

CELIACHIA SENZA BIOPSIA

D.ssa Renata Auricchio

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

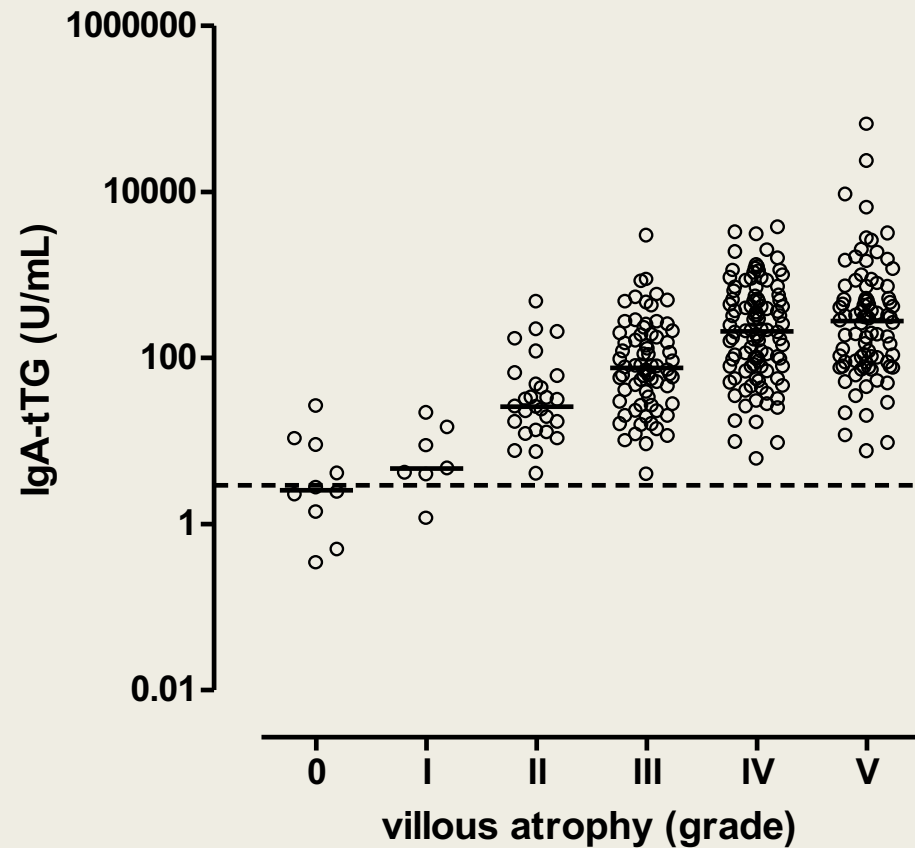
Università Federico II Napoli

Congresso Nazionale AIC, Roma 9 novembre 2018

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

**S. Husby, †S. Koletzko, †I.R. Korponay-Szabó, §M.L. Mearin, ||A. Phillips, ¶R. Shamir,
#R. Troncone, **K. Giersiepen, ††D. Branski, ††C. Catassi, §§M. Leigeman, ||||M. Mäki,
¶¶C. Ribes-Koninckx, ||||A. Ventura, and ****K.P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on
Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee*

Cosa è cambiato dal 1990?



Dahlbom et al. JPGN, 2009

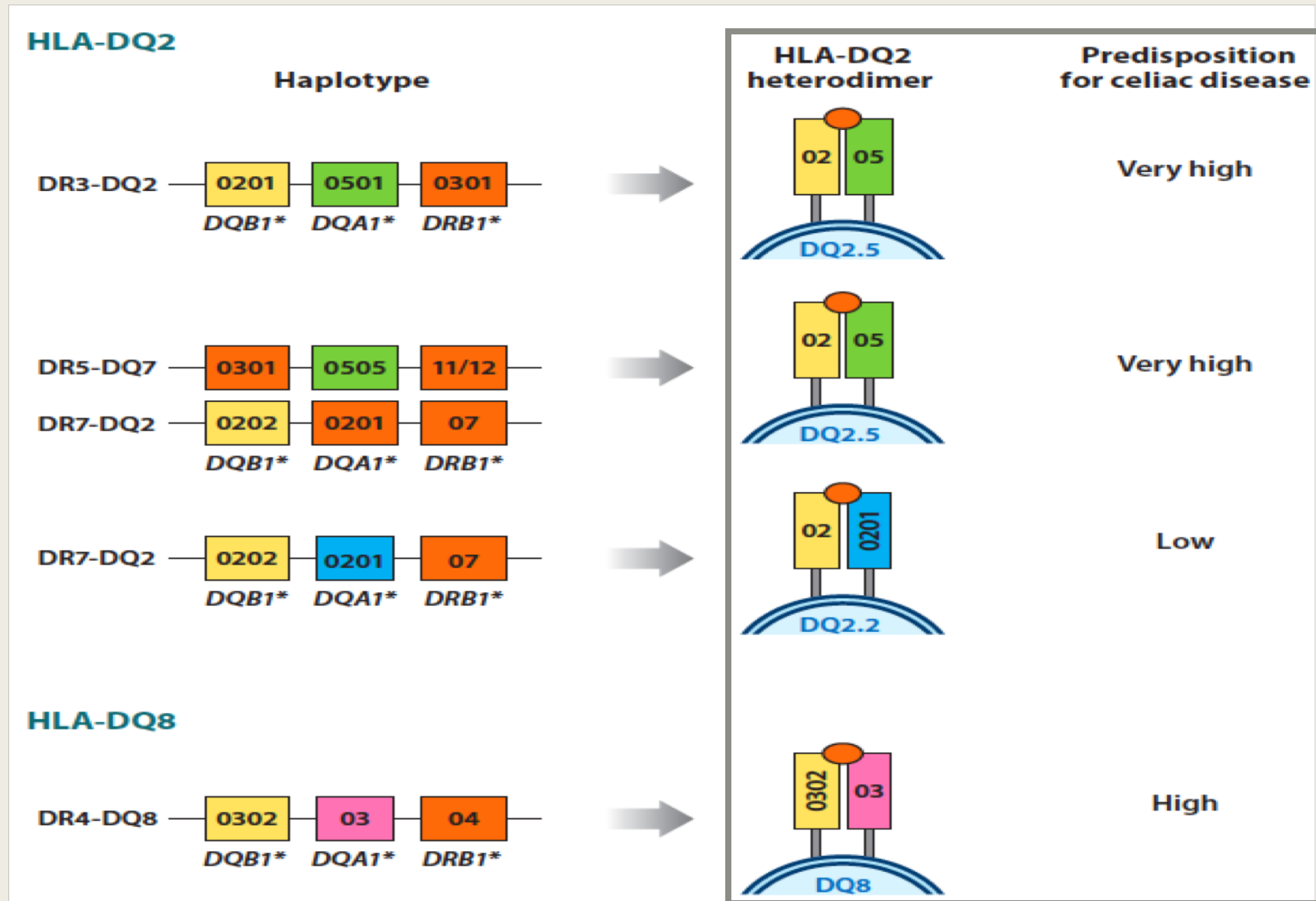
Table 1. The positive predictive value (PPV) for different cut-offs of IgA-tissue transglutaminase antibody (TGA) levels in 146 patients

