

# Diagnosi di celiachia: basta con la biopsia?

Risultati di un'analisi sistematica della letteratura per la definizione di nuove linee guida diagnostiche

ELISA BENELLI<sup>1</sup>, LUCA RONFANI<sup>2</sup>, ORIANO RADILLO<sup>3</sup>, STEFANO MARTELOSSI<sup>1</sup>, ALESSANDRO VENTURA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Università di Trieste

<sup>2</sup>Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, <sup>3</sup>Laboratorio di Immunopatologia Clinica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

*Ecco una parola nuova, anzi quasi un atto notorio, sulla gestione della malattia autoimmune più comune che ci sia: un celiaco ogni cento nati. Vedete anche l'autorevole editoriale che fa riferimento alle nuove linee guida ESPGHAN sulla diagnosi di celiachia.*

La celiachia è una malattia autoimmune, caratterizzata da enteropatia glutine-dipendente e dalla presenza di autoanticorpi anti-transglutaminasi (anti-tTG) e/o antiendomisio (EMA) nel siero. La prevalenza nella popolazione generale è stimata essere attorno all'1%. Il quadro clinico della malattia è molto ampio e differenziato: per questa ragione larga parte dei casi rimane non diagnosticata e quindi esposta ad aumentato rischio di morbilità e mortalità. Nonostante la crescente evidenza dell'alto valore predittivo della positività degli anti-tTG e degli EMA, stando anche alle linee guida recentemente pubblicate dalla NICE<sup>1</sup>, la conferma diagnostica della malattia deve continuare a basarsi sulla biopsia intestinale. Peraltro, da alcuni anni, è in atto un acceso dibattito sulla reale utilità della biopsia, in particolare nei casi in cui, come in quello presentato nel *Box*, siano presenti sintomi conclamati di malattia e una franca positività degli anticorpi IgA anti-tTG ed EMA. A questo proposito alcuni Autori hanno preso una posizione decisa sulla possibilità di porre la diagnosi di celiachia senza ricorrere alla biopsia<sup>2</sup> e, sempre su questa linea, un peso assolutamente rilevante rivestono le nuove linee guida appena formulate dall'ESPGHAN che, per la prima volta, rimarcano come la diagnosi di celiachia possa essere posta senza la biopsia intestinale qualora il bambino presenti sintomi conclamati e titoli elevati (almeno 10 volte il *cut-off*) di anti-tTG<sup>3</sup>.

## COELIAC DISEASE: NO MORE BIOPSIES?

(*Medico e Bambino* 2011;30:493-498)

### Key words

Coeliac disease, Diagnosis, Biopsy, IgA anti-tTG, EMA antibodies, Systematic review

### Summary

**Introduction** - Intestinal biopsy is still considered the referral test for definitive diagnosis of coeliac disease. Nevertheless, according to the new ESPGHAN guidelines, it seems that avoiding the intestinal biopsy in few selected cases could be an option.

**Aims and methods** - The main aim of the study was to assess, by means of a systematic review of the literature, whether there is enough evidence to assert that coeliac disease can be diagnosed without recurring to the intestinal biopsy at least in those cases with overt symptoms and positive anti-tTG or EMA antibodies. Secondly, the Authors estimated the predictive value of positive anti-tTG and EMA IgA in clinical practice, through a retrospective analysis of a population directly accessing the laboratory of the IRCCS "Burlo Garofolo" (anti-tTG and EMA blood tests being prescribed by the general practitioner). Finally, analyzing the cases in their Institute, the Authors estimated how many coeliac patients could be diagnosed without intestinal biopsy, by applying the new protocol.

**Results** - From the analysis of the literature (1820 papers initially selected) anti-tTG and EMA IgA resulted having a 100% specificity in the diagnosis of coeliac disease in overtly symptomatic children. Also from the analysis of the population selected through the Institute's laboratory, the predictive value of concomitant positivity of anti-tTG and EMA IgA resulted practically absolute: 100% in children with typical symptoms, 97% in children without typical symptoms. By applying the new protocol, 50% of the children diagnosed in the Institute in the past 5 years could have received the diagnosis without biopsy.

**Conclusions** - In children with overt symptoms and high titre anti-tTG and EMA IgA, the diagnosis of coeliac disease may be certain even without biopsy. Prospective studies are needed in order to evaluate the effects of the new protocol in terms of costs and of quality of the management of coeliac patients.

