

LE LINEE GUIDA ESPGHAN PER LA DIAGNOSI PASSANO L'ESAME

Due recenti studi effettuati in Germania dimostrano la validità dei presupposti che hanno portato alle nuove linee guida per la diagnosi nei bambini

A cura di **Riccardo Troncone**

LABORATORIO EUROPEO PER LO STUDIO DI MALATTIE INDOTTE DA ALIMENTI, UNIVERSITÀ FEDERICO II, NAPOLI

Nel 2012 La Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) ha pubblicato, al termine di un lavoro svolto per alcuni anni da un gruppo di lavoro coordinato da Steffen Husby, una revisione dei criteri per la diagnosi di malattia celiaca nel bambino e nell'adolescente. Diversi aspetti dell'iter diagnostico furono riconsiderati in quella occasione, ma non c'è dubbio che l'aspetto più innovativo di quella revisione è stata la possibilità di porre diagnosi senza effettuare la biopsia della mucosa intestinale.

Questa opzione è stata riservata a pazienti sintomatici, con elevati livelli di anticorpi antitransglutaminasi (almeno 10 volte più alti del cut-off di normalità), confermati dalla positività degli anticorpi anti-endomisio (EMA) e accompagnati dalla documentata presenza dei fattori genetici di suscettibilità (HLA-DQ 2/8).

L'evidenza sperimentale su cui si basava questa linea guida è il riscontro di atrofia subtotale della mucosa intestinale in virtualmente tutti i casi nei quali i livelli di anticorpi antitransglutaminasi eccedono di dieci volte la normalità. La necessità di documentare contestualmente la positività degli EMA e degli alleli HLA di rischio, come pure il limitare questa opzione a soggetti sintomatici nei quali è possibile documentare un effetto positivo della dieta senza glutine, non erano in realtà suggeriti da specifiche evidenze della letteratura, ma piuttosto dalla prudenza e dalla opportunità di disporre di più elementi sui quali basare una diagnosi di certezza una volta venuta meno l'evidenza istologica.

Successivamente alla pubblicazione delle linee guida numerosi studi sono stati pubblicati con l'obiettivo di valutarne l'efficacia. I quesiti più importanti riguardano la necessità di ricercare gli EMA e di tipizzare per HLA per evitare la biopsia; soprattutto ci si chiede se è veramente necessario avere due separati algoritmi, uno per i soggetti sintomatici e uno per quelli asintomatici. La maggioranza degli studi finora condotti per validare le linee guida ESPGHAN sono



retrospettivi, realizzati in singoli centri; tutti prevedono il test istopatologico come unico criterio di riferimento.

Lo studio pubblicato recentemente su *Gastroenterology*, coordinato dalla Professoressa Koletzko, cerca di dare qualche risposta più robusta. È il risultato di uno sforzo collaborativo importante che ha visto partecipare 33 centri di 22 Paesi, europei ma non solo, che hanno reclutato 803 soggetti a cui era stato posto il sospetto di malattia celiaca. In tutti i pazienti sono stati registrati i sintomi, misurate le IgA totali, gli anticorpi IgA antitransglutaminasi e gli anticorpi IgA antiendomio ed effettuata la biopsia intestinale. 16 diversi test anticorpali e due diversi kit per la tipizzazione HLA sono stati utilizzati centralizzando le analisi in un unico laboratorio.

Degli 803 pazienti reclutati, 96 sono stati esclusi per incompletezza dei dati, deficit di IgA o cattiva qualità delle biopsie. Nei restanti 707, in 645 è stata posta la diagnosi di celiachia, 46 sono risultati non celiaci e in 16 non si è pervenuti ad una diagnosi definitiva. In 399 casi in cui i livelli di IgA antitransglutaminasi eccedevano di dieci volte i valori normali e gli anticorpi antiendomio erano presenti, il valore predittivo positivo per la diagnosi di celiachia di questo algoritmo era del 99.75%, fino al 100% se presenti i sintomi di malassorbi-

mento. Importante notare che la tipizzazione HLA non aumentava l'accuratezza della diagnosi. Per quanto riguarda il dosaggio degli anticorpi antitransglutaminasi la riproducibilità del dato si è rivelata non eccellente per titoli non molto alti, ma fino al 99.6% quando i loro livelli eccedevano di 10 volte la normalità. In conclusione, queste diagnosi si rivelavano essere molto accurate anche senza l'esecuzione della biopsia.

