



Όταν η διάρροια δεν είναι ΙΦΝΕ: Κοιλιοκάκη

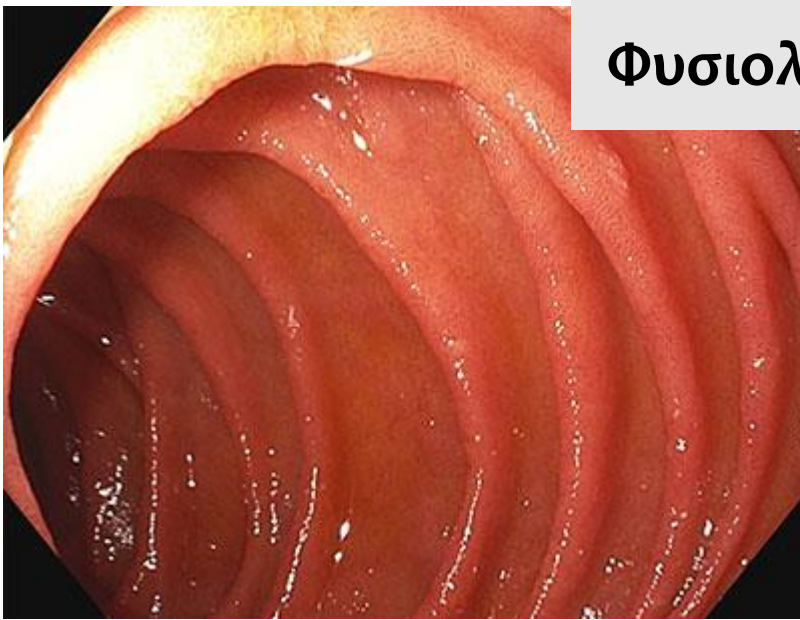
Ευανθία Ζαμπέλη
Γαστρεντερολόγος
Γ Ν Αλεξάνδρα

Περίπτωση ασθενούς

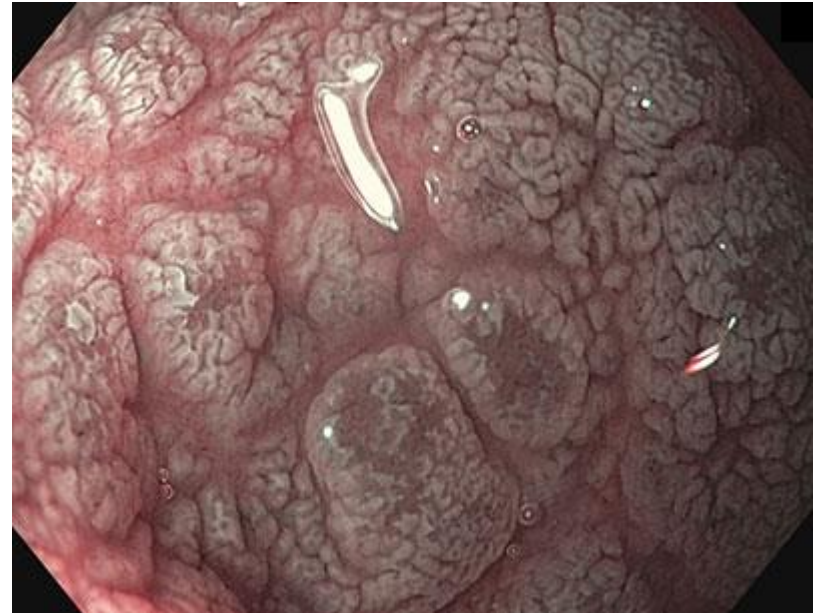
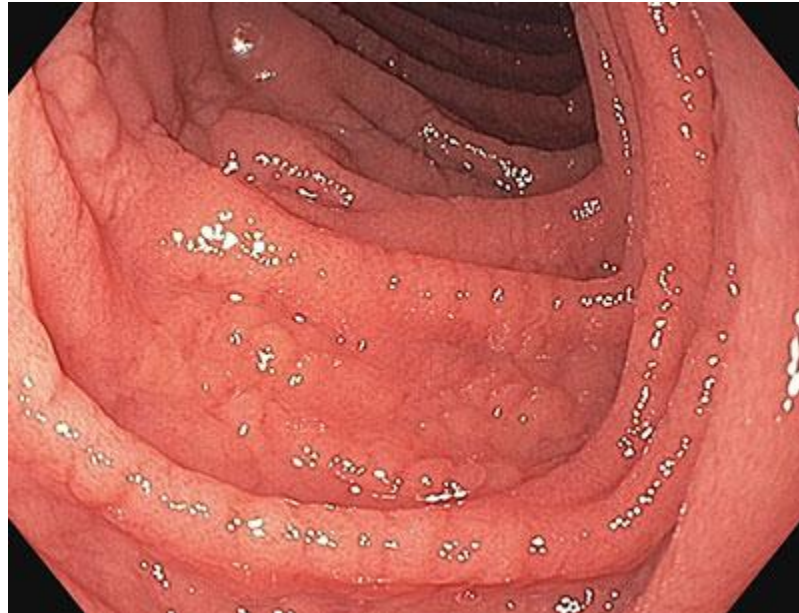
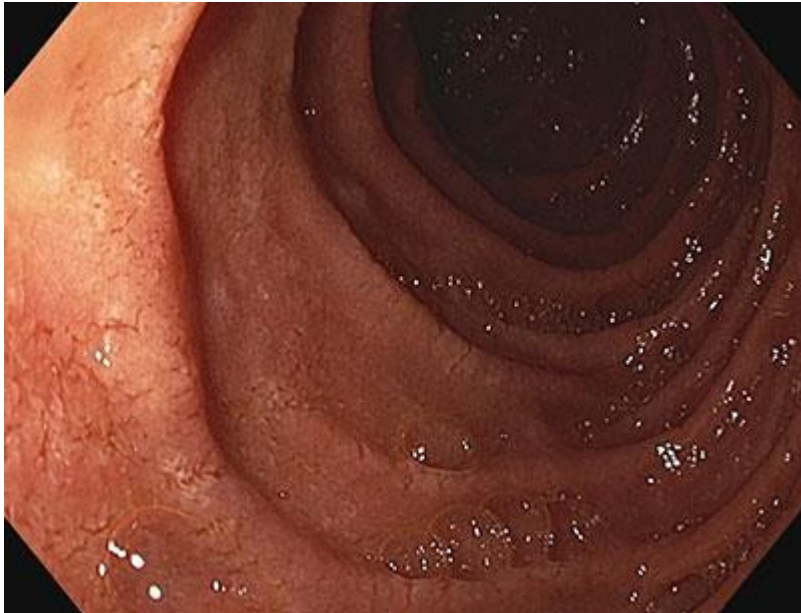
Παραπέμπεται για εκτίμηση από
γαστρεντερολόγο και
αποφασίζεται να υποβληθεί σε
γαστροσκόπηση