### OBIETTIVI

Il principale obiettivo di questo studio è stato quello valutare il grado di evidenze della letteratura relativamente alla possibilità di porre correttamente la diagnosi di celiachia senza ricorrere alla biopsia intestinale. Secondaria-

mente, attraverso un'analisi retrospettiva di una popolazione pediatrica afferente direttamente al laboratorio di analisi dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste su invio del curante per il dosaggio degli EMA e degli anti-tTG, abbiamo valutato "sul campo" il valore predittivo della positività di questi anticorpi per la

**UN CASO, UNA DOMANDA**

Giulio, 9 mesi, da 3 mesi ha iniziato lo svezzamento. Nelle ultime settimane presenta diarrea e calo ponderale. Gli esami di laboratorio escludono cause infettive e rilevano positività di IgA anti-tTG ed EMA. Viene eseguita una biopsia che, come ci aspettavamo, mostra atrofia dei villi intestinali. Non c'è dubbio: è confermata la diagnosi di celiachia, e quindi Giulio viene messo in dieta senza glutine, con rapido miglioramento della sintomatologia. In questo caso, che presentava sintomi clinicamente conclamati e alti titoli di IgA anti-tTG ed EMA, la biopsia era proprio necessaria per confermare la diagnosi?

diagnosi di celiachia. Infine, analizzando la casistica del nostro centro accumulata negli ultimi 5 anni, abbiamo stimato quale potrebbe essere la quota di celiaci in cui, attuando le nuove linee guida ESPGHAN (alla cui formulazione abbiamo contribuito con questo stesso studio), la diagnosi di celiachia avrebbe potuto essere posta senza ricorrere alla biopsia intestinale.

**MATERIALI E METODI**

Lo studio è strutturato in tre parti.

**1. Revisione sistematica della letteratura.** La ricerca delle evidenze è stata eseguita seguendo un criterio gerarchico di revisione: siamo partiti analizzando le banche dati secondarie, quelle cioè che raccolgono i lavori di revisione della letteratura, e abbiamo individuato, a partire dai 235 lavori inizialmente identificati, la revisione sistematica dell'Agency for Healthcare 2004, che risultava essere pertinente al nostro obiettivo e di buona qualità metodologica<sup>2</sup>.

Abbiamo quindi deciso di partire da questo lavoro, che raccoglieva evidenze della letteratura fino a dicembre 2003, e di aggiornarlo con una ricerca nelle banche dati primarie (MEDLINE e Embase) di articoli originali riguardanti la diagnosi di celiachia pubblicati tra l'1.1.2004 e il 15.9.2008 (maggiori dettagli sulla ricerca nella letteratura sono riportati di seguito). Gli articoli sono stati poi sottoposti, in doppio cie-

co, a tre successivi livelli di screening:

- al primo livello sono stati esclusi tutti gli articoli che, in base a titolo, abstract e parole chiave, non risultavano pertinenti con il nostro obiettivo (cioè la diagnosi di celiachia);
- al secondo livello abbiamo escluso tutti i lavori che non facevano direttamente riferimento a sensibilità e specificità di IgA anti-tTG ed EMA;
- infine, il terzo livello di screening è stato eseguito valutando il testo completo di ogni articolo e includendo i lavori in base ai criteri riportati in *Tabella I*.

Sono stati inoltre esclusi i lavori in lingua diversa dall'inglese. Per gli obiettivi di questo lavoro, tra gli articoli inclusi al terzo livello di screening, abbiamo selezionato quelli in cui la popolazione studiata presentava sintomi tipici di celiachia. Per definire questa condizione abbiamo fatto riferimento a quanto riportato nella revisione del NICE<sup>1</sup> e abbiamo individuato come tipici i sintomi riportati con maggior frequenza: diarrea, malassorbimento, anemia sideropenica, scarsa crescita e bassa statura.

Gli articoli inclusi dopo il terzo livello di screening sono stati analizzati completando per ognuno una tabella

riassuntiva e una scheda di valutazione della qualità metodologica<sup>4</sup>.

I dati così ottenuti sono stati confrontati tra di loro facendo riferimento, in particolare, ai valori di specificità e quindi di valore predittivo positivo delle IgA anti-tTG ed EMA: lo scopo era infatti quello di verificare quanti falsi positivi ci sarebbero stati se avessimo usato, per la diagnosi di celiachia, la sola sierologia.

