



ICDS2022SORRENTO

19th INTERNATIONAL CELIAC DISEASE SYMPOSIUM

Highlights da ICDS 2022

Stefano Guandalini

Prevalentemente sulle novità di interesse pediatrico



Di cosa parleremo

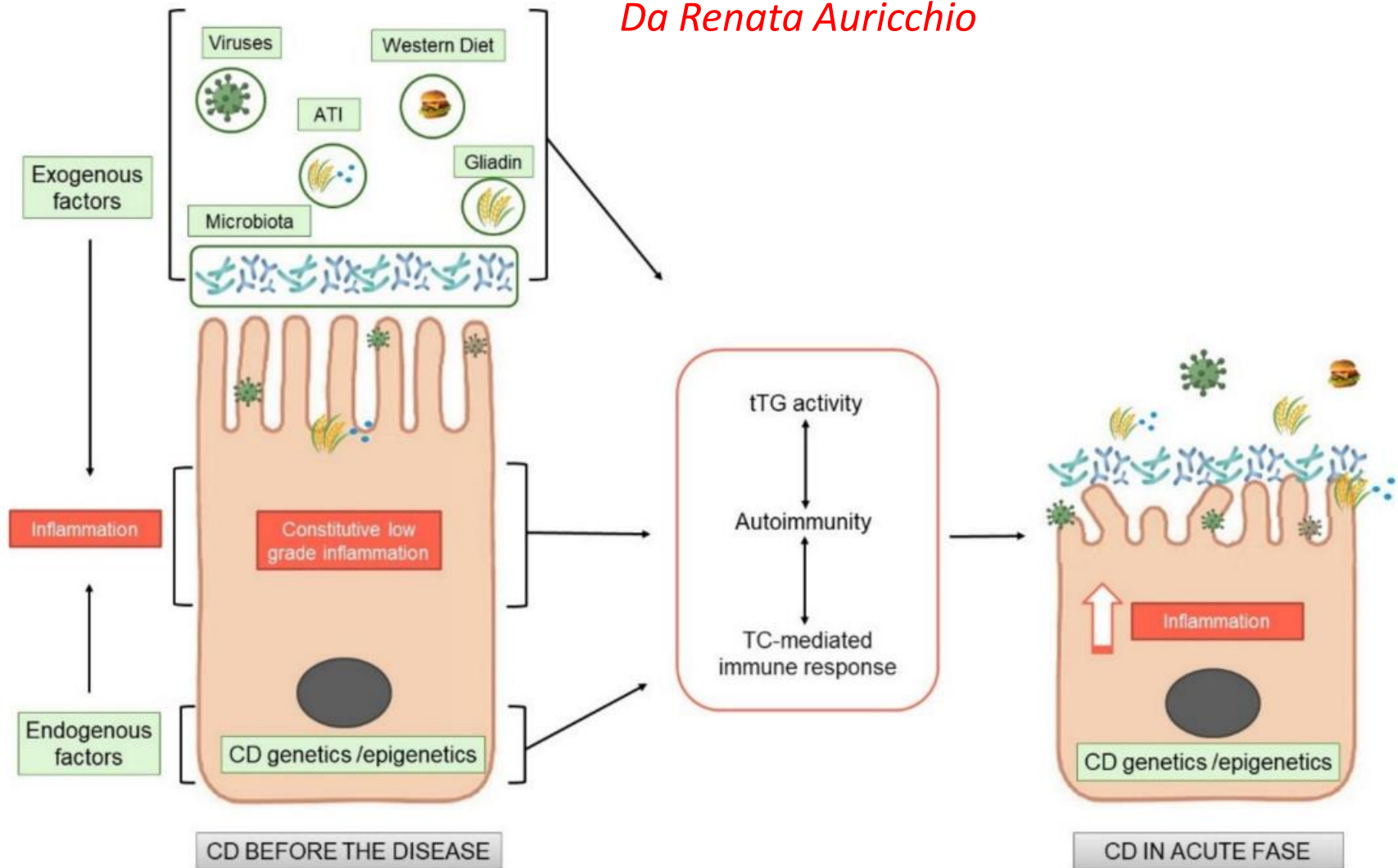
- Prima che la celiachia insorga → Cosa la facilita? Come prevenirla?
- Prevalenza → Come andiamo in Italia e in Europa?
- Manifestazioni cliniche → Novità?
- La diagnosi → Case finding? Si può ancora semplificare?
- La terapia → Solo dieta priva di glutine?
- Il follow-up → Nuove raccomandazioni



Prevenzione primaria



Da Renata Auricchio





Come prevenire la celiachia?

- Identificazione dei **bambini a rischio**
- Identificazione di **biomarkers** che possano identificare le varie fasi della malattia



Come prevenire la celiachia?

Natural history of Celiac Disease

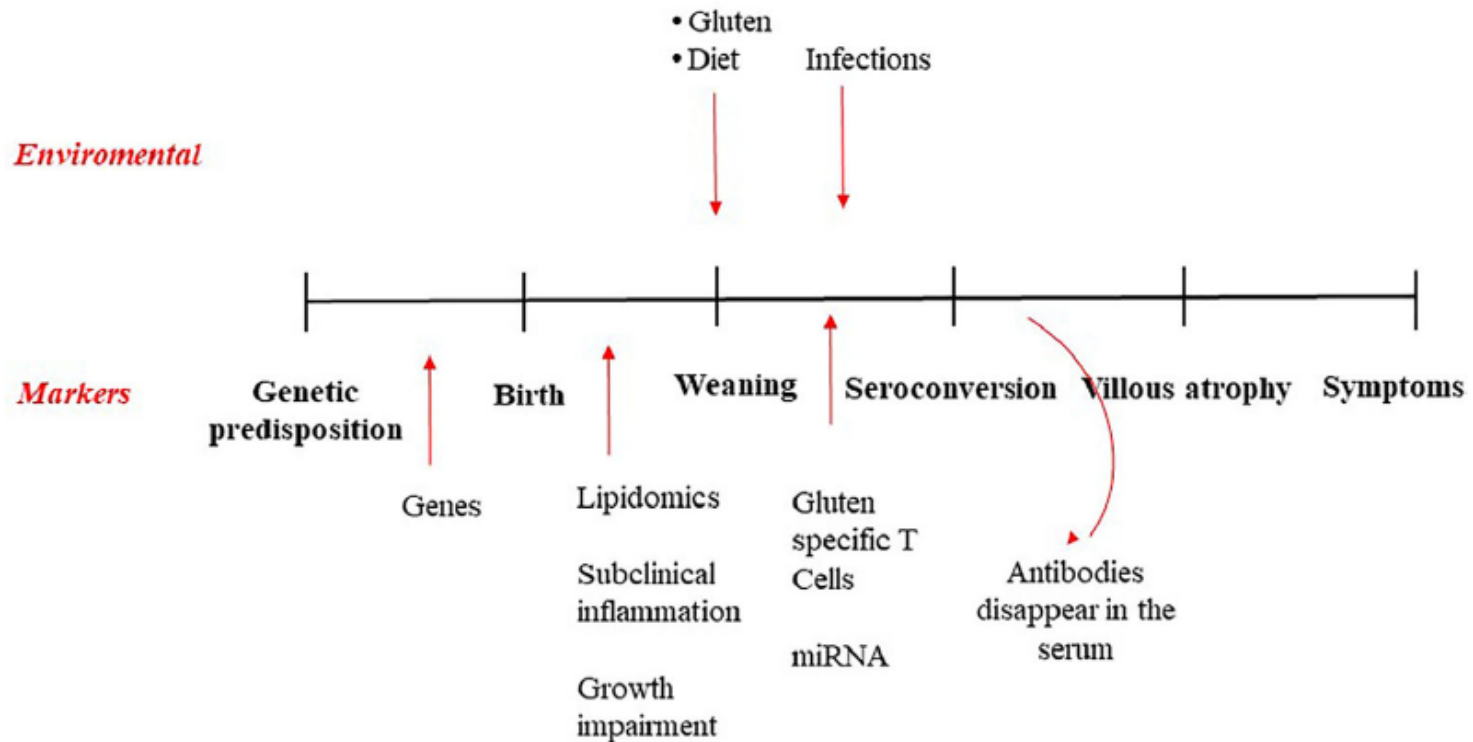
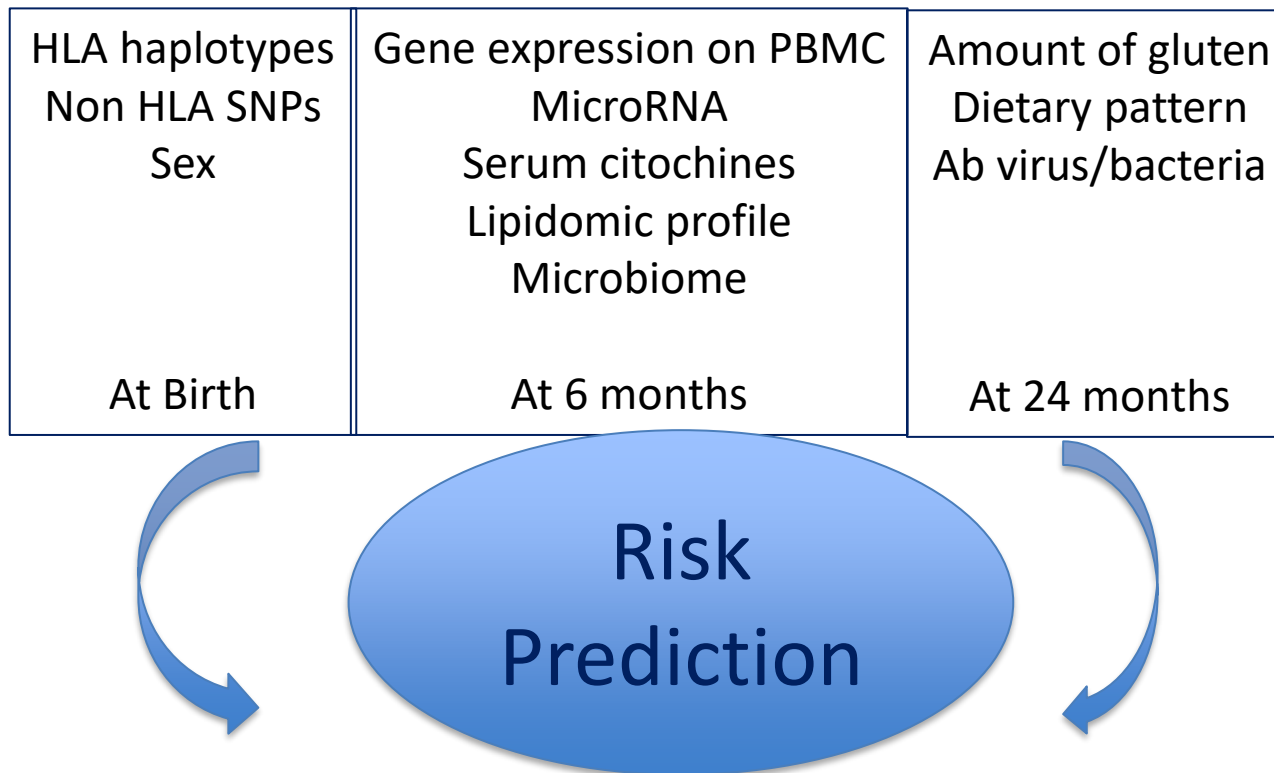


FIGURE 1 | Natural history of celiac disease: environmental factors possible target of prevention strategies and biomarkers to identify at risk children. Auricchio R and Troncone T, Front Immunol 2021

Biomarkers per ciascuna fase????



