

top
ten
in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Dr.ssa Francesca Penagini, MD, PhD
Clinica Pediatrica
Ospedale dei Bambini "V. Buzzi"
Università degli Studi di Milano

**Si può fare diagnosi di
celiachia senza biopsie
intestinali?**

Malattia Celiaca

- Malattia celiaca: malattia sistemica, immuno-mediata scatenata dall'esposizione al glutine in soggetti geneticamente predisposti.
- Presentazione clinica: combinazione variabile di manifestazioni cliniche glutine-dipendenti, positività di anticorpi specifici per malattia celiaca (MC) e la presenza di aplotipi HLADQ2/DQ8.
- Prevalenza: 1:100-1:250
- Epidemiologia: modificata nel tempo



top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Epidemiologia

- Anni '80: la MC era considerata una malattia rara, tipica dell'infanzia e tipica dei soggetti europei.
- Prevalenza mondiale molto bassa: 0.03%
- Diagnosi tipicamente in base sintomi gastrointestinali tipici: diarrea, meteorismo, scarso accrescimento.
- Attualmente: malattia comune, sia del bambino che dell'adulto. Presente sia nei paesi europei ma anche in paesi extra europei (Saharawi, India Nord). Sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali.



top
ten

in gastroenterologia

10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

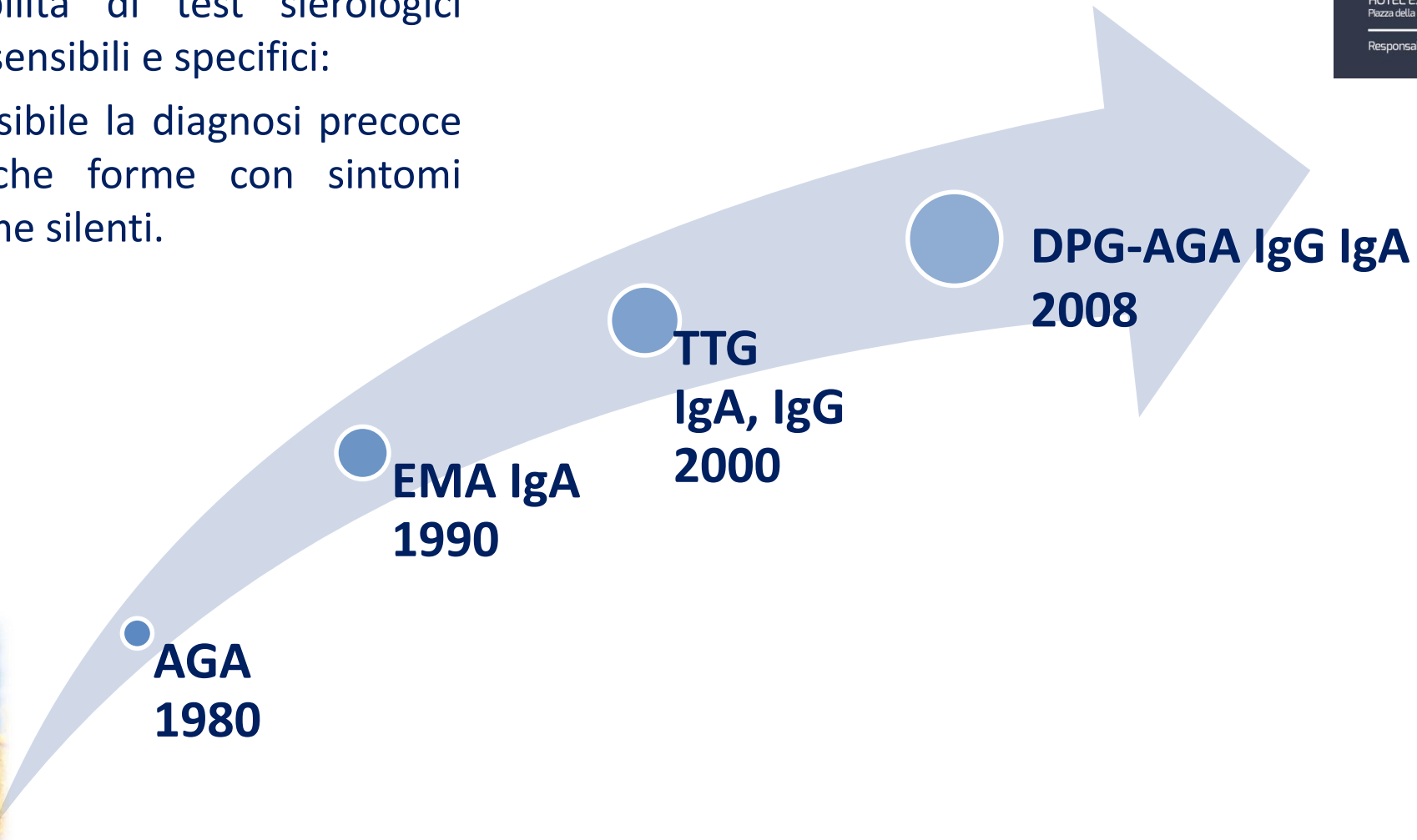
BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Test sierologici

- La disponibilità di test sierologici sempre più sensibili e specifici:
- Ha reso possibile la diagnosi precoce di MC, anche forme con sintomi atipici o forme silenti.



top
ten

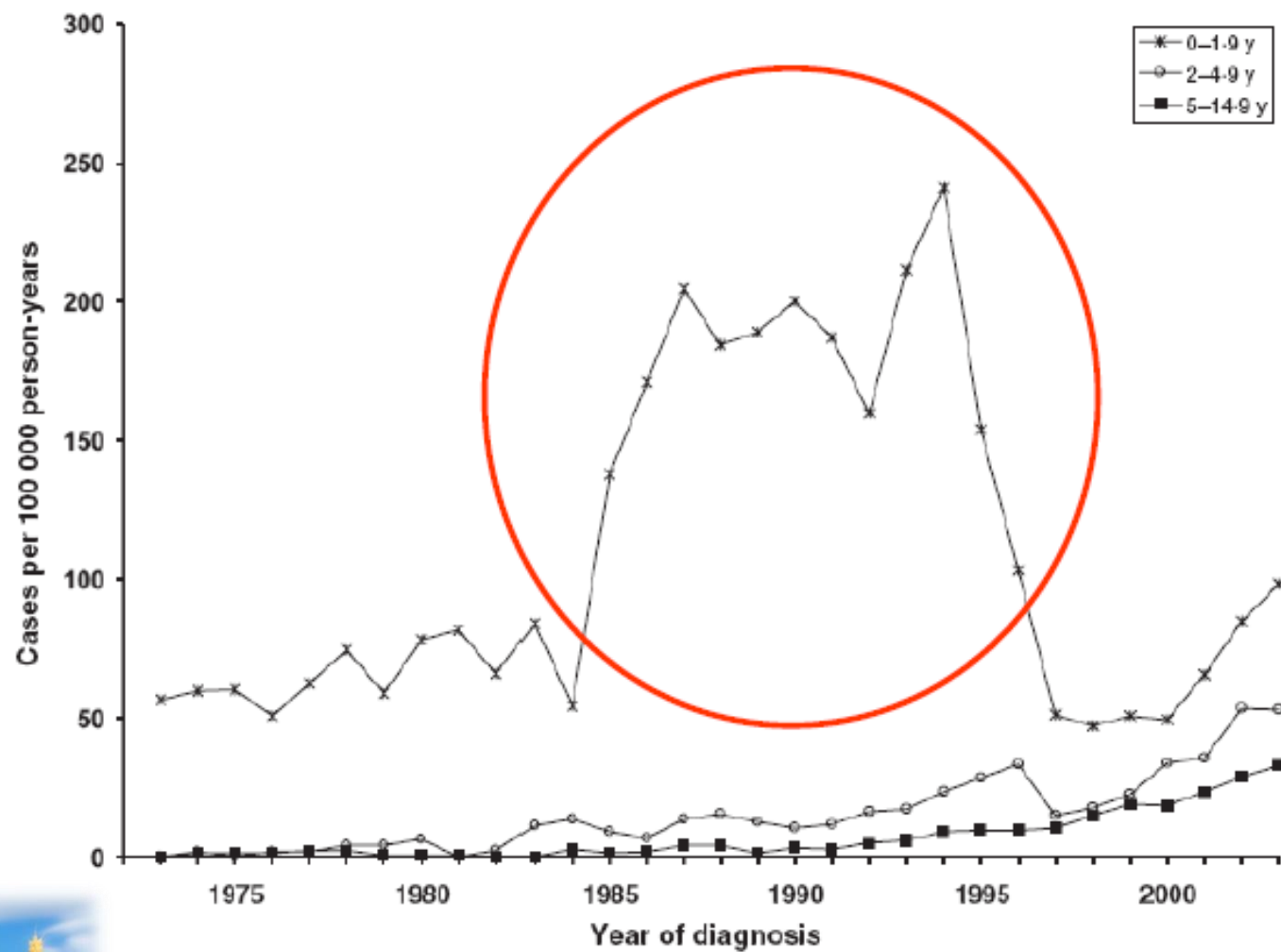
in gastroenterologia
10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace



Olsson et al, Pediatrics 2009



Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report

**Klaus Giersiepen, †Monika Leigemann, *Nina Stuhldreher, ‡Luca Ronfani,
||Steffen Husby, §Sibylle Koletzko, and ¶Ilma R. Korponay-Szabó,
and the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis*

- Meta-analisi di 16 studi condotti dal 2004 al 2009, totale pazienti n=3110, (1876 MC e 1234 senza MC)

	sensibilità	specificità
EMA IgA	≥ 90%	98.2%
Anti-TG2 IgA	≥ 90%	≥ 90%
Anti-TG2 IgG	12.6%-99.3%	86.3%-100%
Anti-DGP IgA	80.7 %-95.1 %	86.3 %-93.1 %
Anti-DGP IgG	80.1%-98.6%	86%-96.9%
AGA IgA	60.9%-90.6%	79.4%-93.8%

Conclusions: IgA-Ema and IgA-anti-TG2 tests appear highly accurate to diagnose CD. IgG-anti-DGP tests may help in excluding CD. IgA-AGA and IgA-DGP tests show inferior accuracy.

top ten

in gastroenterologia
10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace



High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease

Barbara Zanini^a, Alberto Magni^a, Francesca Caselani^a, Francesco Lanzarotto^a, Nice Carabellese^b, Vincenzo Villanacci^c, Chiara Ricci^a, Alberto Lanzini^{a,*}