**2. Valutazione "sul campo" del valore predittivo della positività degli EMA e degli anti-tTG attraverso uno studio retrospettivo dei casi afferenti direttamente al laboratorio di analisi dell'IRCCS Burlo Garofolo.** Per valutare "sul campo" il valore predittivo positivo delle IgA anti-tTG ed EMA nei pazienti con sintomi tipici di celiachia rispetto alle alterazioni biochimiche tipiche della celiachia, abbiamo studiato la popolazione pediatrica che ha eseguito il dosaggio delle IgA anti-tTG ed EMA, tra dicembre 2008 e settembre 2010, presso il laboratorio di analisi dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste, registrandone i sintomi che

**CRITERI DI ESCLUSIONE E INCLUSIONE DEGLI ARTICOLI AL 3° LIVELLO DI SCREENING**

		Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
E1	Biopsia	La biopsia deve essere parte dei criteri di diagnosi	No biopsia
E2	Età	Solo bambini; età media < 18 anni	Solo adulti
E3	Sottogruppi	Almeno 10 bambini con celiachia studiati. Valori specifici per i bambini riportati	Meno di 10 bambini celiaci
E4	Gruppo dei celiaci	Pazienti: sintomatici, asintomatici a rischio, asintomatici + condizione associata (es. diabete insulino dipendente)	Screening per celiachia nella popolazione generale asintomatica
E5	Gruppo di controllo	Risultati riportati dei test in un gruppo di controllo senza celiachia	Assenza di un gruppo di controllo con le caratteristiche citate
E6	Casi e/o controlli non appropriati	Test in studio non utilizzati negli articoli identificati per definire la presenza/ assenza di celiachia	Controlli derivati da donatori di sangue
E7	Qualità del test	Titoli dei test di laboratorio non influenzati da contaminazione	La contaminazione probabilmente spiega titoli non usuali
E8	Disponibilità del test	Almeno uno dei test riportati deve essere disponibile in commercio o RIA (radio-immuno-assay)	Test riportati derivano da kit per la ricerca o sono stati sviluppati in casa

*Tabella I*

hanno portato al sospetto diagnostico, il risultato di IgA EMA e anti-tTG e il referto della biopsia.

**3. Stima della quota di casi diagnostici presso il nostro centro negli ultimi 5 anni in cui avremmo potuto risparmiare la biopsia intestinale.** Sono state analizzate le cartelle cliniche di tutti i pazienti pediatrici che hanno ricevuto diagnosi di celiachia presso l'IRCCS Burlo Garofolo, tra il 2003 e il 2008, registrando sintomi all'esordio, positività di IgA anti-tTG ed EMA e risultato della biopsia.

**RISULTATI**

**1. Grado di evidenze della letteratura relativamente alla possibilità di porre correttamente la diagnosi di celiachia senza ricorrere alla biopsia intestinale.** Dall'analisi delle banche dati primarie abbiamo identificato 1820 lavori, pubblicati nel periodo compreso tra 1.1.2004 e 15.9.2008, i quali sono stati poi selezionati secondo i tre livelli di screening descritti in precedenza (i motivi di esclusione sono riportati in *Figura 1*).

Dei 23 articoli di cui non è stato possibile recuperare il testo completo, 22 erano in lingua diversa dall'inglese, quindi comunque da escludere sulla base dei criteri definiti; un solo articolo, dunque, è stato perso tra quelli che avrebbero potuto essere inclusi alla fine dello studio.

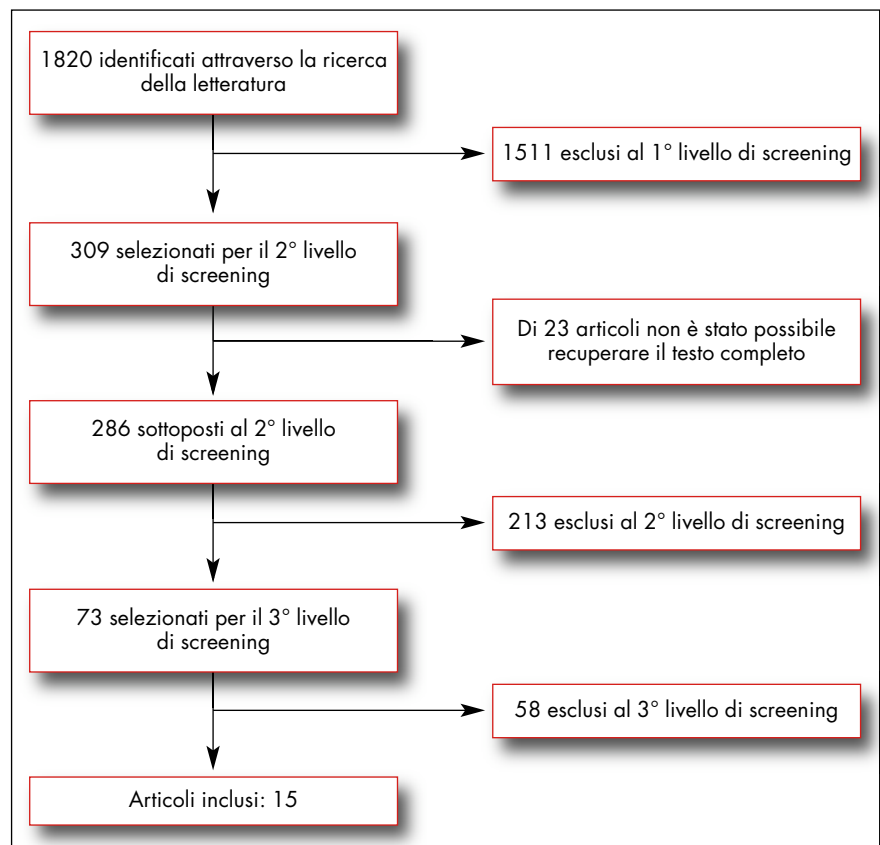
Al termine dei tre livelli, sono stati inclusi 15 lavori, ma solo 5 studiavano una popolazione con i sintomi descritti in precedenza come tipici per celiachia. Come si può notare nella *Tabella II*, questi 5 articoli riportano un valore di specificità, per entrambi gli autoanticorpi, compreso tra il 98% e il 100%. Va sottolineato, inoltre, che l'unico articolo con una specificità del 98% si riferisce alle immunoglobuline A anti-tTG misurate su tTG di cavia, tecnica questa ormai in disuso.