Longitudinal Metagenomic Analysis Identifies Bacterial Species, Pathways, Metabolites More Abundant In Controls Prior to Disease Onset

Da Alessio Fasano

1. *Bifidobacterium longum*

- Increase IL-10 production and decrease the production of inflammatory cytokines
- Associated with protection against gluten-induced enteropathy in animal models



2. *Bifidobacterium breve*

- Linked to protection against NEC and allergic disease



3. *Bifidobacterium thetaiotaomicron*

- Reported to be protective in a preclinical model of IBD



4. *Bacteroides vulgatus*

- Protects against LPS-induced inflammation
- Mitigate inflammation in the DSS model of gut inflammation in mouse model



5. *Bacteroides uniformis*

- Improve immune defense mechanisms in a preclinical model of obesity





Buona dose di scetticismo sul potenziale ruolo del microbioma (componente batterica) nella celiachia

Da Elena Verdu'

- Nessun chiaro meccanismo rilevante per la celiachia modulato dal microbioma
- Supporto clinico insufficiente per comprovare l'associazione del microbioma (batterico) con la celiachia

Comunque però: **L'assenza di prove non è una prova di assenza**



Strategie per la prevenzione primaria

(Oltre alla completa e definitiva eliminazione del glutine dalla nascita (!!))

Agire sui fattori ambientali che possono favorire o ostacolare l'inizio del processo autoimmune

- Modalità di parto
- Infezioni virali
- Antibiotici

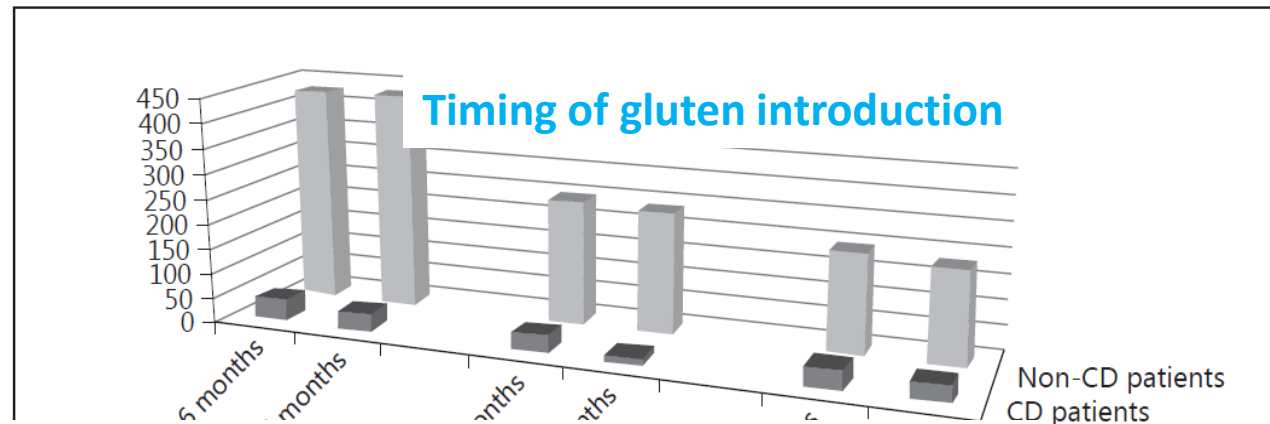
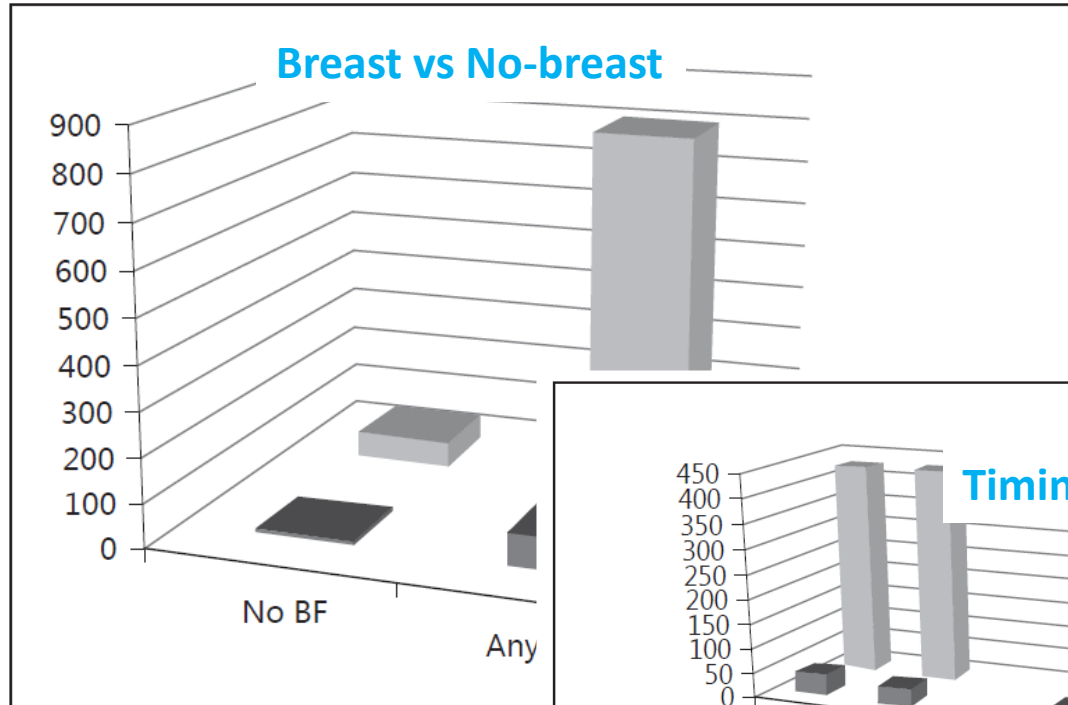
Il microbiota intestinale: definire e quindi manipolare il microbiota per creare il giusto ambiente antinfiammatorio prevenendo così la perdita di tolleranza al glutine

Da... Me!



Primary Prevention –Alternatives to complete gluten avoidance

- Agire sui fattori ambientali che possono favorire o ostacolare l'inizio del processo autoimmune
 - Modalita' dell'alimentazione nei primi 2 anni di vita
 - Allattamento al seno?
 - Epoca di introduzione del glutine
 - Uso della dieta "Occidentale" vs quella "Mediterranea
 - Quantita' del glutine



Introduzione precoce del glutine considerata da sempre un fattore di rischio; ma il piccolo studio prospettico “EAT” nel Regno Unito suggeriva il contrario: un tasso ridotto di CD successivi → ***Tutto da verificare!***

(primary outcome, NS)

(secondary outcome, $p = 0.01$)

(primary outcome, NS)



E sulla dieta Mediterranea

Uno studio su 2,000 bambini olandesi seguiti per 6 anni

Nei primi 2 anni di vita:

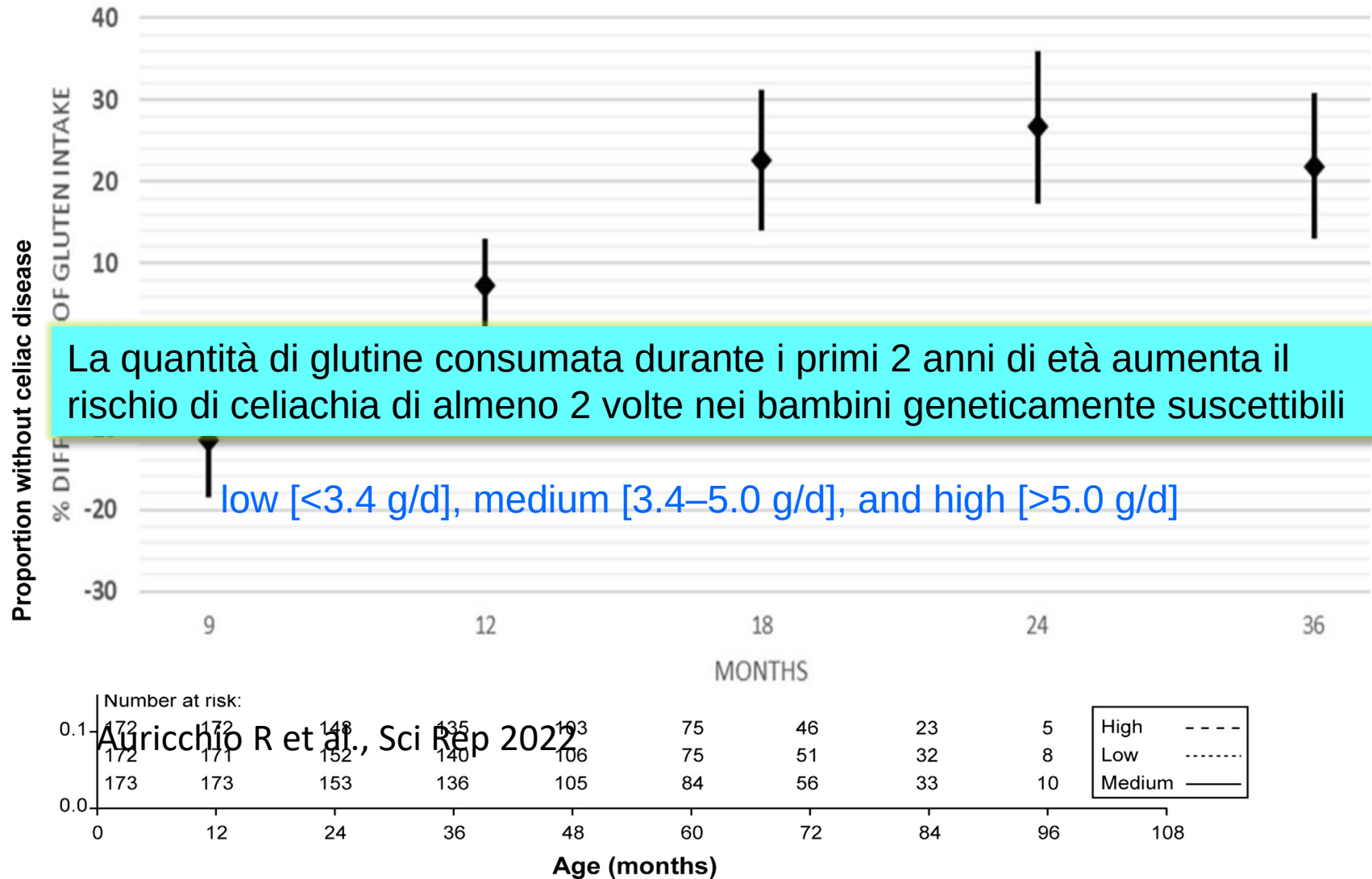
- Elevato consumo di verdure e cereali
- Basso consumo di cereali raffinati e bevande dolci



era associato a minori probabilità di sviluppo di autoimmunità della celiachia all'età di 6 anni



Quantita' di glutine





Possiamo prevenire oggi la celiachia?



