



ESPGHAN

La diagnosi di malattia celiaca

Riccardo Troncone

SIPPS & FIMPAGGIORNA 2013

Caserta, 21 marzo 2013

Definizione di Celiachia

Enteropatia glutine-sensibile in individui geneticamente suscettibili

Le attuali definizioni di malattia celiaca sono basate su :

- Presenza di enteropatia
- Lesioni intestinali (e sintomi) causati dal glutine
- Suscettibilità genetica
- Non accenno a sierologia

La celiachia come enteropatia glutine-sensibile (Interlaken 1969)

Diagnosi basata su:

1. Alterazioni della struttura della mucosa digiunale a dieta contenente glutine
2. Evidente miglioramento a dieta senza glutine
3. Deterioramento della mucosa a seguito di challenge con glutine

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

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.

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, alplotipi HLA DQ2 e DQ8 e enteropatia.

Chi testare

Bambini e adolescenti con:

- Dolori addominali, diarrea cronica o intermittente, problemi di crescita, anemia sideropiva, 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

Il primo passo per la diagnosi di celiachia è la ricerca di anticorpi specifici

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

Come primo test si raccomanda la ricerca di IgA anti-TG2 o EMA su sangue

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

Anticorpi della celiachia: raccomandazioni

I kit rapidi di rilevazione di anticorpi della celiachia non sono destinati a sostituire le prove di laboratorio o a fornire una diagnosi definitiva. Un risultato sia positivo che negativo al test rapido deve essere confermato.

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

Se gli anticorpi anti-TG2 nel siero sono lievemente positivi e gli EMA sono negativi, la diagnosi di celiachia è meno probabile. È necessaria una biopsia del piccolo intestino per verificare la presenza di celiachia.

In casi di serologia negativa con forte sospetto clinico di celiachia viene raccomandata comunque la biopsia intestinale.

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)

Biopsia: raccomandazioni

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

In caso di lesioni lievi (es Marsh 1) analisi addizionali (serologia, 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

- I pazienti celiaci non necessitano di una biopsia a dieta senza glutine. Scomparsa dei sintomi e/o normalizzazione della serologia sono sufficienti per confermare la diagnosi.
- Se non vi è risposta clinica alla dieta senza glutine, dopo un'attenta valutazione della compliance alla dieta, sono raccomandate ulteriori analisi, incluse nuove biopsie.

Challenge: raccomandazioni

Il challenge con glutine non è considerato obbligatorio, a meno che non vi siano circostanze particolari.

Esse includono casi in cui vi sia un dubbio sulla diagnosi iniziale, inclusi pazienti che non presentavano all'esordio anticorpi specifici della celiachia.

Challenge: raccomandazioni

Se è necessario, il challenge del glutine non deve essere effettuato prima dei 5-6 anni di età e durante il periodo di crescita puberale.

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

Challenge: raccomandazioni

Prima dell'inizio del challenge ottenere HLA e istologia duodenale

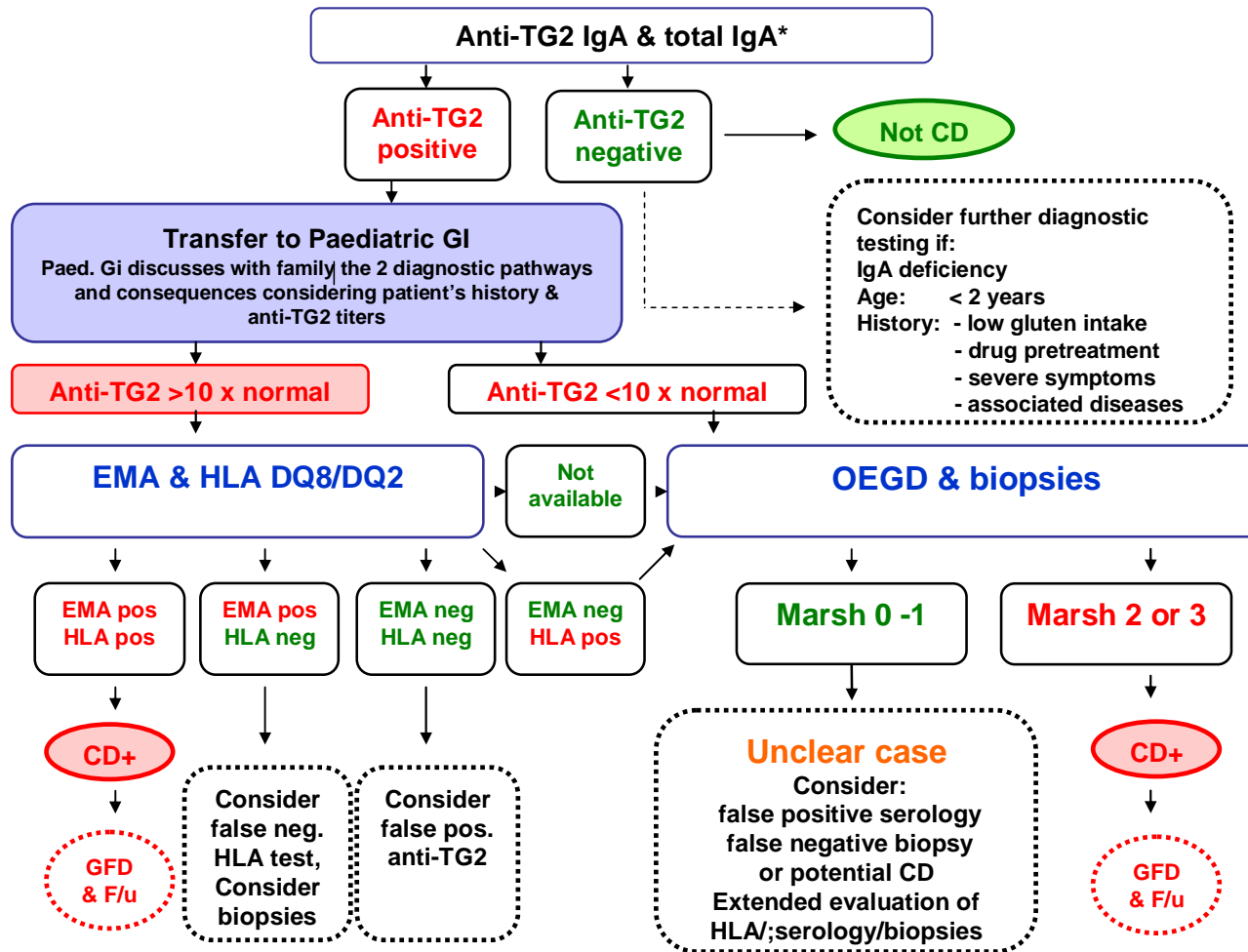
Garantire una sufficiente quantità di glutine (circa 15g/die).