top
ten

in gastroenterologia
10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

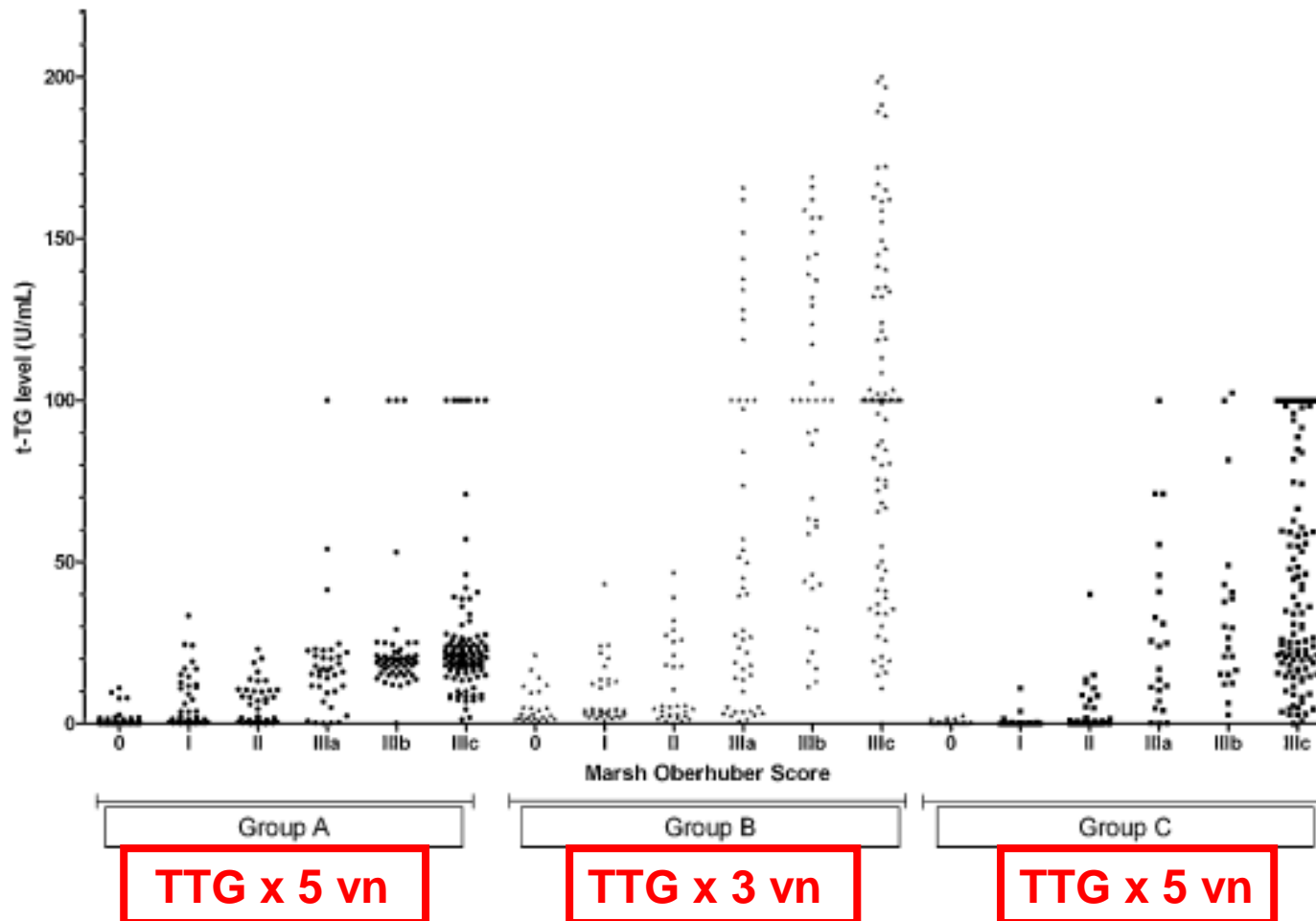
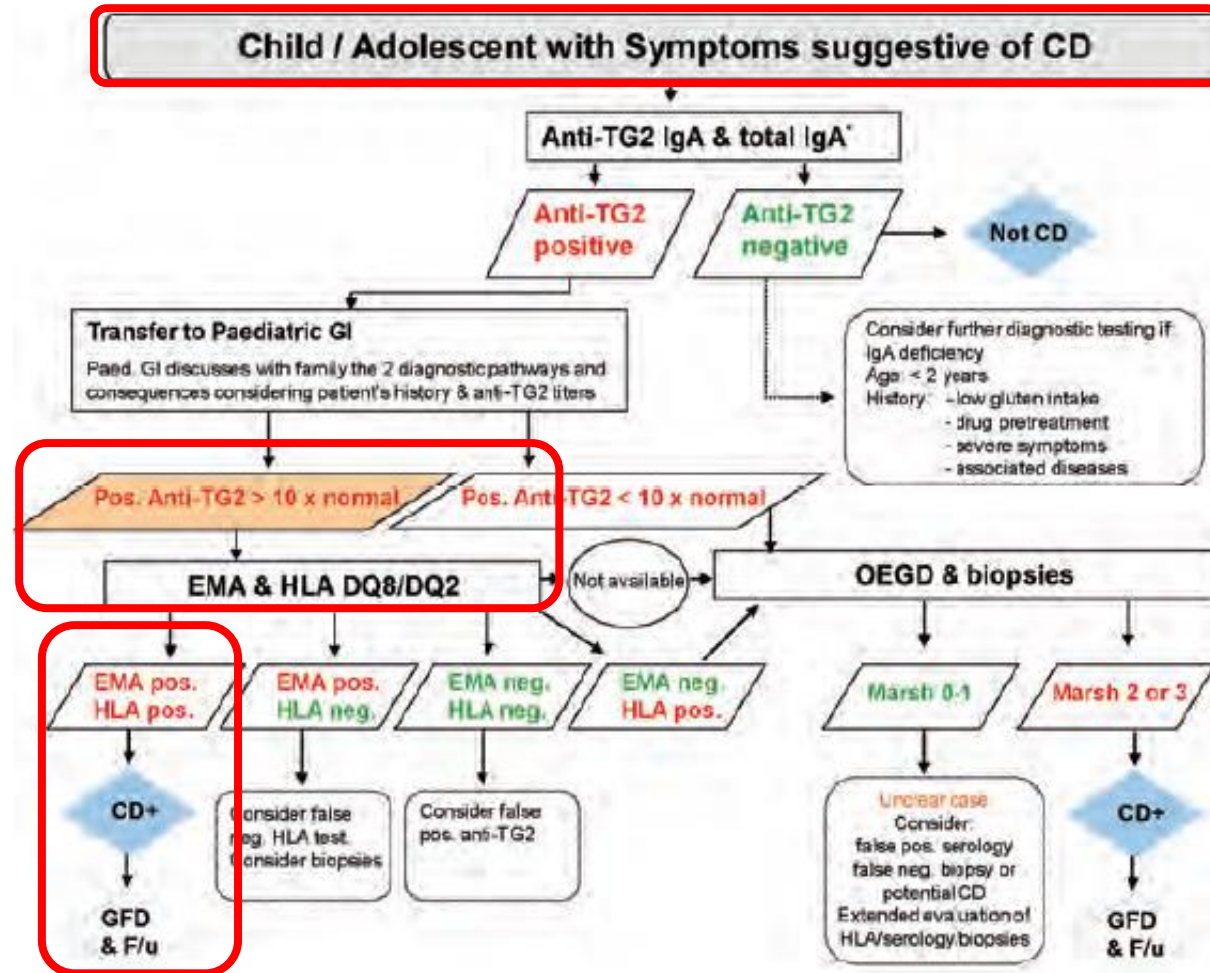


Fig. 1. Serum level of tissue-transglutaminases antibodies (t-TG) plotted against histopathologic score of small intestinal biopsies in patients grouped according to the method used for t-TG assay.

Group A: patients tested with Eu-tTG Eurospital[®] (Trieste, Italy: u.l.n. 7 U/mL)
Group B: patients tested with Eu-tTG Eurospital[®] (Trieste, Italy: u.l.n. 16 U/mL).
Group C: patients tested with Celikey Phadia[®] (Friburg, Germany: u.l.n. 8 U/mL)

- Correlazione POSITIVA significativa tra titoli alti di TTG e atrofia villare.
- Creando curve di ROC (AUC 0.92, 0.94, 0.96), valore cut-off con 100% specificità nel predire un' atrofia villare per valori 5 volte il vn per il Gruppo A e C e 3 volte il vn per il Gruppo B.
- Utilizzando tali valori di cut-off: evitare biopsia in 29, 69, 117 pazienti nei gruppi A, B, C rispettivamente.

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



In children and adolescents with signs or symptoms suggestive of CD and high anti-TG2 titers with levels >10 times ULN, the likelihood for villous atrophy (Marsh 3) is high. In this situation, the paediatric gastroenterologist may discuss with the parents and patient (as appropriate for age) the option of performing further laboratory testing (EMA, HLA) to make the diagnosis of CD without biopsies. Antibody positivity should be verified by EMA from a blood sample drawn at an occasion separate from the initial test to avoid false-positive serology results owing to mislabeling of blood samples or other technical mistakes. If EMA testing confirms specific CD antibody positivity in this second blood sample, then the diagnosis of CD can be made and the child can be started on a GFD. It is advisable to check for HLA types in patients who are diagnosed without having a small intestinal biopsy to reinforce the diagnosis of CD.

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

top ten

in gastroenterologia
10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO
HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

TABLE 1. Presenting features of children and adolescents with coeliac disease (CD)

Feature	Percentage of total no. children/adolescents with CD	Study population
Iron-deficiency anaemia	3–12	Adults and children
	16	Adults and children
Other or unspecified anaemia	3–19	Adults and children
	23	Adults and children
Anorexia	8	Adults and children
	26–35	Children
Weight loss	44–60	Children and adults
	6	Children and adults
Abdominal distension/bloating	28–36	Children
	10	Adults and children
	20–39	Children
Abdominal pain	12	Adults and children
	8	Adults and children
	11–21	Children
	90	Children
Vomiting	26–33	Children
Flatulence	5	Adults and children
Diarrhoea	70–75	Children
	51	Adults and children
	13	Adults and children
	12–60	Children
Short stature/growth failure	19	Adults and children
	20–31	Children
Irritability	10–14	Children
Increased level of liver enzymes	5	Adults and children
Chronic fatigue	7	Adults and children
Failure to thrive	48–89	Children
Constipation	4–12	Children

- **SINTOMI TIPICI DA MALASSORBIMENTO:**
 - Diarrea cronica
 - Rallentamento della crescita staturo-ponderale
 - Anemia sideropenica severa

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

top ten

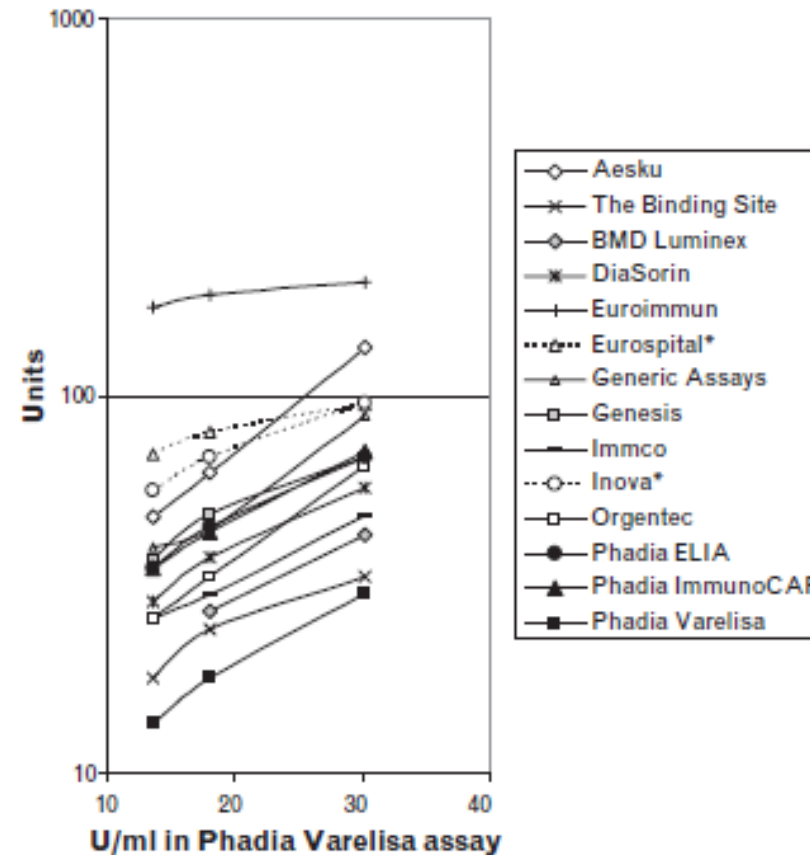
in gastroenterologia
10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO
HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

- Nuove linee guida ESPGHAN 2012: importanza al titolo anticorpale TTG IgA
- Criticità: disponibili in commercio diverse tipologie e qualità dei test sierologici, soggette a inter ed intratest variability → cruciale standardizzazione di tipo, qualità, curve di calibrazione di test sierologici per TTG.



ULN values represent “high” values in the respective tests. Figure A shows that most tests can distinguish slightly (4 times ULN), moderately (6 times ULN), and highly (10 times ULN) positive anti-TG2 levels resulting in almost parallel albeit numerically different curves. These results are regarded as an example for the characteristics of different tests and final conclusions could be drawn only from more systematic studies or from a longer survey.

