



BECA A LA RECERCA EN PATOLOGIES RELACIONADES AMB LA INGESTA DE GLUTEN 2018

HISTÒRIA NATURAL DE LA CELIAQUIA EN INFANTS D'1 A 4 ANYS

Meritxell Mariné Giné

Hospitals Universitaris Mútua de Terrassa – Pediàtric Sant Joan de Deu de Barcelona

***LA CELIAQUIA A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA, CLÍNICA I QUALITAT DE VIDA DEL
CELÍAC***

Iván Villar Balboa

Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol

De manera excepcional, en aquesta segona edició de la **Beca Celíacs de Catalunya a la Recerca en patologies relacionades amb la ingesta de gluten** s'han becat dos projectes, dotant-los amb 8.000€ i 7.460€. D'aquesta forma s'impulsarà la posada en marxa de dos projectes de recerca que aborden la celiaquia des de dos àmbits ben diferenciats i que han obtingut puntuacions immillorables.

La primera beca l'ha rebut la Fundació Mútua Terrassa pel projecte "**Història natural de la malaltia celíaca (MC). Seguiment longitudinal a llarg termini dels marcadors serològics de la MC i de la histologia en nens d'1 a 4 anys**", que compta amb la doctora Meritxell Mariné Giné com a investigadora principal i que es desenvoluparà als Hospitals Universitaris Mútua de Terrassa i Pediàtric Sant Joan de Déu de Barcelona.

El segon projecte becat l'ha presentat l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, i compta amb el doctor Iván Villar Balboa com a investigador principal. Se centra en la **malaltia celíaca en Atenció Primària i en la prevalença i altres factors relacionats amb l'adherència a la dieta sense gluten, el control clínic i la qualitat de vida.**

L'Associació va encarregar l'avaluació dels projectes a l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya (AGAUR) per aportar al procés objectivitat, independència i qualitat de les avaluacions, qui va comptar amb tres avaluadors externs experts per revisar tots els projectes candidats a la beca.

L'objectiu de les Beques Celíacs de Catalunya és potenciar avenços científics que suposin una millora significativa de la qualitat de vida de les persones que pateixen celiaquia, sensibilitat



al gluten no celíaca o dermatitis herpetiforme, reduir la taxa d'infradiagnosi, fomentar el desenvolupament del coneixement de la celiaquia i la resta de patologies associades a la ingesta de gluten, difondre socialment la realitat d'aquestes afeccions, així com mostrar el suport i reconeixement de l'Associació a les persones que treballen en la recerca d'aquestes malalties.

Projecte d'investigació: "Història natural de la malaltia celíaca (MC). Seguiment longitudinal a llarg termini dels marcadors serològics de la MC i de la histologia en nens d'1 a 4 anys"

Celíacs de Catalunya beca amb 8.000€ aquest projecte presentat per la **Fundació Mútua de Terrassa**, que compta com a **investigadora principal amb la Dra. Meritxell Mariné Giné**. El projecte es desenvoluparà als Hospitals Universitaris Mútua de Terrassa i Pediàtric Sant Joan de Déu de Barcelona.

La malaltia celíaca (MC) és una patologia que pot afectar a diferents parts de l'organisme però que es manifesta majoritàriament amb clínica digestiva que pot ser molt evident (diarrea, dolor abdominal, distensió...) o sovint pot generar només molèsties inespecífiques abdominals en forma de pesadesa en la digestió, flatulència, etc., fet que en pot dificultar el seu diagnòstic. A l'edat adulta, els símptomes inespecífics i més lleus són la forma de presentació més habitual.

És un trastorn que afecta de forma global a aproximadament un 1% de la població. No obstant això, un estudi publicat pel nostre grup l'any 2011 (Mariné M et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:477-486) en el que es va avaluar la prevalença global de la MC a Catalunya, va detectar que aquesta malaltia era fins a 5 vegades més freqüent en l'edat pediàtrica, sobretot en nens de menys de 3 anys (1-14 anys; prevalença MC de 1'4%) que en l'edat adulta (>14 anys; prevalença MC de 0'2%).

Aquesta tendència ja s'havia observat en estudis fets en altres països, però el realitzat pel nostre grup va ser el primer en el qual es va determinar de forma sistemàtica i ajustada a la piràmide poblacional.

