



**CORSO DI AGGIORNAMENTO**  
*La Celiachia nel terzo  
millennio:  
dalla diagnosi alla terapia*

# DIAGNOSI: MEZZI ATTUALI E PROSPETTIVE

**D.ssa Renata Auricchio**

**CASERTA - 5 maggio 2012**

# Criteri ESPGHAN per la diagnosi della malattia celiaca (1990)

## *Obbligatorio:*

1. Istologia compatibile con celiachia (atrofia dei villi e iperplasia delle cripte)
2. Inequivocabile risposta clinica e sierologica alla dieta senza glutine

## *Di supporto:*

1. Anamnesi e presentazione clinica compatibili con celiachia
2. Sierologia associata a celiachia

# La diagnosi di celiachia in Italia oggi

Gran parte dei criteri ESPGHAN 1990 sono ancora oggi applicati in tutti i Centri, ma:

- La presenza di atrofia dei villi non è più necessaria per la diagnosi
- No challenge nei bambini che hanno ricevuto la diagnosi nei primi due anni di vita
- No seconda biopsia nei casi silenti
- Nei casi con sierologia positiva e istologia normale, asintomatici, non viene prescritta dieta senza glutine

*R Auricchio et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 374*

## ESPGHAN SURVEY SULL'APPLICAZIONE DEI CRITERI DIAGNOSTICI PER MALATTIA CELIACA IN EUROPA

- ◉ 96% ancora pratica in tutti i casi la biopsia intestinale
- ◉ Circa il 90 % chiede una revisione dei criteri attuali
- ◉ 44% vuole omettere la biopsia del piccolo intestino in soggetti sintomatici DQ2/DQ8 positivi con TTG IgA or EMA IgA positive
- ◉ 30% vuole omettere la biopsia del piccolo intestino in bambini asintomatici DQ2/DQ8 positivi con TTG IgA or EMA IgA positive
- ◉ Obbligo di challenge con glutine solo in caso di diagnosi dubbia

*C Ribes Koninckx et al, JPGN 2011*

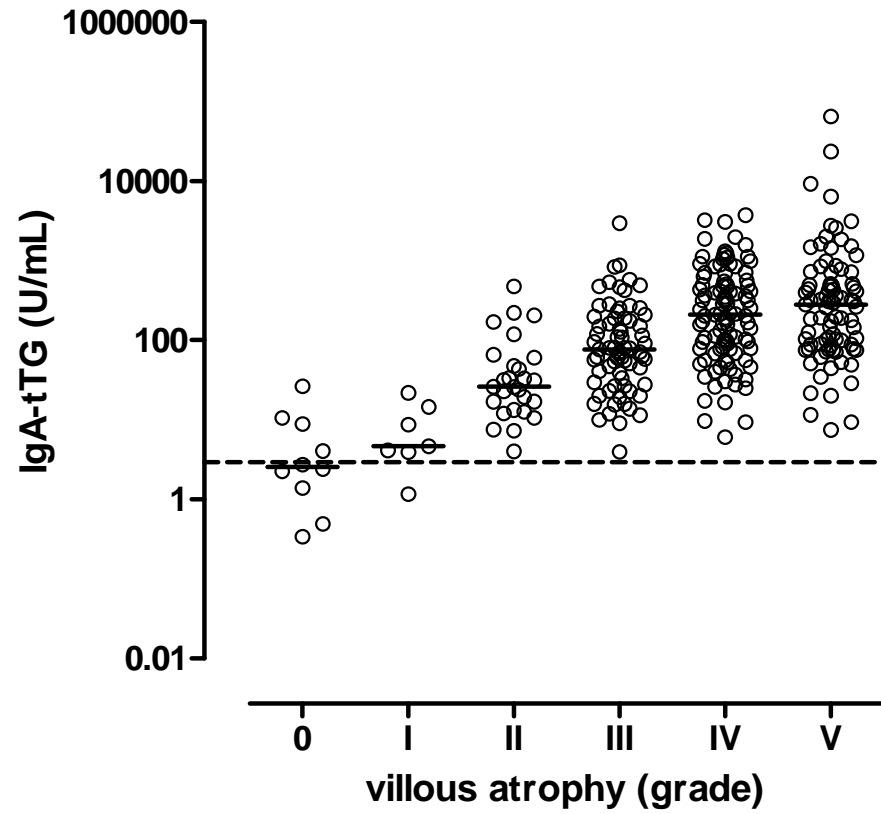
# Recenti acquisizioni

1. Malattia celiaca come malattia multisistemica (autoimmune?)
2. Stretta associazione con l'HLA, e in generale più informazioni sulla genetica della malattia
3. Riconoscimento della transglutaminasi tissutale come principale autoantigene associato alla celiachia

# Recenti acquisizioni

4. Alta specificità dei test sierologici e correlazione tra titolo degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale e gravità del quadro istologico.