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

The present guidelines replace the existing ESPGHAN guidelines, but require a period of implementation and testing. It will be important to be precise in the clinical evaluation of patients and to perform prospective research studies. Likewise, it will be important for laboratories performing analyses of CD antibodies and HLA determinations to develop methodologies and continuously participate in quality control programmes. In the future, new

- Studi monocentrici retrospettivi
- Studi monocentrici prospettici
- Studi multicentrici prospettici



- Studi per validare le nuove linee guida ESPGHAN 2012- accuratezza diagnostica.
- Applicabilità delle linee guida ESPGHAN 2012
- Conseguenze cliniche: tassi di remissione, compliance alla GFD, qualità della vita.

top
ten

in gastroenterologia

10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice

Katharina Julia Werkstetter,¹ ProCeDE study group

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

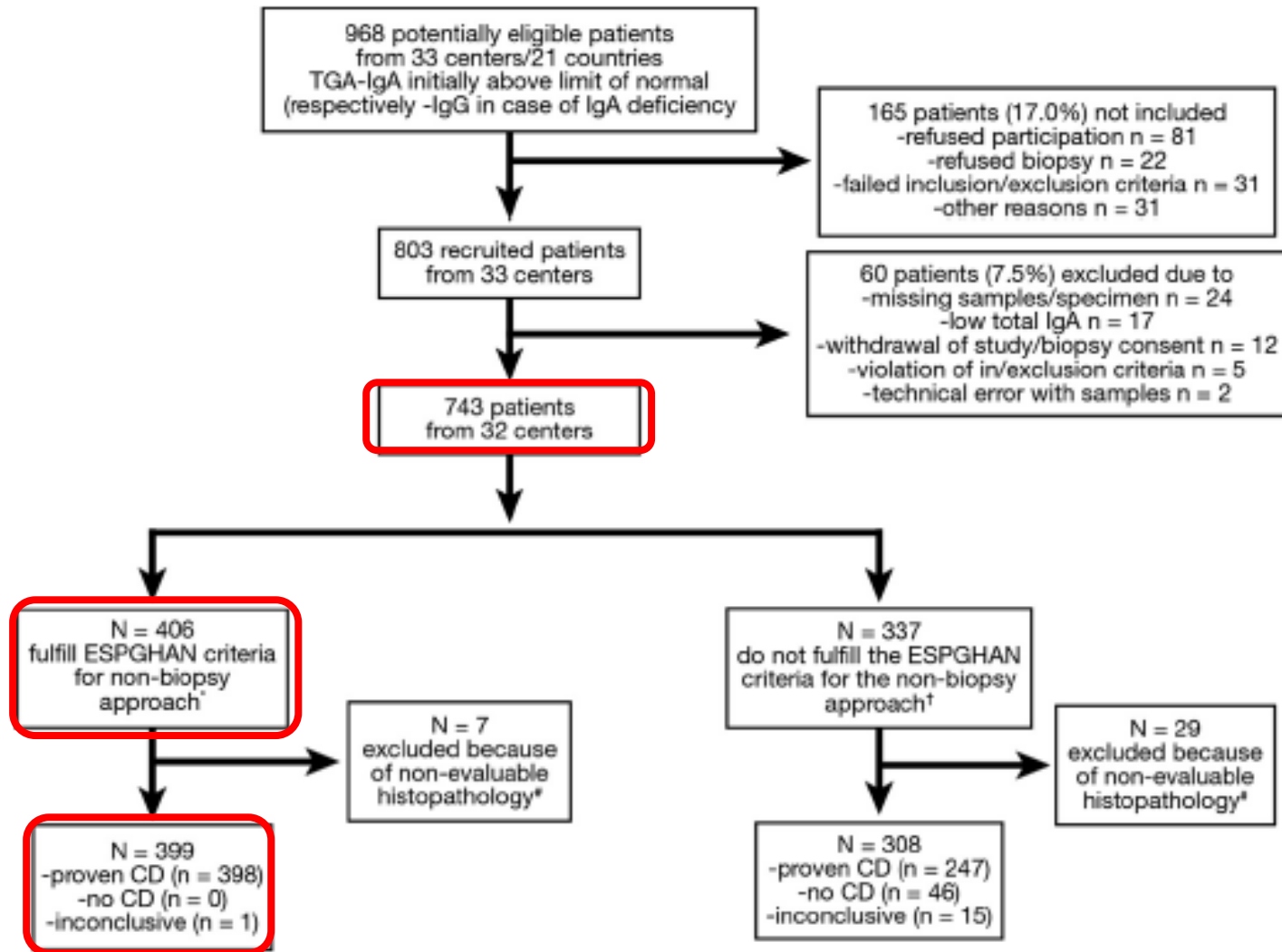
- Novembre 2011- maggio 2014
- 32 Centri di Gastroenterologia Pediatrica in 21 paesi (Europa e Medio Oriente).
- Pazienti età ≤ 18 anni , dieta contenente glutine, TTG IgA positivi (laboratorio locale)
- **Raccolta dati:**
 - Sintomi
 - IgA totali
 - TTG IgA
 - EMA
- HLA DQ2/DQ8
- Istologia da biopsie duodenali (Laboratorio Centrale- in casi dubbi richiesta revisione da 2° anatomo-patologo)

} Laboratorio Centrale- paragonati i risultati utilizzando 16 test anticorpali diversi- 8 TTG IgA, 1 TTG IgG, 6 DPG IgG, 1 EMA

Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice

Katharina Julia Werkstetter,¹

ProCeDE study group



PPV
99.7%

Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice

Katharina Julia Werkstetter,¹ ProCeDE study group

Table 2. Diagnostic Accuracies With 95% CIs to Diagnose CD Based on Local TGA-IgA Tests in Combination With Other Criteria, Either Considering Inconclusive Cases as No CD (Scenarios 1–6, n = 707) or Excluding Inconclusive Cases (Scenarios 7–12, n = 691)

Scenario	n	Combination	TP	FP	FN	TN	Sensitivity ^a [95%CI]	Specificity [95%CI]	PPV [95%CI]	LR+ [95%CI]
1	707	Local TGA _{≥10} xULN	458	4	187	58	71.01 [67.34; 74.48]	93.548 [84.30; 98.21]	99.134 [97.80; 99.76]	11.01 [4.28; 28.43]
2	707	+ any symptom(s)	408	3	237	59	63.26 [59.40; 66.99]	95.161 [86.50; 98.99]	99.270 [97.88; 99.85]	13.07 [4.33; 39.49]
3	707	+ malabsorption ^b	286	1	359	61	44.34 [40.46; 48.27]	98.387 [91.34; 99.96]	99.652 [98.07; 99.99]	27.49 [3.93; 192.50]
4	707	Local TGA _{≥10} xULN + EMA ^c (+/- HLA ^d)	447	2	198	60	69.30 [65.58; 72.84]	96.774 [88.83; 99.61]	99.555 [98.40; 99.95]	21.48 [5.49; 84.07]
5	707	+ any symptom(s)	398	1	247	61	61.71 [57.83; 65.47]	98.387 [91.34; 99.96]	99.749 [98.61; 99.99]	38.26 [5.47; 267.60]
6	707	+ malabsorption ^b	278	0	367	62	43.10 [39.24; 47.02]	100.0 [94.22; 100.00]	100.00 [98.68; 100.00]	=
Excluding all inconclusive cases										
7	691	Local TGA _{≥10} xULN	458	1	187	45	71.01 [67.34; 74.48]	97.826 [88.47; 99.95]	99.782 [98.79; 99.99]	32.68 [4.70; 227.10]
8	691	+ any symptom(s)	408	1	237	45	63.26 [59.40; 66.99]	97.826 [88.47; 99.95]	99.758 [98.65; 99.99]	29.10 [4.18; 202.40]
9	691	+ malabsorption ^b	286	0	359	46	44.34 [40.46; 48.27]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [98.72; 100.00]	=
10	691	Local TGA _{≥10} xULN + EMA ^c (+/- HLA ^d)	447	0	198	46	69.30 [65.58; 72.84]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [99.18; 100.00]	=
11	691	+ any symptom(s)	398	0	247	46	61.71 [57.83; 65.47]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [99.08; 100.00]	=
12	691	+ malabsorption ^b	278	0	367	46	43.10 [39.24; 47.02]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [98.68; 100.00]	=

- Scenario 1: unico criterio TTG IgA x 10 vn → 4 falsi positivi (2 DMT1), PPV 99,1%
- Scenario 4: TTG IgA x 10 vn + EMA → 2 falsi positivi, PPV 99,5 %. La valutazione dell'HLA DQ2/D8 non influenza l'accuratezza diagnostica (tutti i pazienti con TTG IgA x 10 vn + EMA positivi avevano positività per HLA)
- Scenario 5: sintomi (qualsiasi) + TTG IgA x 10vn + EMA + HLA → 1 falso positivo, PPV 99,7%
- Scenario 6: sintomi malassorbimento + TTG IgA x 10 vn, + EMA + HLA → 0 falsi positivi, PPV 100% (**sintomi da MALASSORBIMENTO** aumentano la probabilità pretest di MC, aumenta PPV)

Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice

Katharina Julia Werkstetter,¹ ProCeDE study group

EDITOR'S NOTES

BACKGROUND AND CONTEXT

In 2012, the European pediatric guideline proposed a non-biopsy approach for celiac disease diagnosis if certain criteria are fulfilled.

NEW FINDINGS

If TGA-IgA is higher than 10-fold the upper limit of normal and endomysium autoantibodies are positive in a 2nd blood sample, the non-biopsy approach is reliable with a PPV >99%. HLA-DQ2/DQ8 typing can be omitted.

LIMITATIONS

The conclusions apply for the 10 different TGA tests used in the study and for symptomatic pediatric but not for adults patients.

IMPACT

More than 50% children and adolescents with celiac disease can be diagnosed without biopsies, avoiding the burden of upper endoscopy with anesthesia and saving health care costs.

Our Prospective Celiac Disease Diagnostic Evaluation study (ProCeDE) aimed to evaluate in a multicenter setting whether this nonbiopsy approach allows a correct diagnosis in clinical practice with a positive predictive value (PPV) above 99% when all required conditions are fulfilled.

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Prospective Evaluation of the ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Celiac Disease in New Zealand Children

*Jonathan Bishop, †Peter Reed, ‡Paul Austin, §||Miriam Hurst, ‡§Rohan Ameratunga,
 †Alyson Craigie, †Jeannette McFarlane, *Simon E. Chin, *Stephen M. Mouat, and *Helen M. Evans

- Studio prospettico: sono stati reclutati prospetticamente n=103 soggetti (età 0-16 anni) valutati per sospetta MC
- Tutti i soggetti : sintomi, TTG IgA, EMA, DPG, HLA DQ2/DQ8, istologia

	Hospital Laboratory		Community Laboratory	
	Total Number	Biopsy-proven CD (%)	Total Number	Biopsy-proven CD (%)
Anti-TG2-positive	97	84 (87)	98	85 (87)
Anti-TG2 >10× ULN	63	60 (97)	65	63 (97)
Anti-TG2-negative	6	2 (33)	6	2 (33)
EMA-positive	94	84 (89)	92	83 (90)
EMA-negative	5	0 (0)	12	4 (33)
EMA equivocal/indeterminate	4	2 (50)	0	0 (0)
DGP-positive	90	85 (90)	94	85 (90)
DGP >100	42	42 (100)	49	48 (98)
DGP-negative	13	1 (8)	10	2 (20)
Fulfil ESPGHAN criteria	56	54 (96)	60	59 (98)
Symptoms, anti-TG2 >10× ULN, DGP positive	56	54 (96)	60	59 (98)
Symptoms, anti-TG2 10× ULN, DGP >10	38	38 (100)	39	39 (100)

Laboratorio ospedale:
 56/103 soddisfatti criteri ESPGHAN per diagnosi senza biopsia, 54/56 (PPV 96%) diagnosi MC confermata con biopsia.

Laboratorio territorio:
 60/103 soddisfatti criteri ESPGHAN, 59/60 (PPV 98%) diagnosi MC confermata con biopsia.

PPV 96-98%

Prospective Evaluation of the ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Celiac Disease in New Zealand Children

**Jonathan Bishop, †Peter Reed, ‡Paul Austin, §||Miriam Hurst, ‡§Rohan Ameratunga, †Alyson Craigie, †Jeannette McFarlane, *Simon E. Chin, *Stephen M. Mouat, and *Helen M. Evans*

top
ten
in gastroenterologia
10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019
BERGAMO
HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

- I criteri delle linee guida ESPGHAN 2012 → accuratezza diagnostica del 96% -98% nel predire MC facendo diagnosi senza biopsia.
- Ruolo degli anticorpi anti DPG: sensibilità e specificità inferiore ai TTG IgA. Tuttavia, vi sono evidenze di come si possano positivizzare prima dei TTG o EMA e che siano più sensibili in soggetti età < 2 anni. Evidenze di come il titolo di DGP correli con il danno mucosale.
- DGP: vantaggi pratici rispetto agli EMA: DGP dosaggio mediante immunoassay → riduzione dei costi e dell'operatore dipendenza.
- Sostituendo la positività degli anticorpi anti-DPG agli EMA +, il PPV non aumenta.
- Titoli anti-DPG > 100 U/ml, in sostituzione agli EMA → aumento del PPV a 100%.