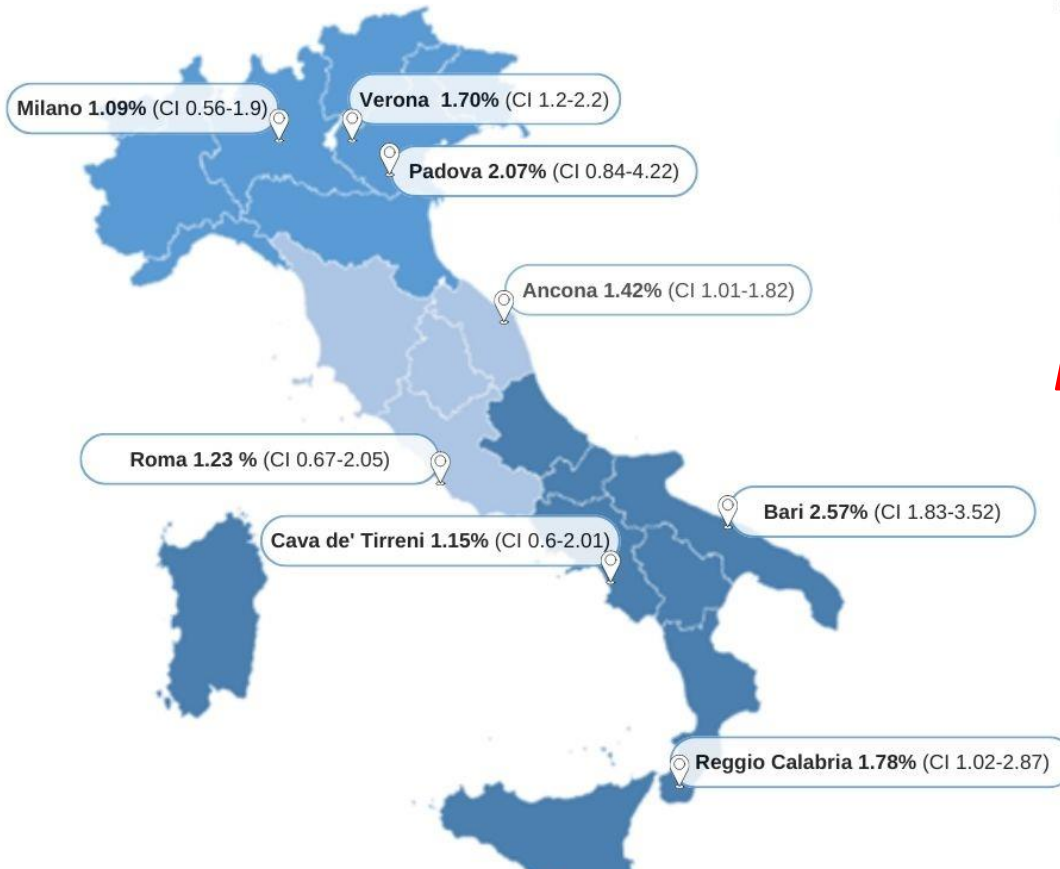


Prevalenza della celiachia in Italia in 9,008 bambini di eta' scolare dal 2017 al 2020

CD PREVALENCE IN MACROAREAS



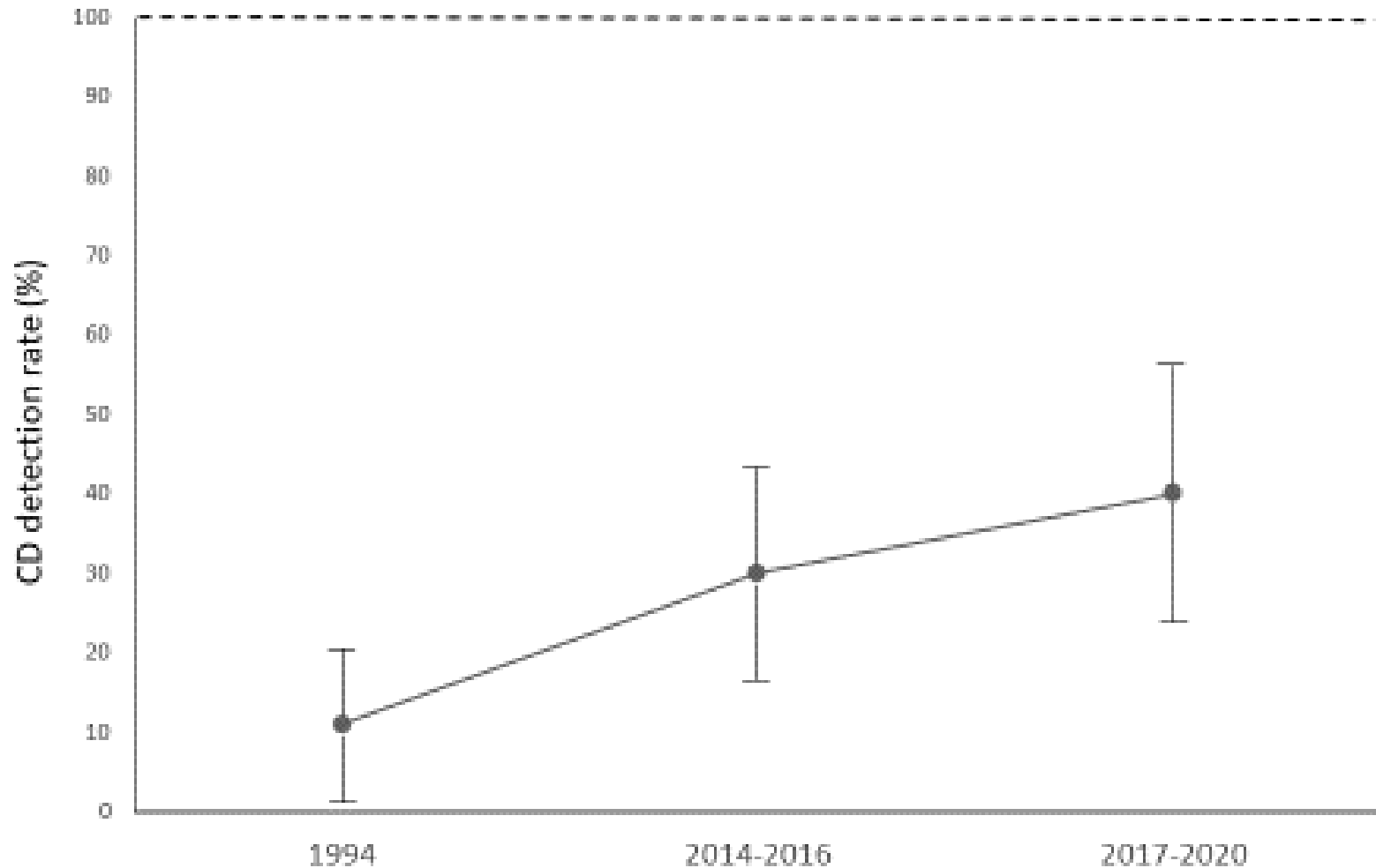
Da Carlo Catassi



Prevalenza generale 1.62% (95% CI: 1.39-1.86)



