

Le nuove linee guida per la diagnosi di celiachia, 4 anni dopo: la conferma che in casi selezionati si può evitare la biopsia duodenale

Benelli E, Carrato V, Martelossi S, et al.

Coeliac disease in the era of the new ESPGHAN and BSPGHAN guidelines: a prospective cohort study

Arch Dis Child 2016; 101(2): 172-6

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio prospettico di coorte per valutare le conseguenze cliniche dell'applicazione delle nuove linee guida ESPGHAN e BSPGHAN per la diagnosi di celiachia. In particolare lo studio si pone 2 obiettivi:

- 1) individuare la percentuale di casi di celiachia diagnosticabili senza eseguire la biopsia della mucosa duodenale;
- 2) confrontare i pazienti diagnosticati senza biopsia con quelli diagnosticati con la biopsia in termini di risposta clinica e di laboratorio alla dieta priva di glutine, aderenza alla dieta, accettazione della diagnosi e qualità della vita.

Popolazione

468 pazienti da 0 a 18 anni con diagnosi di celiachia fatta presso l'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste dal momento della proposta delle nuove linee guida (giugno 2010, congresso di Istanbul) che considera la possibilità di evitare la biopsia duodenale in presenza di: sintomi clinici altamente suggestivi, titolo anticorpale anti transglutaminasi (anti-TG) elevato oltre 10 volte la norma, anticorpi antiendomio (EMA) positivi, assetto HLA compatibile (DQ2/DQ8).

Esposizione

Pazienti con diagnosi di celiachia senza esecuzione della biopsia duodenale (gruppo 1), posti a confronto con pazienti diagnosticati mediante biopsia paragonabili per sesso, età e anno di diagnosi (gruppo 2).

Outcomens/Esiti

Sono stati valutati nei 2 gruppi di pazienti, posti a dieta senza glutine dal momento della diagnosi, i seguenti parametri: risoluzione dei sintomi, BMI, livello di emoglobina e di anticorpi anti-TG IgA, aderenza alla dieta senza glutine (questionario di Biagi), qualità della vita (Kindl test), numero di consulti medici straordinari non previsti nel follow-up.

Tempo

L'arruolamento è avvenuto da gennaio 2011 a maggio 2014. I pazienti sono stati seguiti con visite mediche e controlli di laboratorio dopo 2 mesi e poi una volta all'anno dal momento della diagnosi. Il tempo mediano di follow-up è stato di 1.9 anni.

Risultati principali

51 bambini su 468 (11%) sono stati diagnosticati come celiaci senza la biopsia duodenale (gruppo 1); l'età mediana era di 2.1 anni, quindi nettamente più bassa rispetto ai pazienti diagnosticati con la biopsia (età mediana 6.8 anni, totale pazienti 417). Un gruppo di pari età, sesso e anno di diagnosi è stato identificato tra i pazienti che hanno ottenuto la diagnosi con l'esecuzione della biopsia duodenale; tra i 181 pazienti identificati, 92 hanno accettato di partecipare allo studio, costituendo il gruppo 2. Dal confronto tra gruppo 1 e gruppo 2 non sono state rilevate differenze statisticamente significative nei seguenti parametri di valutazione: risoluzione dei sintomi, miglioramento dello stato nutrizionale, miglioramento dei livelli di emoglobina, normalizzazione degli anticorpi anti-TG IgA, numero di consultazioni mediche straordinarie, aderenza alla dieta, qualità della vita nel suo complesso. Le uniche differenze tra i due gruppi riguardavano il BMI al momento della diagnosi (significativamente inferiore nel gruppo 1) e la risposta alla domanda sullo stato di benessere dall'avvio della dieta priva di glutine: il 100 % dei pazienti del gruppo 1 risponde "meglio", contro l'88% del gruppo 2.

Conclusioni

Lo studio dimostra in modo prospettico che con la stretta applicazione delle linee guida ESPGHAN la diagnosi di celiachia senza esecuzione della biopsia duodenale è fattibile e attendibile nell'11 % dei casi. In un follow-up a medio termine di circa 2 anni, questo approccio diagnostico non ha conseguenze negative sulla remissione clinica, l'adesione alla dieta e la qualità di vita dei pazienti.

Altri studi sull'argomento

Lo studio in esame prende avvio dalle linee guida ESPGHAN caposaldo degli ultimi anni per la definizione del corretto percorso diagnostico per i pazienti con sospetta malattia celiaca, riprese dalle linee guida BSPGHAN pubblicate nel 2013 [1-3] e in Italia recepite dal recente "Protocollo per la Diagnosi e il follow up della celiachia" (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 191/2015). In tutti questi documenti si fa riferimento alla possibilità di effettuare la diagnosi di celiachia senza eseguire la biopsia della mucosa duodenale in pazienti in età pediatrica che rispettano specifici criteri clinici e laboratoristici: sintomi clinici fortemente suggestivi, titolo anticorpale anti-TG IgA 10 volte sopra la norma, EMA positivo, assetto HLA compatibile