- Γυναίκα ασθενής, 41 ετών
- Παρακολουθείται για (μυαλγίες που έχουν αποδοθεί σε) ινομυαλγία
- ΑΑ: Ψωρίαση υπό τοπική αγωγή, ΣΕΕ, 1 αποβολή, 1 φυσιολογικός τοκετός, οστεοπόρωση
- Έχει υποβληθεί σε κολονοσκόπηση προ έτους καθώς παραπονείται από διετίας για περιστασιακό χρόνιο κοιλιακό άλγος και διάρροιες που έθεσαν την υποψία ΙΦΝΕ, αλλά τελικά αποδόθηκαν σε ΣΕΕ
- Οικογενειακό ιστορικό: Ψωρίαση, θυρεοειδική νόσος
- Εργαστηριακός έλεγχος: Σιδηροπενική αναιμία (αποδόθηκε στην ΕΡ), λοιπά κφ, φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία, καλπροτεκτίνη κοπράνων: 70

Φυσιολογική 2^η μοίρα



2^η μοίρα σε κοιλιόκακη



Διαφορές παλιάς και νέας θεωρίας Το νέο 'πρόσωπο' της κοιλιοκάκης

Παλιά Θεωρία

- Εντοπισμένο κοιλιακό νόσημα
- Αφορά κύρια Δυτικές κοινωνίες
- Πάντα διάρροια/συμπτώματα πεπτικού
- Νόσημα κυρίως της βρεφικής ηλικίας
- Ιστολογική επιβεβαίωση ατροφίας απαραίτητη για διάγνωση

Νέα Θεωρία

- Συστηματικό νόσημα
- Είναι παγκόσμιο πρόβλημα
- Μεμονωμένη εξωεντερική συμπτωματολογία συχνή
- Νόσημα κάθε ηλικίας/κυρίως ενηλίκων
- Ορολογικοί/γενετικοί δείκτες σε πρώιμες μορφές

Επιπολασμός κοιλιοκάκης στην Ελλάδα

Screening για κοιλιοκάκη σε Ελληνόπουλα προσχολικής ηλικίας

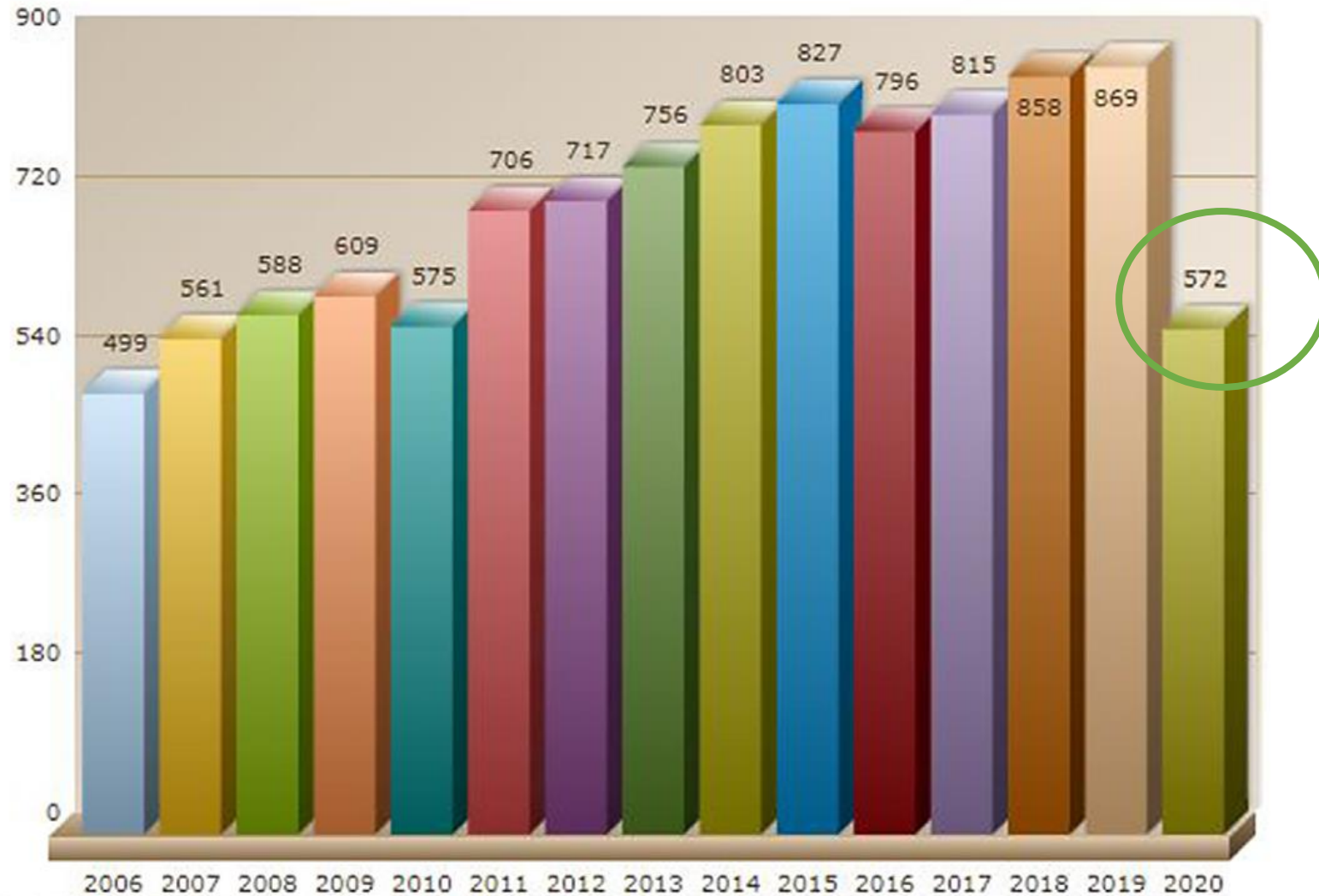
- Συμμετοχή 1136 παιδιών ηλικίας 2-6 ετών
 - anti-tTG: (+) 1:154
 - IgA deficiency: 1:120
 - biopsy-proven CD 1:154

Screening για κοιλιοκάκη σε Έλληνες ενήλικες στη Θεσσαλία

- Συμμετοχή 2230 ατόμων ηλικίας 18-80 ετών
 - EmA (+): 4
 - IgA deficiency : 0
 - Biopsy-proven CD:4