L'efficacia del «Case-finding» in Italia si appiattisce



Catassi et al, dati non pubblicati



Prevalenza in Europa

Incidence per 100 000 person-years

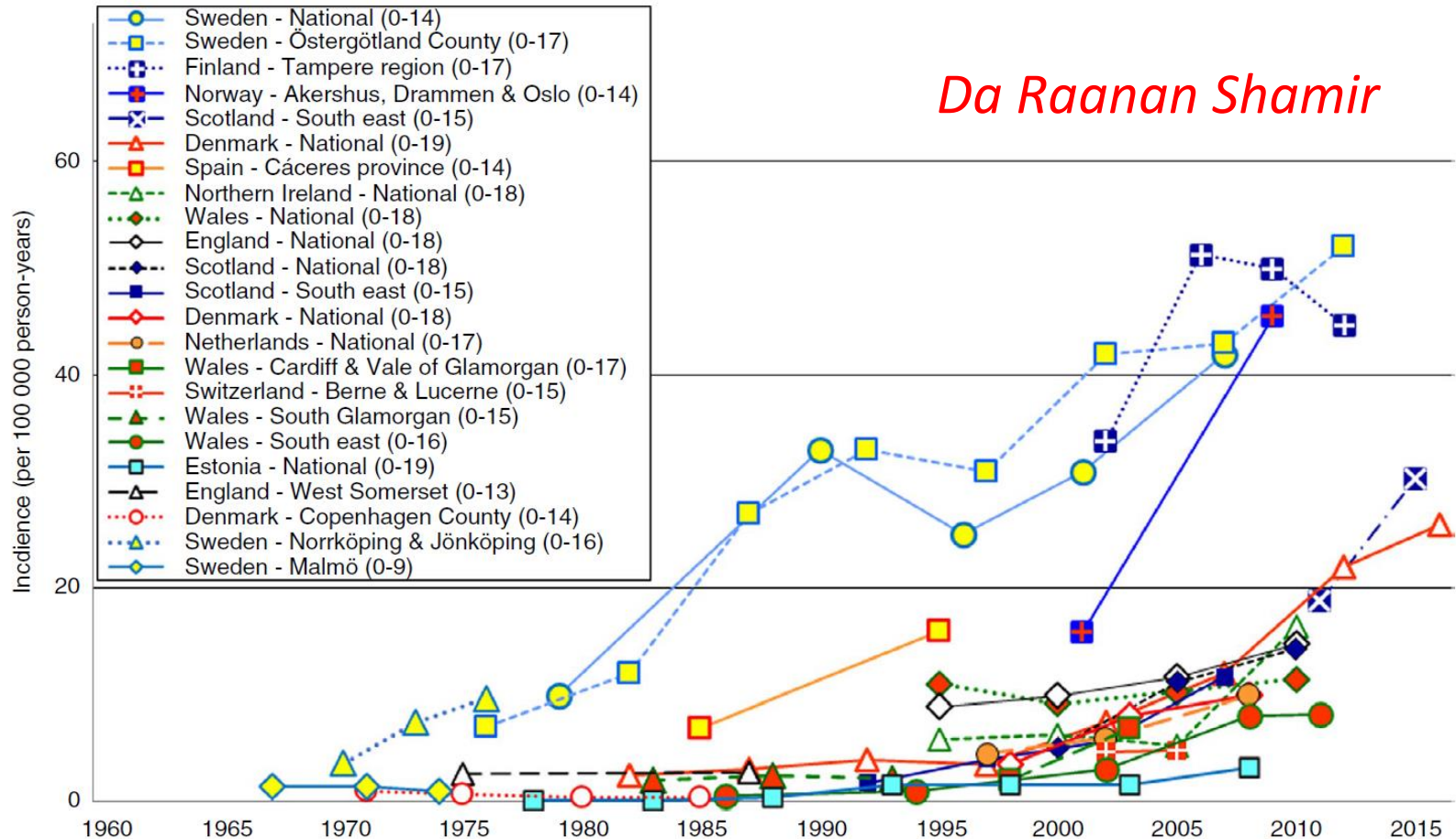
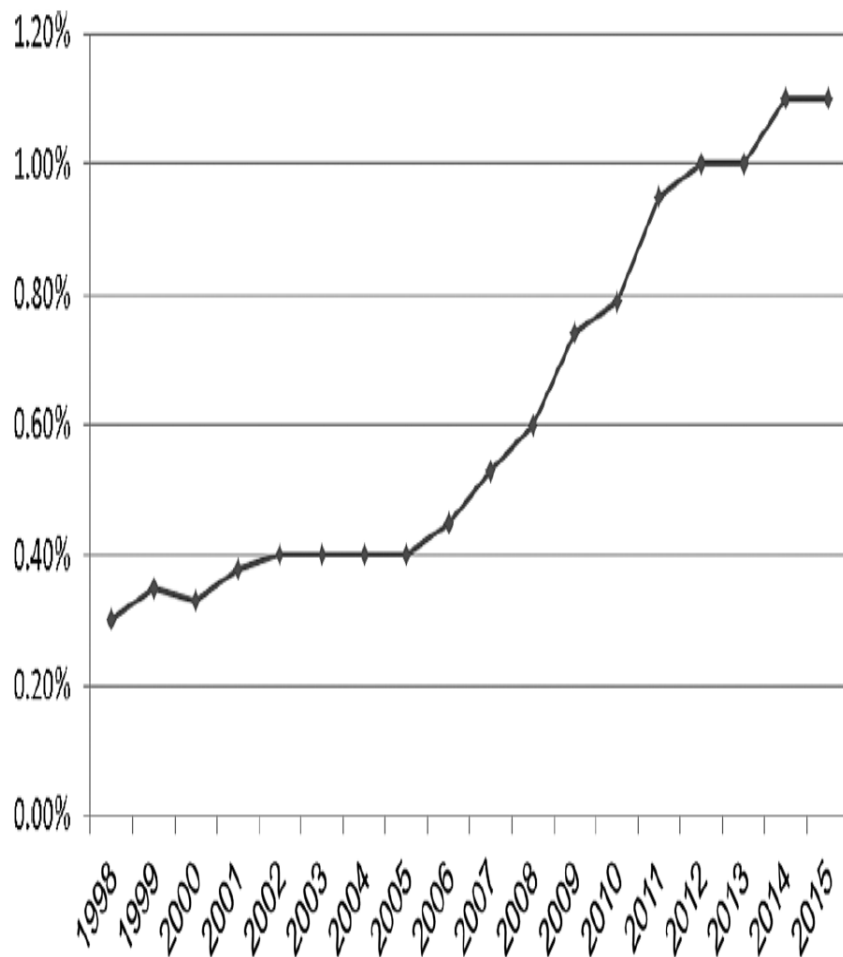


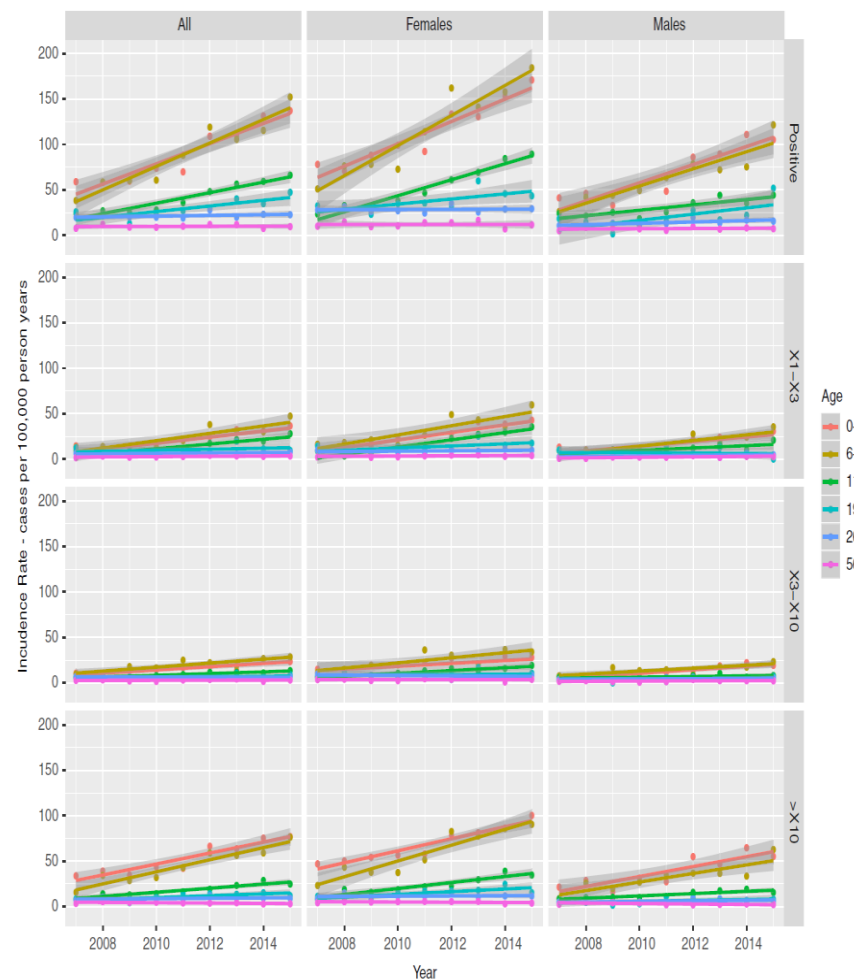
FIGURE 2 Trends in the incidence of diagnosed paediatric coeliac disease across Europe since 1960: for broad age groups from 0 years upwards. Incidence per 100 000 person-years. Notes: Age groups are denoted in brackets. Details of these studies are provided in Appendices S2 and S3



Prevalenza negli adolescenti in Israele



Aumento negli anni della autoimmunità per celiachia in Israele

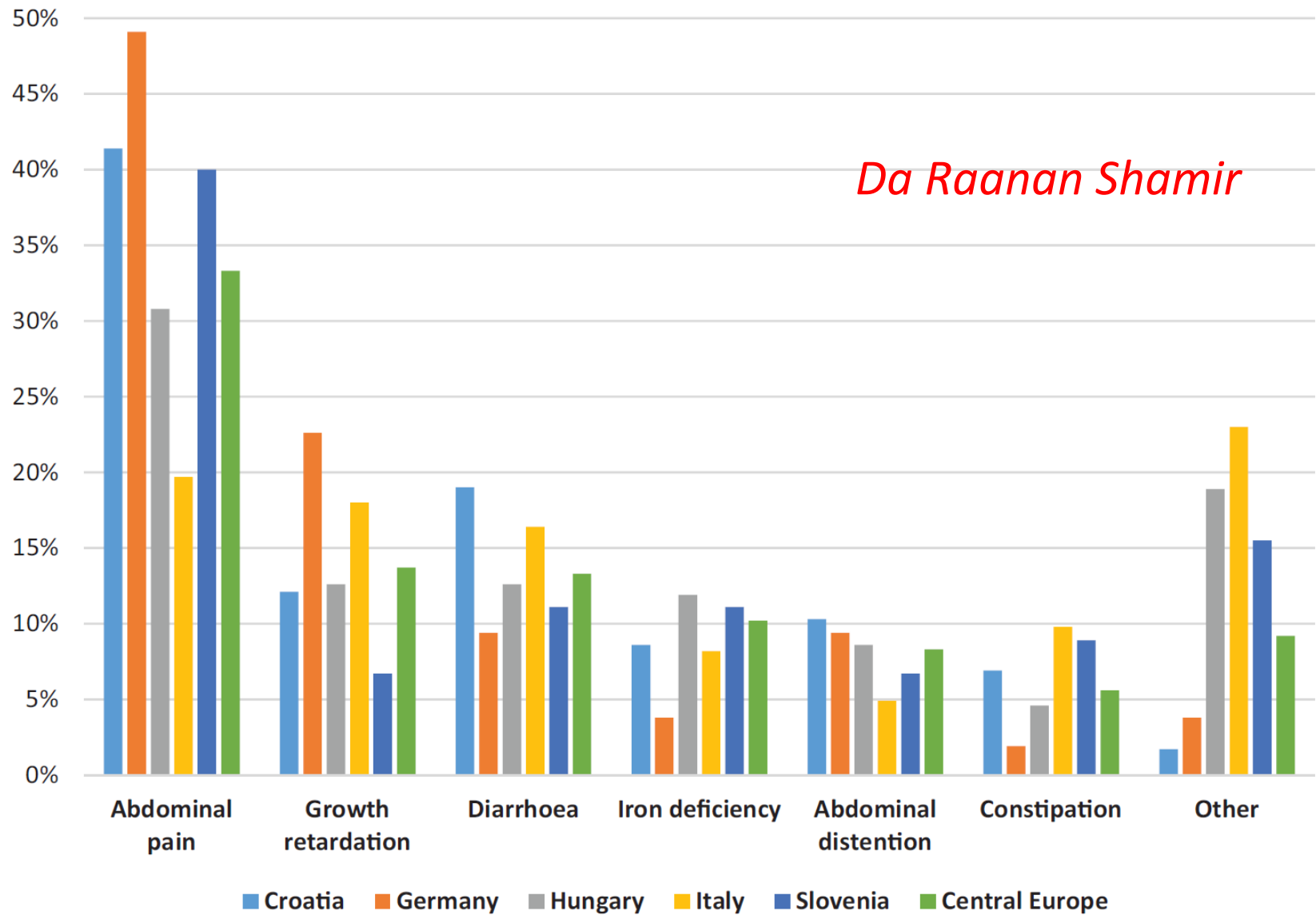




Presentazioni cliniche



Da Raanan Shamir





La presentazione clinica dipende dall'età' del bambino?