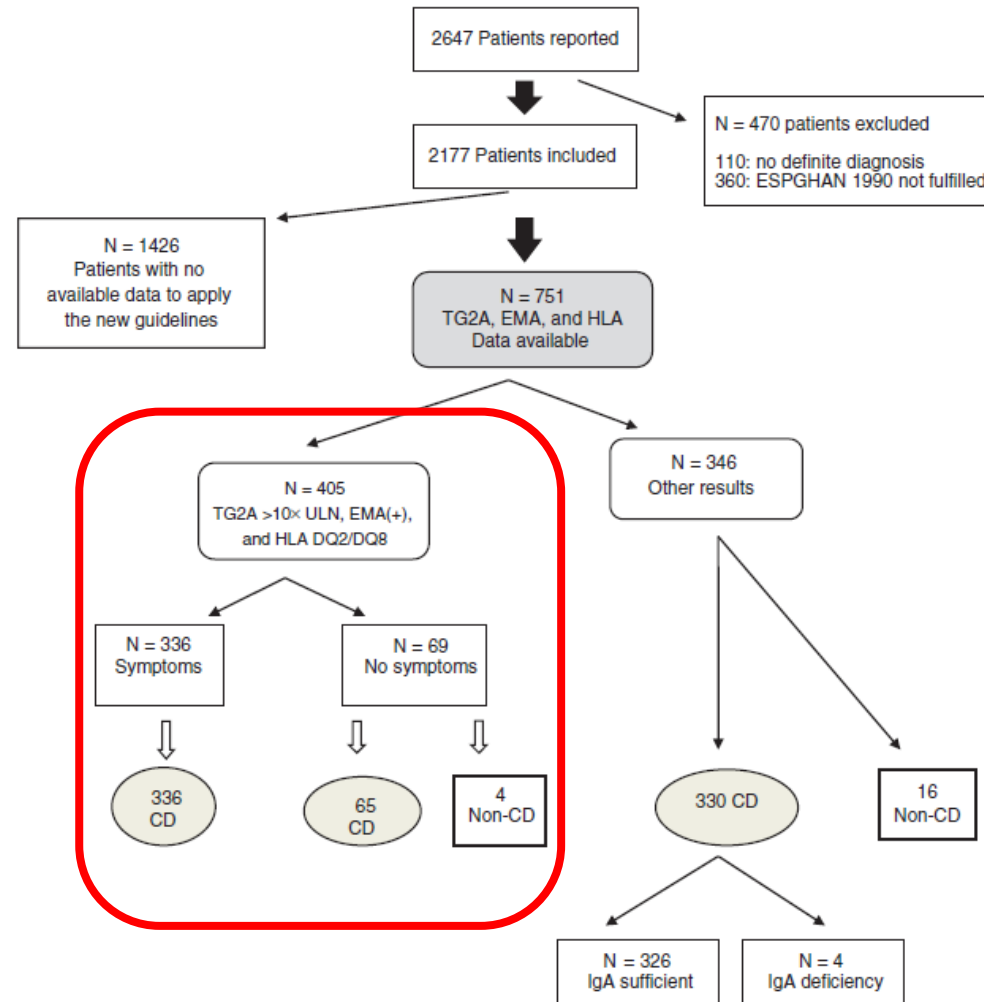
What Is New

- Our prospective study supports the accuracy of the ESPGHAN guidelines in a “real life” clinical setting in making a biopsy-free diagnosis of CD in symptomatic patients with strongly positive serology.
- This study suggests that 50% to 60% of patients might be diagnosed without need for biopsy if the guideline is adopted into practice.
- The value of HLA testing in our population is unclear, as all patients in our study cohort were found to have a celiac-susceptible HLA phenotype.
- The substitution of deamidated gliadin peptide for EMA as a second serological test does not confer greater diagnostic accuracy of the guideline and may lead to fewer patients who might reliably be diagnosed without small intestinal biopsy.

ESPGHAN 2012 Guidelines for Coeliac Disease Diagnosis: Validation Through a Retrospective Spanish Multicentric Study

*Ester Donat, §§§Carmen Ribes-Koninckx, on behalf of the SEGHP Working Group on Coeliac Disease

- Inclusi dati di pazienti valutati per MC dal 2000-2009, follow-up minimo di 2 anni dopo la biopsia.
- Totale n=406 pazienti con TTG IgA x 10 vn, EMA+, HLA DQ2/DQ8. La totalità di pazienti sintomatici → diagnosi MC (biopsie intestinali). Nel 100% dei casi si sarebbe potuta fare diagnosi di MC senza endoscopia (nessun falso positivo).

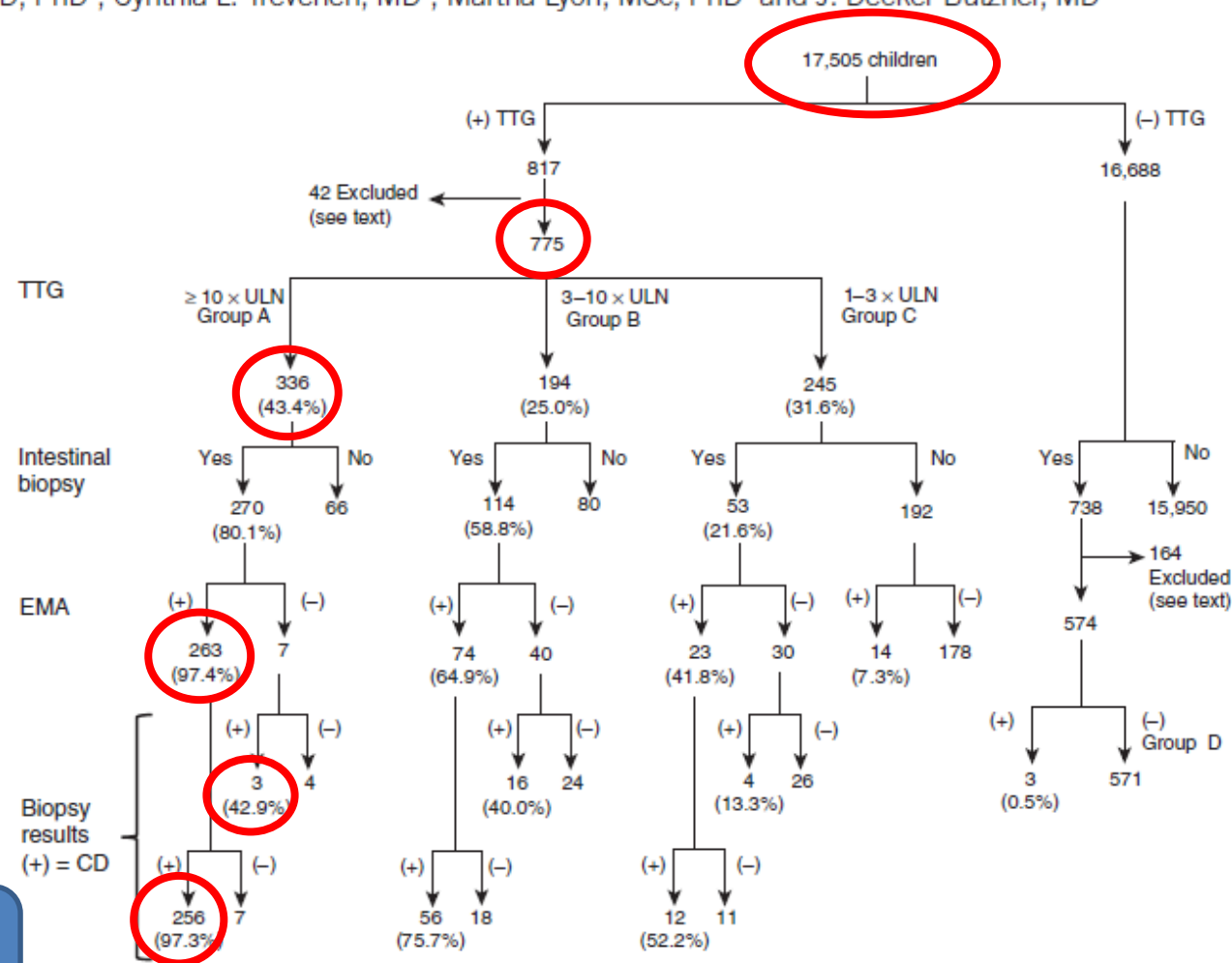


Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population

Dominica Gidrewicz, MD, MSc¹, Kathryn Potter, MD, PhD¹, Cynthia L. Trevenen, MD², Martha Lyon, MSc, PhD³ and J. Decker Butzner, MD¹

- Valutazione retrospettiva di performance (PPV) di anticorpi anti-transglutaminasi IgA (TTG) anti-endomisio (EMA) e delle linee guida ESPGHAN in una popolazione pediatrica in Nord America.

PPV
97.3%



top ten

in gastroenterologia
10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO
HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population

Dominica Gidrewicz, MD, MSc¹, Kathryn Potter, MD, PhD¹, Cynthia L. Trevenen, MD², Martha Lyon, MSc, PhD³ and J. Decker Butzner, MD¹

top ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Table 2. Patients with TTG $\geq 10 \times$ ULN, positive EMA, symptomatic but negative initial biopsy

Age	EMA titer	Sym	Initial biopsy results			Follow-up	
			\uparrow IELs	VB	LP inflit.	Serology (TTG/EMA)	Rebiopsy
2.8	2.5	AP, Dx, bloating	No	No	No	22/(-); 170/1:5	Refused, sym resolved
15.6	10	Cx	No	Mild	No	104/1:5	Focal VB, no IELs
8	20	Cx, Vx	No	No	\uparrow	113/1:20	Sym resolved
5	40	Nausea	No	No	\uparrow	169/1:5; $\geq 200/1:10$	3B

AP, abdominal pain; Cx, constipation; Dx, diarrhea; EMA, endomysial antibody; IEL, intraepithelial lymphocyte; LP inflit., lamina propria infiltration; Sym, symptom; TTG, tissue transglutaminase; ULN, upper limit of normal; VB, villous blunting; Vx, vomiting.

All four patients were human leukocyte antigen (HLA) DQ2 and/or DQ8 positive.

4 falsi positivi in soggetti sintomatici, TTG IgA x 10 vn, EMA positivi e HLA DQ2/DQ8

Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population

Dominica Gidrewicz, MD, MSc¹, Kathryn Potter, MD, PhD¹, Cynthia L. Trevenen, MD², Martha Lyon, MSc, PhD³ and J. Decker Butzner, MD¹

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Table 3. Test performance—PPV, NPV of the TTG, and EMA

TTG	Total	CD+		CD-		PPV			NPV
		All	EMA+	All	EMA+	All	If EMA-	If EMA +	
1-3x ULN	53	16	12	37	11	30.2%	13.3%*	52.2%*	—
3-10x ULN	114	72	56	42	18	63.2%	40.0%**	75.7%**	—
≥10x ULN	270	259	256	11	7	95.9%	42.9%**	97.3%**	—
Normal	574	3	—	571	—				99.4%
Total	1,011								

CD, celiac disease; EMA, endomysial antibody; NPV, negative predicted value; PPV, positive predicted value; TTG, tissue transglutaminase; ULN, upper limit of normal.

Two-tailed Fisher's exact probability test comparing PPV of celiac disease if the EMA is negative vs. positive.

* $P < 0.01$ and ** $P < 0.001$.