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

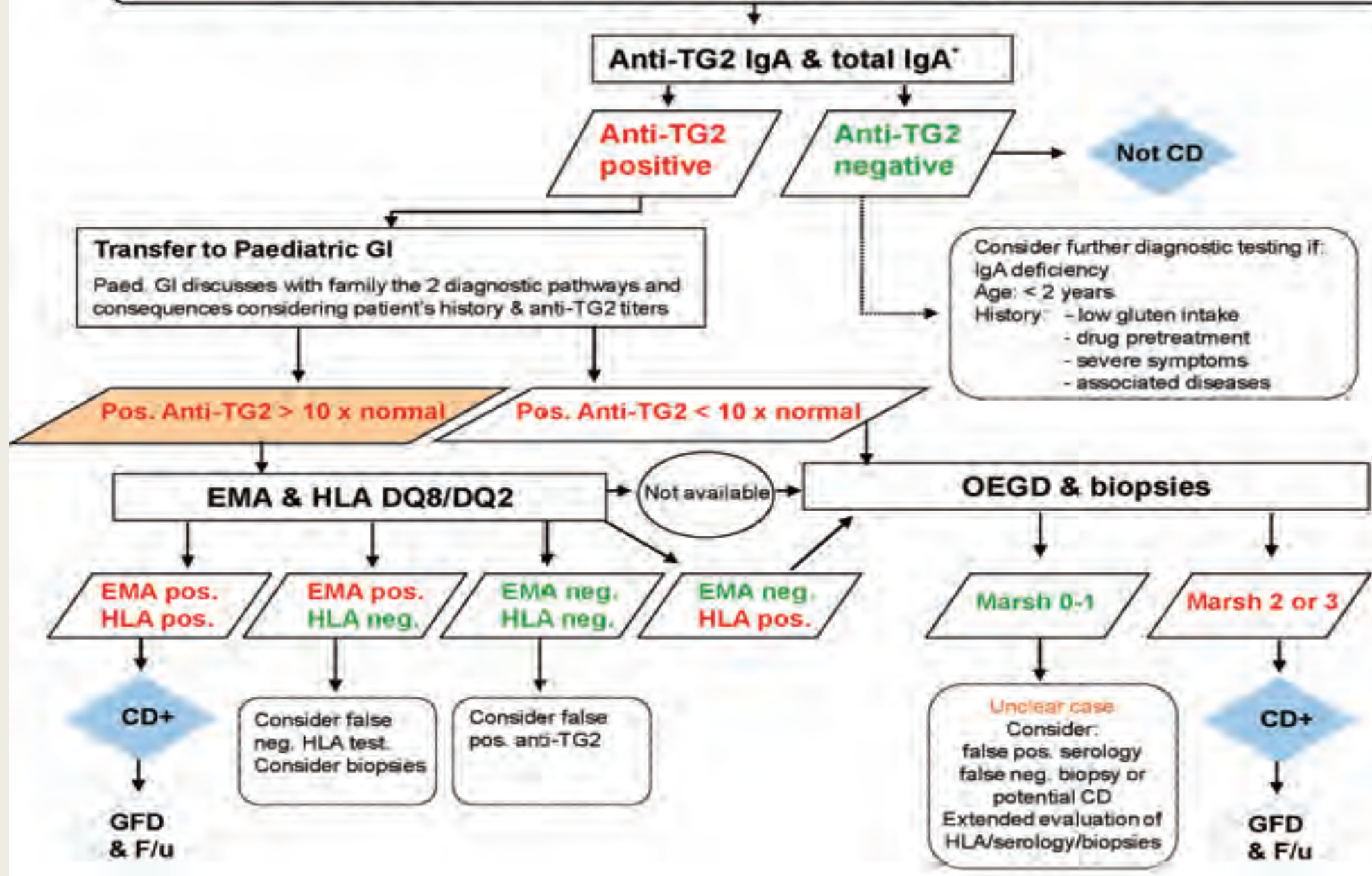
* TGA is expressed as U/mL and as multiples of the upper limit of normal (ULN).