CD presentation in four age groups compared



Retrospective review
of 932 pediatric patients'
medical records



0-3 years
(n = 167)



3-6 years
(n = 296)



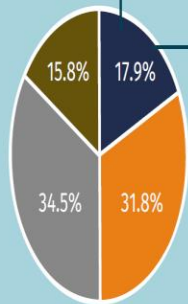
6-12 years
(n = 322)



12-18 years
(n = 147)

0-3 years

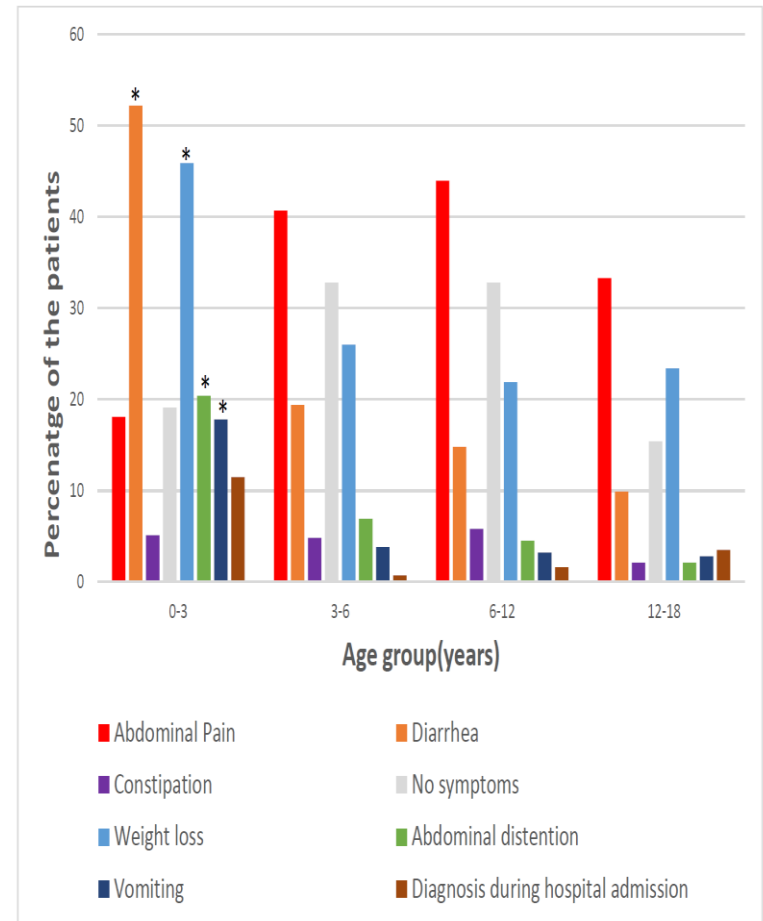
- › More frequent presentation of malabsorptive features
- › Greater: Diarrhea, weight loss, abdominal distention, vomiting, hypoalbuminemia, zinc deficiency
- › Lower weight z scores



■ 0-3 ■ 3-6 ■ 6-12 ■ 12-18

→ 0-3 and 3-6 years

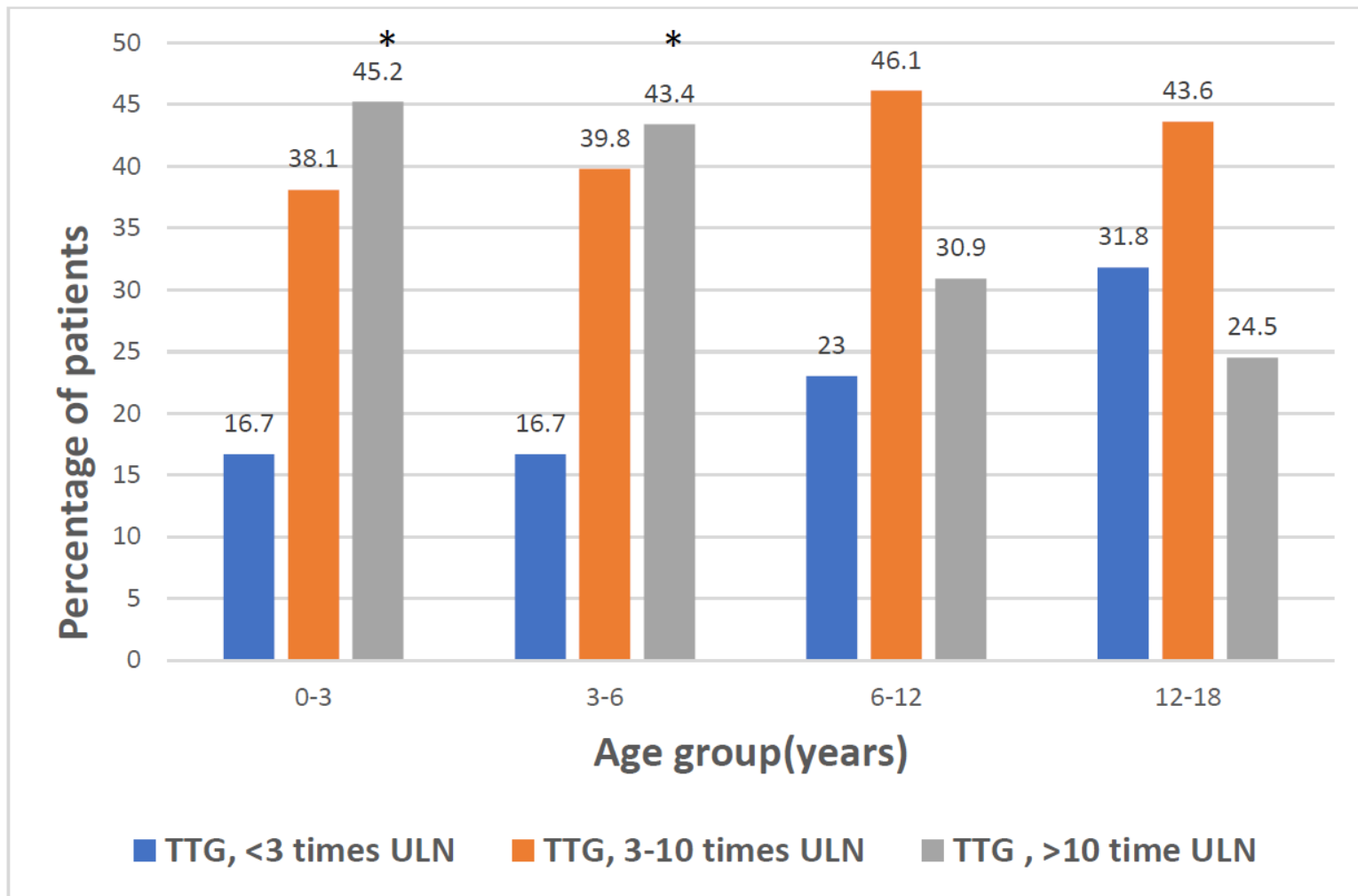
- › Higher rate of anemia
- › Higher tissue trans glutaminase (TTG)
- › More rapid normalization of TTG upon consumption of gluten-free diet



JPGN 2021

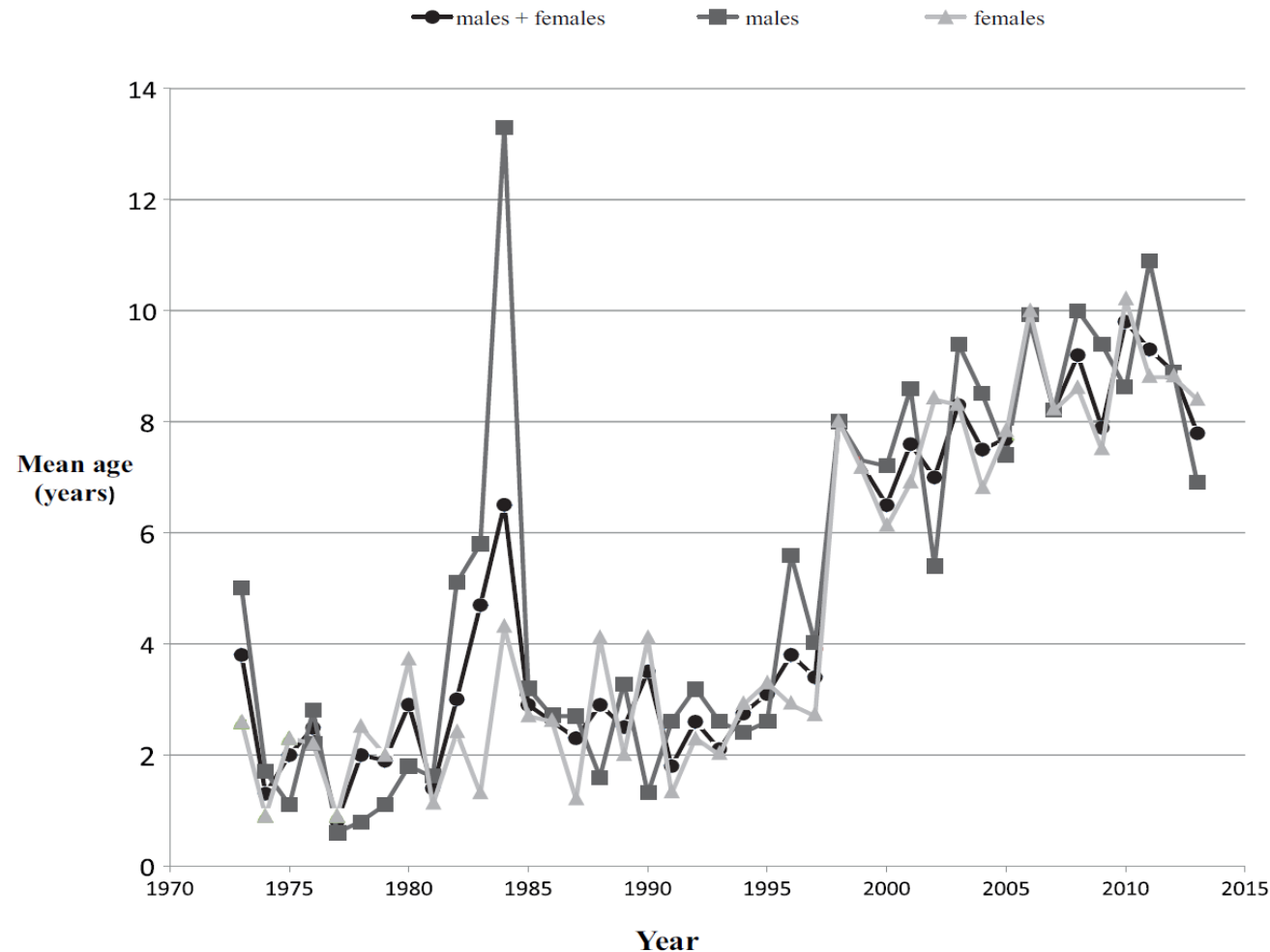


Le TTG alla presentazione correlano con l'età





L'età media alla diagnosi sta aumentando
(4 decadi nella countea di Östergötland, Svezia)





Da Annamaria Staiano

- L'impatto della celiachia nei pazienti con dolore addominale cronico (AP)
- Con quale frequenza i bambini celiaci mostrano AP come sintomo principale?
- Quanto è frequente la celiachia nei bambini con AP?
- Qual e' il rischio dei bambini celiaci di sviluppare FGID



In definitiva:

- Lo screening per la celiachia può essere utile nei bambini con dolore addominale cronico che soddisfano i criteri di Roma per le FGID, principalmente laddove la prevalenza di celiachia è alta
- I bambini celiaci sembrano essere a rischio di sviluppare FGID dopo la remissione della malattia indotta da una dieta priva di glutine;
- Diversi fattori, inclusi quelli psicologici, possono concorrere al dolore addominale persistente nonostante la sierologia negativa.