A dare peso specifico a questi studi contribuiscono anche alcuni recenti lavori<sup>5</sup>, che mettono in evidenza come livelli di IgA anti-tTG maggiori di 10 volte i valori normali abbiano una proba-

bilità praticamente assoluta di avere una biopsia intestinale piatta.

Questi valori di specificità e predittività ci permettono di affermare che, nei bambini con sintomi tipici per celiachia, il valore predittivo positivo (VPP) delle IgA anti-tTG ed EMA è assoluto; ne deriva quindi che in questi bambini, se il dosaggio degli autoanticorpi è positivo, la conferma biopsica non è necessaria per la diagnosi poiché, in queste condizioni, non esiste nessun falso positivo.

**2. Valutazione "sul campo" del valore predittivo della positività di EMA e anti-tTG.** Dei 1232 soggetti che erano stati inviati dal curante presso il nostro laboratorio di analisi per il dosaggio degli EMA/anti-tTG 191 avevano risultati positivi o dubbi degli autoanticorpi (valori di riferimento per IgA anti-tTG: se compresi tra 7 e 10 UA/ml dubbi, se >10 UA/ml positivi); tra questi pazienti ne sono stati esclusi 14 (4 perché non era nota la sintomatologia all'esordio, 3 perché la biopsia



**Figura 1.** Motivi di esclusione degli articoli nei tre diversi livelli di screening.

	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ	VPP	VNP
Collin (anti-tTG rh)	93,8%	100%	100%	83,3%
Diamanti (anti-tTG rh)	58,2%	100%	100%	29,8%
Raivio (anti-tTG rh)	100%	100%	100%	100%
Raivio (EMA?)	100%	100%	100%	100%
Collin (EMA huc)	87,5%	100%	100%	71,4%
Poddar (tTG gp)	87%	98%	98%	98,4%

**Tabella II.** Valori di sensibilità e specificità di IgA anti-tTG ed EMA riportati negli articoli inclusi al 3° livello di screening che studiavano una popolazione con sintomi tipici (tTG rh: IgA anti-tTG ricombinante umana; tTG gp: IgA anti-tTG di cavia; EMA?: nel lavoro non è specificato il substrato su cui sono misurate le IgA EMA; EMA huc: IgA EMA misurate su cordone ombelicale).

era precedente all'esame sierologico, 5 perché non avevano ancora eseguito l'EGDS e 2 perché hanno rifiutato di eseguire l'EGDS). In totale abbiamo quindi analizzato 177 soggetti con sospetto di celiachia e livelli positivi di IgA anti-tTG ed EMA.

In base alla sintomatologia questi sono stati divisi in due gruppi: "tipici" se presentavano all'esordio diarrea, malassorbimento, anemia sideropenica, scarsa crescita e bassa statura; "atipici" se nessuno di questi segni o sintomi era presente al momento dell'esame. Dei 177 pazienti, 96 sono risultati appartenere al gruppo dei tipici e 81 a quello degli atipici (Figura 2).

