

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

S.Husby, S.Koletzko, I.R. Korponay-Szabo, M.L.Mearin, A.Philips, R.Shamir, R.Troncone, K.Giersiepen, D.Branski, C.Catassi, M.Lelgeman, M.Maki, C.Ribes-Konickx, A.Ventura, K.P. Zimmer. JPGN Vol. 54, N.1, gennaio 2012

Sintesi del documento

a cura di

Paola Manzoni, Pediatra di Famiglia - Lecco; Paolo Brambilla, Pediatra di Famiglia - Milano

Quesito	Raccomandazioni	Commenti
Come si definisce la malattia celiaca?	<p><i>Malattia sistemica immuno-mediata scatenata dalle proteine del glutine in soggetti geneticamente suscettibili, caratterizzata da manifestazioni cliniche variabili e molteplici.</i></p> <p><i>Si distinguono inoltre alcune varianti asintomatiche:</i></p> <p><i>A) celiachia silente = HLA compatibile, anticorpi specifici positivi, istologia compatibile ma assenza di segni clinici</i></p> <p><i>B) celiachia latente = HLA compatibile senza istologia compatibile, anticorpi presenti o assenti, pregressa enteropatia da glutine</i></p> <p><i>C) celiachia potenziale = HLA compatibile, anticorpi specifici positivi, istologia normale, possibile evoluzione clinica.</i></p>	<p>Definizione complessa che sottolinea l'interessamento multi organo e la forte influenza genetica, e riprende le recenti acquisizioni sull'esistenza di più forme.</p>
Chi deve essere indagato?	<p><i>1) soggetti sintomatici per</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• diarrea cronica o intermittente,</i> <i>• rallentamento della crescita,</i> <i>• perdita di peso,</i> <i>• nausea e vomito ricorrente,</i> <i>• dolore addominale ricorrente,</i> <i>• stipsi cronica,</i> <i>• ritardo della pubertà,</i> <i>• anemia ferro priva,</i> <i>• astenia cronica,</i> <i>• stomatite aftosa ricorrente,</i> <i>• dermatite erpetiforme</i> <i>• osteoporosi o fratture conseguenti a lievi traumatismi,</i> <i>• alterazione degli enzimi epatici</i> 	<p>I sintomi di sospetto non riguardano solo l'apparato gastroenterico e gli eventuali deficit di assorbimento ad esso conseguenti, ma prendono in considerazione organi dove la risposta autoimmune è stata dimostrata primitiva diretta (cute, mucose, fegato) a dimostrazione del danno multi organo.</p> <p>Il documento propone una tabella con punteggio per facilitare il sospetto diagnostico di celiachia.</p>

	<p>2) soggetti asintomatici ad <u>elevato rischio</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>familiari di primo grado di soggetti affetti da celiachia,</i> • <i>diabete mellito di tipo I,</i> • <i>patologie autoimmuni della tiroide e del fegato,</i> • <i>sindrome di Down,</i> • <i>sindrome di Turner,</i> • <i>sindrome di Williams,</i> • <i>deficit selettivo di IgA.</i> 	<p>I soggetti a rischio vengono distinti dai sintomatici perché si prevede un differente iter diagnostico.</p>
<p>Quali sono i test da utilizzare?</p>	<p>ANTICORPI SPECIFICI: ANTI-TG2 (<i>transglutaminasi di tipo2</i>), EMA (<i>anti endomisio</i>), ANT-IDPG (<i>peptide gliadina deamidata</i>).</p> <p><i>Nei soggetti con valori normali di IgA gli antiTG2 e gli EMA di classe IgA positivi sono indicativi per malattia celiaca.</i></p> <p><i>Nel caso di deficit di IgA sono da considerarsi rilevanti per la diagnosi gli anticorpi antiTG2 IgG e gli EMA IgG. Tali anticorpi di classe IgG non sono invece rilevanti in soggetti con normali valori di IgA.</i></p> <p><i>Gli EMA mostrano la migliore specificità per la diagnosi, mentre gli antiTG2 positivi a basso titolo (< 3 volte il valore normale) sono spesso presenti in condizioni morbose diverse dalla malattia celiaca (infezioni, tumori, malattie autoimmuni; tuttavia titoli molto elevati sono correlati con atrofia della mucosa digiunale).</i></p> <p><u><i>Nei bambini < 2 anni di età sono più accurati gli anticorpi antiIDPG.</i></u></p> <p>APLOTIPO HLA DQ2 e DQ8: per :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>escludere la diagnosi se anticorpi negativi e danni istologici poco indicativi;</i> - <i>per confermare la diagnosi in soggetti con forte indicazione clinica e elevata positività degli anticorpi in cui non si vuole effettuare biopsia;</i> - <i>per includere o escludere familiari di celiaci nel follow up.</i> <p>ISTOLOGIA: <i>almeno 4 prelievi biotici di cui almeno 1 nel bulbo duodenale, eseguiti preferibilmente attraverso endoscopia digestiva.</i></p> <p><i>Nei soggetti con forte sospetto clinico ma negatività degli anticorpi la biopsia è raccomandata.</i></p>	<p>Attenzione estrema all'attendibilità dei test sierologici che richiedono una calibrazione scrupolosa.</p> <p>Si raccomanda di effettuare il dosaggio degli anticorpi durante una dieta libera che contenga glutine.</p> <p>Se il paziente ha valori di IgA nella norma è sufficiente chiedere anti TG IgA altrimenti TG-IgA e IgG,</p> <p>Utilizzo del test genetico come forte conferma o esclusione, quindi come procedura da riservare a casi specifici. Possibilità innovativa di sostituirlo alla istologia per la conferma diagnostica nei casi con clinica eclatante ed elevata positività degli anticorpi.</p> <p>Le lesioni istologiche non sono patognomoniche: possono essere riscontrate anche in caso di diarrea intrattabile, infestazione da Giardia Lamblia, intolleranza alle proteine del latte o della soia. La sola istologia senza positività anticorpale e sintomatologia clinica non è diagnostica.</p>
<p>Cosa fare con positività degli</p>	<p><i>La conferma diagnostica viene dalla biopsia che documenta una lesione istologica secondo Marsh</i></p>	