- TTG IgA test sensibile per lo screening di MC.
- La positività degli anticorpi anti EMA aumenta il PPV delle TTG IgA

Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population

Dominica Gidrewicz, MD, MSc¹, Kathryn Potter, MD, PhD¹, Cynthia L. Trevenen, MD², Martha Lyon, MSc, PhD³ and J. Decker Butzner, MD¹

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

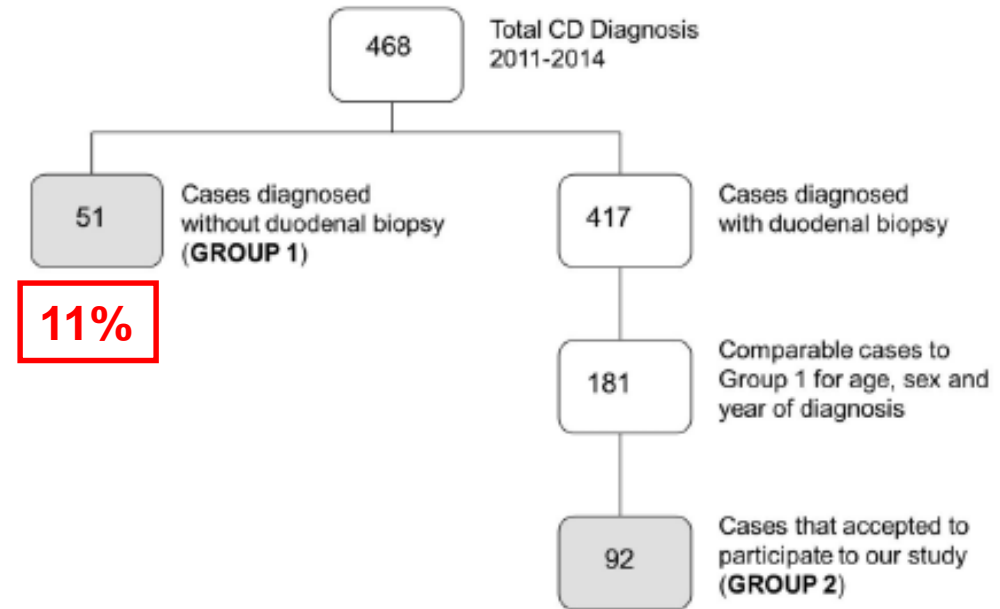
WHAT IS NEW HERE

- ✓ The nonbiopsy ESPGHAN criteria had a 98% positive predicted value (PPV) in a large pediatric population, although false positives did occur in patients who are human leukocyte antigen (HLA) DQ2 and/or DQ8 positive.
- ✓ Antiendomysial testing significantly improves the PPV of the tissue transglutaminase (TTG), especially at low titer TTGs.
- ✓ Duodenal bulbar biopsies provide important additional information, especially in patients with low titer serology.

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

Elisa Benelli,¹ Valentina Carrato,¹ Stefano Martellosi,² Luca Ronfani,² Tarcisio Not,^{1,2} Alessandro Ventura^{1,2}

- Studio prospettico di coorte che ha incluso nuove diagnosi di MC (n=468, età 1-18 anni) eseguite da gennaio 2011 a maggio 2014 all'ospedale Burlo Garolfo di Trieste.
- **Obiettivi:**
 - Numero di casi diagnosticati con linee guida ESPGHAN/BSPGHAN
 - Risposta clinica e di laboratorio alla GFD, compliance alla dieta, qualità della vita in pazienti che hanno ricevuto diagnosi con e senza biopsia.



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

Elisa Benelli,¹ Valentina Carrato,¹ Stefano Martellosi,² Luca Ronfani,² Tarcisio Not,^{1,2} Alessandro Ventura^{1,2}

top ten

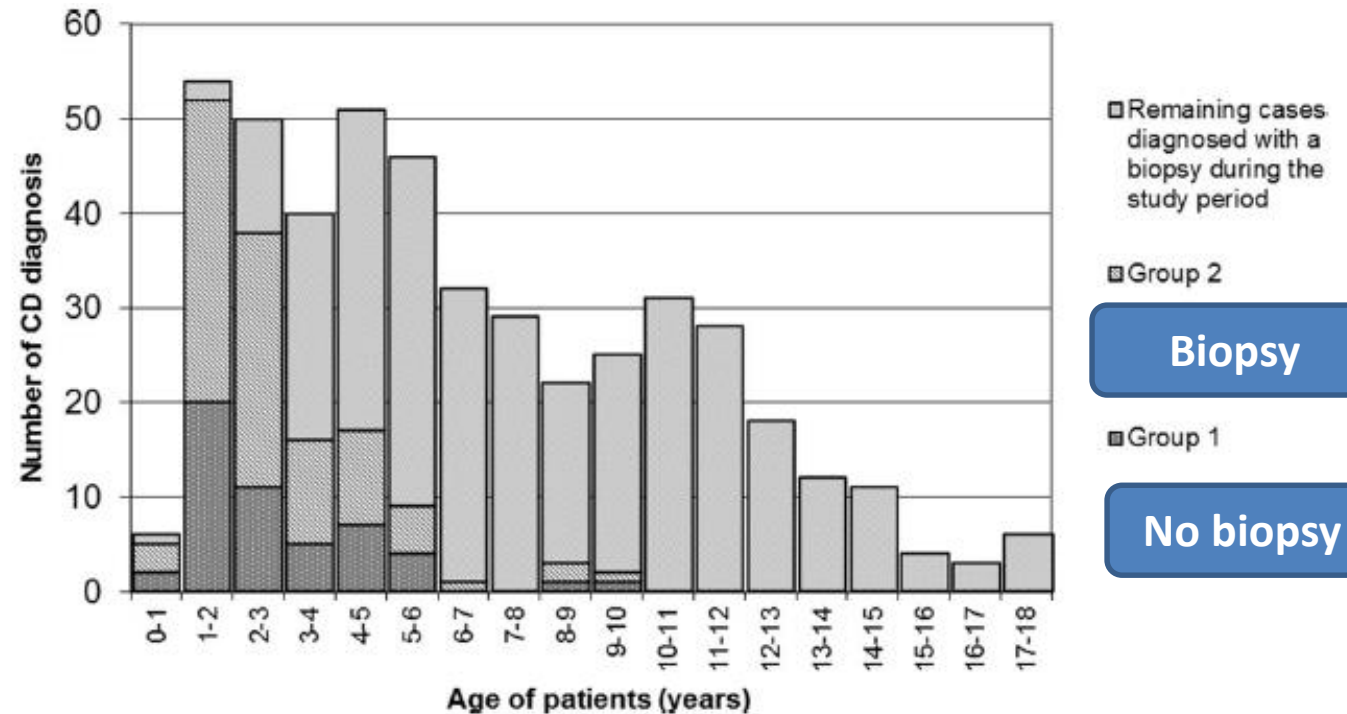
in gastroenterologia
10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO
HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

- La maggior parte dei bambini diagnosticati senza biopsia (gruppo 1) avevano **un'età media < 5 anni** (45/51) e circa la metà dei casi (22/51) avevano **un'età < 2 anni**. L'età media alla diagnosi di pazienti diagnosticati senza biopsia (gruppo 1) era significativamente più bassa rispetto ai soggetti diagnosticati con biopsia – (Gruppo 2)- (2.1 anni vs 6.8 anni, $p < 0.001$).



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

Elisa Benelli,¹ Valentina Carrato,¹ Stefano Martellosi,² Luca Ronfani,² Tarcisio Not,^{1,2} Alessandro Ventura^{1,2}

- **Risoluzione dei sintomi a 1 anno dopo l'inizio della GFD** in 47/51 (92.2%) pazienti nel gruppo 1 e 84/92 (91.3%) pazienti del gruppo 2 (p=1.00)
- **Sviluppo di tiroidite autoimmune** in 2/51 (3.9%) pazienti nel gruppo 1 e in 3/92 (3.3%) nel gruppo 2 (p=1.00).
- **Riduzione di livelli di TTG IgA paragonabile nei due gruppi**. I titoli medi di TTG IgA si sono ridotti sotto al valore di normalità a 1 anno dalla diagnosi e sono rimasti stabilmente negativi a 2-3 e 4 anni dalla diagnosi in entrambe i gruppi.

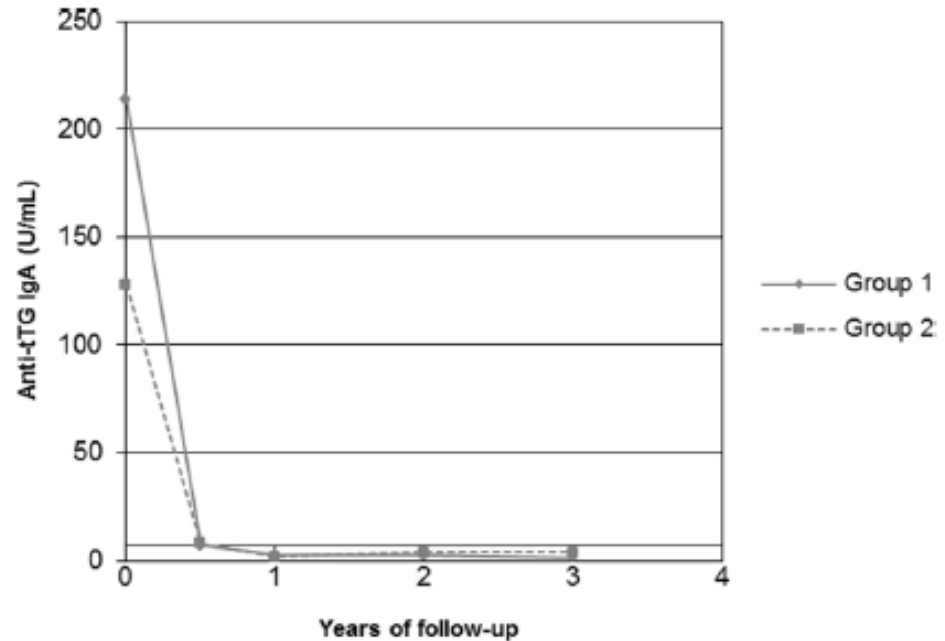


Figure 3 Decrease of serum anti-tTG IgA antibody median titres after commencement of a gluten-free diet.

top
ten

in gastroenterologia
10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

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

Elisa Benelli,¹ Valentina Carrato,¹ Stefano Martellosi,² Luca Ronfani,² Tarcisio Not,^{1,2} Alessandro Ventura^{1,2}

top
ten

in gastroenterologia
10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO
HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

- **Aderenza alla GFD paragonabile nei due gruppi** (score di Biagi- 3 o 4 in entrambe in gruppi, $p=0.55$).
- **Qualità della vita** (modified Kindl test) paragonabile tra due gruppi:
 - Sensazione di benessere del paziente
 - Difficoltà nell'accettazione del GFD
 - Sentirsi diverso rispetto agli altri

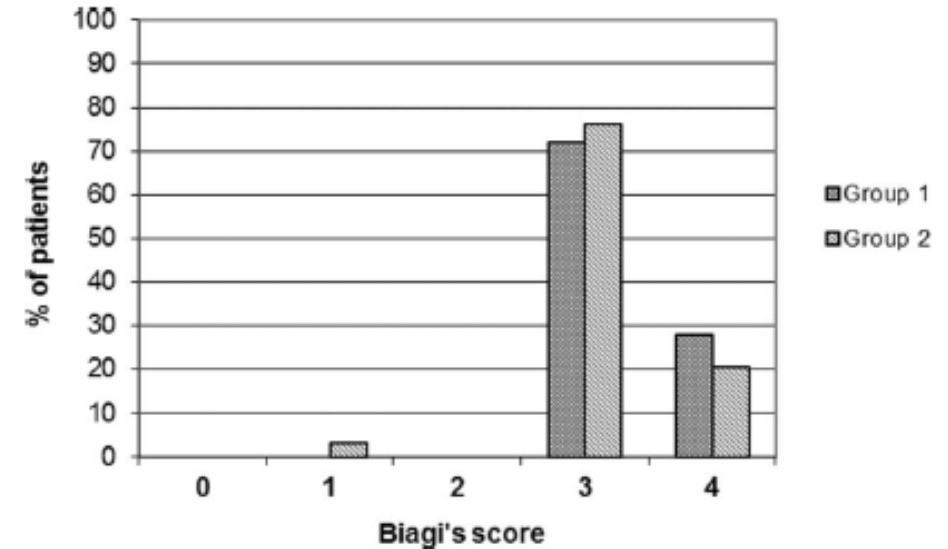


Figure 4 Adherence to a gluten-free diet according to Biagi's score (0, 1, 2=low; 3, 4=high).

