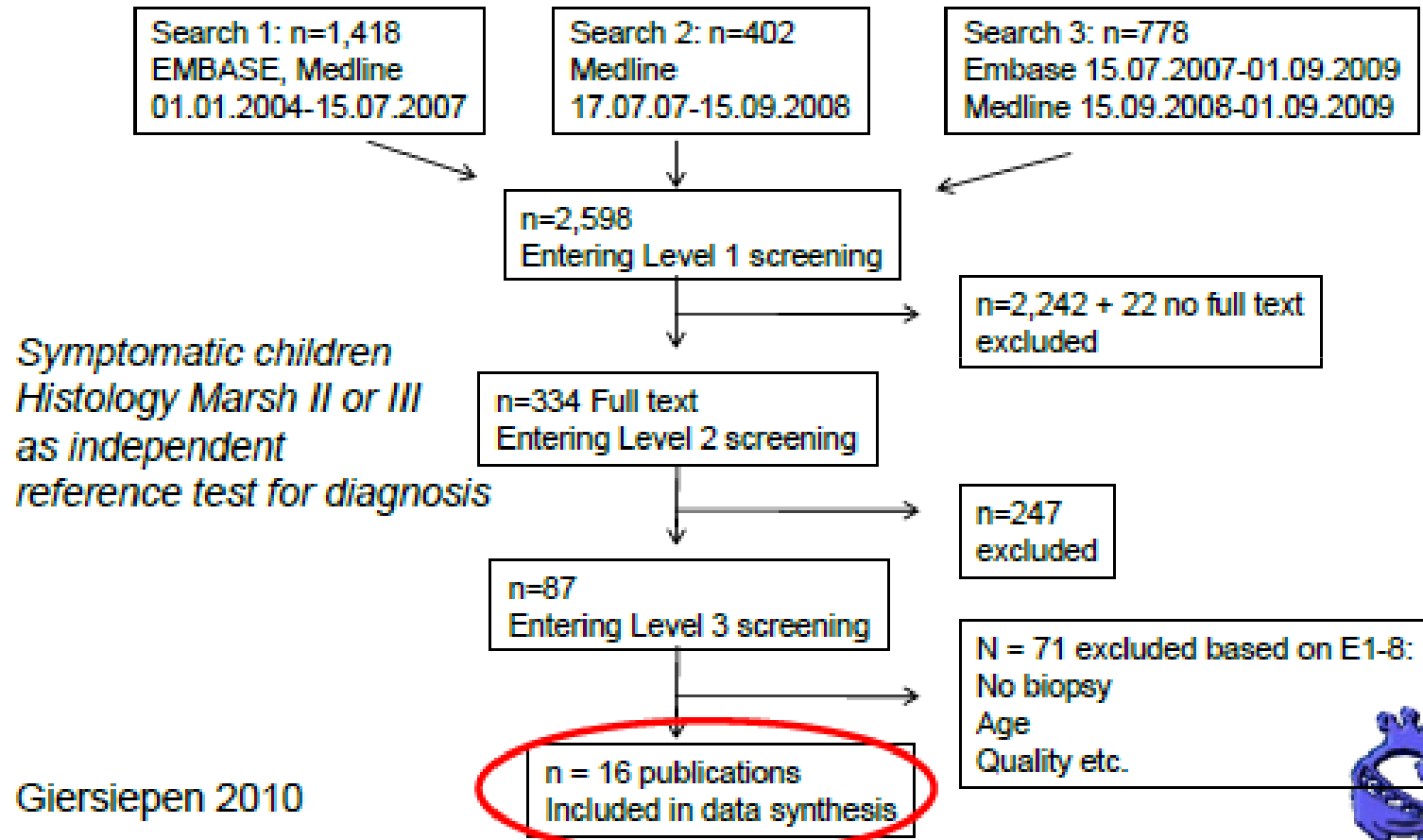
\* TGA is expressed as U/mL and as multiples of the upper limit of normal (ULN).