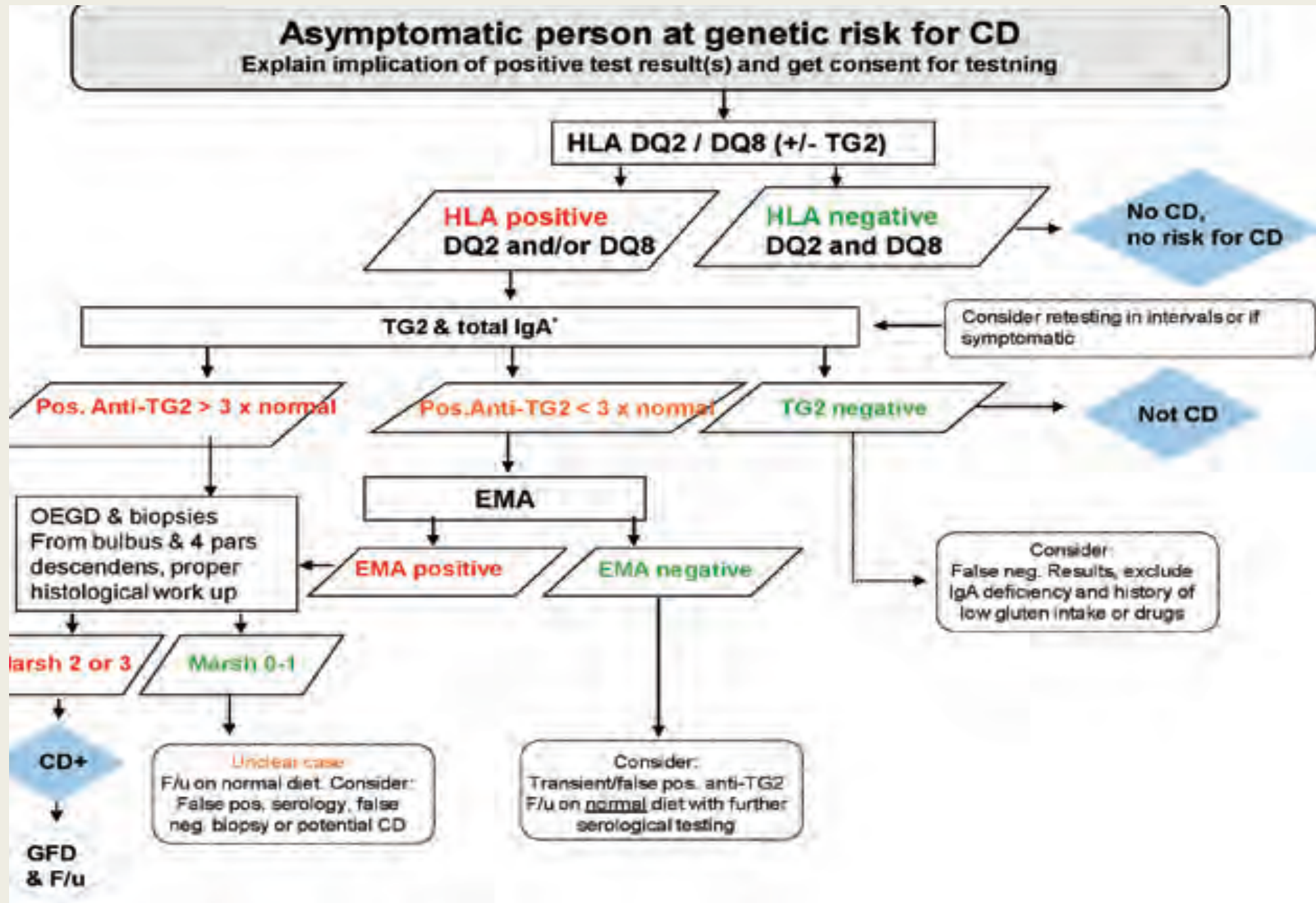
Hill, Aliment Pharm Ther 2008

HLA-DQ2 è il più importante fattore genetico di rischio



Child / Adolescent with Symptoms suggestive of CD





Diagnosi senza biopsia

- Sintomi suggestivi di celiachia
- Alto titolo di IgA anti-TG2 (10 x ULN)
- Confermati positività EMA
- HLA DQ2 e/o DQ8 positivo

Il follow-up deve dimostrare un significativo miglioramento clinico a dieta senza glutine e una normalizzazione test sierologici.

Quanti falsi positivi utilizzano i nuovi criteri ESPGHAN?

	Total	ESPGHAN criteria + ve	Villous atrophy
Donat (JPGN 2015)	751	336	336 (100)
Klapp (JPGN 2013)	50	116	116 (100)
Guandalini (JPGN 2013)	279	115	115 (100)
Gidrewicz (Am J Gastroenterol 2015)	775	263	256 (97)

7 potenziali:
DSG?

Quanto sono solide le evidenze sui fattori necessari per evitare la biopsia (sintomi, sierologia, HLA)?

La biopsia è sempre il gold standard?

Altre considerazioni (conseguenze sulla compliance,...)



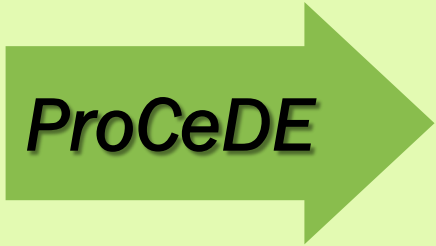
Diagnosis of celiac disease according to ESPGHAN guidelines

–

Results from the Prospective Celiac Disease Diagnostic Evaluation Study (ProCeDE)

K.J. Werkstetter, I.R. Korponay-Szabó, A. Popp, V. Villanacci, M. Salemme, G. Heilig, S.T. Lillevang, M.L. Mearin, C. Ribes-Koninckx, A. Thomas, R. Troncone, B. Filipiak, M. Mäki, J. Gyimesi, M. Najafi, J. Dolinšek, S. Dydensborg Sander, R. Auricchio, A. Papadopoulou, A.Vécsei, P. Szitanyi, E. Donat, R. Nenna, Ph. Alliet, F. Penagini, H. Garnier-Lengliné, G. Castillejo, K. Kurppa, R. Shamir, AC. Hauer, F. Smets, S. Corujeira, M. van Winckel, S. Buderus, S. Chong, S. Husby, S. Koletzko, on behalf of the ProCeDE study group