<p>anticorpi specifici?</p>	<p>grado 2-3 (moderata o severa atrofia dei villi). Se l'istologia è normale (Marsh 0) o evidenzia un incremento dei leucociti (>25 leucociti x 100 cellule epiteliali (Marsh 1) sono necessarie ulteriori valutazioni immunoistochimiche (conta di cellule $\gamma\delta$ o $\gamma/CD3$ ratio, presenza di depositi di IgA antiTG2 nella mucosa). La dieta priva di glutine va iniziata SOLO dopo la conferma diagnostica.</p>	
<p>In quali soggetti la biopsia può essere evitata?</p>	<p>Quando la sintomatologia è fortemente indicativa e il titolo anticorpale di antiTG2 è > 10 volte il valore normale, la presenza di una atrofia dei villi è altamente probabile. E' necessario confermare i valori anticorpali con dosaggio EMA su secondo campione di sangue. E' consigliabile ulteriore conferma della diagnosi mediante ricerca HLA DQ2 e DQ8.</p>	<p>Grande valore viene attribuito alla clinica (che correla fortemente con l'elevata titolazione anticorpale) e alla genetica. Vedi flow chart per la diagnosi in testo originale Vedi flow chart per la diagnosi traduzione italiana</p>
<p>Come organizzare il follow up ?</p>	<p>I tempi di riduzione dei valori anticorpali variano a seconda del danno mucosale iniziale ma in genere si normalizzano dopo 12 mesi. NON è necessario effettuare nuova biopsia digiunale durante la dieta senza glutine per confermare normalizzazione delle mucosa intestinale. Solo nei pazienti senza beneficio clinico dalla dieta, dopo aver accuratamente escluso una mancata aderenza al regime alimentare, può essere utile un nuovo controllo istologico. Anche il carico (challenge) con glutine per la riconferma della diagnosi NON e' necessario; solo nei casi in cui la diagnosi iniziale non è stata esaustiva, dopo aver effettuato HLA e biopsia intestinale, il carico può essere considerato, sotto controllo del gastroenterologo e mai prima dei 5 anni o durante la pubertà.</p>	<p>Si semplifica la procedura di follow up consigliando il solo controllo degli anticorpi a cadenza annuale. Solo nei casi senza risposta clinica si rende necessario effettuare ulteriori controlli.</p>
<p>Come organizzare il follow up nei soggetti asintomatici a elevato rischio?</p>	<p>Il primo test da effettuare è l'aplotipo HLA : l'assenza di DQ2 e DQ8 rende la possibilità di una malattia celiaca molto improbabile ed esclude il soggetto dal follow up. Se HLA documenta presenza di DQ2 e/o DQ8 (cioè HLA positivo) oppure il test non è disponibile, è necessario effettuare dosaggio anti TG2 (non prima dei 2 anni di età) ogni 2-3 anni; se il valore del titolo è > 3 volte il limite di norma</p>	

	<i>è necessaria conferma diagnostica mediante biopsia; se titolo < 3 volte il limite di norma è consigliabile eseguire EMA e solo nel caso di positività, sottoporre il paziente a biopsia digiunale.</i>	
--	--	--

Approfondimenti e considerazioni

Le precedenti linee guida sulla malattia celiaca a cura dell' ESPGHAN risalgono al 1990. Da allora la comprensione sempre più approfondita dei meccanismi patogenetici della malattia ha inevitabilmente portato a una "rivoluzione" nella definizione della celiachia, da enteropatia glutine-dipendente caratteristica dell'infanzia a malattia sistemica a carattere autoimmune a carico di più organi e di tutte le età.

Fondamentali sono stati il riconoscimento della forte influenza genetica (HLA DQ2 e DQ8) ed il riconoscimento di anticorpi specifici della malattia (TG2, EMA, DGP). Questi dati ora utilizzabili nella diagnosi posseggono una maggiore specificità rispetto alla istologia dei prelievi bioptici, poiché quest'ultima documenta lesioni aspecifiche, spesso alternate ad aree di mucosa normale, richiede accuratezza di preparazione del campione istologico e infine è soggetta ad estrema variabilità tra gli operatori.

Le nuove linee guida concludono che la diagnosi di malattia celiaca comprende sintomatologia suggestiva, livelli di anticorpi specifici, presenza di HLA-DQ2 e/o HLA-DQ8 e alterazioni istologiche. Nel caso di valori anticorpali elevati oltre 10 volte i valori limite specifici per il metodo di dosaggio, associati ad HLA compatibile e sintomatologia suggestiva, la valutazione istologica può essere omessa. La conferma diagnostica viene dalla risposta clinica e dalla riduzione dei valori anticorpali durante la dieta priva di glutine.

Un aspetto certamente nuovo e meritevole di discussione per il pediatra di famiglia (soprattutto per i costi e accuratezza nella esecuzione dell'esame) è la proposta di eseguire il test genetico HLA come primo esame nei soggetti ad alto rischio.