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

Elisa Benelli,¹ Valentina Carrato,¹ Stefano Martellosi,² Luca Ronfani,² Tarcisio Not,^{1,2} Alessandro Ventura^{1,2}

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

What this study adds

- ▶ Coeliac disease can be reliably diagnosed without biopsy in at least 11% of all cases and in 37% of children younger than 2 years.
- ▶ After 2 years, there are no differences, between patients diagnosed with and without biopsy, in clinical improvement, adherence to diet and quality of life.
- ▶ This is the first prospective study that validates the safety and effectiveness of the new ESPGHAN/BSPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children, at least in a short follow-up.

Benelli E, *et al.* *Arch Dis Child* 2016;**101**:172–176.

Diagnosis of celiac disease and applicability of ESPGHAN guidelines in Mediterranean countries: a *real life* prospective study

Andrea Smarrazzo^{1,2}, Zrinjka Misak³, Stefano Costa⁴, Dušanka Mičetić-Turk⁵, Mona Abu-Zekry⁶, Aydan Kansu⁷, Abdelhak Abkari⁸, Karim Bouziane-Nedjadi⁹, Mongi Ben Hariz¹⁰, Eleftheria Roma¹¹, Virtut Velmishi¹², Maria Legarda Tamara¹³, Thomas Attard¹⁴, Veselinka Djuricic¹⁵, Luigi Greco^{1,2} and Giuseppe Magazzù^{4*}

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

- Studio prospettico per testare l'applicabilità delle nuove linee guida ESPGHAN in 14 Centri di Gastroenterologia Pediatrica in 13 Paesi del Mediterraneo.
- N=1974 pazienti arruolati con sospetta MC in base ai sintomi. (età media 4 anni).
- MC confermata in 511 (25.9%) e non confermata in 1391 (70.5%). 14 soggetti – diagnosi con criteri ESPGHAN.

Table 3 Demographic data according to the final diagnosis

	No. (%)	Gender (F/M)	Age (M ± SD)
PATIENTS	1974	1109/865	4.83 ± 4.72
Confirmed	511 (25.9%)	320/191	4.1 ± 4.11
Unconfirmed	1391 (70.5%)	739/652	5.11 ± 4.89
Potential	42 (2.1%)	28/14	4.25 ± 4.51
Diagnosed according new ESPGHAN guidelines	14 (0.7%)	10/4	3.97 ± 3.59
High probability	16 (0.8%)	12/4	2.98 ± 2.93

Diagnosis of celiac disease and applicability of ESPGHAN guidelines in Mediterranean countries: a *real life* prospective study

Andrea Smarrazzo^{1,2}, Zrinjka Misak³, Stefano Costa⁴, Dušanka Mičetić-Turk⁵, Mona Abu-Zekry⁶, Aydan Kansu⁷, Abdelhak Abkari⁸, Karim Bouziane-Nedjadi⁹, Mongi Ben Hariz¹⁰, Eleftheria Roma¹¹, Virtut Velmishi¹², Maria Legarda Tamara¹³, Thomas Attard¹⁴, Veselinka Djuricic¹⁵, Luigi Greco^{1,2} and Giuseppe Magazzù^{4*}

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Table 1 tTG, EMA and HLA typing methods utilized by the Centres participating in the study

Country	tTG kit	EMA substrate	HLA typing kit
Albania	Orgentec	Monkey esophagus	NA
Algeria	Phadia - EliA Celikey	Monkey esophagus	NA
Croatia	Phadia - EliA Celikey	Monkey esophagus	Tepnel Lifecodes Corporation
Egypt	Euroimmun	NA	NA
Greece	Inova	Monkey esophagus	Olerup, HLA typing kits
Italy (ME)	Euroimmun	Umbilical cord	BioDiagene - DQ-CD Typing Plus kit
Italy (NA)	Eurospital	Monkey esophagus	BioDiagene - DQ-CD Typing Plus kit
Malta	Orgentec	Monkey esophagus	Invitrogen / Life technologies
Montenegro	Aesku	Monkey esophagus	Olerup, HLA typing kits
Morocco	Orgentec	Monkey esophagus	NA
Slovenia	Eurospital	Monkey esophagus	Olerup, HLA typing kits
Spain	Celikey; Pharmacia & Upjohn	Monkey esophagus	Tepnel Lifecodes Corporation
Tunisia	Inova	Monkey esophagus	NA
Turkey	Orgentec	Monkey esophagus	Olerup, HLA typing kits

- In 5 paesi → criteri ESPGHAN non applicabili per mancata disponibilità di test HLA
- In 1 paese → criteri non applicabili per mancata disponibilità di EMA

Application of the Biopsy-Sparing ESPGHAN Guidelines for Celiac Disease Diagnosis in Adults: A Real-Life Study

Konstantinos Efthymakis¹ · Mariaelena Serio¹ · Angelo Milano¹ · Francesco Laterza¹ · Antonella Bonitatibus¹ · Marta Di Nicola² · Matteo Neri¹

- Valutati 234 soggetti adulti (età > 18 anni) con sintomi suggestivi per MC, titolo TTG alto, positività EMA, suscettibilità genetica HLA DQ2/DQ8 → EGDS con biopsie.
- Correlazione tra i livelli di TTG ed il livello di danno mucosale all'istologia ($r_s=0.397$, $p < 0.001$)
- Curva di ROC- AUC 0.807 → TTG IgA hanno una buona accuratezza nel predire atrofia villare.

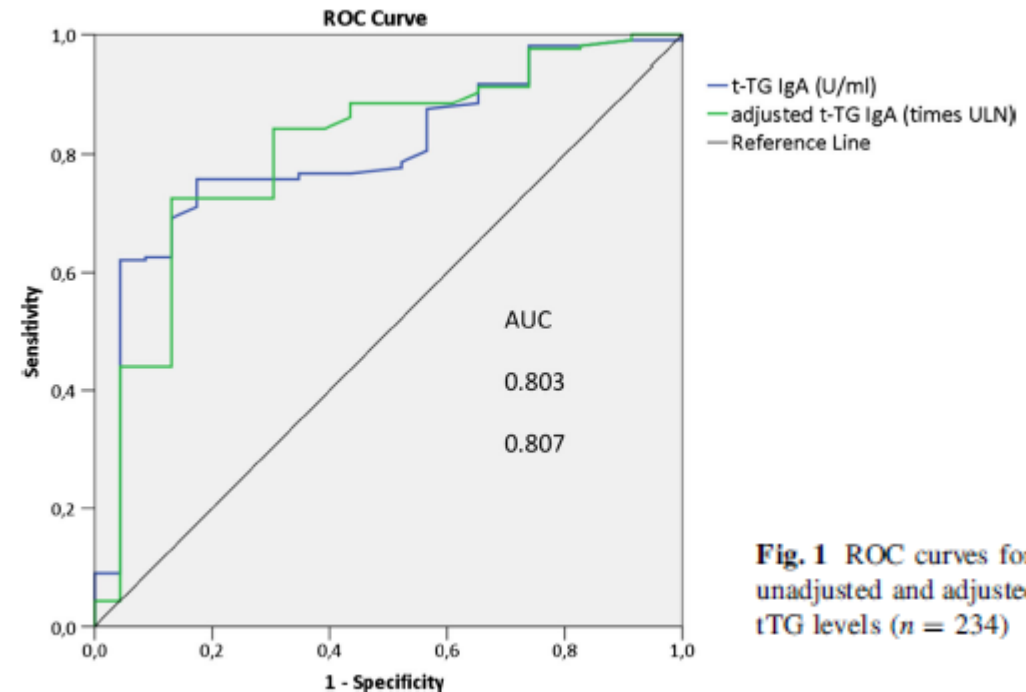


Fig. 1 ROC curves for unadjusted and adjusted anti-tTG levels ($n = 234$)

top
ten

in gastroenterologia
10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Application of the Biopsy-Sparing ESPGHAN Guidelines for Celiac Disease Diagnosis in Adults: A Real-Life Study

Konstantinos Efthymakis¹ · Mariaelena Serio¹ · Angelo Milano¹ · Francesco Laterza¹ · Antonella Bonitatibus¹ · Marta Di Nicola² · Matteo Neri¹

top
ten

in gastroenterologia
10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO
HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

- Applicando le linee guida ESPGHAN (TTG ≥ 10 vn) è stato calcolato PPV 97.66%.
- Determinazione di livelli di cut-off TTG IgA usando curve ROC.
- Curve di ROC: cut-off ottimale > 16 x il vn con PPV 98.8%.

	10 × ULN (ESPGHAN)		16 × ULN (ROC curve)	
	Value	95% CI	Value	95% CI
Sensitivity	59.24%	52.28–65.94	41.23%	34.52–48.2
Specificity	86.96%	66.41–97.22	95.65%	78.05–99.89
Positive likelihood ratio	4.54	1.57–13.12	9.48	1.39–64.92
Negative likelihood ratio	0.47	0.37–0.59	0.61	0.53–0.71
Positive predictive value	97.66%	93.3–99.51	98.86%	93.83–99.97
Negative predictive value	18.87%	11.92–27.62	15.07%	9.69–21.92

- In soggetti adulti sintomatici e con EMA e genetica positiva → TTG correlano in maniera significativa con il livello di danno mucosale.
- Un valore di TTG 16 x vn ha mostrato un miglioramento del PPV rispetto al valore x 10 vn dei criteri ESPGHAN

Conclusioni

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

- I criteri ESPGHAN 2012 per la diagnosi di MC in età pediatrica hanno un'accuratezza diagnostica 96%-99% a seconda dei diversi studi.
- E' necessario che **TUTTI i criteri** siano soddisfatti per poter omettere la biopsia (sintomi gastrointestinali tipici e positività degli EMA aumentano il PPV dei criteri ESPGHAN).
- La diagnosi senza biopsia non sembra avere conseguenze negative sul miglioramento clinico (sintomi e riduzione dei livelli TTG IgA), l'aderenza alla GFD e la qualità della vita.
- Criticità: non applicabilità dei criteri ESPGHAN in paesi a basse risorse economiche (per mancata disponibilità HLA-DQ2/DQ8 e/o EMA).

1

Test sierologici

- La disponibilità di test sierologici sempre più sensibili e specifici:
- Ha reso possibile la diagnosi precoce di MC, anche forme con sintomi atipici o forme silenti.



AGA
1980

EMA IgA
1990

TTG
IgA, IgG
2000

DPG-AGA IgG IgA
2008

top
ten

in gastroenterologia
10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report

2

**Klaus Giersiepen, †Monika Leigemann, *Nina Stuhldreher, ‡Luca Ronfani,
||Steffen Husby, §Sibylle Koletzko, and ¶Ilma R. Korponay-Szabó,
and the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis*

- Meta-analisi di 16 studi condotti dal 2004 al 2009, totale pazienti n=3110, (1876 MC e 1234 senza MC)

	sensibilità	specificità
EMA IgA	≥ 90%	98.2%
Anti-TG2 IgA	≥ 90%	≥ 90%
Anti-TG2 IgG	12.6%-99.3%	86.3%-100%
Anti-DGP IgA	80.7 %-95.1 %	86.3 %-93.1 %
Anti-DGP IgG	80.1%-98.6%	86%-96.9%
AGA IgA	60.9%-90.6%	79.4%-93.8%

Conclusions: IgA-Ema and IgA-anti-TG2 tests appear highly accurate to diagnose CD. IgG-anti-DGP tests may help in excluding CD. IgA-AGA and IgA-DGP tests show inferior accuracy.