*Dahlbom et al. JPGN, 2009*



# Recenti acquisizioni

4. Alta specificità dei test sierologici e correlazione tra titolo degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale e gravità del quadro istologico.

5. Ampio spettro di alterazioni istologiche, fino a lesioni minime (casi senza enteropatia?)

# DEFINIZIONE DI CELIACHIA

La celiachia è una malattia immuno-mediata sistemica indotta dalle prolamine del grano e di altri cereali tossici in soggetti geneticamente suscettibili, caratterizzata dalla presenza di una combinazione variabile di manifestazioni cliniche glutine-dipendenti, anticorpi specifici della celiachia, aplotipi HLA DQ2 e DQ8 e enteropatia.



# LO SPETTRO DELLA CELIACHIA

## Celiachia sintomatica

Sintomi e segni gastrointestinali ed extragastrointestinali

## Celiachia silente

Anticorpi associati alla celiachia, HLA e biopsia del piccolo intestino compatibili con celiachia, ma senza sintomi e segni che evocino il sospetto clinico

## Celiachia potenziale

Anticorpi associati alla celiachia, HLA compatibile ma senza anomalie istologiche nella biopsia digiunale. Può essere sintomatica o asintomatica. Può preludere o no a una enteropatia



# CHI TESTARE

Bambini e adolescenti con:

- ◉ Dolori addominali, diarrea cronica o intermittente, problemi di crescita, anemia sideropriiva, nausea o vomito, stipsi cronica che non risponde alle normali cure, perdita di peso e stanchezza cronica
- ◉ Bassa statura, ritardo della pubertà, amenorrea, stomatite aftosa ricorrente, dermatite erpetiforme, fratture/osteopenia/osteoporosi, ipertransaminasemia
- ◉ Diabete tipo 1, Sindrome di Down, tiroidite autoimmune, Sindrome di Turner, Sindrome di Williams, deficit di IgA, epatite autoimmune
- ◉ Parente di 1° grado di paziente celiaco

# HLA

- ◉ Vi è una forte predisposizione genetica alla celiachia con il rischio maggiore attribuito ai marcatori genetici HLADQ2 e HLADQ8.
- ◉ La grande maggioranza dei pazienti celiaci sono DQ2 HLA e/o DQ8 positivi. Al contrario è molto improbabile che soggetti DQ2 e DQ8 negativi siano celiaci.
- ◉ Scarsa specificità per celiachia
- ◉ In individui che appartengono a gruppi a rischio di celiachia, un risultato HLA negativo rende la malattia altamente improbabile e quindi non utile uno screening sierologico
- ◉ La tipizzazione dell'HLA andrebbe effettuata con analisi del DNA.

# HLA

Si raccomanda:

Tipizzazione di HLA-DQ2 e –DQ8 nei casi di diagnosi incerti di celiachia. Un risultato negativo rende altamente improbabile una diagnosi di celiachia

Iniziare lo screening per celiachia in gruppi a rischio tipizzando per HLA-DQ2 e –DQ8



# ANTICORPI SPECIFICI DELLA CELIACHIA

- ⊙ Anticorpi anti-transglutaminasi tissutale 2 (Anti TG2)
- ⊙ Anticorpi antiendomisio (EMA)
- ⊙ Anticorpi anti-peptidi della gliadina anti-deamidati (Anti DGP)

Necessità di un programma di controllo di qualità.

Risposta standardizzata

Corretta interpretazione (IgA totali, età, assunzione di glutine, farmaci immunosoppressivi)

# Anticorpi della celiachia: raccomandazioni

I pazienti devono sottoporsi a questo test mentre sono a dieta contenente glutine

Come primo test si raccomanda la ricerca di IgA anti-TG2

Gli anticorpi anti-endomisio sono di conferma per la diagnosi

Misurare sempre le IgA totali. Se deficit di IgA misurare anticorpi di classe IgG

# Anticorpi della celiachia: raccomandazioni

I **kit rapidi** non sono destinati a sostituire le prove di laboratorio o a fornire una diagnosi definitiva. Devono sempre essere confermati.