La possibilità di evitare la biopsia riguarda in questo gruppo di pazienti circa la metà di coloro che si sono presentati con il sospetto di celiachia. In questi, solo in 4 casi l'algoritmo ha suggerito la diagnosi di celiachia in assenza di atrofia della mucosa. Nessun falso positivo si è registrato però se i sintomi presi in considerazione erano quelli propri di una sindrome da malassorbimento (diarrea, perdita di peso).

Un aspetto divenuto molto importante, alla luce delle linee guida ESPGHAN, è l'affidabilità dei test di laboratorio. Soprattutto la variabilità può preoccupare in assenza di uno standard internazionale che consenta di rendere omogenei i dati. I risultati di questo studio mostrano che almeno 7 dei 9 kit testati mostrano risultati confortanti. Va però detto che sono stati utilizzati tutti nello stesso laboratorio; resta possibile una certa variabilità quando i test vengono

Lo studio

Il ruolo della Fondazione

Nel 2014 la Fondazione Celiachia ha contribuito al cofinanziamento del Gruppo di Studio internazionale ProCeDe. Il programma di ricerca condotto dal gruppo di studio aveva già portato ad una prima pubblicazione sulla prestigiosa rivista *NEJM* che verteva sul rapporto tra divezzamento, nutrizione pediatrica e insorgenza della malattia celiaca (vedi CN3/2014). Segue ora questa seconda pubblicazione sulla importante rivista

Gastroenterology (Werkstetter KJ et al., *Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. Gastroenterology* 2017, 153(4):924-935).

Lo studio clinico ProCeDe riportato nell'articolo ha confermato che la diagnosi di celiachia nei bambini può essere effettuata accuratamente senza biopsia purché i valori anticorpali IgA anti-TG siano almeno 10 volte superiori al valore massimo

normale, confermati dalla positività degli anti-EMA in altro campione di sangue, e associati ad almeno un sintomo franco di celiachia. Lo studio inoltre evidenzia che l'accuratezza della diagnosi prescinde dalla verifica della positività per i geni HLA predisponenti. Per approfondimenti si invita alla lettura dell'articolo del Professor Troncone, co-autore dello studio pubblicato su *Gastroenterology* 2017.

IN CIFRE

22

I PAESI

coinvolti in un recente studio per diagnosticare la presenza della malattia celiaca senza ricorrere alla biopsia nei pazienti pediatrici

803

PAZIENTI RECLUTATI

di cui 96 esclusi per incompletezza dei dati, deficit di IgA o cattiva qualità delle biopsie

645

PAZIENTI

sono risultati celiaci, 46 non celiaci e per 16 non si è pervenuti a una diagnosi definitiva

399

I CASI

in cui i livelli di IgA antitransglutaminasi eccedevano di dieci volte i valori normali e gli anticorpi antiendomio erano presenti. In questi casi, il valore predittivo positivo per la diagnosi di celiachia di questo algoritmo era del 99.75%, fino al 100% se presenti i sintomi di malassorbimento

utilizzati in laboratori diversi (tale aspetto non è stato approfondito in questo studio). In ogni caso la soglia di 10 volte i valori normali sembra dare sufficiente sicurezza e, nonostante anche a soglie più basse si registri una buona riproducibilità dei risultati, gli autori suggeriscono di mantenere ancora alta la soglia che consente di evitare la biopsia intestinale.