Diagnosi



È POSSIBILE UN'ULTERIORE
SEMPLIFICAZIONE
DELL'APPROCCIO DIAGNOSTICO
SENZA BIOPSIA NELLA MALATTIA
CELIACA NEI BAMBINI?

Anne-Marie Grima¹, Samuel Aquilina¹,
Ramon Bondin², Cecil Vella¹, Salvatore
Sorce^{3,4}, Ignazio Brusca⁵, Maria
Fregapane⁵, Angele Giuliano⁶,
Christopher Barbara⁷, Giuseppe
Magazzù⁸, Giuseppe Raso⁹.

1. **Mater Dei Hospital, Paediatric Department, Malta**
2. **Ministry of Health, Malta**
3. **University of Palermo, Italy**
4. **“Kore” University of Enna, Italy**
5. **Buccheri La Ferla Hospital, Palermo, Italy**
6. **Across Limits Ltd, PR Department, Malta**
7. **Mater Dei Hospital, Pathology Department, Malta**
8. **University of Messina, Italy**
9. **University of Palermo, Physics and Chemistry Department, ITAMA Project Coordinator, Italy**

ICDS2022SORRENTO



Da Giuseppe Magazzu' e coll.

La diagnosi di Celiachia secondo il protocollo ESPGHAN

Sospetto per sintomi o per familiarità

Anticorpi anti-transglutaminasi convenzionali

POSITIVI

NEGATIVI

Oltre 10
volte il valore
normale

Fino a 10 volte il
valore normale

Stop

EMA

positivi

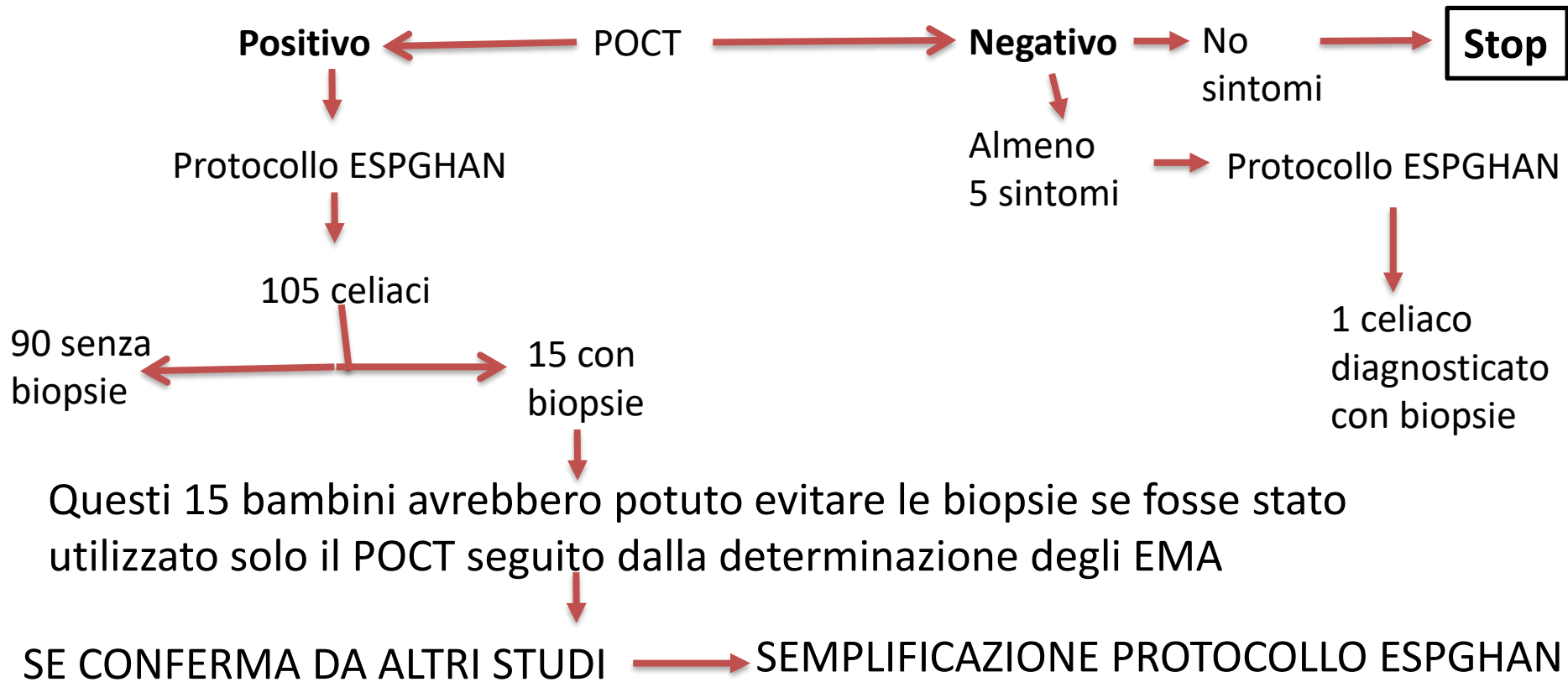
negativi

Diagnosi solo dopo
endoscopia e biopsie

Diagnosi di Celiachia



Ipotesi: diagnosi con Point-of-Care Test (POCT) per anticorpi anti-TTG (espressi solo come positivi o negativi) + EMA



POCT = test (rapido) eseguibile vicino casa o in ambulatorio



ICDS2022SORRENTO

19th INTERNATIONAL CELIAC DISEASE SYMPOSIUM

Verso un protocollo solo per bambini e adulti

Dr Fabiana Zingone, MD PhD

Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology
University of Padua

fabiana.zingone@unipd.it

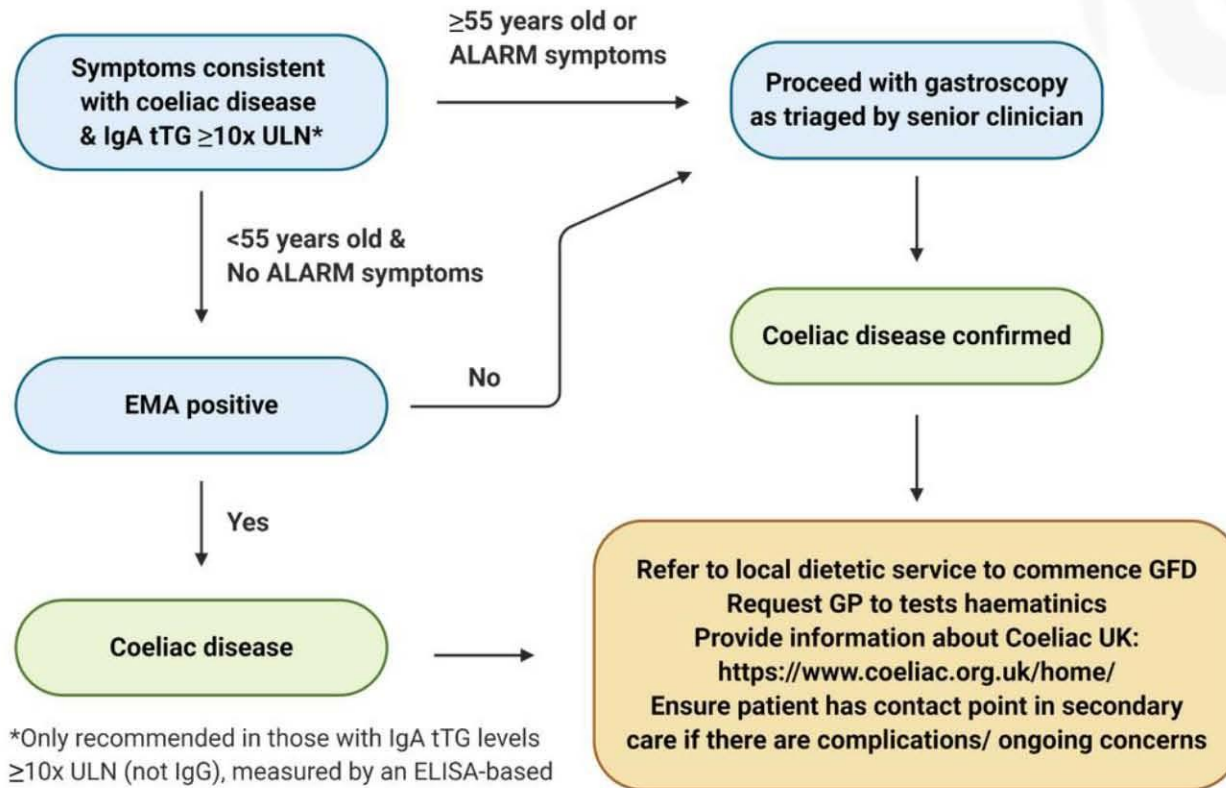




COVID-19 Non-biopsy policy for adults with positive coeliac serology

BSG Suggested Protocol Pending Revisions of the BSG Coeliac Disease Guidelines

Penny HA, Sanders DS, Gillett H, Gillett P, Edwards CM.





SEROLOGY AS PREDICTOR OF DUODENAL DAMAGE IN ADULTS WITH SUSPECTED CELIAC DISEASE.

The Sorrento position paper derived from a multicenter nested case-control study
Unpublished

Carolina Ciacchi Salerno, **Italy** PI
Fabiana Zingone Padua, **Italy** PI

Federico Biagi Pavia, **Italy**
Antonio Carroccio, Sciacca, **Italy**
Rachele Ciccocioppo, Verona, **Italy**
Antonio Di Sabatino, **Italy**
Vincenzo Villanacci Brescia, **Italy**
David Sanders Sheffield, **UK**
Kamran Rostami , **New Zealand**
Geoffrey Holmes, **Derby UK**
Mariana Jinga Bucarest, **Romania**
Santiago Vivas, Leon, **Spain**
Abdulah Al-Toma Amsterdam **Holland**
Julio Bai, Buenos Aires Edgardo Smecuol, Sonia Niveloni, **Argentina**
Govind Makharia, **India**
Gingold-Belfer Rachel, **Israel**
Gary Norman, San Diego, **USA**

To evaluate the accuracy of positive serology for CeD diagnosis in a multicenter, prospective study enrolling a large cohort of patients from diverse geographic areas and to make recommendations for future diagnostic criteria.