Challenge: raccomandazioni

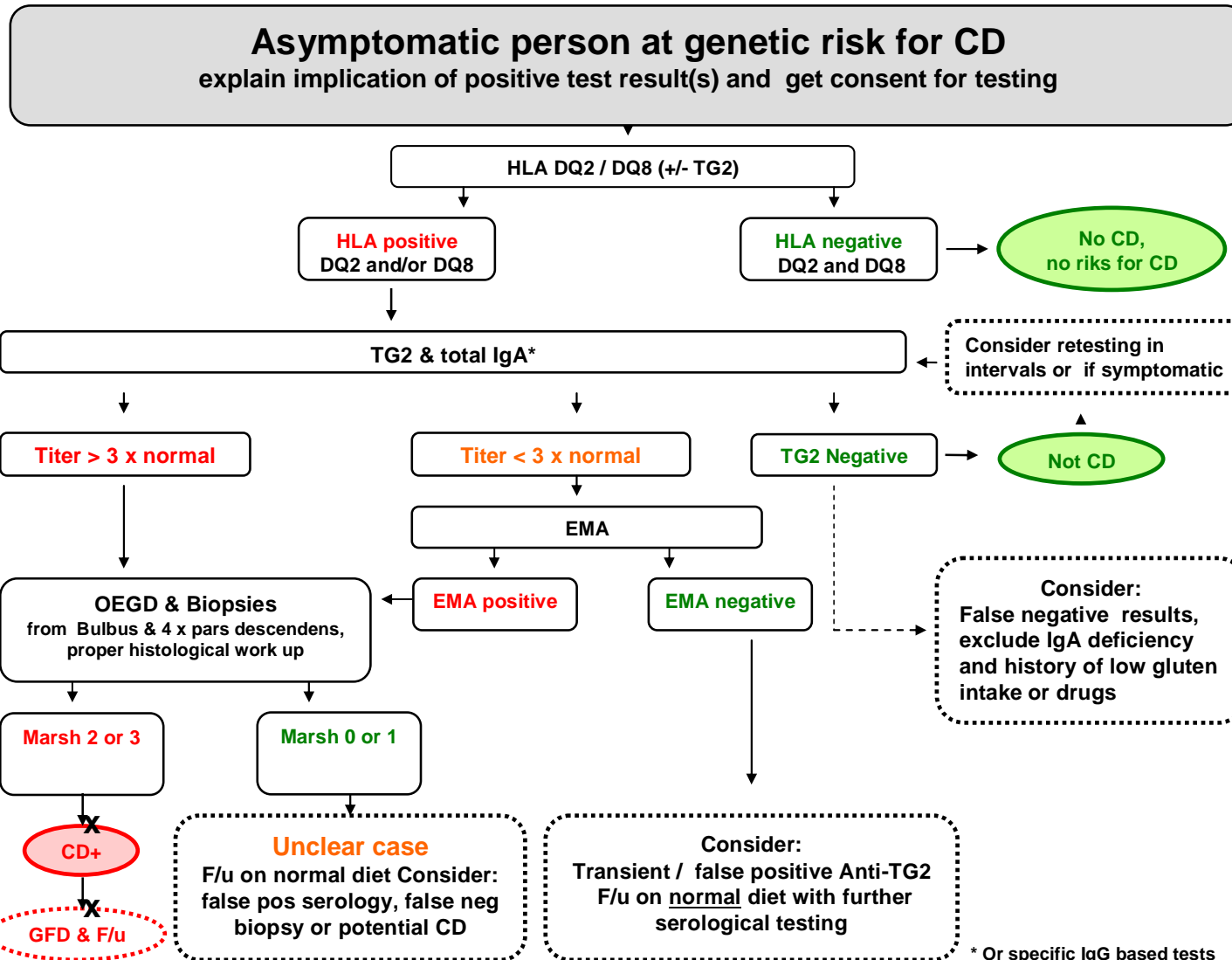
Un paziente è considerato ricaduto se la serologia della celiachia diventa positiva e viene osservata una ricaduta clinica e/o istologica.

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



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

Ringraziamenti

ESPGHAN working group on diagnosis of coeliac disease:

S Husby (chair), D Branski, C Catassi, S Koletzko,
I Korponay-Szabo, M Maki, L Mearin, A Phillips,
C Ribes, R Shamir, R Troncone, A Ventura, P Zimmer.