I test per la rilevazione di anticorpi IgG o IgA **antigliadina** non devono essere utilizzati per la diagnosi di malattia celiaca.

I test che misurano gli anticorpi sierici contro **peptidi deamidati** della gliadina possono essere utilizzati come test aggiuntivi in bambini che sono negativi per altri anticorpi specifici della celiachia, specialmente se hanno meno di due anni.

## CORRELAZIONE TRA SIEROLOGIA E ISTOLOGIA

- ⊙ La severità della lesione istologica correla con i valori di IgA anti-tTG
- ⊙ La specificità degli anticorpi IgA anti-tTG per la diagnosi della celiachia è del 93% (92-95); ed è più alta nel caso degli EMA (96%; 94-98).
- ⊙ *In queste circostanze la biopsia è ancora necessaria?*

# BIOPSIA: RACCOMANDAZIONI

La valutazione istologica può essere omessa in casi:

- ⊙ sintomatici
- ⊙ con livelli IgA anti-TG2 alti, ( $> 10 \times$ ) confermati da positività EMA
- ⊙ HLA DQ2 e/o DQ8 positivi

Il follow up a dieta senza glutine deve mostrare un miglioramento significativo nei sintomi ed una normalizzazione dei test sierologici

# **BIOPSIA: RACCOMANDAZIONI**

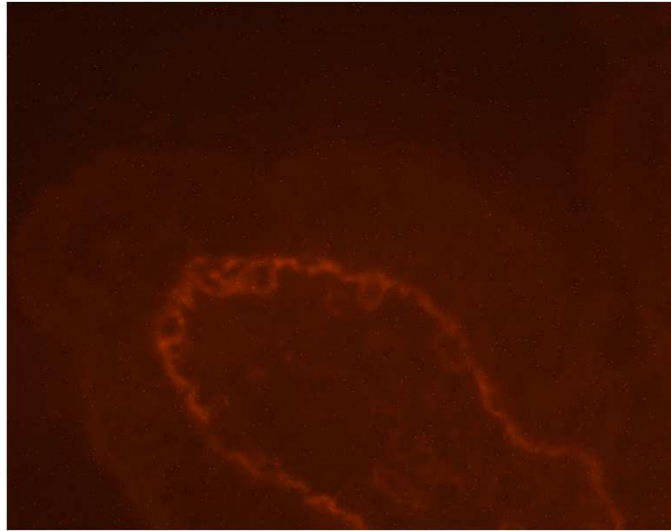
**Sempre la biopsia se:**

- 1. anti-TG2 sono lievemente positivi e gli EMA sono negativi.**
- 2. sierologia negativa con forte sospetto clinico**

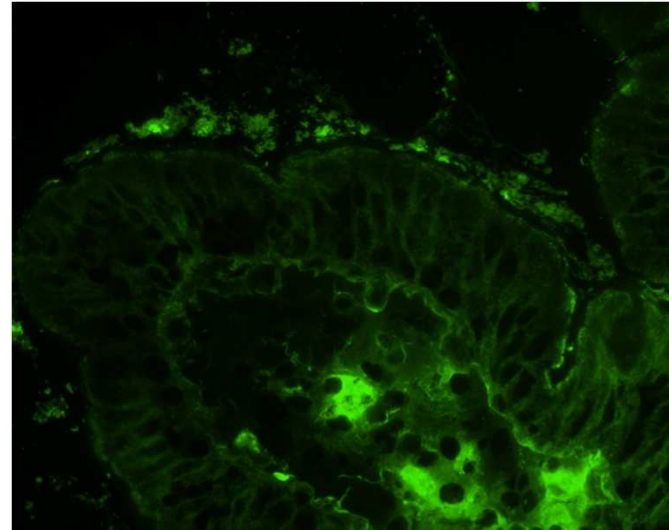
# SEGNI DI GLUTINE-SENSIBILITÀ IN MUCOSE CON ENTEROPATIA LIEVE

- ◉ Una linfocitosi intraepiteliale in una biopsia intestinale altrimenti normale è poco specifica per celiachia. Solo nel 10% dei casi è glutine dipendente (Kakar et al, Am J GE 2003)
- ◉ Un aumento della componente gammadelta rafforza la probabilità che si tratti di celiachia (Jarvinen et al, Am J GE 2003)
- ◉ L'aumento di densità IEL all'apice dei villi depone per celiachia (Jarvinen et al, Scand J GE 2004)
- ◉ I depositi intestinali di IgA anti TG2 sono molto specifici per celiachia (Salmi et al, Aliment Pharmacol Ther 2006)