Obiettivi dello studio

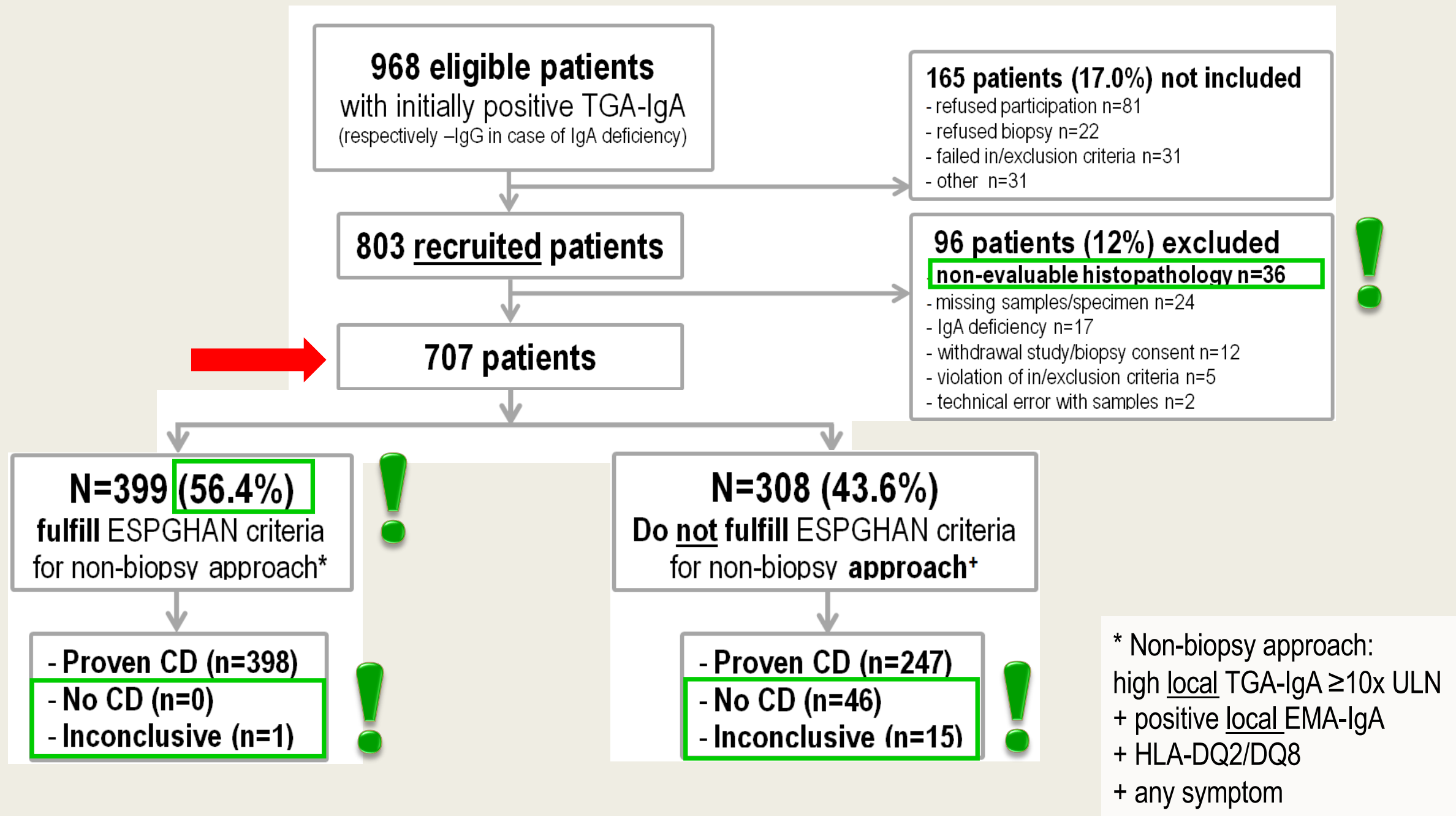


ProCeDE

Valutazione della performance dei nuovi criteri

- prospettico
- nella pratica clinica
- multicentrico

Obiettivo primario: Valore predittivo positive (PPV) >99 % per evitare la biopsia nella diagnosi di CD



Sintomi: quali hanno un'alta predittività pretest?

Gastrointestinali

- Diarrea cronica
- Dolori addominali
- Vomito
- Distensione addominale
- Stipsi

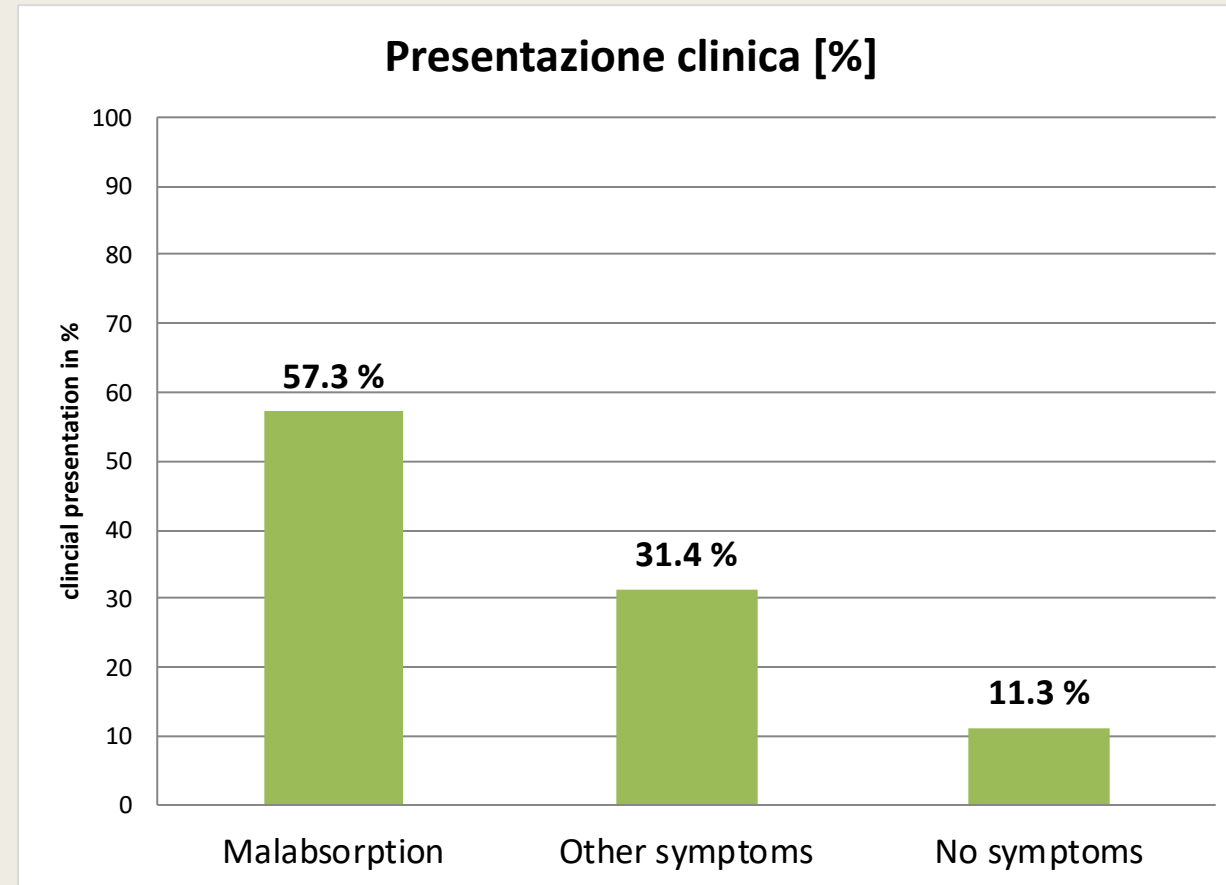
Extra-intestinali

- Scarsa crescita
- Anemia sideropenica
- Ritardo puberale
- Osteopenia
- Difetti smalto dentale
- Irritabilità
- Astenia
- Neuropatia
- Artriti
- Epatopatia

Metodi – Presentazione clinica

Stratificazione pazienti in 3 gruppi:

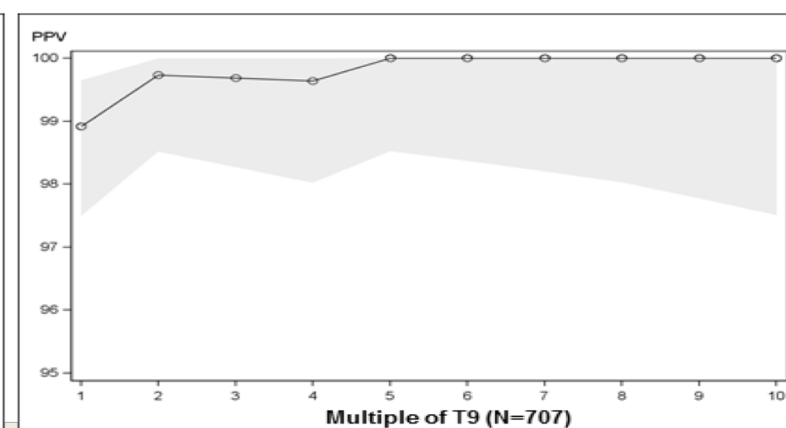
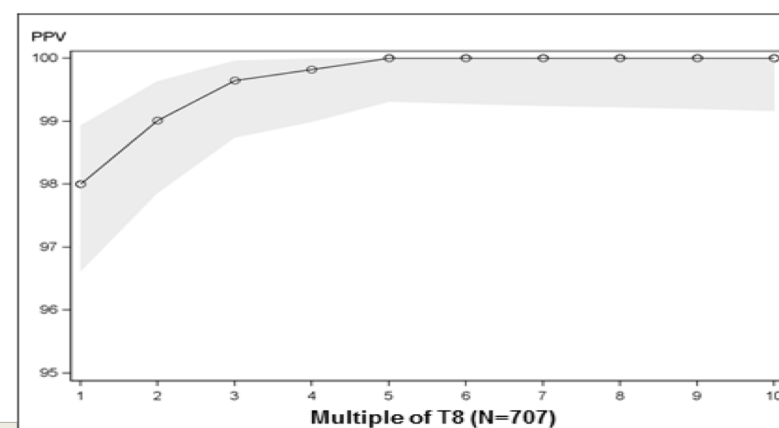
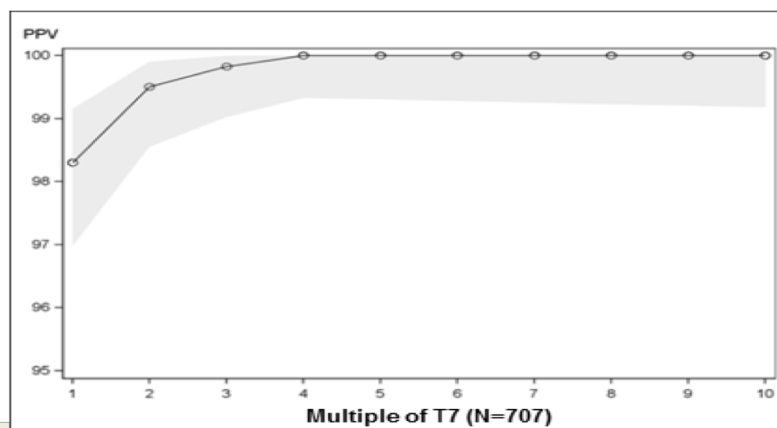
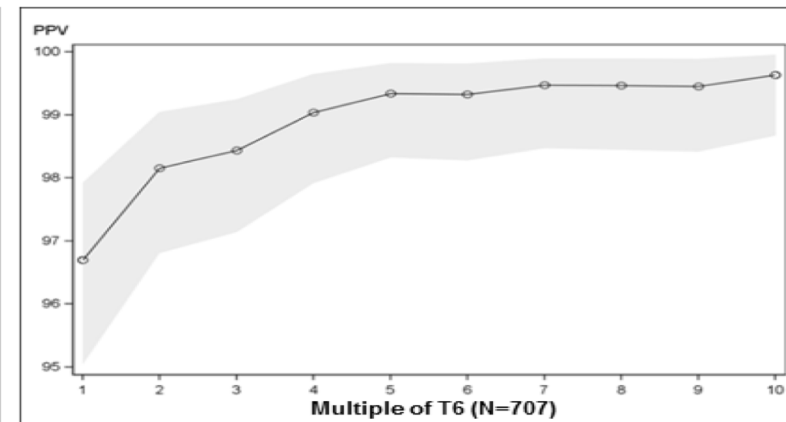
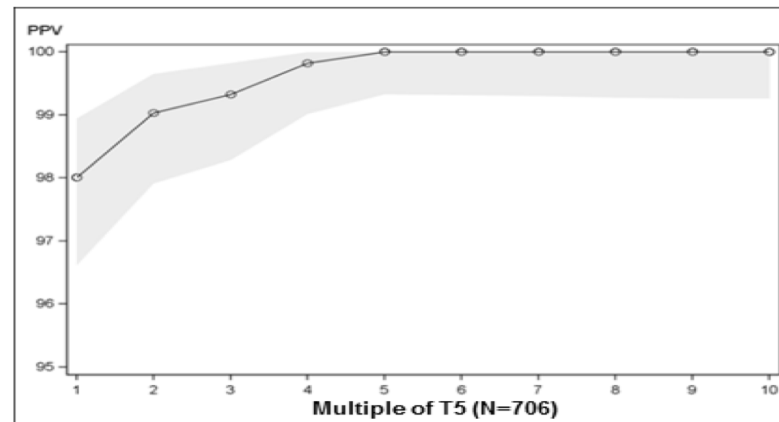
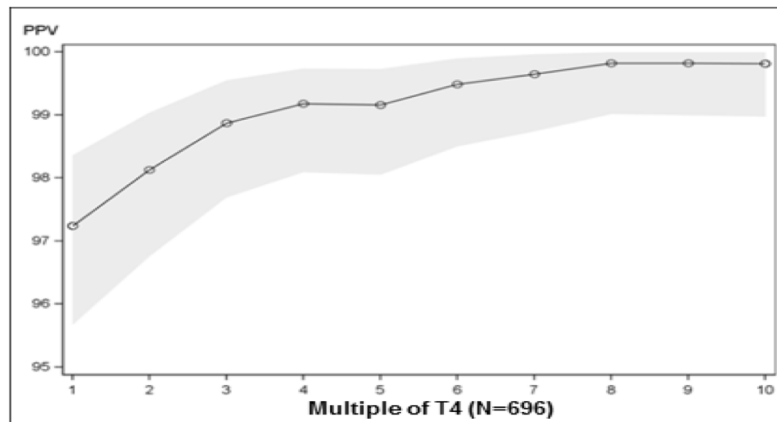