top ten

in gastroenterologia
10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace



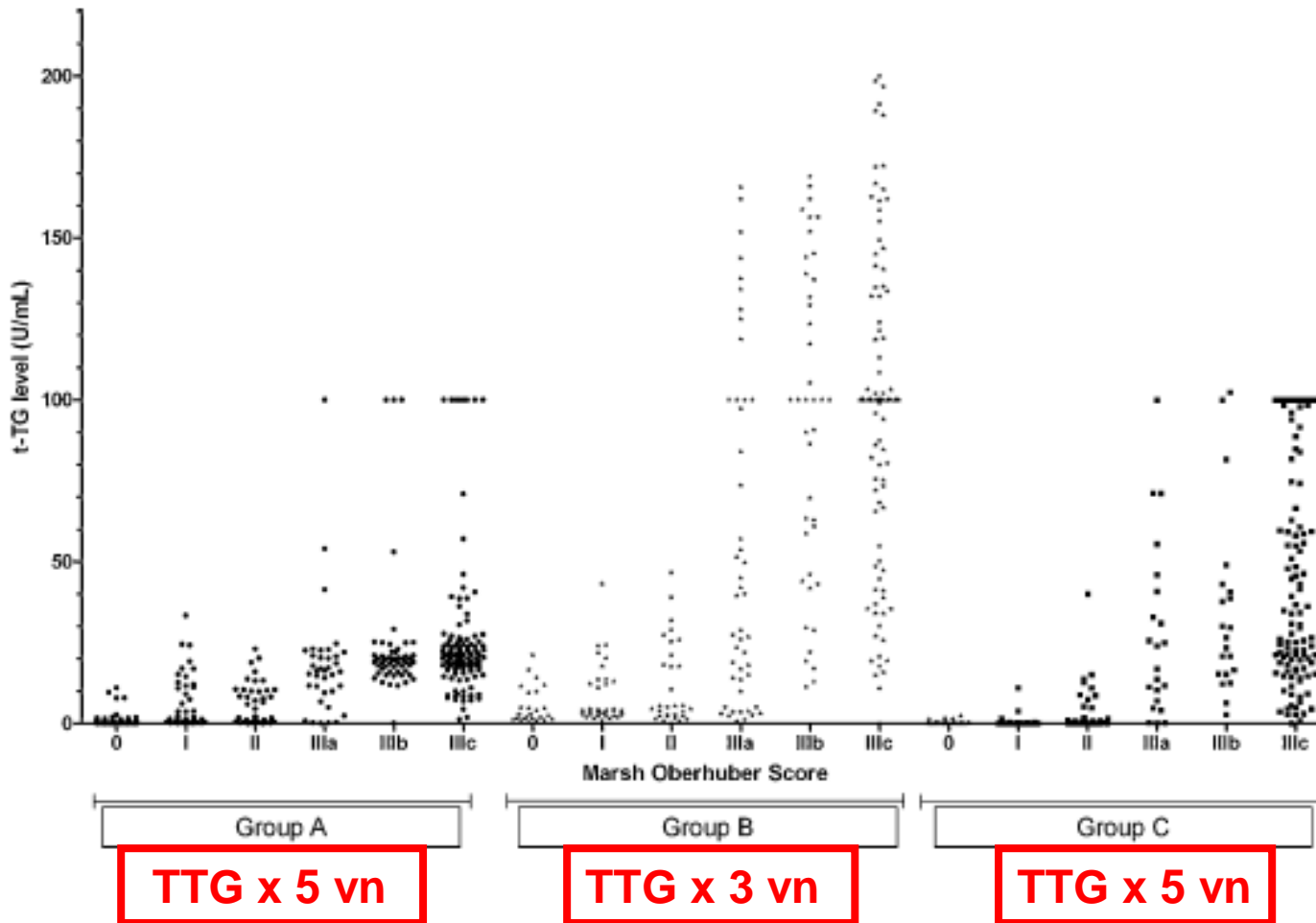
High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease

Barbara Zanini^a, Alberto Magni^a, Francesca Caselani^a, Francesco Lanzarotto^a, Nice Carabellese^b, Vincenzo Villanacci^c, Chiara Ricci^a, Alberto Lanzini^{a,*}

top ten
in gastroenterologia
10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019
BERGAMO
HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

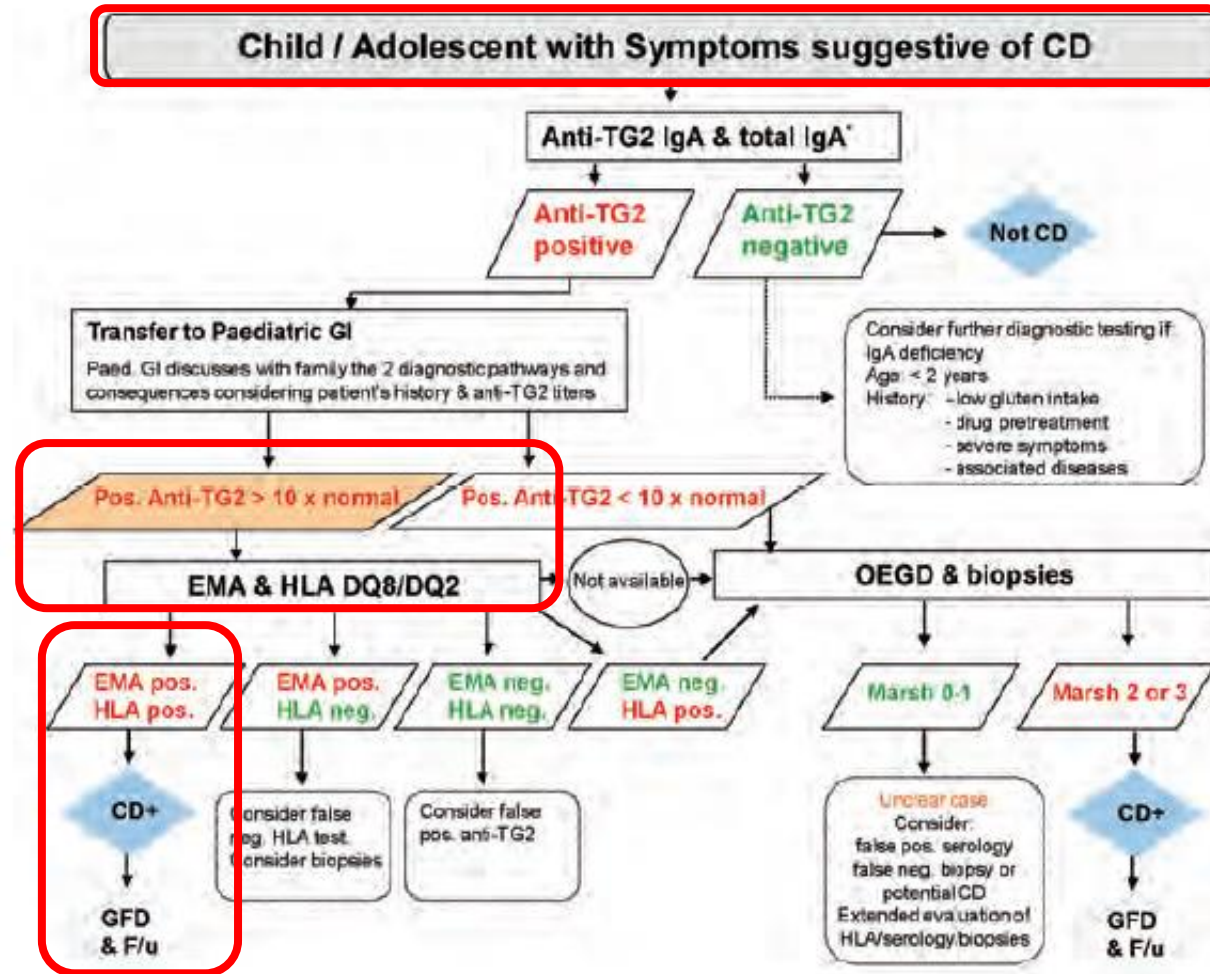


Group A: patients tested with Eu-tTG Eurospital[®] (Trieste, Italy: u.l.n. 7 U/mL)
 Group B: patients tested with Eu-tTG Eurospital[®] (Trieste, Italy: u.l.n. 16 U/mL).
 Group C: patients tested with Celikey Phadia[®] (Friburg, Germany: u.l.n. 8 U/mL)

- Correlazione POSITIVA significativa tra titoli alti di TTG e atrofia villare.
- Creando curve di ROC (AUC 0.92, 0.94, 0.96), valore cut-off con 100% specificità nel predire un' atrofia villare per valori 5 volte il vn per il Gruppo A e C e 3 volte il vn per il Gruppo B.
- Utilizzando tali valori di cut-off: evitare biopsia in 29, 69, 117 pazienti nei gruppi A, B, C rispettivamente.

Fig. 1. Serum level of tissue-transglutaminases antibodies (t-TG) plotted against histopathologic score of small intestinal biopsies in patients grouped according to the method used for t-TG assay.

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



In children and adolescents with signs or symptoms suggestive of CD and high anti-TG2 titers with levels >10 times ULN, the likelihood for villous atrophy (Marsh 3) is high. In this situation, the paediatric gastroenterologist may discuss with the parents and patient (as appropriate for age) the option of performing further laboratory testing (EMA, HLA) to make the diagnosis of CD without biopsies. Antibody positivity should be verified by EMA from a blood sample drawn at an occasion separate from the initial test to avoid false-positive serology results owing to mislabeling of blood samples or other technical mistakes. If EMA testing confirms specific CD antibody positivity in this second blood sample, then the diagnosis of CD can be made and the child can be started on a GFD. It is advisable to check for HLA types in patients who are diagnosed without having a small intestinal biopsy to reinforce the diagnosis of CD.

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

TABLE 1. Presenting features of children and adolescents with coeliac disease (CD)

Feature	Percentage of total no. children/adolescents with CD	Study population
Iron-deficiency anaemia	3–12	Adults and children
	16	Adults and children
Other or unspecified anaemia	3–19	Adults and children
	23	Adults and children
Anorexia	8	Adults and children
	26–35	Children
Weight loss	44–60	Children and adults
	6	Children and adults
Abdominal distension/bloating	28–36	Children
	10	Adults and children
	20–39	Children
Abdominal pain	12	Adults and children
	8	Adults and children
	11–21	Children
	90	Children
Vomiting	26–33	Children
Flatulence	5	Adults and children
Diarrhoea	70–75	Children
	51	Adults and children
	13	Adults and children
	12–60	Children
Short stature/growth failure	19	Adults and children
	20–31	Children
Irritability	10–14	Children
Increased level of liver enzymes	5	Adults and children
Chronic fatigue	7	Adults and children
Failure to thrive	48–89	Children
Constipation	4–12	Children

- **SINTOMI TIPICI DA MALASSORBIMENTO:**
 - Diarrea cronica
 - Rallentamento della crescita staturo-ponderale
 - Anemia sideropenica severa

Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice

Katharina Julia Werkstetter,¹ ProCeDE study group

Table 2. Diagnostic Accuracies With 95% CIs to Diagnose CD Based on Local TGA-IgA Tests in Combination With Other Criteria, Either Considering Inconclusive Cases as No CD (Scenarios 1–6, n = 707) or Excluding Inconclusive Cases (Scenarios 7–12, n = 691)

Scenario	n	Combination	TP	FP	FN	TN	Sensitivity ^a [95%CI]	Specificity [95%CI]	PPV [95%CI]	LR+ [95%CI]
1	707	Local TGA _≥ 10xULN	458	4	187	58	71.01 [67.34; 74.48]	93.548 [84.30; 98.21]	99.134 [97.80; 99.76]	11.01 [4.28; 28.43]
2	707	+ any symptom(s)	408	3	237	59	63.26 [59.40; 66.99]	95.161 [86.50; 98.99]	99.270 [97.88; 99.85]	13.07 [4.33; 39.49]
3	707	+ malabsorption ^b	286	1	359	61	44.34 [40.46; 48.27]	98.387 [91.34; 99.96]	99.652 [98.07; 99.99]	27.49 [3.93; 192.50]
4	707	Local TGA _≥ 10xULN + EMA ^c (+/- HLA ^d)	447	2	198	60	69.30 [65.58; 72.84]	96.774 [88.83; 99.61]	99.555 [98.40; 99.95]	21.48 [5.49; 84.07]
5	707	+ any symptom(s)	398	1	247	61	61.71 [57.83; 65.47]	98.387 [91.34; 99.96]	99.749 [98.61; 99.99]	38.26 [5.47; 267.60]
6	707	+ malabsorption ^b	278	0	367	62	43.10 [39.24; 47.02]	100.0 [94.22; 100.00]	100.00 [98.68; 100.00]	=
Excluding all inconclusive cases										
7	691	Local TGA _≥ 10xULN	458	1	187	45	71.01 [67.34; 74.48]	97.826 [88.47; 99.95]	99.782 [98.79; 99.99]	32.68 [4.70; 227.10]
8	691	+ any symptom(s)	408	1	237	45	63.26 [59.40; 66.99]	97.826 [88.47; 99.95]	99.758 [98.65; 99.99]	29.10 [4.18; 202.40]
9	691	+ malabsorption ^b	286	0	359	46	44.34 [40.46; 48.27]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [98.72; 100.00]	=
10	691	Local TGA _≥ 10xULN + EMA ^c (+/- HLA ^d)	447	0	198	46	69.30 [65.58; 72.84]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [99.18; 100.00]	=
11	691	+ any symptom(s)	398	0	247	46	61.71 [57.83; 65.47]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [99.08; 100.00]	=
12	691	+ malabsorption ^b	278	0	367	46	43.10 [39.24; 47.02]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [98.68; 100.00]	=