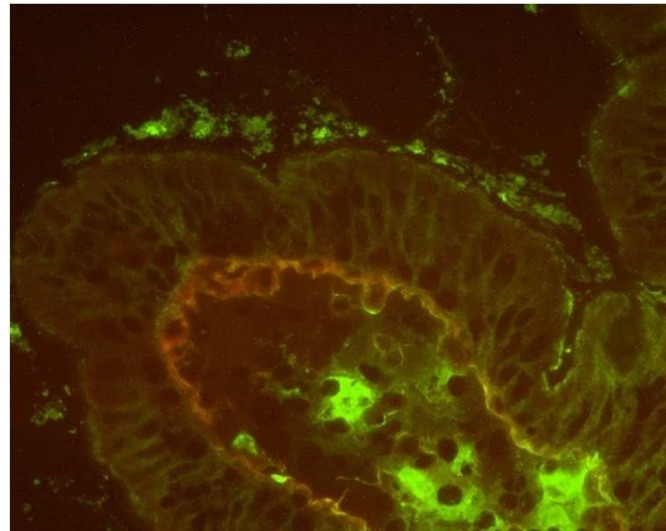
# Depositi intestinali di anticorpi IgA anti-TG2



TG 2



IgA



TG2 + IgA



# **BIOPSIA: RACCOMANDAZIONI**

**In assenza di anti-TG2 /EMA la diagnosi di celiachia è improbabile.**

**In caso di lesioni lievi (es Marsh 1) analisi addizionali (sierologia, HLA, ricerca depositi intestinali IgA anti-tTG, conta IEL  $\gamma\delta$ ) dovrebbero essere effettuate prima di stabilire una diagnosi di celiachia.**

# BIOPSIA: RACCOMANDAZIONI

- ◉ Le biopsie dovrebbero essere effettuate preferibilmente durante endoscopia.
- ◉ Le biopsie dovrebbero essere ottenute dal bulbo (almeno una) e dalla seconda o terza porzione del duodeno (almeno quattro)
- ◉ Il corretto orientamento della biopsia è fondamentale per una corretta diagnosi
- ◉ Il report sulla patologia dovrebbe includere il sito della biopsia, una descrizione dell'orientamento, valutazione dei villi, cripte, rapporto villi/cripte, numero di IEL. E' raccomandata la classificazione secondo Marsh – Oberhuber.

# BIOPSIA: RACCOMANDAZIONI

- ◉ Nessuna biopsia a dieta senza glutine

(Scomparsa dei sintomi e/o normalizzazione della sierologia sono sufficienti per confermare la diagnosi).

- ◉ Se mancata risposta clinica alla DSG



ulteriori analisi, incluse nuove biopsie.

## CHALLENGE: RACCOMANDAZIONI

Il challenge con glutine non è obbligatorio, a meno che non vi siano **DUBBI SULLA DIAGNOSI** (es. pazienti che non presentavano all'esordio anticorpi specifici della celiachia).

Se è necessario, il challenge del glutine deve essere effettuato dopo i 6 anni di età o dopo la pubertà.

# CHALLENGE: RACCOMANDAZIONI

Il challenge del glutine deve essere effettuato sotto controllo medico, preferibilmente da un gastroenterologo pediatrico.

Prima dell'inizio del challenge ottenere HLA e istologia duodenale

Garantire una sufficiente quantità di glutine (circa 15g/die).