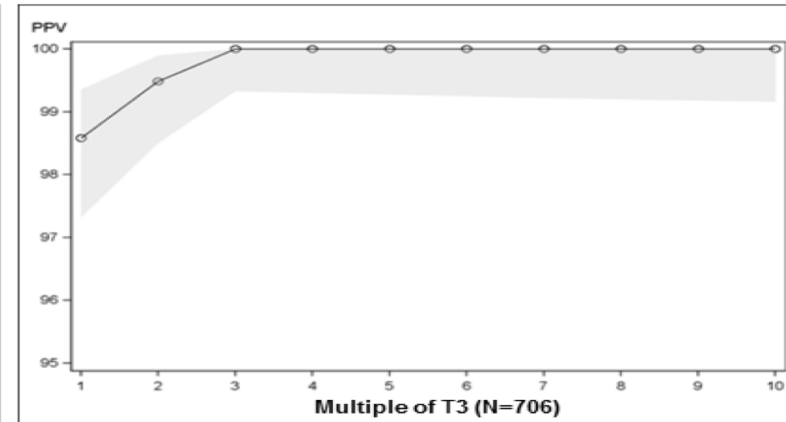
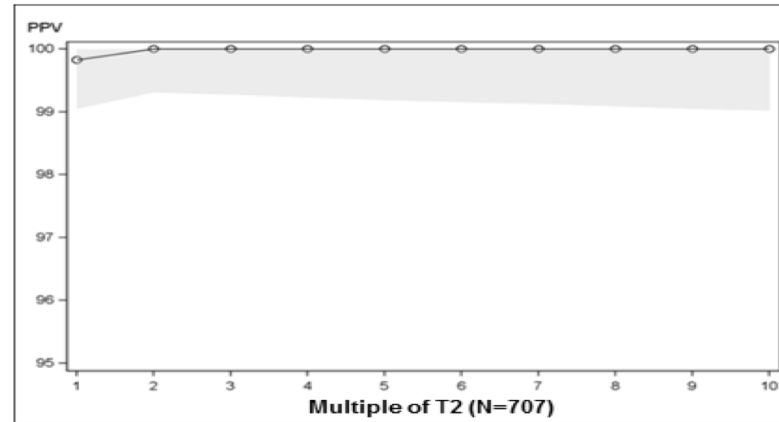
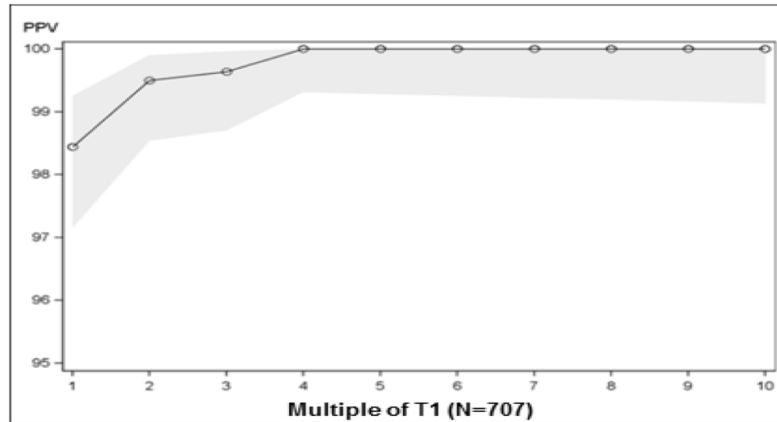
- *Sintomi da malassorbimento: perdita di peso, ritardo di crescita, diarrea e anemia*
- *Altri sintomi (es. Dolori addominali)*
- *Nessun sintomo*