Come si può notare dalla Figura 2, tutti i bambini con doppia positività degli autoanticorpi (IgA anti-tTG ed EMA) e sintomi tipici per celiachia hanno avuto conferma alla biopsia intestinale di diagnosi di malattia celiaca (lesioni di grado 2 o 3 secondo la classificazione di Marsh): il VPP delle IgA

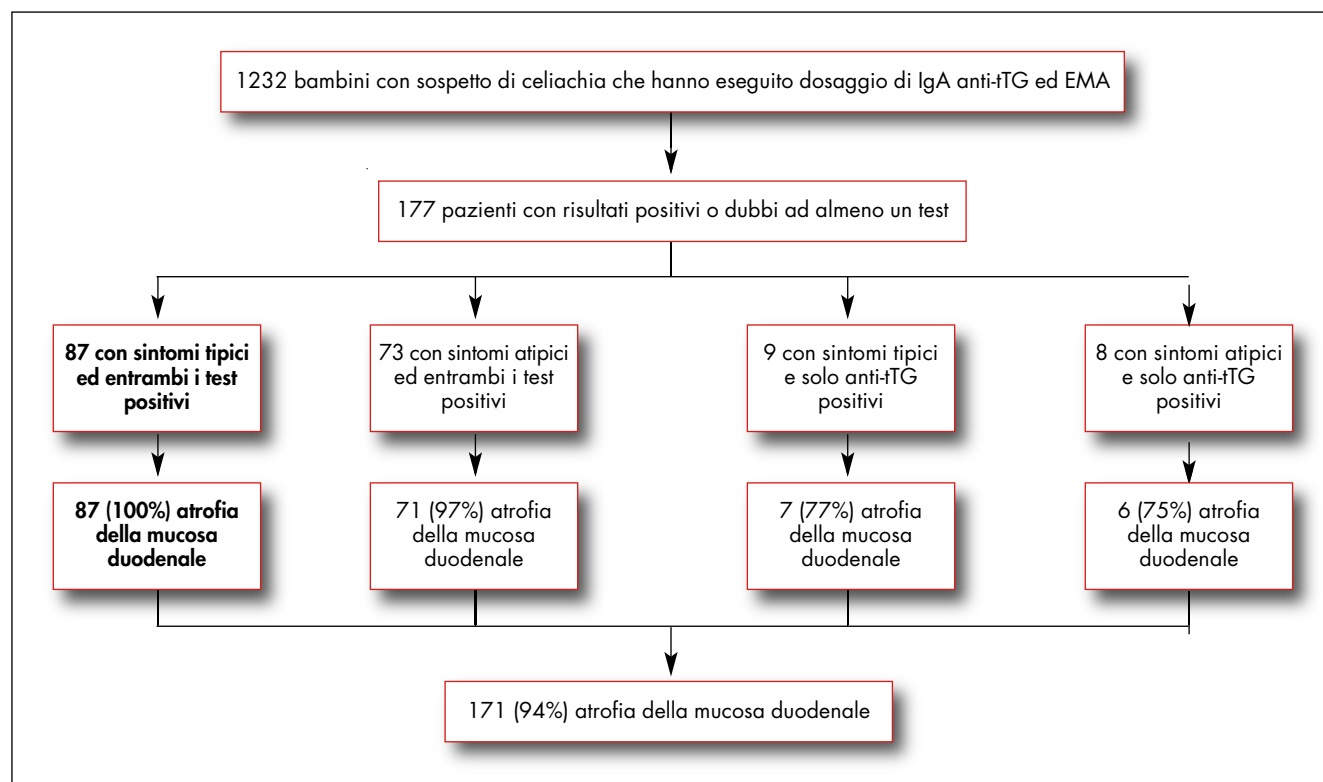
anti-tTG ed EMA per la diagnosi di celiachia, in questo specifico gruppo di pazienti, è dunque del 100% (87/87). La doppia positività del test sierologico ha mostrato ottimo valore predittivo anche nei bambini asintomatici o con sintomi "atipici", senza peraltro mostrare una predittività assoluta (diagnosi finale di celiachia in 71/73 pari al 97%). Infine, la positività di uno solo dei due autoanticorpi ha dimostrato un valore predittivo parimenti ridotto nel caso dei bambini con sintomi tipici (diagnosi finale in 7/9, 78%) e nel caso dei bambini con sintomi atipici (diagnosi finale 6/8, 75%).