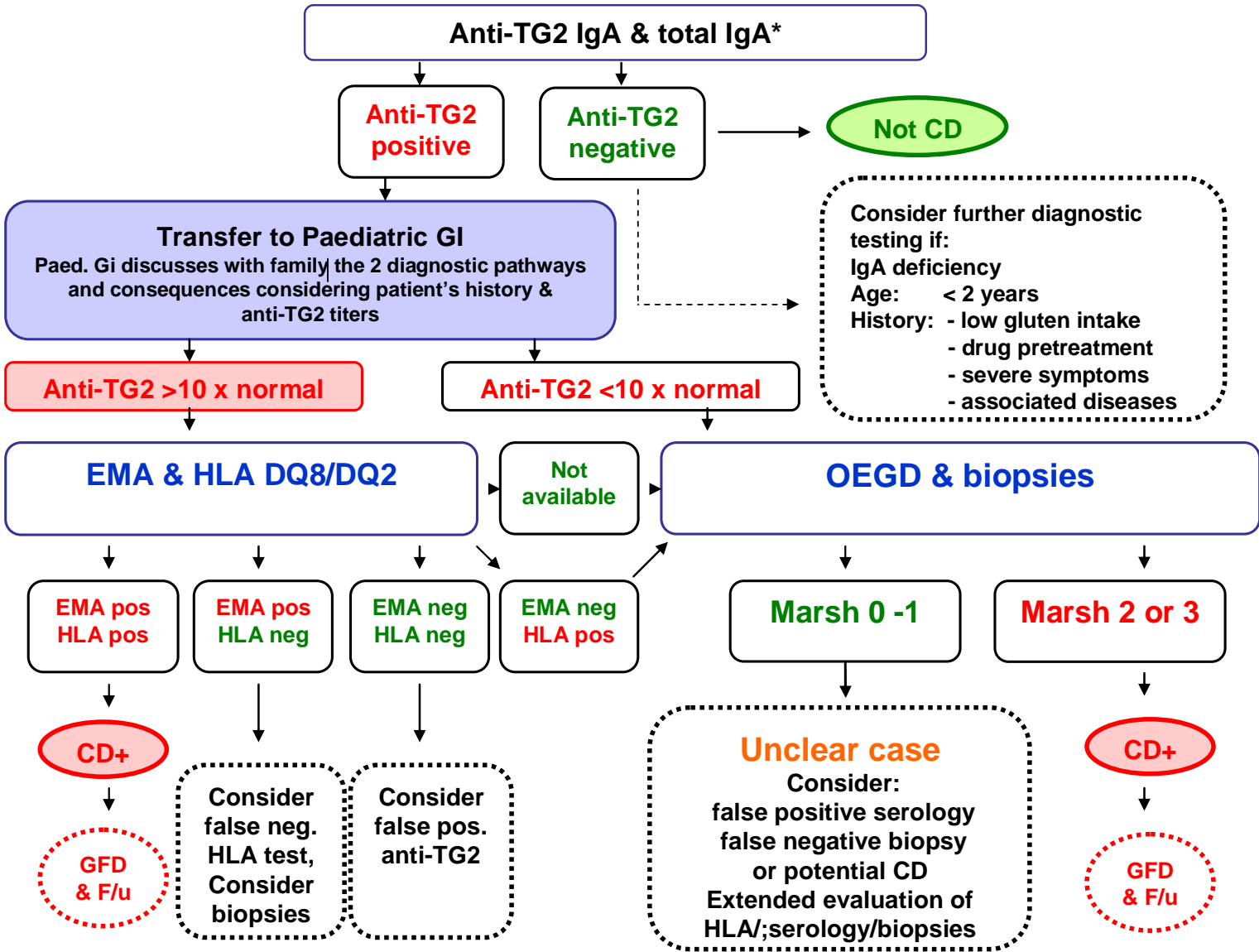
# CHALLENGE: RACCOMANDAZIONI

Ricaduta: se la sierologia della celiachia diventa positiva e viene osservata una ricaduta clinica e/o istologica.

In assenza di anticorpi positivi/sintomi il challenge dovrebbe essere considerato concluso dopo due anni con l'esecuzione di una biopsia.