Prevalence: 1:558 ή 1.8 per 1000

Πανδημία: 32% μείωση των νέων διαγνώσεων κοιλιοκάκης



Συνηθέστερες εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης (συστηματική νόσος)

		Intestinal		Extraintestinal
Classical	★	Diarrhoea	★	Iron deficiency anaemia
		Failure to thrive		Muscle wasting
		Weight loss		Oedema
		Bloating		
Non classical	★	Chronic abdominal pain		Short stature
		Abdominal distension		Delayed puberty
		Constipation		Amenorrhea
		Vomiting		Irritability, unhappiness
				Chronic fatigue
				Epilepsy
				Peripheral neuropathy
			★	Joint/muscle pain
				Elevated aminotransferases
				Aphtous stomatitis
				Recurrent miscarriages
			★	Reduced bone mineral density

Πότε πρέπει να αναζητήσουμε την κοιλιοκάκη;

Παιδιά

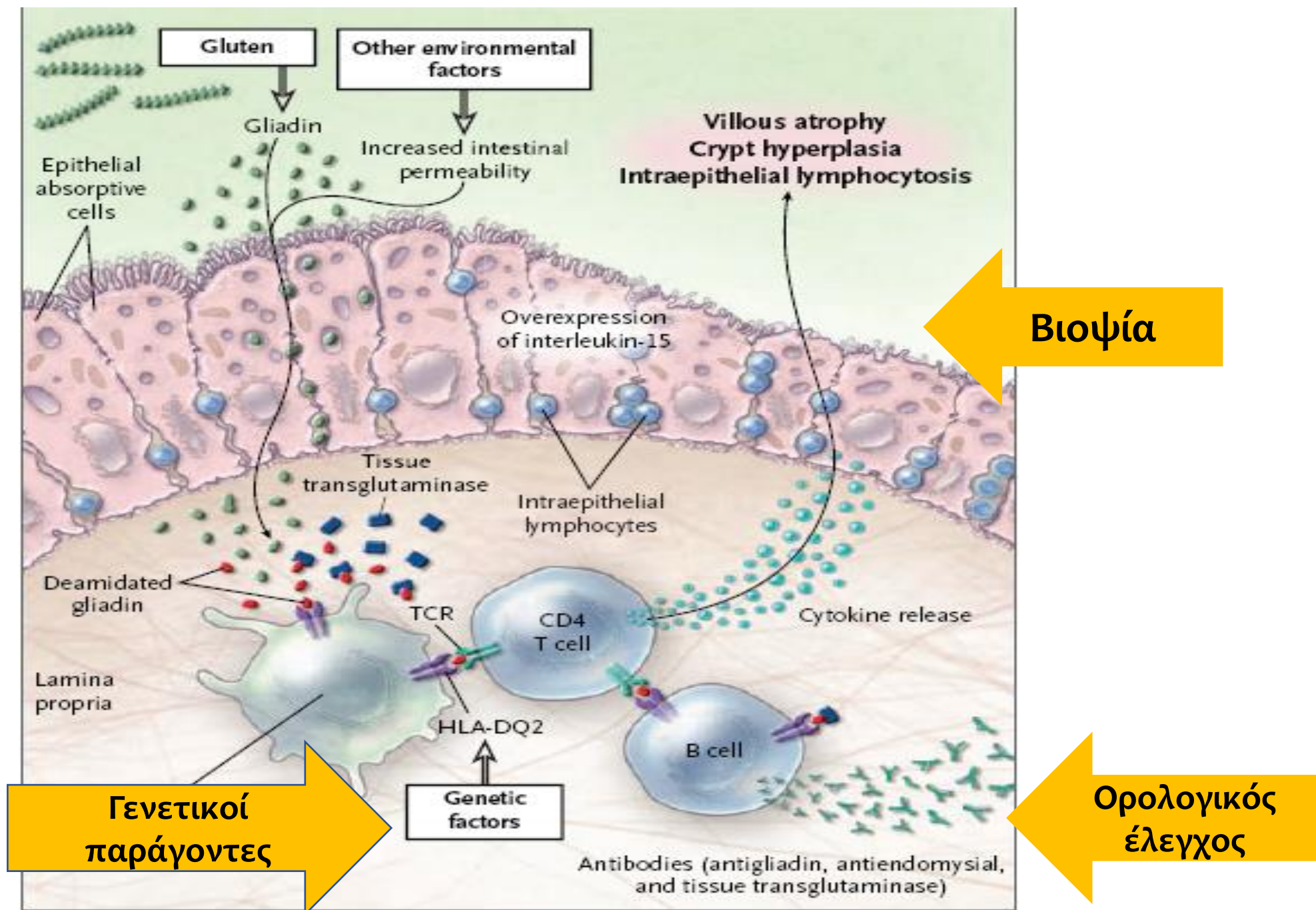
- ✓ Δυσασπορρόφηση
- ✓ Σιδηροπενική αναιμία
- ✓ Διάρροια (σαν ΣΕΕ)
- ✓ Χρόνια δυσκοιλιότητα
- ✓ Οδοντικά ελλείμματα

Υψηλού κινδύνου

- ✓ Συγγενείς 1^{ου} βαθμού
- ✓ Διαβήτης τύπου Ι
- ✓ Θυρεοειδική νόσος
- ✓ Ηπατοπάθεια
- ✓ Down, Turner
- ✓ IgA ανεπάρκεια



Πώς τίθεται η διάγνωση της κοιλιόκάκης; (συνδυασμός)



1^ο βήμα: Ορολογικός έλεγχος σε υποψία κοιλιοκάκης

	Αντίσωμα	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Κλινική χρήση
Screening	IgA ενδομυσίου	85-98%	97-100	Υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (ακριβότερο)
	IgA ιστικής τρανσγλουταμινά σης	90-98%	95-97%	Υψηλή διαγνωστική ακρίβεια
	IgA deaminated gliadin peptides	94%	99%	
Screening επί IgA ανεπάρκειας	IgG deaminated gliadin peptides	92%	100%	Η πιο ευαίσθητη εξέταση σε IgA ανεπάρκεια

2^ο βήμα: Ιστολογική εξέταση (επί θετικού ορολογικού ή ισχυρής υποψίας)