(DQ2/DQ8). Alcuni studi successivi hanno proposto una validazione dei criteri proposti dalle linee guida applicandoli retrospettivamente alla propria casistica. Uno studio sudamericano [4] analizza retrospettivamente 150 pazienti pediatriche con diagnosi istologica di celiachia e trova che il triplice test (dosaggio delle IgA anti TG 10 volte la norma, presenza di EMA e assetto HLA DQ2/DQ8) ha un valore predittivo positivo del 100% e conclude che in tale sottogruppo di pazienti la biopsia non è necessaria per la diagnosi. Uno studio retrospettivo nordamericano [5] analizza i dati di 17505 soggetti di età inferiore ai 18 anni con diagnosi di celiachia. Nel gruppo con anti TG 10 volte maggiore la norma, con EMA positivi e sintomi clinici, la biopsia è risultata positiva nel 98.2% dei casi. In una corte finlandese la concordanza è stata del 94% [6]. Uno studio retrospettivo spagnolo [7] riesamina 2177 pazienti pediatriche sottoposti a biopsia duodenale, risultata positiva in 2126 casi. 751 al momento della diagnosi avevano Ac anti TG positivi, EMA positivi ed HLA compatibili per celiachia, di questi 640 avevano anche sintomi clinici. Di questi 640, 336 (52%) avevano un titolo di Ac anti TG maggiore di 10 volte la norma e rispettavano i nuovi criteri dell'ESPGAN e tutti avevano avuto una biopsia positiva. Gli autori concludono affermando che i loro risultati supportano le nuove linee guida dell'ESPGHAN e che, se applicate, avrebbero risparmiato, nel gruppo di pazienti sintomatici, il 52% delle biopsie.

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio prospettico che si pone l'obiettivo di validare l'applicazione delle nuove linee guida ESPGHAN per la diagnosi di celiachia senza l'utilizzo della biopsia duodenale, confrontando i pazienti diagnosticati con questa nuova modalità con quelli che hanno ricevuto la diagnosi con la modalità classica.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la popolazione studiata ed i criteri di eleggibilità nello studio sono ben definiti, così come gli esiti valutati. Il fatto che lo studio sia cominciato prima della pubblicazione di linee guida scritte e quindi prima che la diagnosi di celiachia fosse estesamente fatta senza biopsia potrebbe avere rappresentato un'opportunità soprattutto per quei genitori già orientati ad evitare la biopsia; non sono infatti riportati casi che abbiano rifiutato questo nuovo approccio. Da segnalare invece che solo 50% dei soggetti eleggibili (92/181) abbia accettato di partecipare allo studio nel gruppo di controllo. Un limite dello studio, evidenziato anche dagli autori, riguarda il breve periodo di follow up, forse non sufficiente a permettere la comparsa di alcuni degli esiti di interesse: se consideriamo infatti che il follow-up è durato in media 2 anni e la giovane età dei bambini arruolati (età media 6 anni), ne consegue la mancata osservazione dei comportamenti in età adolescenziale (quando minore diventa il controllo della famiglia e maggiori sono le possibilità di deviazione dalla dieta in aggiunta alla perdita del ricordo di "come si stava prima"). Inoltre nei risultati si fa riferimento al fatto che il 100% dei bambini diagnosticati senza biopsia ritenga di stare meglio dopo l'inizio della dieta senza glutine, ma si tratta di bambini che alla diagnosi avevano in media 2.1 anni. Sono stati considerati

per la diagnosi senza biopsia solo pazienti fortemente sintomatici (diarrea, perdita di peso, ridotto accrescimento, anemia) ed è possibile che questo abbia influito sui risultati (in termini di aderenza alla dieta, miglioramento soggettivo dei sintomi e qualità di vita, mancata richiesta di visite supplementari).

Esiti: sicuramente rilevanti, in quanto è ormai approccio diffuso la non esecuzione della biopsia in casi selezionati di pazienti con sospetta malattia celiaca.

Conflitto di interesse: non vengono dichiarati significativi conflitti di interessi da parte degli autori.

Trasferibilità

Popolazione studiata: è sovrapponibile alla popolazione che affrisce nei nostri ambulatori dove il sospetto diagnostico di celiachia si pone con elevata frequenza.

Tipo di intervento: le linee guida in oggetto sono attualmente utilizzate su tutto il territorio nazionale. In particolare la possibilità di ottenere la certificazione per celiachia senza l'esecuzione della biopsia duodenale è un'opportunità sempre più frequentemente considerata, anche su sollecitazione della famiglia per evitare una procedura più invasiva quale l'endoscopia digestiva. Tuttavia, la diagnosi di celiachia può essere formulata nei soli centri prescrittori, cui rimane l'onere di decidere chi sottoporre alla biopsia e a chi evitarla. Pertanto, è necessario per i Pediatri di libera scelta evitare di iniziare la dieta priva di glutine in pazienti che sarebbero candidati alla biopsia duodenale e, per i centri prescrittori, non esporre a esami invasivi i pazienti che potrebbero eventualmente non averne bisogno. Lo studio non rileva la necessità di un follow-up diversificato nei bambini non sottoposti a conferma endoscopica della malattia.

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60
2. Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013;98:806-11
3. Nevorál J, Kotalová R, Hradský O, et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected coeliac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr* 2013:1-6
4. Klapp G, Masip E, Bolonio M, et al. Coeliac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(3):251-6
5. Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL, et al. Evaluation of the ESPGHAN Coeliac Guidelines in a North American Pediatric Population. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):760-7
6. Kurppa K, Salminen J, Ukkola A, et al. Utility of the new ESPGHAN criteria for the diagnosis of coeliac disease in at-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(3):387-91
7. Donat E, Ramos JM, Sánchez-Valverde F, et al. ESPGHAN 2012 Guidelines for Coeliac Disease Diagnosis: Validation Through a Retrospective Spanish Multicentric Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(2):284-91

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

P. Rogari, V. Casotti, R. Cazzaniga, G.P. Del Bono, M. Gozzi, A. Lazzertti, G. Lietti, L. Martelli, M.L. Melzi, A. Pirola, F. Ragazzon, P. Rogari, C. Ronconi, E. Sala, F. Sala, F. Santus, M.T. Tartero, F. Zanetto.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

M. Agostini, D. Bennati, P. Brutti, F. Carraro, C. Chiamenti, P. Fortunati, M. Iuliano, D. Merlin, F. Raimo, N. Sansotta, M. Tommasi, S. Zanini.