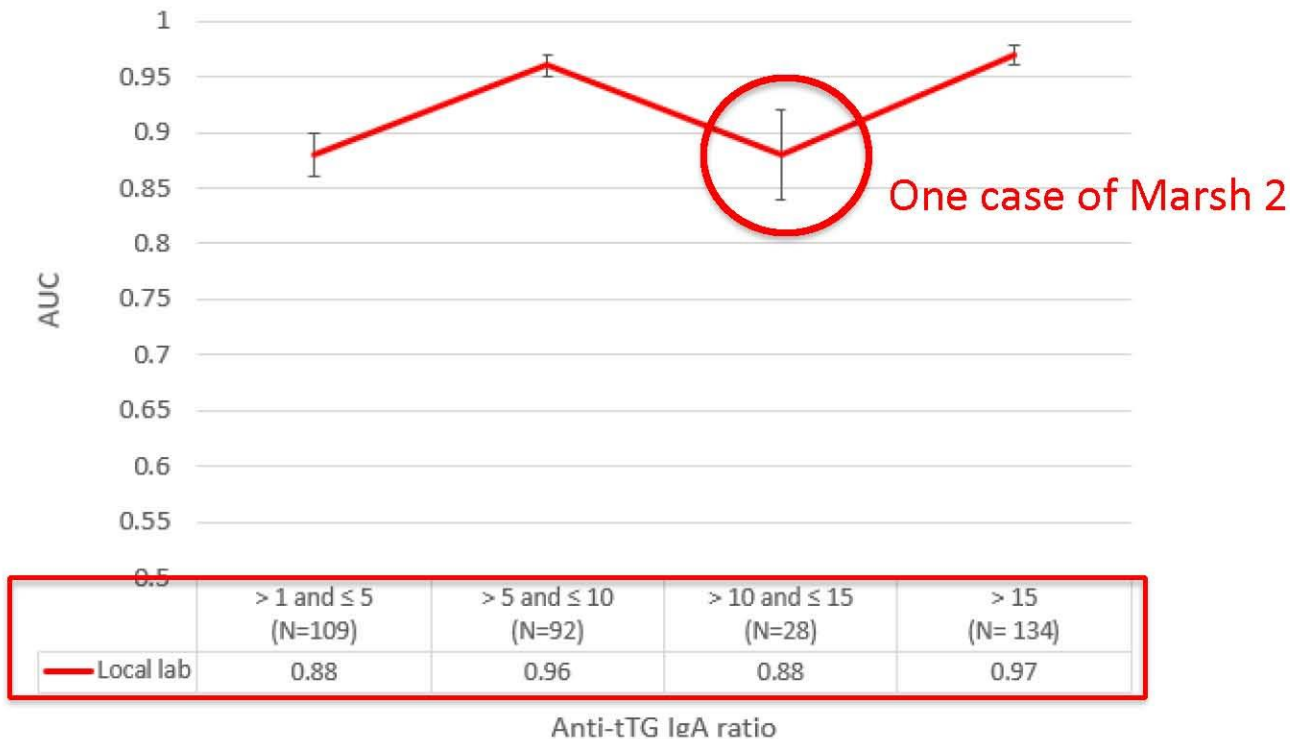
- Study population: all consecutive adult patients seen in the time lapse of 12-24 months with clinical suspicion of CeD or at risk of CeD
- Multicenter, multiethnic study
- Prospective collection of data and serum samples
- Samples were sent to a central laboratory (INOVA, San Diego, US)
- Histological re-evaluation of discordant cases by Dr Villanacci



Main Results

Total population: 436 patients (355 Marsh stage ≥ 3)

The accuracy of positive serology
for CeD diagnosis for detecting Marsh 3 score



Findings were similar in analyses by sex, age, clinical presentation, and presence of associated autoimmune diseases and also using central lab data



Main Results

Using the serology cut-off >X10 ULN, CeD could have been correctly diagnosed without upper endoscopy and histology in 99.4% patients.

- ✓ 34.8 % (8/23) of the discordant cases were due to an incorrect histological evaluation
- ✓ One Barrett oesophagus in a man > 40 years old
- ✓ One T ileum lymphoma post one year from diagnosis



Conclusioni

- La diagnosi basata sulla sierologia (elevate TTG-IgA + EMA positivi) senza la biopsia e' possibile e sicura negli adulti
- Gli autori suggeriscono di adottare lo stesso «cut-off» per le tTG-IgA accettato per la diagnosi in pediatria ($> \times 10$ ULN)



II Follow-up



Welcome to the
ESPGHAN
ANNUAL MEETING
of the European Society for Paediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition



ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents with Coeliac Disease

M Luisa Mearin

Leiden University Medical Center

The Netherlands

*On Behalf of the ESPGHAN Special Interest Group
on Coeliac Disease*





ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents with Coeliac Disease



40

15-
Mar-23



10 Questions and Recommendations on Management and Follow-up of Children and Adolescents with Coeliac Disease

1. Is follow-up and management coeliac disease needed?

Raccomandiamo il follow-up dopo la diagnosi

2. Who should do the follow-up of which patients and what is the role of the dietitian? What is the role of self-care and E-health?

Le visite regolari di follow-up sono preferibilmente effettuate da un medico e/o da un dietista esperto nella gestione della malattia. Le condizioni e le pratiche locali possono determinare come applicare queste raccomandazioni, ma non è raccomandato il trattamento «fai da te» senza l'accesso a un'adeguata assistenza sanitaria e a dietisti



3. What should be the frequency of follow-up and what should be assessed?

3.1. *La prima visita di follow-up dovrebbe essere programmata 3-6 mesi dopo la diagnosi di MC, ma con un facile accesso al servizio per celiaci se è necessario un consiglio piu' precoce e una revisione più rapida se ci sono dubbi su come la famiglia sta affrontando la dieta. Le visite successive dovrebbero essere ogni 6 mesi fino alla normalizzazione dei livelli di TGA e successivamente ogni 12-24 mesi*



3.2. Durante il follow-up i pazienti devono essere così valutati:

3.2. I. Segni e sintomi gastrointestinali ed extraintestinali

3.2.II. Misure antropometriche e parametri di crescita

3.2.III. TTG-IgA utilizzando la stessa tecnica della diagnosi come marker surrogato per valutare il miglioramento/guarigione della mucosa dell'intestino tenue

3.2.IV. Un esame emocromocitometrico completo, lo stato micronutrizionale (ad es. livelli di ferro, vitamina B12 e vitamina D) e le misurazioni delle ALT vengono spesso eseguite dopo la valutazione clinica al momento della diagnosi. Qualsiasi anomalia deve essere seguita e le carenze corrette fino alla normalizzazione. Se le anomalie persistono, devono essere prese in considerazione ulteriori diagnosi.



3.2.V. Lo screening per malattia della tiroide con TSH può essere preso in considerazione durante il follow-up dopo la valutazione clinica a discrezione del medico

3.2.VI. Lo screening di routine della densità ossea non è raccomandato nei bambini

3.2.VII. I livelli di anticorpi HBV possono essere misurati in pazienti precedentemente immunizzati se questo è considerato importante nella popolazione. Se sono presenti livelli inadeguati, deve essere somministrata una dose di richiamo



4. Adherence to the gluten-free diet

4.1. Should the adherence to the diet be assessed during follow-up and if so, how?

Poiché manca ancora un metodo gold standard, l'aderenza alla GFD dovrebbe essere valutata complessivamente, attraverso un'attenta valutazione dei sintomi, interviste dietetiche e/o questionari dietetici e test di laboratorio

4.2. What is the role of detection of Gluten Immunogenic Peptides (GIPs) in the assessment of the compliance to the gluten-free diet?

Sono necessari ulteriori dati prima di poter formulare una raccomandazione sulla determinazione delle GIP feci/urinarie per valutare la conformità alla GFD nella pratica clinica



5. Common issues during follow-up and management

5.1. When to expect catch-up growth?

Nel bambino pre-puberale/puberale, se non si raggiunge una crescita significativa del recupero entro 1-2 anni dall'inizio della GFD, nonostante la stretta aderenza dietetica, si raccomandano ulteriori indagini e la consultazione con un endocrinologo pediatrico

5.2. Is a lactose-free diet necessary?

Si consiglia di provare la dieta a ridotto contenuto di lattosio solo in pazienti con MC con sintomi indicativi di intolleranza al lattosio nonostante la GFD

5.3. Chronic tiredness in well- controlled coeliac disease?

Nessuna raccomandazione specifica tranne quella di seguire la GFD

5.4. Irritable bowel syndrome (IBS) in coeliac disease?

L'IBS nei bambini con MC a dieta priva di glutine dovrebbe essere trattata allo stesso modo che nei bambini senza MC



5. Common issues during follow-up and management

5.5. How to treat anaemia and/or sideropenia?

I bambini piccoli con anemia dovuta a carenza di ferro, folato o vitamina B12 dovrebbero ricevere un'integrazione oltre alla GFD, poiché il miglioramento nel tempo può richiedere troppo tempo in questi bambini. Una soglia bassa per l'integrazione può essere presa in considerazione anche per i bambini più grandi. La scomparsa dell'anemia dovrebbe essere confermata in tutti i casi. Dovrebbe essere verificata l'aderenza alla GFD e altre cause di anemia dovrebbero essere escluse nei bambini che non si riprendono nonostante una GFD rigorosa.

Per quanto riguarda la sideropenia senza anemia, un atteggiamento di aspettativa con GFD può essere appropriato purché vi sia un miglioramento delle riserve di ferro senza supplementazione



6. Specific issues during follow-up and management

6.1. How to approach persistent high serum levels of TGA)?

Dovrebbe essere valutata la mancata diminuzione dei livelli di IgA-TGA dopo 6-12 mesi di GFD esaminando attentamente l'aderenza alla dieta e testando IgA-TGA con lo stesso metodo

6.2. When is it necessary to (re)biopsy?

La valutazione di routine della guarigione della mucosa con biopsie duodenali non è raccomandata nei bambini con MC a GFD. Raccomandiamo di considerare la (ri)biopsia solo in casi selezionati di MC : ad esempio, in presenza di livelli di IgA-TGA positivi persistenti, quando si hanno dubbi sulla diagnosi originale o si sospetta l'insorgenza di una condizione aggiuntiva



6. Specific issues during follow-up and management

6.3. Refractory coeliac disease in children: does it exist?

Celiachia refrattaria nei bambini mal documentata. Raccomandiamo di indagare adeguatamente altre cause di apparente Celiachia refrattaria nei bambini, inclusa l'ingestione involontaria continua di glutine e altre possibili enteropatie concomitanti, come il morbo di Crohn, l'enteropatia autoimmune, la proliferazione batterica dell'intestino tenue, l'allergia alle proteine del latte vaccino e l'insufficienza pancreatica



8. Should follow-up of children with special situations be different from the one in the average CD patient?

8.1. In cases of unclear diagnosis

Eseguire typing di HLA prima del challenge con glutine al fine di escludere quelli in cui la celiachia e' assolutamente improbabile

8.1.1. How to perform a gluten-challenge?

8.1.1.II. Per evitare una inutile ri-esposizione al glutine nei bambini con celiachia con una risposta precoce al challenge, eseguire il controllo delle IgA-TGA sieriche 1 mese dopo l'inizio e ripeterlo ogni 3 mesi durante l'ingestione giornaliera di 10-15 g di glutine per 12 mesi. Si raccomanda una valutazione anticipata in caso di sintomi .