Marsh

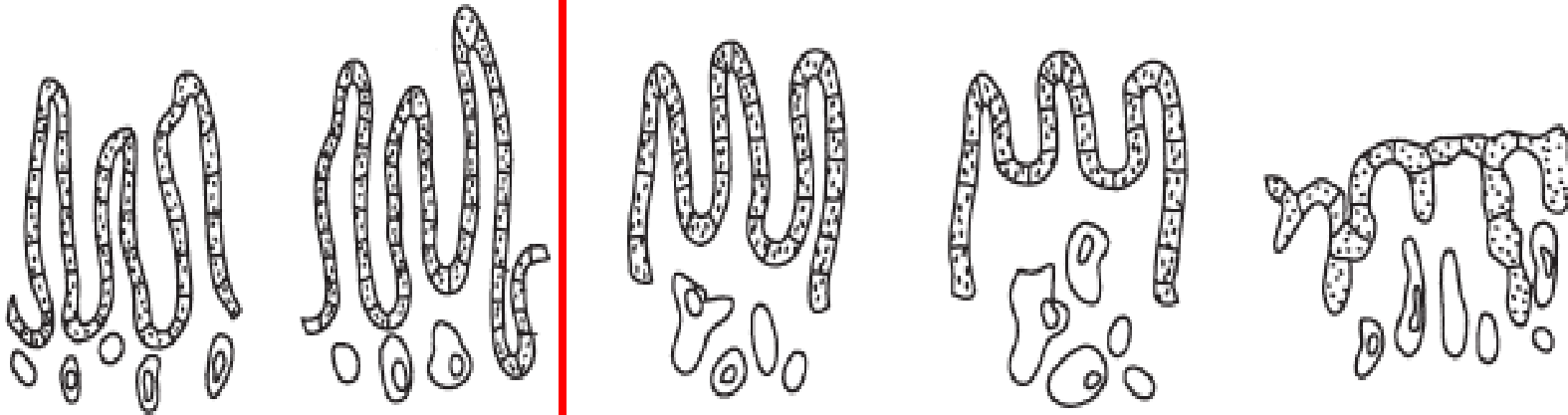
I

II

IIIa

IIIb

IIIc



Αύξηση ενδοεπιθηλιακών +ατροφία λαχνών

Few or no symptoms

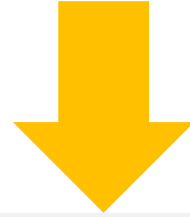
Symptoms

- Little malabsorption
- No villous atrophy
- Little crypt hyperplasia
- increased IELs

- Minimal malabsorption
- Partial villous atrophy
- Some crypt hyperplasia
- Increased IELs

- Extensive malabsorption
- Complete villous atrophy
- Marked crypt hyperplasia
- Increased IELs

3^ο βήμα: Αν υπάρχει διάσταση ανάμεσα σε βιοψία και ορολογικό έλεγχο



HLA testing DQ2/DQ8
NPP>99%

- ☐ Οροαρνητικοί με αμφίβολη βιοψία
- ☐ Ασθενείς σε δίαιτα αν δεν έχουμε ορολογικό έλεγχο προ έναρξης
- ☐ Ανθεκτική νόσος όταν η διάγνωση δεν είναι βέβαιη
- ☐ Σε παιδιά υψηλού κινδύνου (οικογενειακό ιστορικό) προκειμένου να αποφευχθεί ο περιοδικός ορολογικός έλεγχος

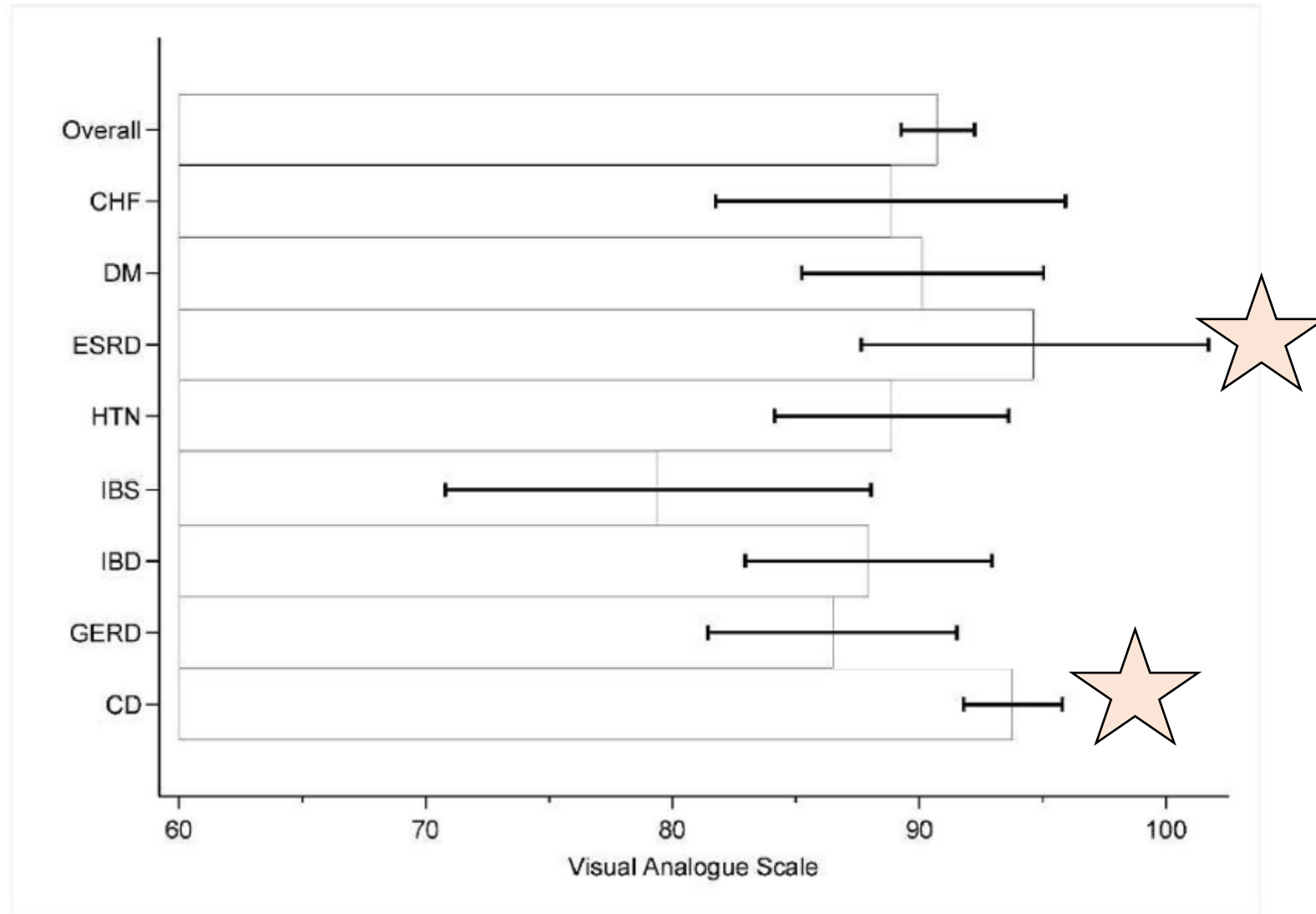
Διάγνωση: Ο κανόνας του 4 από τα 5... (και οι φαινότυποι της κοιλιοκάκης)