- Scenario 1: unico criterio TTG IgA x 10 vn → 4 falsi positivi (2 DMT1), PPV 99,1%
- Scenario 4: TTG IgA x 10 vn + EMA → 2 falsi positivi, PPV 99,5 %. La valutazione dell'HLA DQ2/D8 non influenza l'accuratezza diagnostica (tutti i pazienti con TTG IgA x 10 vn + EMA positivi avevano positività per HLA)
- Scenario 5: sintomi (qualsiasi) + TTG IgA x 10vn + EMA + HLA → 1 falso positivo, PPV 99,7%
- Scenario 6: sintomi malassorbimento + TTG IgA x 10 vn, + EMA + HLA → 0 falsi positivi, PPV 100% (**sintomi da MALASSORBIMENTO** aumentano la probabilità pretest di MC, aumenta PPV)

Prospective Evaluation of the ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Celiac Disease in New Zealand Children

**Jonathan Bishop, †Peter Reed, ‡Paul Austin, §||Miriam Hurst, ‡§Rohan Ameratunga, †Alyson Craigie, †Jeannette McFarlane, *Simon E. Chin, *Stephen M. Mouat, and *Helen M. Evans*



- Studio prospettico: sono stati reclutati prospetticamente n=103 soggetti (età 0-16 anni) valutati per sospetta MC
- Tutti i soggetti : sintomi, TTG IgA, EMA, DPG, HLA DQ2/DQ8, istologia

	Hospital Laboratory		Community Laboratory	
	Total Number	Biopsy-proven CD (%)	Total Number	Biopsy-proven CD (%)
Anti-TG2-positive	97	84 (87)	98	85 (87)
Anti-TG2 >10× ULN	63	60 (97)	65	63 (97)
Anti-TG2-negative	6	2 (33)	6	2 (33)
EMA-positive	94	84 (89)	92	83 (90)
EMA-negative	5	0 (0)	12	4 (33)
EMA equivocal/indeterminate	4	2 (50)	0	0 (0)
DGP-positive	90	85 (90)	94	85 (90)
DGP >100	42	42 (100)	49	48 (98)
DGP-negative	13	1 (8)	10	2 (20)
Fulfil ESPGHAN criteria	56	54 (96)	60	59 (98)
Symptoms, anti-TG2 >10× ULN, DGP positive	56	54 (96)	60	59 (98)
Symptoms, anti-TG2 10× ULN, DGP >10	38	38 (100)	39	39 (100)

n=103

- **Laboratorio ospedale:** 56/103 soddisfatti criteri ESPGHAN per diagnosi senza biopsia, 54/56 (PPV 96%) diagnosi MC confermata con biopsia.
- **Laboratorio territorio:** 60/103 soddisfatti criteri ESPGHAN, 59/60 (PPV 98%) diagnosi MC confermata con biopsia.

PPV 96-98%

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

Elisa Benelli,¹ Valentina Carrato,¹ Stefano Martellosi,² Luca Ronfani,² Tarcisio Not,^{1,2} Alessandro Ventura^{1,2}

- **Risoluzione dei sintomi a 1 anno dopo l'inizio della GFD** in 47/51 (92.2%) pazienti nel gruppo 1 e 84/92 (91.3%) pazienti del gruppo 2 (p=1.00)
- **Sviluppo di tiroidite autoimmune** in 2/51 (3.9%) pazienti nel gruppo 1 e in 3/92 (3.3%) nel gruppo 2 (p=1.00).
- **Riduzione di livelli di TTG IgA paragonabile nei due gruppi**. I titoli medi di TTG IgA si sono ridotti sotto al valore di normalità a 1 anno dalla diagnosi e sono rimasti stabilmente negativi a 2-3 e 4 anni dalla diagnosi in entrambe i gruppi.

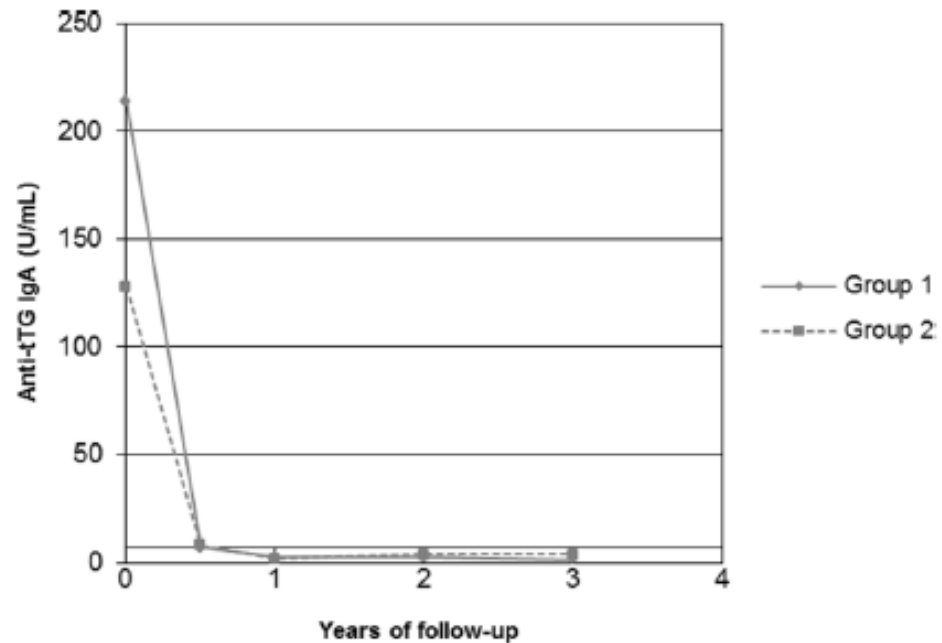


Figure 3 Decrease of serum anti-tTG IgA antibody median titres after commencement of a gluten-free diet.

Diagnosis of celiac disease and applicability of ESPGHAN guidelines in Mediterranean countries: a *real life* prospective study

Andrea Smarrazzo^{1,2}, Zrinjka Misak³, Stefano Costa⁴, Dušanka Mičetić-Turk⁵, Mona Abu-Zekry⁶, Aydan Kansu⁷, Abdelhak Abkari⁸, Karim Bouziane-Nedjadi⁹, Mongi Ben Hariz¹⁰, Eleftheria Roma¹¹, Virtut Velmishi¹², Maria Legarda Tamara¹³, Thomas Attard¹⁴, Veselinka Djuricic¹⁵, Luigi Greco^{1,2} and Giuseppe Magazzù^{4*}

Table 1 tTG, EMA and HLA typing methods utilized by the Centres participating in the study

Country	tTG kit	EMA substrate	HLA typing kit
Albania	Orgentec	Monkey esophagus	NA
Algeria	Phadia - EliA Celikey	Monkey esophagus	NA
Croatia	Phadia - EliA Celikey	Monkey esophagus	Tepnel Lifecodes Corporation
Egypt	Euroimmun	NA	NA
Greece	Inova	Monkey esophagus	Olerup, HLA typing kits
Italy (ME)	Euroimmun	Umbilical cord	BioDiagene - DQ-CD Typing Plus kit
Italy (NA)	Eurospital	Monkey esophagus	BioDiagene - DQ-CD Typing Plus kit
Malta	Orgentec	Monkey esophagus	Invitrogen / Life technologies
Montenegro	Aesku	Monkey esophagus	Olerup, HLA typing kits
Morocco	Orgentec	Monkey esophagus	NA
Slovenia	Eurospital	Monkey esophagus	Olerup, HLA typing kits
Spain	Celikey; Pharmacia & Upjohn	Monkey esophagus	Tepnel Lifecodes Corporation
Tunisia	Inova	Monkey esophagus	NA
Turkey	Orgentec	Monkey esophagus	Olerup, HLA typing kits

- In 5 paesi → criteri ESPGHAN non applicabili per mancata disponibilità di test HLA
- In 1 paese → criteri non applicabili per mancata disponibilità di EMA

Application of the Biopsy-Sparing ESPGHAN Guidelines for Celiac Disease Diagnosis in Adults: A Real-Life Study

Konstantinos Efthymakis¹ · Mariaelena Serio¹ · Angelo Milano¹ · Francesco Laterza¹ · Antonella Bonitatibus¹ · Marta Di Nicola² · Matteo Neri¹

- Applicando le linee guida ESPGHAN (TTG ≥ 10 vn) è stato calcolato PPV 97.66%.
- Determinazione di livelli di cut-off TTG IgA usando curve ROC.
- Curve di ROC: cut-off ottimale > 16 x il vn con PPV 98.8%.

	10 × ULN (ESPGHAN)		16 × ULN (ROC curve)	
	Value	95% CI	Value	95% CI
Sensitivity	59.24%	52.28–65.94	41.23%	34.52–48.2
Specificity	86.96%	66.41–97.22	95.65%	78.05–99.89
Positive likelihood ratio	4.54	1.57–13.12	9.48	1.39–64.92
Negative likelihood ratio	0.47	0.37–0.59	0.61	0.53–0.71
Positive predictive value	97.66%	93.3–99.51	98.86%	93.83–99.97
Negative predictive value	18.87%	11.92–27.62	15.07%	9.69–21.92

- In soggetti adulti sintomatici e con EMA e genetica positiva → TTG correlano in maniera significativa con il livello di danno mucosale.
- Un valore di TTG 16 x vn ha mostrato un miglioramento del PPV rispetto al valore x 10 vn dei criteri ESPGHAN

Avoiding Small Intestinal Biopsies for Diagnosis of Celiac Disease in Children: A Reliable Strategy for All Patients?

**Magdalena Araya, †Julia Díaz, *Amaya Oyarzun, ‡Yalda Lucero, §Teresa Alarcon,
||Mónica González, #Paulina Canales, **Liliana Fierro, and ††Francisco Pérez-Bravo*

- I criteri ESPGHAN applicati a 130 soggetti pediatrici con sospetta MC in 5 ospedali del Sud America (Santiago e Chile)- dal 2010 al 2015.
- Sintomi clinici, TTG IgA, EMA, HLA DQ2/DQ8, biopsie intestinali : valutati retrospettivamente.
- Solo in 78/130 soggetti: erano presenti alcuni dei dati necessari per soddisfare i criteri ESPGHAN.
- Determinazione EMA in 54% dei casi
- HLA DQ2/DQ8: in 2.3 % dei pazienti
- Dopo aver offerto di eseguire HLA gratuitamente → 12/78 (**15%**) avevano tutti i dati per soddisfare i criteri ESPGHAN. Di questo piccolo gruppo: 10/12 (**83.3%**) avrebbe potuto evitare la diagnosi . 2/12 (16.7%) errore diagnostico → avevano una MC potenziale

} **Limite allo studio**

top
ten

in gastroenterologia
10° EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Avoiding Small Intestinal Biopsies for Diagnosis of Celiac Disease in Children: A Reliable Strategy for All Patients?

**Magdalena Araya, †Julia Díaz, *Amaya Oyarzun, ‡Yalda Lucero, §Teresa Alarcon,
||Mónica González, #Paulina Canales, **Liliana Fierro, and ††Francisco Pérez-Bravo*

top
ten

in gastroenterologia
10ª EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

What Is New

- Assessed in the public health system of a middle-income country, the diagnostic process did not include all data required for application of ESPGHAN 2012 exception criteria.
- In our small group of patients with celiac disease meeting ESPGHAN 2012 exception criteria, 83% could have avoided biopsies, and 17% with suspected celiac disease were misclassified.
- Misinterpretation of the criteria contributed to incomplete assessment in 40% of patients.