Molto importante l'osservazione che riguarda la tipizzazione HLA. Questa si è mostrata non contribuire significativamente all'efficacia dell'algoritmo diagnostico e potrebbe quindi essere evitata in futuro. Non c'è dubbio che in considerazione dei costi della tipizzazione, delle difficoltà tecniche e talvolta di interpretazione dei risultati, un algoritmo che non veda più necessario questo test avrebbe una più semplice applicazione anche in Paesi con limitate risorse economiche.

Meno chiara è l'importanza di continuare a ricercare la presenza di anticorpi antiendomio nei casi in cui si decida di non praticare la biopsia. In realtà gli EMA sono più specifici degli anticorpi antitransglutaminasi, ma la loro ricerca richiede personale esperto perché basata sulla valutazione soggettiva dell'immunofluorescenza. L'inclusione degli anticorpi antiendomio migliora anche se marginalmente il valore predittivo positivo dell'algoritmo. In attesa di ulteriori osservazioni gli autori consigliano di continuare a ricercare la positività degli antiendomio se si vuole non praticare la biopsia intestinale.

I criteri ESPGHAN prevedono due algoritmi diversi per pazienti sintomatici e non. La presenza di sintomi suggestivi di malassorbimento aumentano di molto la probabilità pre-test e quindi anche quella post-test. Anche in questo caso lo studio non dà una risposta definitiva, anche perché nella coorte arruolata solo 80 pazienti erano effettivamente asintomatici. Gli autori per il momento continuano a consigliare di applicare il protocollo che non prevede la biopsia solo nei soggetti con sintomi.

Ciò che è sicuramente emerso dallo studio è la già nota limitata riproducibilità delle diagnosi istologiche. Un non piccolo grado

di disaccordo è emerso tra i referti del patologo locale e di quello che ha centralizzato i referti. In molti casi per pervenire ad una corretta diagnosi è stato necessario ritagliare i frammenti biotici e riesaminarli con un adeguato orientamento. La possibilità di errori non è piccola e di questo occorre tenere conto prima di considerare l'istologia il vero gold standard.

Quasi contemporaneamente alla pubblicazione dello studio coordinato da Monaco di Baviera, un altro studio - anche questo tutto condotto in Germania, con il coinvolgimento di 13 centri - ha dato risultati molto simili. 898 pazienti sono stati reclutati e sottoposti a due diversi protocolli; il primo basato sul dosaggio delle IgA totali e delle IgA antitransglutaminasi, il secondo sul dosaggio degli anticorpi anti gliadina deamidata; in tutti i casi venivano anche ricercate le IgA antiendomio ed effettuate tipizzazione HLA e biopsia intestinale. Quando almeno un test mostrava valori superiori a 10 volte il valore normale, il valore predittivo dell'algoritmo risultava 99%. Importante notare che in questo studio l'aggiunta della ricerca EMA e della tipizzazione HLA non migliorava la performance diagnostica. Anche questo studio ha messo in evidenza i problemi legati alla riproducibilità diagnostica dell'esame istologico.

In conclusione questi studi dimostrano che la strada intrapresa con la pubblicazione delle linee guida ESPGHAN è quella giusta. Altro lavoro è comunque necessario per perfezionare il protocollo. Intanto l'ESPGHAN ha incaricato un nuovo gruppo di lavoro di rivedere la letteratura degli ultimi anni inclusi questi due importanti studi per pervenire ad una ulteriore revisione dei criteri diagnostici. Il lavoro è piuttosto avanzato e sperabilmente un protocollo semplificato rispetto all'esistente, confortato da queste esperienze positive, potrà essere accettato non solo in Europa, ma su una scala più globale. Più lontana forse la possibile estensione dei criteri ai pazienti adulti. Tuttavia anche per questi la strada percorsa finora dai pediatri, basata su grandi studi prospettici, potrebbe rivelarsi foriera di innovazioni. ♦