Questi dati ci permettono quindi di confermare ulteriormente che un bambino con sintomi compatibili per celiachia e positività di entrambi gli autoanticorpi, IgA anti-tTG ed EMA, presenta sicuramente atrofia della mucosa e quindi non necessita della biopsia intestinale per la conferma diagnostica. Negli altri gruppi invece, pur rimanen-

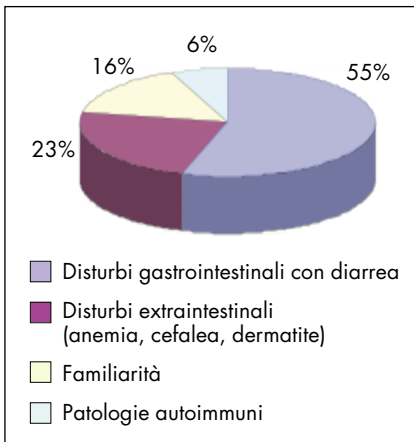
do il VPP delle Ig anti-tTG ed EMA molto alto, non si può avere certezza assoluta della diagnosi.

**3. Stima della quota di casi in cui la diagnosi di celiachia potrebbe essere posta senza ricorrere alla biopsia intestinale.** Per capire l'importanza che tale modificazione dell'attuale iter diagnostico avrebbe nella pratica clinica, abbiamo studiato la popolazione che ha ricevuto la diagnosi di celiachia tra il 2003 e il 2008 all'IRCCS Burlo Garofolo. Si tratta di 462 nuovi casi diagnosticati in base alla positività dei test sierologici e della biopsia intestinale. Come rappresentato nella Figura 3, almeno il 55% dei casi presentava un quadro clinico tipico per la presenza di disturbi gastrointestinali con diarrea e quindi, alla luce del nuovo protocollo, avrebbe potuto ricevere diagnosi di certezza senza bisogno della biopsia.

Anche limitandoci all'analisi dei ce-



**Figura 2.** Tra dicembre 2008 e settembre 2010, presso il laboratorio dell'IRCCS Burlo Garofolo, 1232 soggetti in età pediatrica hanno eseguito il dosaggio delle IgA anti-tTG e degli EMA e 177 casi sono risultati positivi ad almeno uno dei due test. In tutti questi casi è stata eseguita la biopsia intestinale che ha portato alla conferma diagnostica (atrofia intestinale) in 171 (94,9%). Peraltro, una atrofia intestinale è stata documentata in tutti gli 87 casi (100%) che presentavano positività a entrambi i test e sintomi "tipici", dato che permette di concludere che a fronte di un paziente francamente sintomatico la positività di EMA e anti-tTG sono sufficienti per dare conferma certa del sospetto diagnostico.



**Figura 3.** Motivi che hanno portato al sospetto diagnostico di celiachia nei casi diagnosticati tra il 2003 e il 2008 all'IRCCS Burlo Garofolo.

liaci diagnosticati nel solo 2008, la quota di biopsie risparmiabili non cambia significativamente: su 77 casi diagnosticati in età pediatrica quelli che presentavano sintomi tipici con diarrea, o altri sintomi considerati tipici, sono stati 39 (50%).

## DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra che la diagnosi di celiachia può essere posta, in assenza di biopsia, almeno nei bambini con sintomi tipici di celiachia e IgA anti-tTG ed EMA positivi.

Il metodo che abbiamo seguito è quello proposto dalla letteratura per lo sviluppo di linee guida diagnostiche e si basa su un criterio gerarchico di revisione della letteratura<sup>6</sup>. Questo approccio ci ha permesso di analizzare tutta la letteratura, oggi disponibile, sulla diagnosi di celiachia e di selezionare, secondo criteri prestabiliti e in doppio cieco, solo gli articoli pertinenti e di buona qualità metodologica. Testimonianza dell'affidabilità della nostra ricerca è che i nostri articoli corrispondono a quelli selezionati dal lavoro del NICE. Si è scelto di includere solo i lavori che si riferivano a una popolazione pediatrica (costituita da più di 10 pazienti), aspetto questo che ci ha fatto escludere molti articoli, per altri aspetti da includere, garantendoci però l'affidabilità dei risultati nella pratica pediatrica. Va sottolineato, infine, che so-

no stati esclusi tutti i lavori di screening, per cui i risultati del nostro lavoro possono essere applicati, per la diagnosi di celiachia, solo in casi sospetti e non nella popolazione generale.

Altri studi, nel recente passato, hanno messo in discussione il ruolo della biopsia nella diagnosi di celiachia, giungendo però a conclusioni più caute, come le già citate linee guida del NICE, che concludono affermando che la biopsia è ancora necessaria per la diagnosi di celiachia. A differenza di quello che abbiamo fatto nel nostro studio però, né il lavoro del NICE né il lavoro dell'AHRQ, di cui abbiamo effettuato l'aggiornamento, hanno analizzato separatamente il VP della positività anticorpale in rapporto alla presenza o meno di sintomatologia clinica tipica. E del resto il nostro piccolo studio retrospettivo, che ha seguito il decorso dei bambini con positività per IgA anti-tTG ed EMA rintracciati in maniera "cieca" attraverso il laboratorio, ci ha dato conferma del valore predittivo assoluto della positività di IgA anti-tTG ed EMA, per la diagnosi di celiachia, solamente qualora si tratti di pazienti con sintomi tipici di malattia celiaca.