Aquestes dades van ser sorprenents, ja que un esperaria que, una malaltia que és crònica i per a tota la vida, els casos s'anessin acumulant i fos més freqüent a l'edat adulta que a la pediàtrica. Per respondre a aquesta qüestió es van plantejar diverses hipòtesis, com per exemple si l'augment de la freqüència en edat pediàtrica podia ser deguda a canvis ambientals que haguessin ocasionat una "epidèmia" en determinats grups d'edat. Per exemple, determinades polítiques alimentàries, entre d'altres. Però no vam ser capaços d'identificar cap factor ambiental. En canvi, una teoria que prenia força era la possibilitat que la MC s'inactivés, en una part dels pacients, de forma espontània. Per a confirmar aquesta hipòtesi calia dissenyar un



estudi d'història natural (seguiment longitudinal de pacients al llarg del temps) i no un estudi transversal.

Tot plegat va conduir a iniciar un nou repte en el món de la recerca a través del projecte '*Història natural de la MC. Seguiment longitudinal a llarg termini dels marcadors serològics de la MC i de la histologia en nens d'1 a 4 anys d'edat*' que ha estat recentment becat per l'Associació Celíacs de Catalunya. Aquest treball pretén donar resposta als dubtes prèviament esmentats. Així, amb el consentiment dels pares, hi participen nens d'entre 1-4 anys (ja que és en aquesta franja d'edat on la prevalença és més elevada i també és on, a partir dels 3 anys, se'n veu el descens). La recollida es du a terme a les Unitats de Cirurgia Menor Ambulatoria (fimosi, d'hèrnies inguinals, etc.), i s'aprofita el remanent de l'anàlisi de sang del preoperatori per a determinació de marcadors serològics i genètics propis de la MC (anticossos antitransglutaminassa; HLA DQ2/DQ8). Quan aquests marcadors resulten clarament positius, els nens/es són visitats per un pediatre. Com es faria en la pràctica clínica habitual, se'ls hi realitza una gastroscòpia per prendre biòpsies duodenals i confirmar-ne així el diagnòstic histològic. Si el nen/a presenta símptomes relacionats amb la MC, s'instaura una dieta sense gluten (DSG), però si el nen/a es manté completament asimptomàtic, es continua una dieta normal i es proposa fer un seguiment estret cada 4-6 mesos durant un període de fins a 3 anys, amb visites mèdiques i analítiques en les quals s'avalua l'estat de salut del nen/a i es repeteix la determinació de marcadors serològics de la MC. Si en algun moment del seguiment apareixen símptomes de MC, s'inicia la DSG; però si no és així, un cop completats els 3 anys de seguiment, es realitzarà una nova gastroscòpia que es compararà amb la que es va fer a l'inici de l'estudi. Aquesta metodologia permet avaluar la prevalença de MC en cada grup d'edat i valorar l'evolució tant dels marcadors serològics com els canvis histològics en els nens/es que es mantenen asimptomàtics. També permet valorar si existeixen paràmetres moleculars, genètics i cel·lulars diferencials entre els nens/es que inactiven la malaltia de forma espontània i aquells que no ho fan.

Els resultats d'aquest treball podrien ser rellevants, sobretot de cara a decidir en un futur si realment totes les persones que es diagnostiquen de MC han de seguir una DSG de per vida o si pot ser que hi hagi un subgrup de pacients que inactivin espontàniament la MC i, per tant, aquests no caldria que seguissin la DSG.

Dra. Meritxell Mariné Giné



Projecte d'investigació "La malaltia celíaca en Atenció Primària i en la prevalença, i altres factors relacionats amb l'adherència a la dieta sense gluten, el control clínic i la qualitat de vida"

Celíacs de Catalunya beca amb 7.460€ el projecte presentat per l'**Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, que compta amb el doctor Iván Villar Balboa com a investigador principal**. Posa el focus en la malaltia celíaca en l'Atenció Primària, centrant-se en la prevalença i altres factors relacionats amb l'adherència a la dieta sense gluten, el control clínic i la qualitat de vida. El Dr. Iván Villar Balboa ens explica els objectius d'aquest estudi.

La malaltia celíaca (MC) és un trastorn sistèmic de base immunològica, causat per la ingesta de gluten i altres proteïnes afins que afecta individus genèticament susceptibles. Es caracteritza per la presència d'una varietat de manifestacions clíniques dependents de la ingestió de gluten, autoanticossos específics, haplotips HLA (antigen leucocitari humà) DQ2 (DQ2.5 i/o DQ2.2) i/o DQ8, i enteropatia.