	Συμπτώματα /σημεία	Ορολογικός	HLA	Ιστολογική	Ανταπόκριση στην δίαιτα
Μη κλασσική (σιωπηλή)	OXI	+	+	+	+
Οροαρνητική	+	OXI	+	+	+
Δυνητική	+	+	+	OXI	+
Μη ανταποκρινόμενη	+	+	+	+	OXI

Θεραπεία: Δίαιτα ελεύθερη γλουτένης

Οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένους διαιτολόγους για εκτίμηση και εκπαίδευση

Ποια είναι η γνώμη των ασθενών για την θεραπεία τους; (treatment burden)



Είναι σημαντική η τήρηση της δίαιτας χωρίς γλουτένη;

Η προσήλωση στην δίαιτα σχετίζεται με μείωση της θνητότητας και του κινδύνου εκδήλωσης κακοήθειας

	Patients	Patient-years	Observed deaths	Expected deaths	SMR (95% CI)	p
Overall	1072 (100%)	6444	53	25.9	2.0 (1.5–2.7)	<0.0001
Diagnostic delay (months)						
≤12	344 (32%)	2081	19	12.7	1.5 (0.9–2.3)	0.12
12–119	320 (30%)	2030	19	7.3	2.6 (1.6–4.1)	0.0004
≥120	273 (25%)	1706	15	3.9	3.8 (2.2–6.4)	<0.0001
Unknown or not applicable*	135 (13%)	627	0	2.0		
				Test for trend: p=0.004		
Pattern of presentation						
Severe	590 (55%)	4255	43	17.2	2.5 (1.8–3.4)	<0.0001
Mild	415 (39%)	1870	9	7.9	1.1 (0.5–2.2)	0.79
Symptomless	67 (6%)	319	1	0.8	1.2 (0.1–7.0)	0.99
				Test for heterogeneity: p=0.033		
Adherence to gluten-free diet						
Likely	627 (59%)	3794	5	10.5	0.5 (0.2–1.1)	0.16
Not likely	155 (15%)	998	26	4.3	6.0 (4.0–8.8)	<0.0001
Uncertain	290 (27%)	1652	22	11.1	2.0 (1.2–3.0)	0.005
				Test for heterogeneity: p<0.0001		

Πώς παρακολουθούμε τους ασθενείς με κοιλιοκάκη;

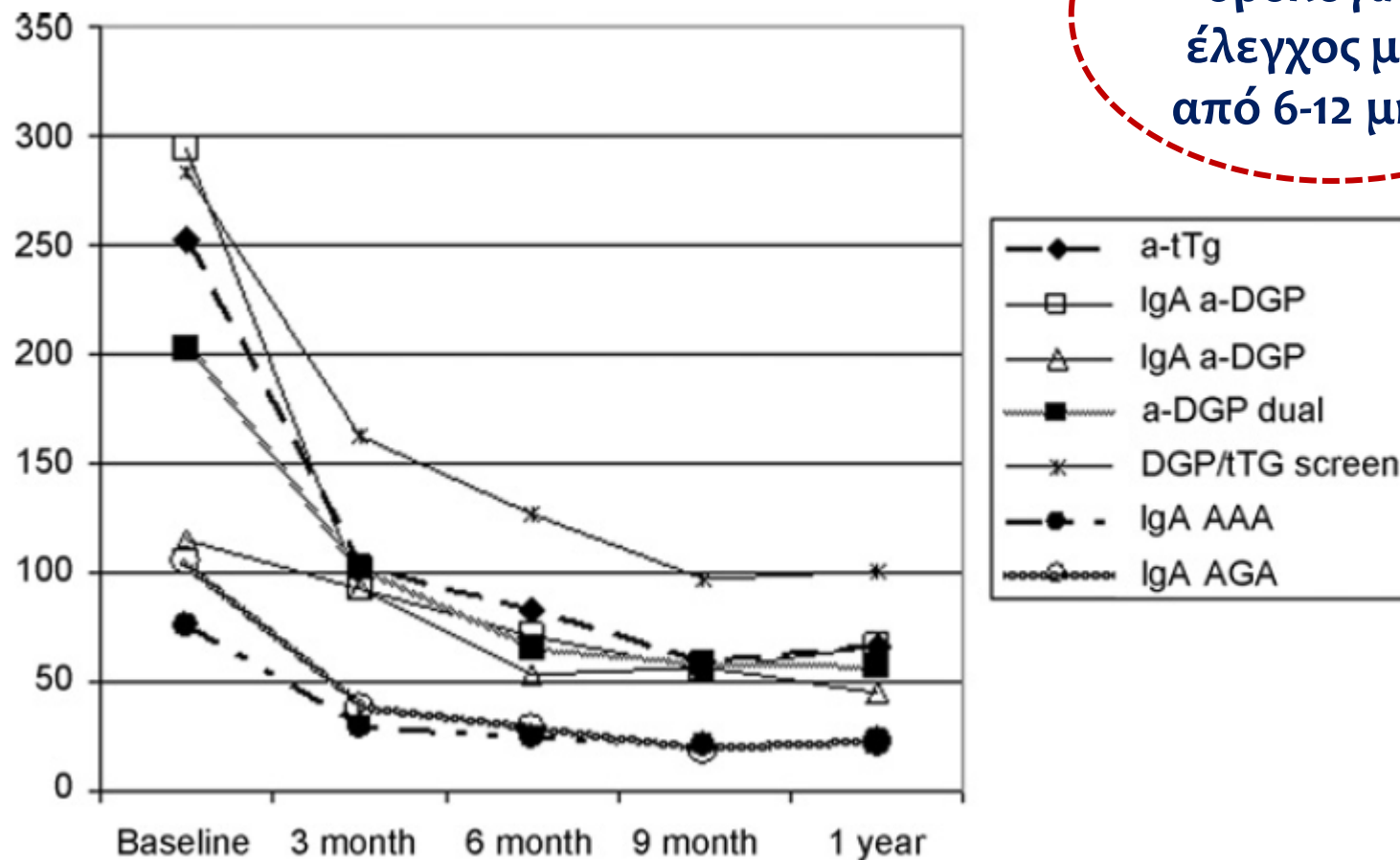
Άξονες παρακολούθησης

- Αξιολόγηση ανταπόκρισης στην δίαιτα ελεύθερη γλουτένης
- Έλεγχος για επιπλοκές
- Έλεγχος για συνυπάρχοντα ανοσιακής αρχής νοσήματα
- Μεταβολικά 'προβλήματα' λόγω της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης

Τα αντισώματα εξαρτώνται από την κατανάλωση γλουτένης

Η δίαιτα οδηγεί σε ταχεία και σημαντική μείωση των τιμών

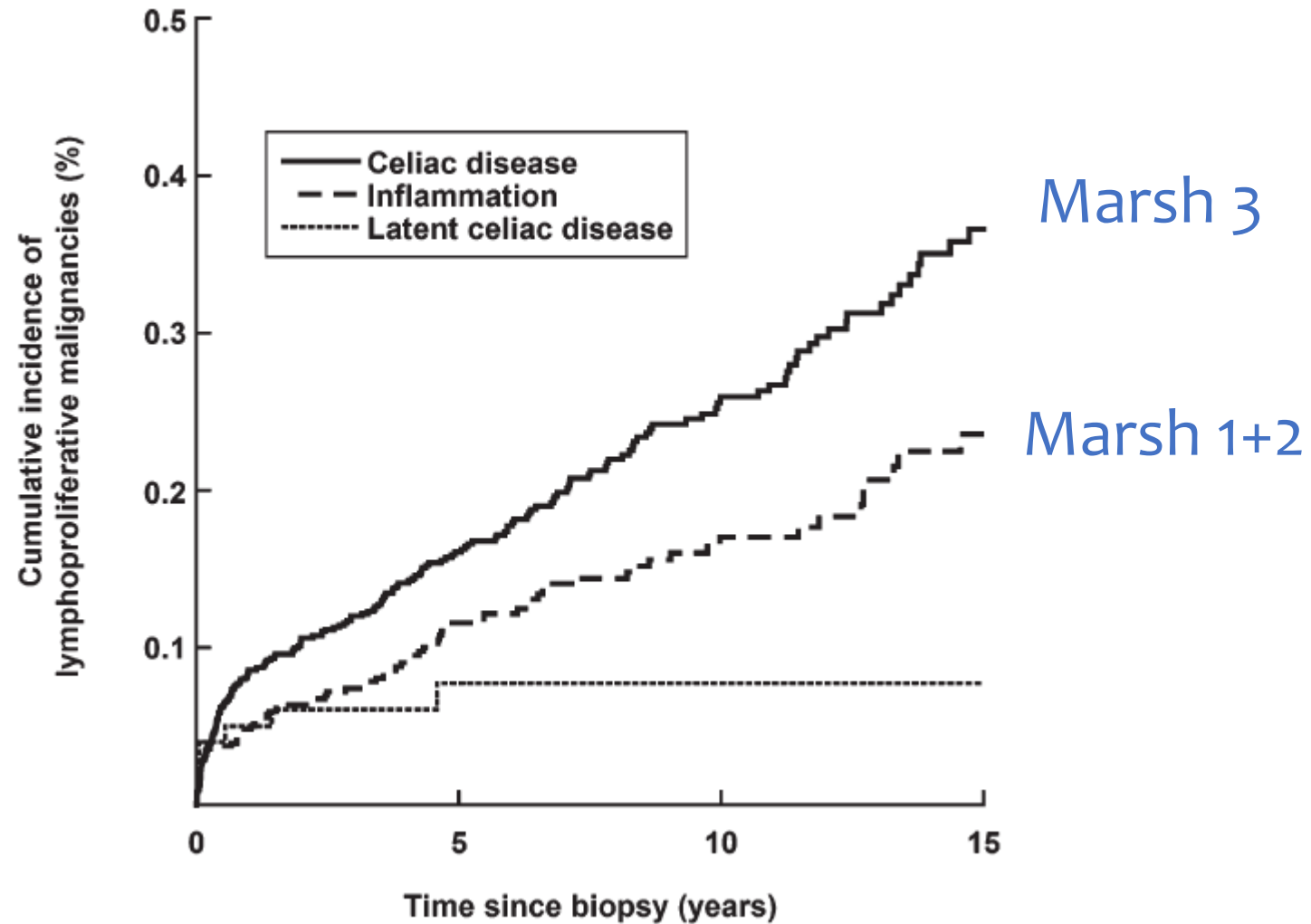
80% αρνητικός
ορολογικός
έλεγχος μετά
από 6-12 μήνες



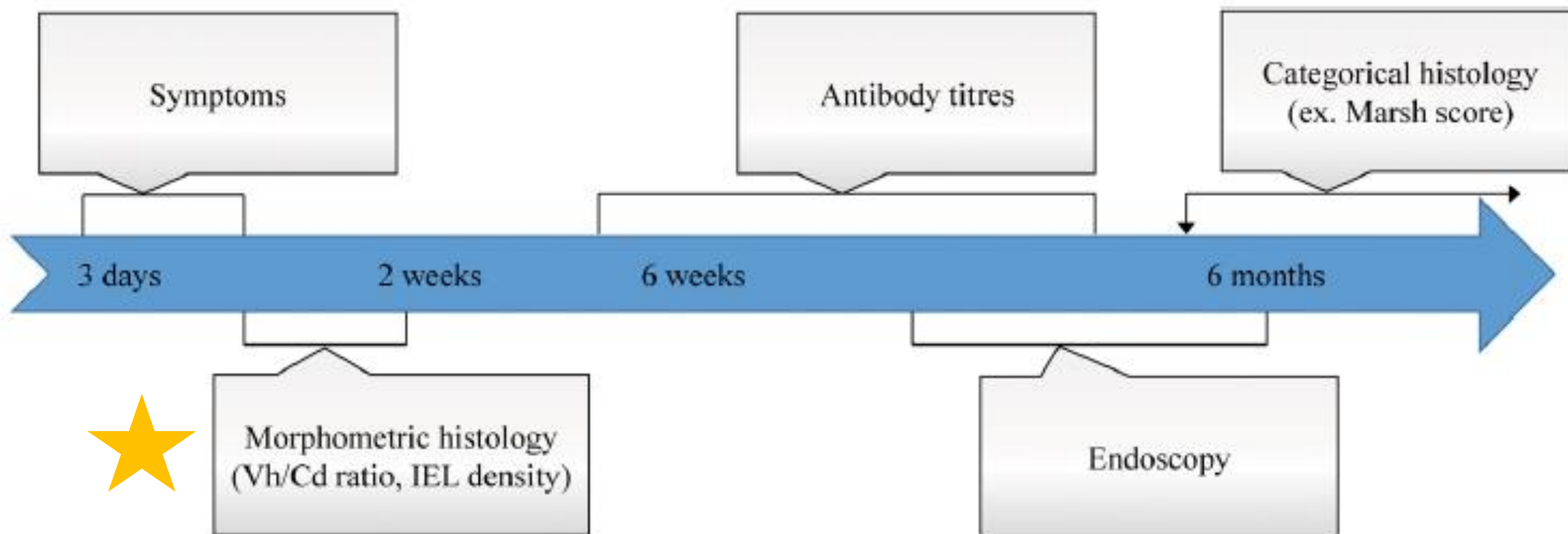
Έχει ρόλο η βιοψία στην παρακολούθηση των ασθενών;