L'elevata accuratezza diagnostica delle IgA anti-tTG è stata confermata anche da un recente studio, nel quale è stato dimostrato che tutti i pazienti con livelli di IgA anti-tTG elevati (> 30 U/l) presentavano una mucosa patologica<sup>7</sup>. Altri studi confermano che la positività degli anti-tTG ad alto titolo (x10 il valore di riferimento normale del test) ha un valore predittivo positivo praticamente assoluto rispetto alla presenza di lesioni istologiche della mucosa intestinale. Le nuove linee guida dell'ESPGHAN per la diagnosi di celiachia da poco pubblicate<sup>3</sup> rimarcano che la biopsia intestinale può essere risparmiata nei casi sintomatici solo se con titoli molto elevati (x10 la soglia) di anticorpi anti-tTG (Figura 4). Nel nostro studio retrospettivo non ci siamo occupati specificamente di questo aspetto ma abbiamo piuttosto potuto verificare che gli anti-tTG hanno valore predittivo assoluto solo in presenza della positività degli EMA.

## MESSAGGI CHIAVE

□ Nelle linee guida recentissime dell'ESPGHAN è detto a chiare lettere che, in presenza di una clinica "tipica", la positività ad alto titolo (almeno 10 volte lo standard) per gli anticorpi anti-tTG e per gli EMA è sufficiente a porre la diagnosi di celiachia **SENZA RICORRERE ALLA BIOPSIA INTESTINALE**.

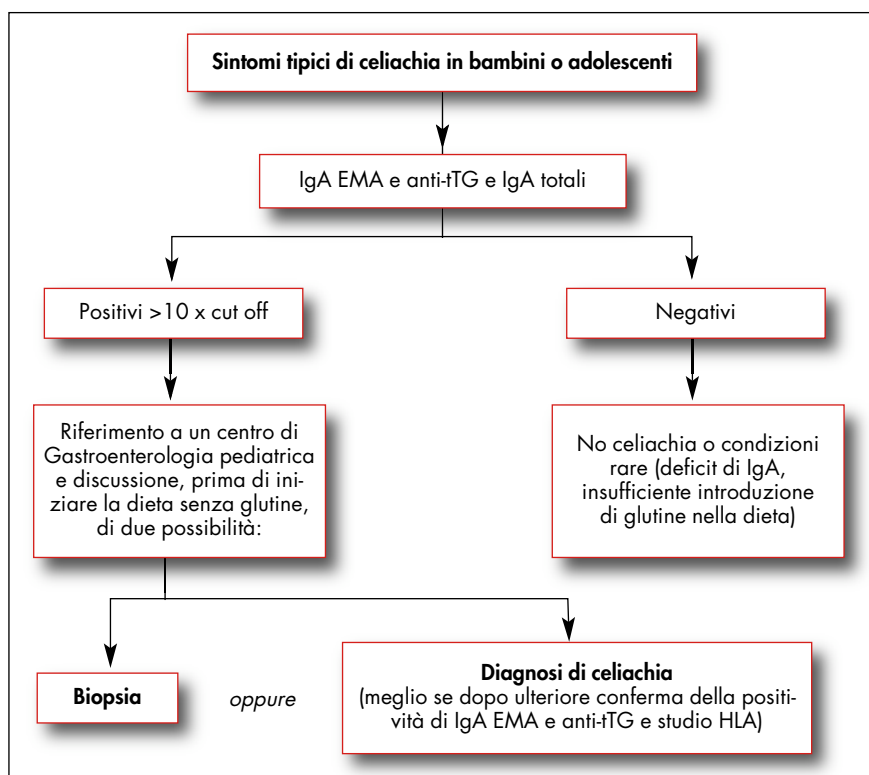
□ La presente ricerca si è focalizzata su specificità (quindi sul rischio di falsa positività) e su valore predittivo positivo di EMA e di anticorpi anti-tTG, anche in soggetti che non presentino un quadro clinico conclamato.