8.1.1.IV. In assenza di sintomi e/o elevazione di TGA dopo 1 anno di challenge con glutine, al bambino dovrebbe essere consentita una dieta normale contenente glutine e le visite di follow-up con misurazione di TGA dovrebbero essere fatte ogni anno o ogni due anni (prima in caso di sintomi).



8. Should follow-up of children with special situations be different from the one in the average CD patient?

8.2. In children with associated T1D?

8.2.I. Raccomandiamo la stessa frequenza e gli stessi test di follow-up nei bambini con CD e T1D come nei bambini con sola MC, con un'attenzione (aggiuntiva) speciale per testare il coinvolgimento della tiroide e la retinopatia diabetica

8.2.II. Si consiglia di sviluppare il piano di follow-up in collaborazione con un endocrinologo/diabetologo e un dietista, considerando anche la necessità di supporto psicologico e sociale



8. Should follow-up of children with special situations be different from the one in the average CD patient?

8.4. In cases of potential CD?

8.4.I. In presenza di sintomi attribuibili al glutine, dovrebbe essere discussa con la famiglia una sperimentazione di una GFD

8.4.II. Se si lascia una dieta regolare, si consigliano visite di controllo annuali, con attenzione alla crescita e allo stato nutrizionale, compresa la salute delle ossa

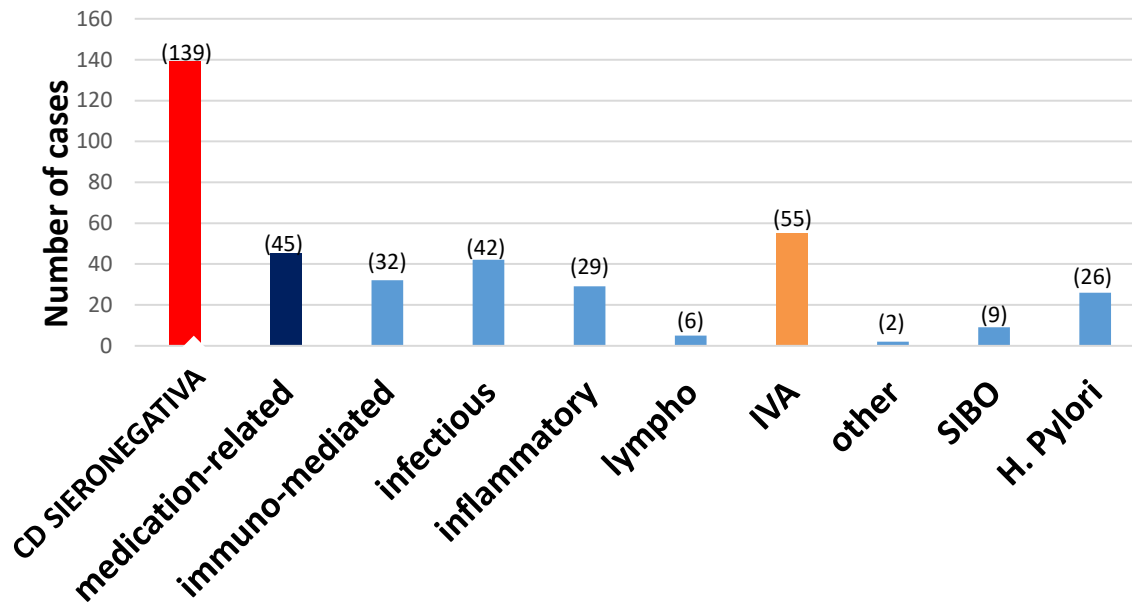
8.4.III. Le biopsie duodenali devono essere eseguite in caso di comparsa di sintomi e/o di aumento dei livelli di anticorpi CD. Negli altri casi con positività sierologica persistente, su base individuale e in dialogo con il paziente/caregiver, possono essere prese in considerazione le biopsie duodenali



Da Annalisa Schieppatti

Quanto è comune la CD SIERONEGATIVA tra i pazienti con VA e SIEROLOGIA NEGATIVA?

Frequenza delle diverse cause di enteropatie sieronegative negli adulti sulla base di un totale di 384 casi pubblicati da cinque centri



1. SNCD 36%

2. Medications 12%

- **Nessuna causa trovata (VA IDIOPATICA) nel 14%**
(spesso istologia duodenale normalizzata spontaneamente durante il consumo di glutine)
- Guarda, attendi e follow-up longitudinale



Atrofia dei Villi con Sierologia Negativa (AVSN)

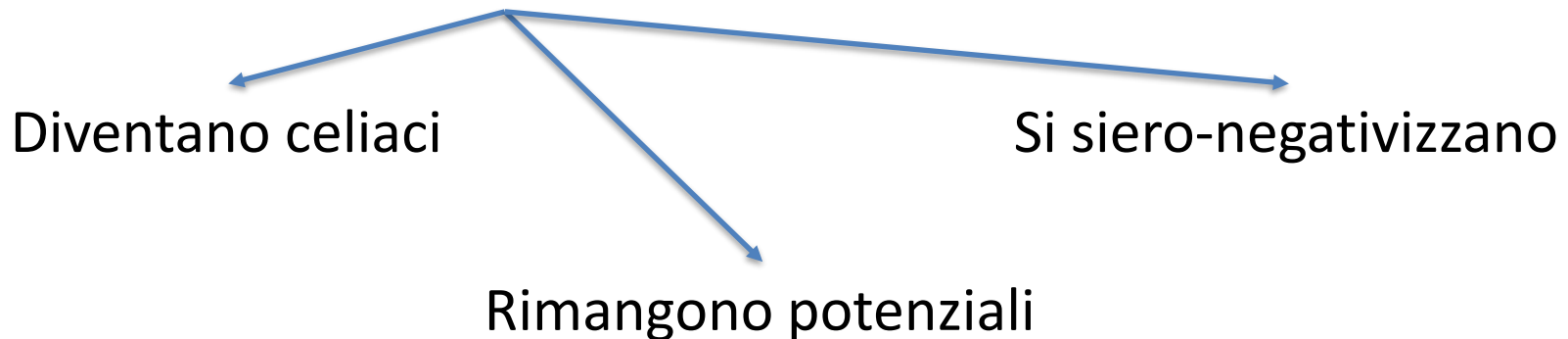
- AVSN significa massima allerta!
- **Non avviare una GFD**
- È necessario un approccio sistematico
- Se possibile, evita il trattamento finché non si sono escluse altre cause di AV.
- Se si inizia GFD va eseguito un attento follow-up longitudinale
- Tutto ciò che devia dalla normale MC sieropositiva necessita di un attento follow-up!



I celiaci potenziali

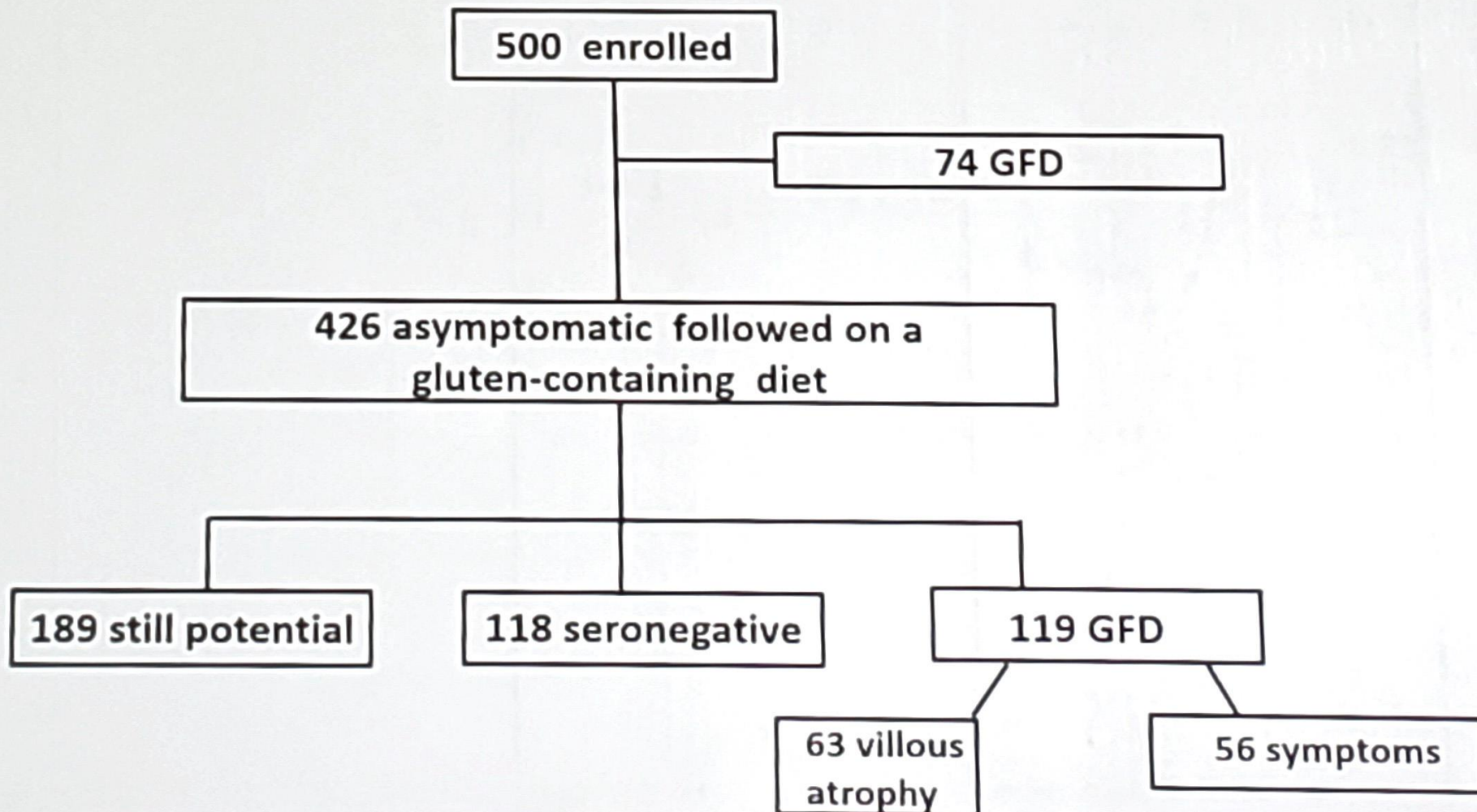
Da Riccardo Troncone

- Sierologia positiva
- Mucosa intestinale normale
- Sintomi si o no





Progression of the study PCD cohort 2002-2022





Features predicting disappearance of anti-TG2 antibodies from serum in potential CD

- anti-TG2 titer at T0 ($p=0.04$)
- HLA class, lower risk ($p=0.001$)
- $\gamma\delta$ infiltration at T0 ($p=0.05$)

51/86 (59%) became negative in the first 2 years of follow-up