Es tracta d'una patologia freqüent que afecta aproximadament a l'1% de la població general però amb importants variacions de prevalença entre països. En les tres últimes dècades, la MC ha experimentat un notable augment de la seva prevalença, essent una de les malalties de transmissió genètica més freqüents als països de població caucàsica. En el nostre entorn, Mariné *et al.* van publicar un estudi l'any 2011 que va determinar una prevalença de MC del 0,49%.

Malgrat els avenços en el seu coneixement, i el desenvolupament i perfeccionament de les proves serològiques, la MC segueix essent una entitat infradiagnosticada. La majoria dels casos romanen sense ser detectats i, a més, existeix un important retard diagnòstic perquè els pacients celíacs presenten símptomes durant anys abans de ser detectats, amb múltiples visites mèdiques, proves complementàries, etc. És important destacar que el retard en el diagnòstic, o l'absència d'aquest, es troba relacionat amb una progressió de la malaltia, i complicacions a llarg termini que poden tenir conseqüències en l'estat de salut i la qualitat de vida d'aquests pacients.

Diversos factors estan relacionats amb l'infradiagnòstic de la MC:

- L'ampli espectre de manifestacions clíniques de la MC i la seva inespecificitat.
- La gran freqüència de les formes lleus monosintomàtiques o oligosintomàtiques clínicament poc expressives, principalment en l'edat adulta.
- L'existència de MC asimptomàtica amb lesió histològica compatible, detectada generalment en el context de grups de persones en risc.
- L'escàs coneixement dels professionals sanitaris sobre la MC, les seves formes de presentació i els criteris diagnòstics.

El quadre clínic de la MC és heterogeni, com ja hem comentat, i es classifica en simptomatologia clàssica (diarrees, pèrdua de pes, malnutrició, etc.) o bé no clàssica (dolor abdominal, flatulències, anèmia ferropènica, osteopènia, elevació de transaminases, etc.).



En nens, principalment en els primers anys de vida, és més freqüent la forma de presentació clàssica, mentre que en nens d'edats més avançades i en adults són més freqüents les formes no clàssiques.

Actualment, la cerca activa de casos ("active case findings") en pacients amb símptomes, signes i/o grups de risc de MC és la millor estratègia per augmentar la detecció de la malaltia. En aquest sentit, els metges de família i pediatres d'Atenció Primària adquireixen un paper important perquè es tracta del primer nivell d'assistència que es caracteritza per la seva accessibilitat, atenció assistencial mantinguda en el temps, i amb una àmplia experiència en educació, prevenció i promoció de la salut.

En el context explicat, és de gran interès promoure la recerca sobre aquesta patologia des del punt de vista de l'Atenció Primària. Alguns dels aspectes que podrien tenir interès a ser estudiats són conèixer el grau de detecció de la MC que estem realitzant els metges de família i pediatres d'Atenció Primària, el procés diagnòstic de la malaltia i el seguiment de l'adherència a la dieta sense gluten que realitzem en els nostres pacients celíacs.

Actualment estic realitzant un estudi sobre MC a l'Atenció Primària que forma part de la meua tesi doctoral, els directors de la qual són la Dra. Maria Esteve i el Dr. Fernando Fernández-Bañares, especialistes en aparell digestiu de l'Hospital Mútua de Terrassa, i el Dr. Jesús Almeda tècnic de salut de la Unitat de Suport a la Recerca de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol. Aquest projecte té com a finalitat conèixer la prevalença de MC clínicament diagnosticada en els nens i els adults atesos a les consultes d'Atenció Primària, així com descriure les seves característiques clíniques, l'adherència a la dieta sense gluten i la qualitat de vida relacionada amb la salut. A més, també pretén estudiar els factors que poden estar relacionats amb l'adherència a la dieta sense gluten, el control clínic i la qualitat de vida dels pacients celíacs atesos a les nostres consultes.

Aquest estudi ha obtingut una beca en la 2a convocatòria de la Beca Celíacs de Catalunya i també una beca per a la realització del doctorat en la 18a Beca ICS per a la capacitat en recerca i realització del doctorat a l'Atenció Primària.

Dr. Iván Villar Balboa