□ Lo studio della letteratura, partendo dalla revisione sistematica di 1820 lavori, pubblicati tra il 2004 e il 2008, ne ha selezionati 5, che riguardavano bambini con sintomi tipici, a cui erano stati dosati gli anti-tTG o gli EMA. In tutti questi lavori la specificità per entrambi questi autoanticorpi è risultata del 100% (eccetto in uno, in cui è risultata del 98%, ma utilizzando una tecnica oggi obsoleta: IgA anti-tTG misurate su tTG di cavia).

□ La conclusione è che la letteratura autorizza a considerare sufficiente la positività per uno dei due autoanticorpi, per porre la diagnosi di celiachia **SENZA BIOPSIA** in soggetti con sintomi tipici.

□ La ricerca sul campo, su materiale studiato nel passato, mediante il dosaggio degli anticorpi anti-tTG e degli EMA, e con successiva biopsia, ha messo a confronto due popolazioni: una popolazione con sintomi tipici (87 casi) e una popolazione con sintomi atipici (73 casi). Tutti questi pazienti mostravano una positività ad alto titolo per entrambi i tipi di autoanticorpi, anti-tTG ed EMA. Tutti gli 87 pazienti del primo gruppo e 71 sui 73 del secondo gruppo avevano una biopsia positiva (valore predittivo positivo 100% nel primo caso, 97% nel secondo).

□ In conclusione, una positività ad alto titolo per entrambi i test consente una diagnosi di sicurezza anche **SENZA BIOPSIA**.



**Figura 4.** Rappresentazione sintetica del nuovo algoritmo proposto dall'ESPGHAN per la diagnosi di malattia celiaca nei casi pediatrici sintomatici con IgA anti-tTG positivi (> 10 x il cut off).

Una proposta ragionevole, forse troppo prudente ma accettabile anche dai più cauti e in qualche modo suggerita anche nelle nuove linee guida ESPGHAN, potrebbe essere quella di rinunciare alla biopsia intestinale solo se alla positività degli anti-tTG si associa quella degli EMA e avendo avuto anche la conferma della compatibilità genetica della malattia (DQ2/DQ8).

La rilevanza pratica, anche in termini di carico assistenziale, dell'applicazione di un nuovo protocollo diagnostico in cui la biopsia intestinale possa essere risparmiata nei casi sintomatici con EMA e anti-tTG positivi, è rimarcata dal fatto che questi pazienti rappresentano, estrapolando i dati dalla nostra casistica, almeno il 50% di tutti i casi. Restano peraltro da verificare sul campo gli effetti di queste nuove indicazioni: l'iter diagnostico sarà semplificato realmente o si complicherà? Alla fine aumenteranno o diminuiranno gli esami, le consulenze e i disagi del paziente prima della diagnosi? E poi, si

sbaglierà di più o di meno? Quale sarà l'effetto della diagnosi senza la biopsia sulla compliance alla dieta senza glutine? Tutte domande lecite, tutte domande a cui si dovrà tentare di dare risposta con studi *ad hoc*. Tutte domande comunque che non sembrano avere la forza per superare l'evidenza che la semplificazione della diagnosi di celiachia si può fare. Anzi, si deve fare soprattutto proprio in ragione della elevatissima prevalenza della malattia. Sta a noi dare qualità ed efficacia al nuovo comportamento.

### CONCLUSIONI

Il nostro studio di revisione della letteratura suggerisce che in casi sintomatici, con positività confermata degli anticorpi IgA anti-tTG ed EMA, la diagnosi di celiachia possa essere posta senza ricorrere alla biopsia intestinale e che, aderendo a questo approccio, si possa evitare la biopsia in almeno la

metà dei casi pediatrici di sospetta celiachia.

Queste conclusioni sono in sostanziale accordo con la revisione delle evidenze di letteratura e le nuove linee guida dell'ESPGHAN<sup>3</sup>.

La reale efficacia e gli effetti sulla qualità della gestione della diagnosi di celiachia, attraverso il nuovo protocollo, dovranno essere oggetto di valutazione attraverso studi prospettici multicentrici.

**Conflitto di interesse:** nessuno

### Indirizzo per corrispondenza:

Elisa Benelli

e-mail: [elisa.benelli@gmail.com](mailto:elisa.benelli@gmail.com)

### Bibliografia

1. Coeliac disease. Recognition and assessment of coeliac disease. NICE clinical guideline 86. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG86FullGuideline.pdf>.
2. Rostom A, Dubè C, Cranney A, et al. Coeliac disease. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2004. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/coeliac/coeliac.pdf>.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al.; The ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease in Children and Adolescents: An Evidence-based Approach. JPGN 2011, Published Ahead of Print, Aug 25.
4. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2003; 3:25.
5. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:140-6.
6. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath A. Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods. Clin Chem 2004;50:806-18.
7. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:572-7.