*Hill. Aliment Pharm Ther. 2008*

*Dahlbom et al. JPGN. 2009*

# ESPGHAN Evidence Report 2010

## antibodies v.s. biopsy



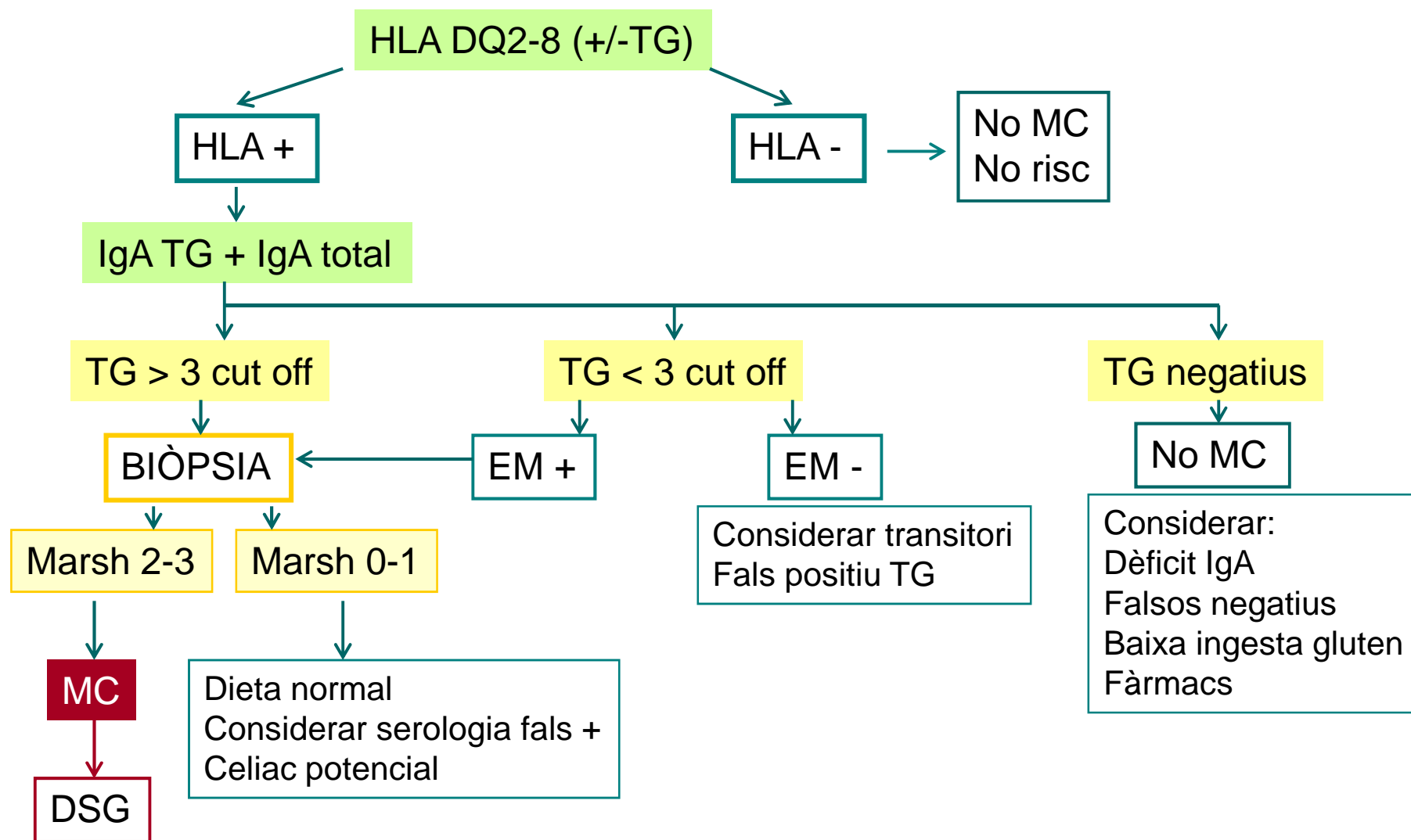




- Clínica suggestiva
- Anti endomisi +
- ATGt >10 x valors normals
- HLA +

NO BIÒPSIA

# Algoritme grups de risc (assimptomàtics)



# Provocació

- Dx < 2 anys que no tenien ATG i AE +
- No en < 5 anys ni en brot puberal
- Provocació durant 2 anys
- Si persisteix negatiu es recomana seguiment

# Beikost i Celiaquia

COMMITTEE on NUTRITION ESPGHAN 2008

## GLUTEN

Es prudente evitar la introducción precoz (< 4 meses) y tardía ( $\geq$  7 meses) del gluten, e introducirlo gradualmente mientras recibe todavía LM, porque puede reducir el riesgo de EC, diabetes mellitus tipo 1 y alergia al trigo

### Conclusions

In the absence of clear evidence, in order to decrease the risk of later coeliac disease, it is reasonable to avoid both early (<4 months) and late ( $\geq$  7 months) introduction of gluten, and to introduce gluten while the infant is still being breastfed. Future studies may clarify the remaining uncertainties.

*Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 607-618



You are here: [Home](#) > [Project](#)

[Home](#)

[Project](#)

- [Project description](#)
- [EU participation](#)
- [Population study](#)

[Who we are](#)

[Links](#)

[Search](#)

[Contact](#)

[Newsletter](#)

[Flyers](#)

[Symposia LUMC \(Dutch\)](#)

Coeliac disease (CD) is a chronic disorder caused by hypersensitivity to some of the most common proteins (gluten) in the diet of the European population. CD affects as much as 1% of the Europeans (2.5 million people) and is the most common food intolerance in Europe. If recognised, CD patients have only limited access to safe gluten free products and there is no causal therapy available.

The project is part of the multicenter European project PREVENTCD (from 'to prevent coeliac disease') and is divided in 2 studies: the population study, which is performed in Sweden, and the family study. This website of PREVENTCD will mostly give you information on the family study. If you want to have more information of the population study, go to: [www.umu.se/phmed/epidemi/celiaki/etics](http://www.umu.se/phmed/epidemi/celiaki/etics). The family study of PREVENTCD will be performed by 10 European countries and a total of 1000 children will be involved. The participating children and mothers will be followed during 1 to 3 years. The project will study the influence of the dietary history in the prevention of coeliac disease. The idea is if gradually small amounts of food substances are administered, the immune system 'learns' not to respond to this substance. This is also called 'desensitisation' or 'induction of tolerance'. Recent Swedish studies indicate that giving small amounts of gluten to a newborn during the period of breast-feeding may prevent the development of coeliac disease. This has never been investigated in children from 'coeliac disease families'.

The general objective of PREVENTCD is to significantly reduce the number of people suffering from CD in Europe, by developing primary prevention strategies for CD.

If the proposed early dietary intervention results in effective prevention of CD, development of new European guidelines for early

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Dec;22(12):1424-30.

## **The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease.**

Hogen Esch CE, Rosén A, Auricchio R, Romanos J, Chmielewska A, Putter H, Ivarsson A, Szajewska H, Koning F, Wijmenga C, Troncone R, Mearin ML; PreventCD Study Group.

Department of Pediatric Gastroenterology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands. c.e.hogen\_esch@lumc.nl

### **Abstract**

**BACKGROUND:** PreventCD ([www.preventcd.com](http://www.preventcd.com)) is a European multicentre study, which studies the influence of infant nutrition, and that of genetic, immunologic and environmental factors, on the risk of developing coeliac disease (CD). The hypothesis is that it is possible to induce tolerance to gluten by introducing small quantities of gluten to infants, preferably while they are still being breast-fed, and that this might also reduce the risk for related autoimmune disorders.

**AIM:** To describe the design of this ongoing European CD research project.

**METHODS:** PreventCD encompasses two study designs and two study populations: (i) a European multicentre study: a prospective, double-blind, randomized dietary-intervention study among infants from families with high risk of CD, and (ii) a Swedish population-based CD screening study among 12-year-olds from the general population, divided into two birth cohorts that differ with respect to infant feeding practices.

**DISCUSSION:** PreventCD is expected to elucidate some of the genetic and immunological mechanisms involved in the process of immune intolerance.

NOVETATS EN KITS RÀPIDS

# DIAGNÒSTIC



**S 96%**  
**E 98%**





# MONITORITZACIÓ

Am J Clin Nutr. 2012 Mar;95(3):670-7. Epub 2012 Jan 18.

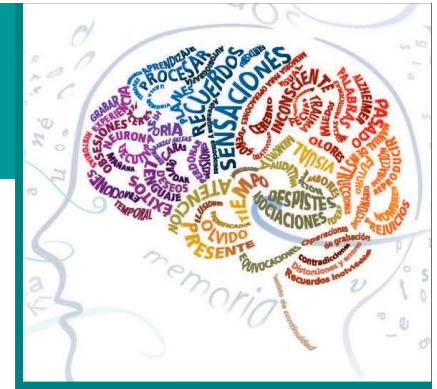
## **Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces.**

Comino I, Real A, Vivas S, Síglez MÁ, Caminero A, Nistal E, Casqueiro J, Rodríguez-Herrera A, Cebolla A, Sousa C.

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Seville, Spain.



# To take home...



- Screening si síntomas: ATG/IgA
- Screening en pacientes de riesgo:  
ATG/IgA/HLA DQ2-DQ8
- DQ2/DQ8 +: no malaltia, risc
- Si ATG +, derivar a Gastroenteròleg
- No retirar gluten abans de la visita amb el Gastroenteròleg
- En alguns casos MOLT DETERMINATS no es farà biòpsia



*Moltes gràcies*