Il follow-up deve comunque continuare essendo possibile una ricaduta tardiva

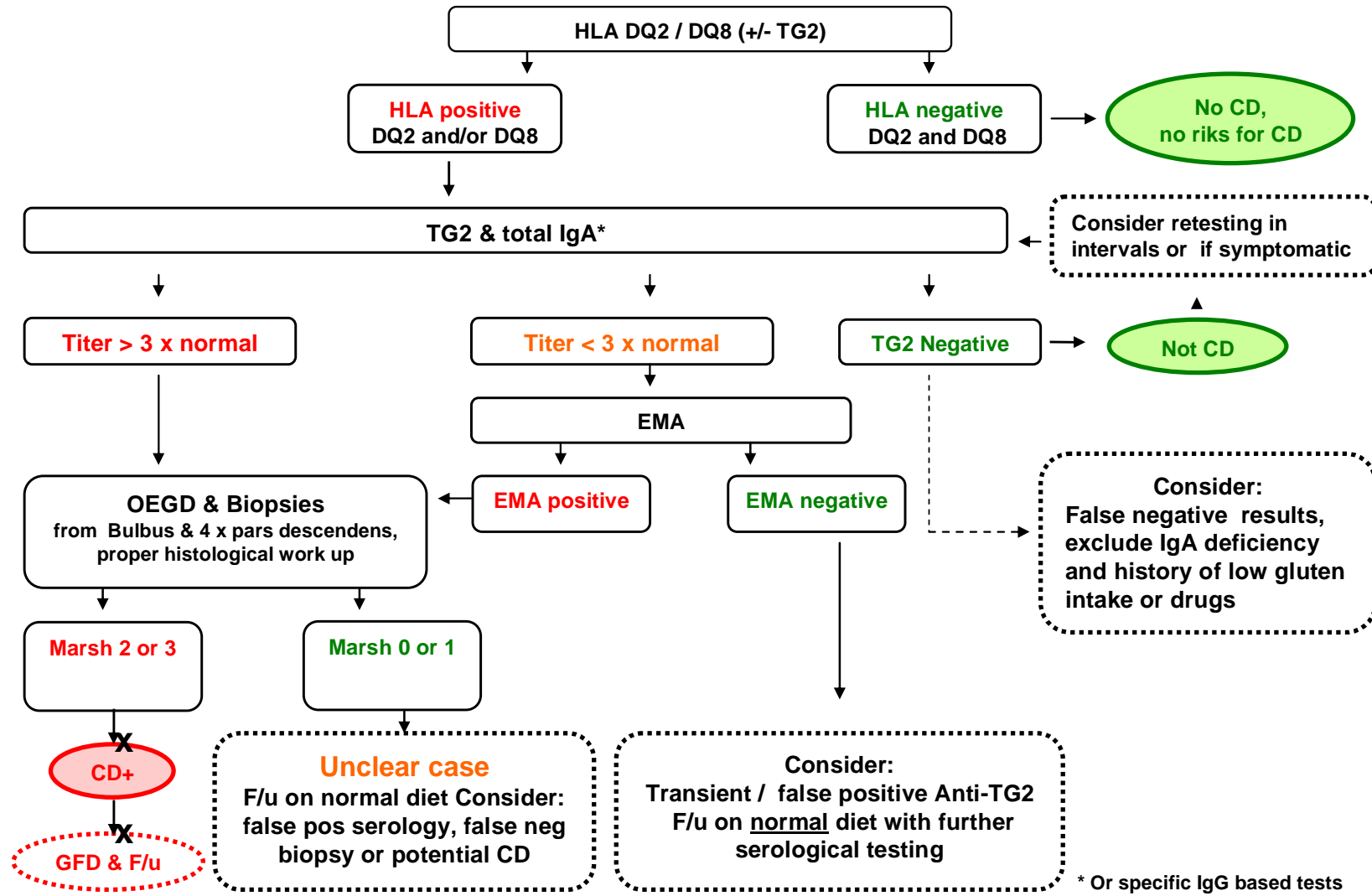
# Child / Adolescent with Symptoms suggestive of CD



\* Or specific IgG based tests

# Asymptomatic person at genetic risk for CD

explain implication of positive test result(s) and get consent for testing



**Che impatto è possibile che  
abbia?**



# METHODS

1425 records of patients that underwent an intestinal biopsy from January 2007 to Dec 2010.