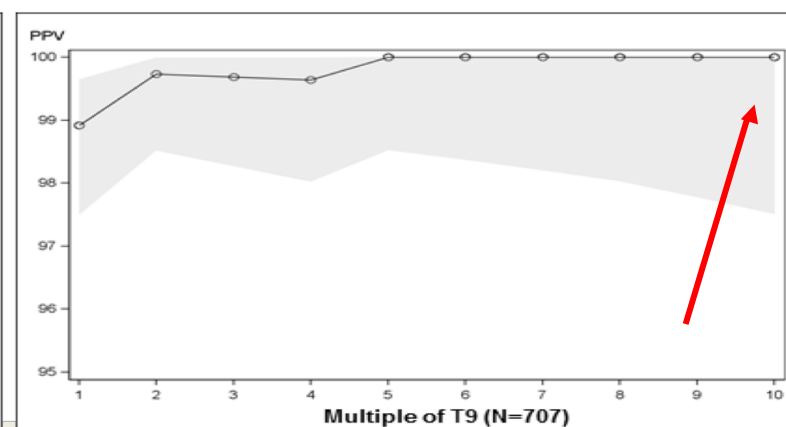
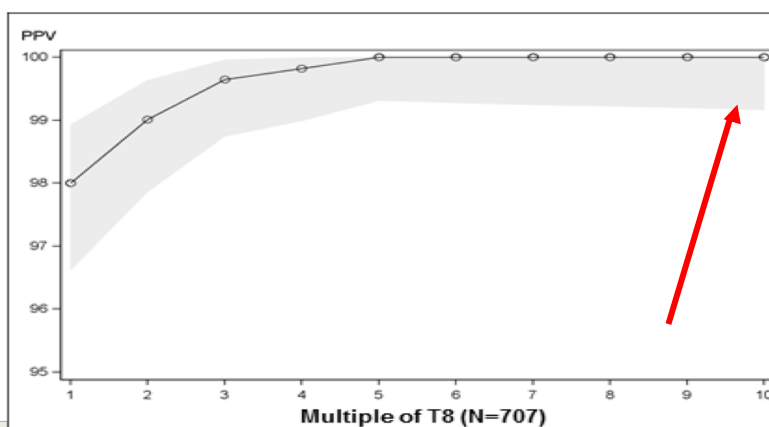
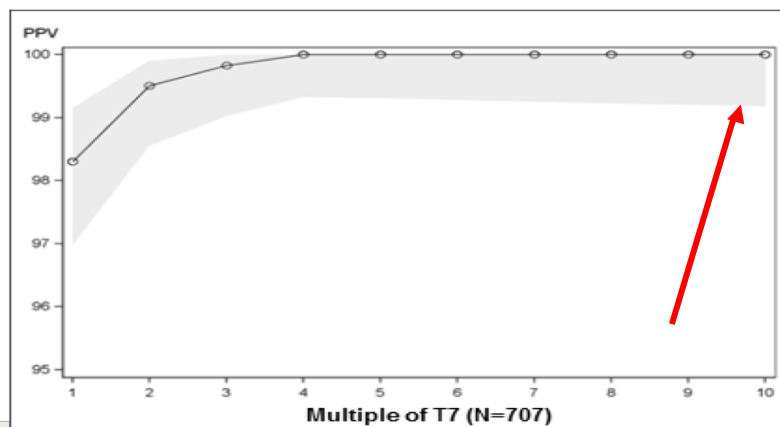
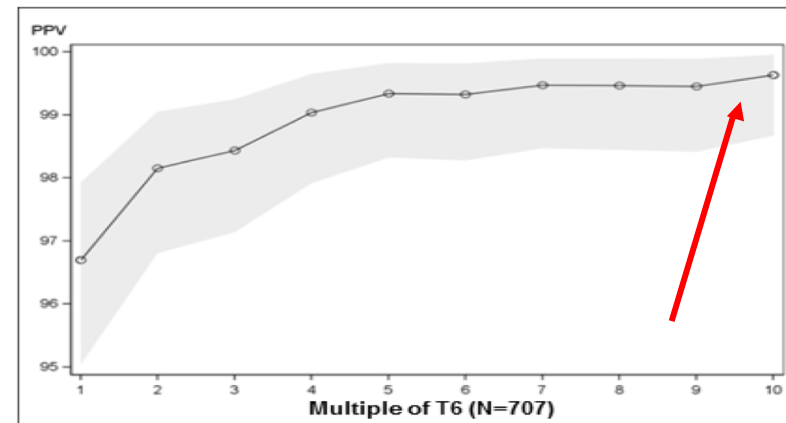
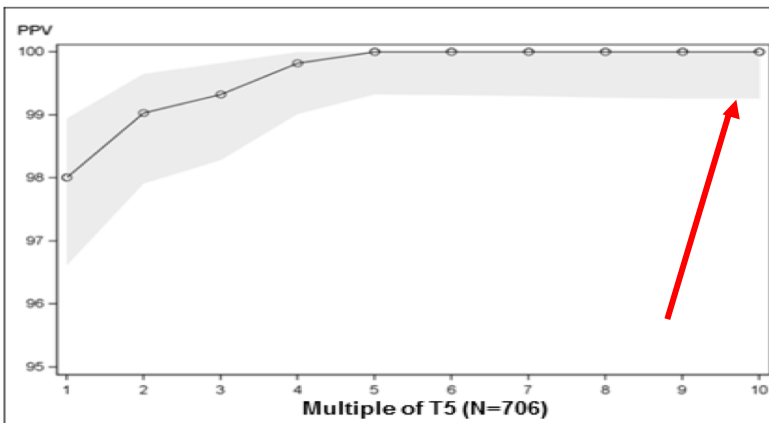
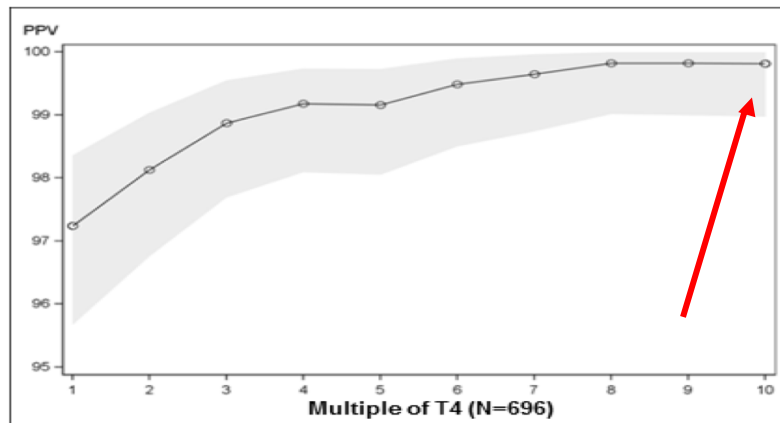
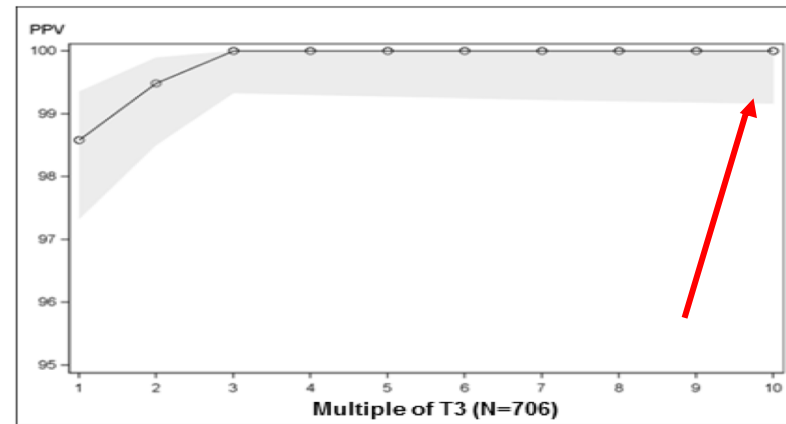
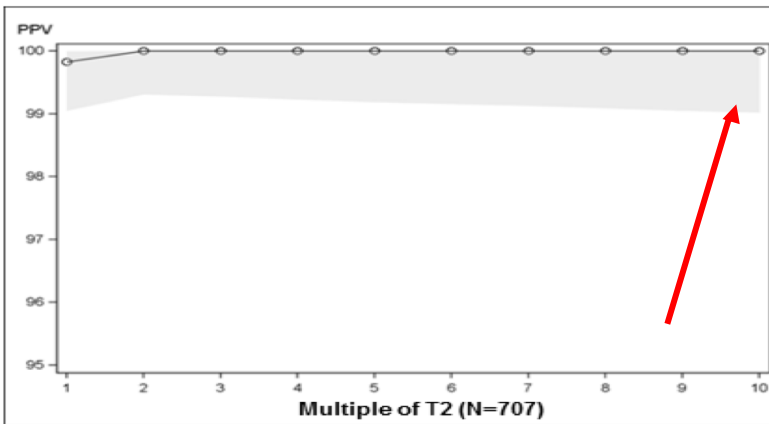
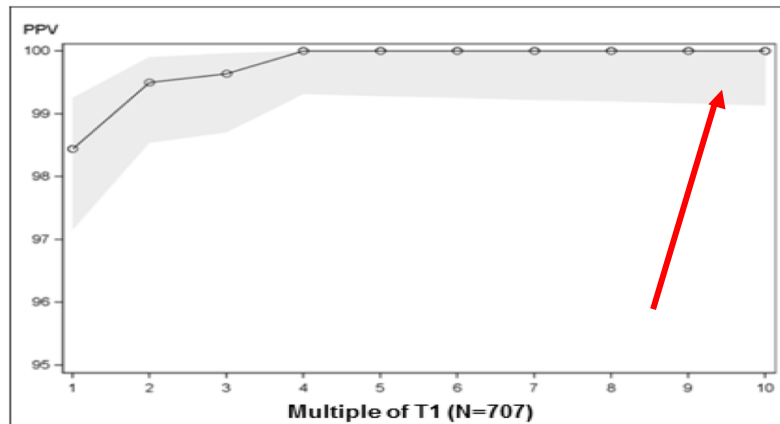