- ❖ Απαραίτητη αν ο ασθενής έχει ανεπαρκή ανταπόκριση στην 'θεραπεία' ή αν υποτροπιάσει
- ❖ Έχει θέση στον ασυμπτωματικό ασθενή με αρνητικό ορολογικό έλεγχο;
 - Η ορομετατροπή δεν αντανακλά βλεννογονική επούλωση
 - Στους ενήλικες συχνά δεν επιτυγχάνεται επούλωση ($\approx 40\%$)

Έχει σημασία η βλεννογονική επούλωση;
Ο κίνδυνος λεμφουπερπλαστικού νοσήματος σχετίστηκε με την ιστολογία του λεπτού



Χρονολογική ‘επίδραση’ της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης



Τι συμβαίνει όταν η κοιλιοκάκη δεν ανταποκρίνεται στην δίαιτα; Επιμονή της 'παθολογίας' παρά την αποχή από την γλουτένη για 6-12 μήνες

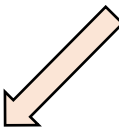
- 7-30% των ασθενών
- *Ελλιπής συμμόρφωση (το συνηθέστερο αίτιο 30-50%)*
- *Ανασκόπηση ιστολογικού και ορολογικού ελέγχου και επανάληψη*
- Άλλα αίτια διαρροιών ή ατροφίας (δυσανεξία, βακτηριακή υπερανάπτυξη, μικροσκοπική κολίτιδα, ΣΕΕ)
- Αποκλεισμός κακοήθειας (κάψουλα, MRI, CT, εντεροσκόπηση, PET)

Τι είναι η ανθεκτική κοιλιόκάκη (1-2%);

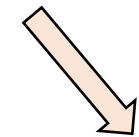
- ☐ Συμπτώματα κοιλιόκάκης
- ☐ Ιστολογική επιβεβαίωση (ατροφία)
- ☐ Αυστηρή συμμόρφωση στη δίαιτα για $\geq 6-12$ μήνες
- ☐ αποκλεισμός άλλων αιτίων δυσαπορρόφησης
- ☐ αποκλεισμός κακοήθειας