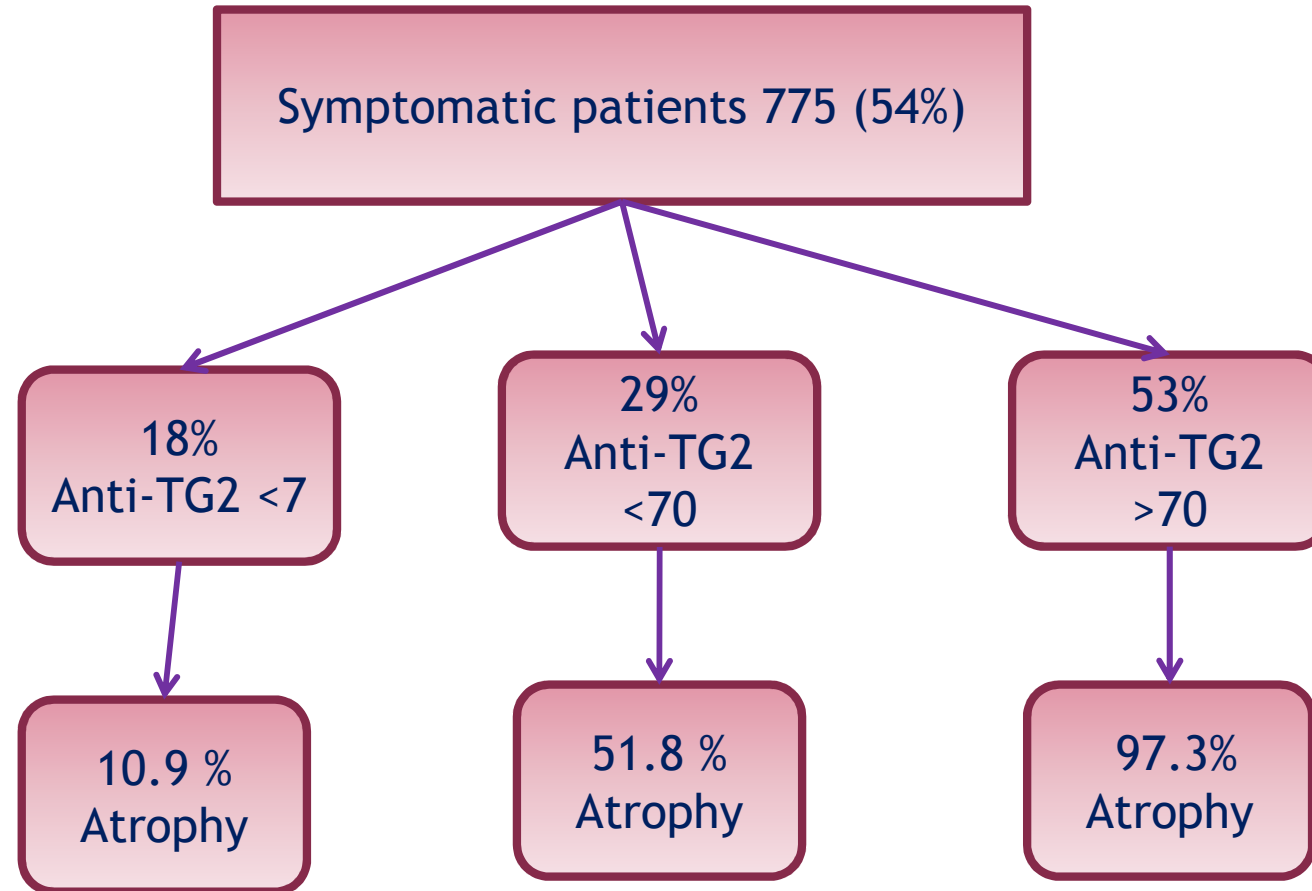
Median age of patients at time of biopsy: 10 years

Anti-tTG2 (ELISA, with calibration curve, normal value <7 U/ml)

Criteria for biopsy : clinical symptoms and/or positive serological test (anti-tTG and or anti-EMA)

143 were also HLA typed (EuGen, Eurospital)

# Serological and histological features of symptomatic patients



More than half of symptomatic patients have high level of anti-TG2 and villous atrophy

# OPEN QUESTIONS

- ◉ Quality serological tests
- ◉ Are EMA really necessary?
- ◉ Is HLA typing really necessary?
- ◉ Should we maintain a different algorithm for asymptomatic?
  - ◉ Is a diagnostic score reliable?
  - ◉ Who is in charge of the final diagnosis of CD?
- ◉ Does the lack of a biopsy affect dietary compliance?

# CONCLUSIONI

- ⊙ Ci si sposta da una diagnosi basata sulla biopsia ad un approccio combinato che valorizza sempre di più la sierologia e la genetica
- ⊙ La biopsia non scompare. Resta fondamentale nei casi non conclamati.



# IL FUTURO

Necessità di un periodo per l'implementazione e la validazione delle linee guida

Standardizzazione dei test sierologici

Creazione di uno score diagnostico