I criteri ESPGHAN funzionano anche per gli asintomatici?

	Asintomatici (%)	Sintomatici (%)
Webb (JPGN 2011)	63/64 (98)	
Nevoral (Eur J Ped 2014)	103/114 (90)	98/99 (99)
Donat (JPGN 2015)	336/336 (100)	65/69 (94)
Trovato (JPGN 2015)	37/40 (93)	142/156 (91)

Questioni ancora aperte!!!!



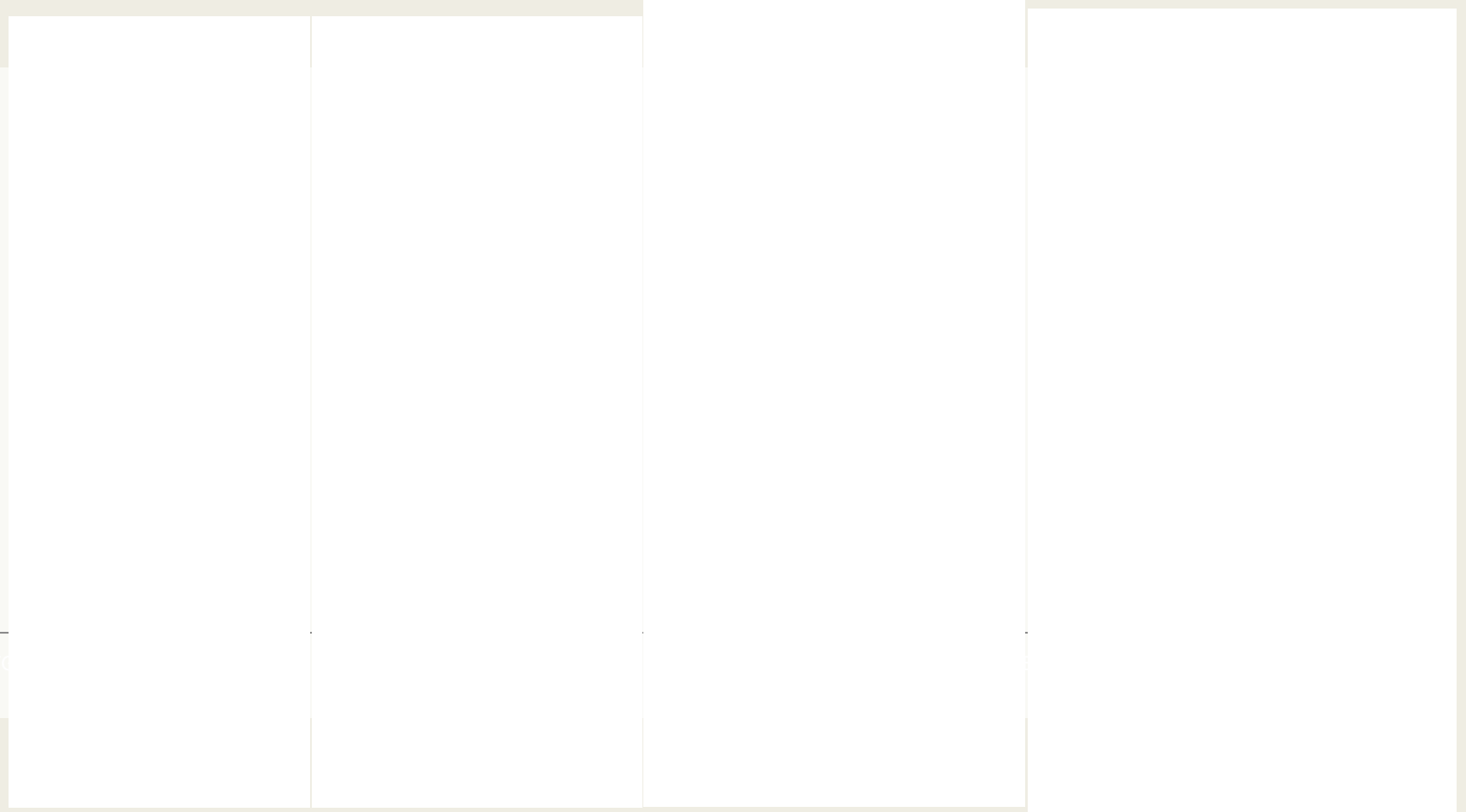
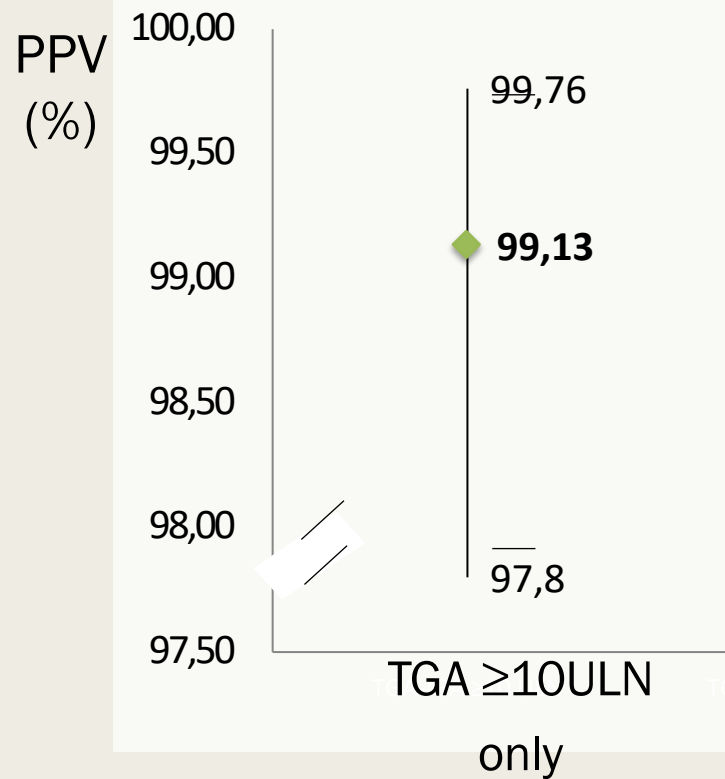


Questioni ancora aperte!!!!

- ✓ Tutti i test sierologici sono uguali?
- ✓ Quanto è affidabile il cut off 10x?
- ✓ EMA sono veramente necessari per evitare la biopsia?
- ✓ HLA cosa aggiunge ai pazienti che hanno anti-TG2 >10xULN?

Procede: Valore predittivo positivo dei nuovi criteri

⇒ Considerando i casi non chiari come „no CD“ (16/707)



Criticità esame istologico

Variabile interpretazione inter-osservatore

Problemi tecnici (Come deve essere prelevata? Quante?
Dove?)

Interpretazione e gestione dei gradi bassi di enteropatia

Procede: concordanza esame istologico

- Confronto tra anatomopatologo locale e centrale.
- CD (Marsh 2 fino a 3A-C) o no CD (Marsh 0 and 1)

Local histopathology indicative for CD?	Reference histopathology indicative for CD?		
	No	Yes	Total
No	55	26	81
Yes	22	573	595
Total	77	599	676
* in 31 patients the local pathologist did not indicate Marsh staging			

**48 biopsie
discordanti su
676 totali
(7,1%)**

kappa coefficient 0.66, 95% CI [0.57;0.75]

Biopsie

600 endoscopia/ 61 capsula Crosby

No of pars desc. biopsies	At least one bulb biopsy		
	Biopsy missing	1 or more	Total
<4	68	153	221
≥4	6	434	440
Total	74	587	661

→ 227 pazienti con un numero insufficiente di biopsie!!!

Interpretazione dei gradi bassi di enteropatia

Solo il 10% sono glutine dipendenti

- ✓ Immunoistochimica (conta dei $\gamma\delta$ IEL)
- ✓ Depositi mucosali anti-TG2

Questioni aperte

- ✓ Chi dovrebbe validare questo protocollo diagnostico?
- ✓ Quali saranno le conseguenze sulla compliance a lungo termine alla DSG?

Conclusioni dello studio ProCeDE

- I nuovi criteri ESPGHAN, se correttamente interpretati, hanno un PPV >99%.
- HLA: non aggiunge nulla al valore diagnostico, ma consente di escludere la diagnosi di CD.
- I sintomi da malassorbimento aumentano lievemente la probabilità di CD.
- Istologia può presentare delle insidie!

Conclusioni

- I test sierologici e l'esame istologico richiedono ancora una standardizzazione.
- Solo un approccio basato su più di un test garantisce una corretta diagnosi.

Prospettive future: Biopsia liquida

Biomarcatori sul sangue periferico:

- Espressione geni rischio non HLA
- Biomarkers
- Lipidomica