Διάκριση μεταξύ τύπου 1 και τύπου 2 ανθεκτικής κοιλιοκάκης

Παθολογικός φαινότυπος ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων

Όχι 

Τύπος 1

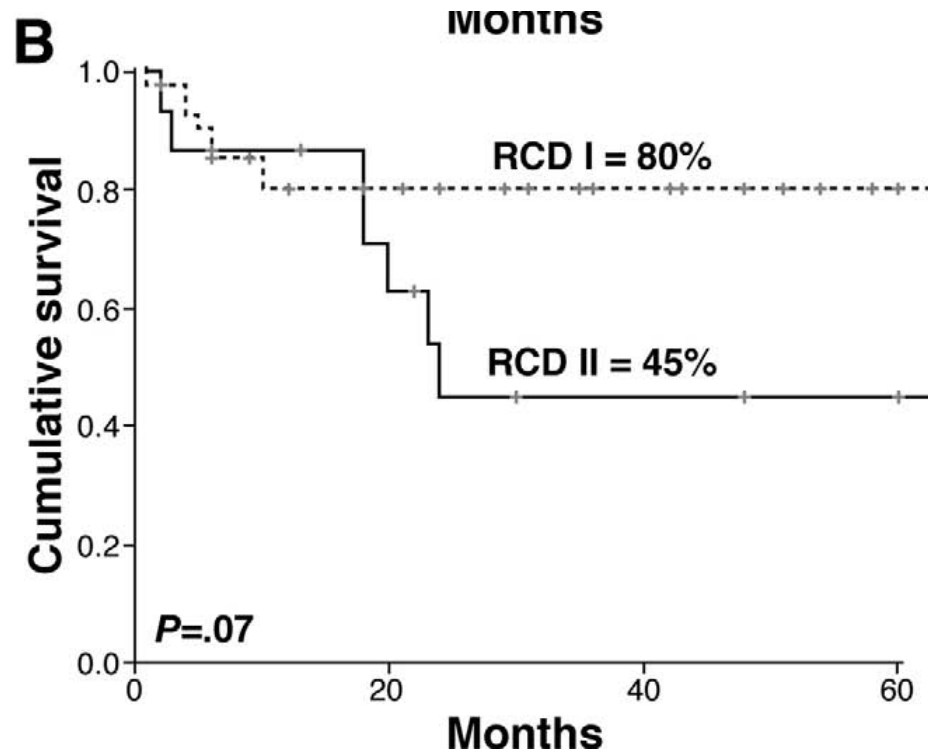
 Ναι

Τύπος 2

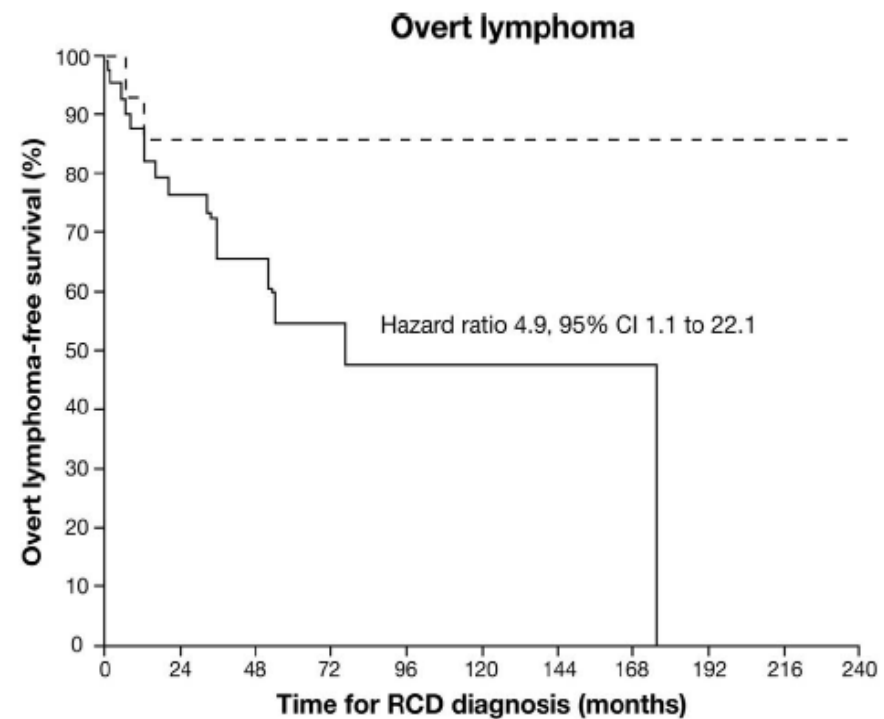
- **Απώλεια έκφρασης δεικτών επιφανείας** CD3, CD4 and CD8 με διατήρηση κυτταροπλασματικής έκφρασης CD3 (CD3e) σε >50% των ενδοεπιθηλιακών (ανοσοιστοχημεία) ή σε >20-25% (κυτταρομετρία ροής) (CD103+, CD45+, CD7+, CD3-, CD8-)
- Ανίχνευση μονοκλωνικότητας στις αλυσίδες γ ή δ του υποδοχέα του T-λεμφοκυττάρου (PCR)

Ποια είναι η κλινική σημασία της διάκρισης μεταξύ τύπου 1 και 2 ανθεκτικής κοιλιοκάκης

Επιβίωση



Ανάπτυξη λεμφώματος



Αν δεν είναι κοιλιοκάκη τι άλλο θα μπορούσε να είναι που πιθανώς σχετίζεται με την γλουτένη και ανταποκρίνεται στην αποφυγή της;

Αλληλοεπικάλυψη:

Κοιλιοκάκη - Αλλεργία ή Υπερευαισθησία στη γλουτένη- ΣΕΕ

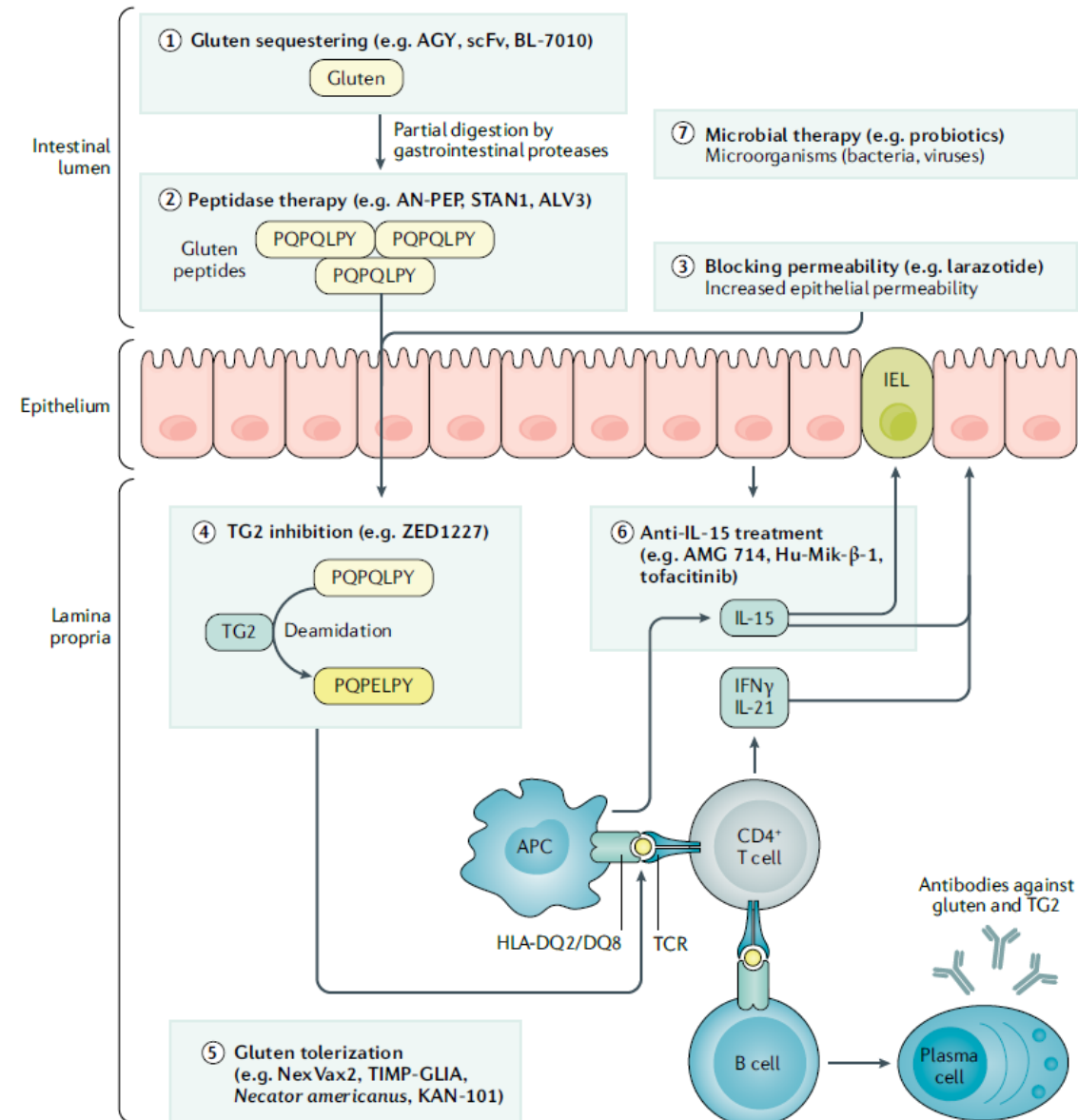
Κλινική οντότητα	Ιστολογική	Ορολογικός έλεγχος	IgE Τεστ αλλεργίας
Κοιλιοκάκη	pos	pos	neg
Αλλεργία	neg	neg	pos
Υπερευαισθησία στη γλουτένη	neg	neg	neg
Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	neg	neg	neg

Υπάρχει προοπτική για φαρμακευτική θεραπεία στην κοιλιοκάκη;

1

2

3



Back up

Σε ασθενείς με ΣΕΕ και διάρροια, συνιστάται ο έλεγχος και ο αποκλεισμός της κοιλιοκάκης



British Society of Gastroenterology

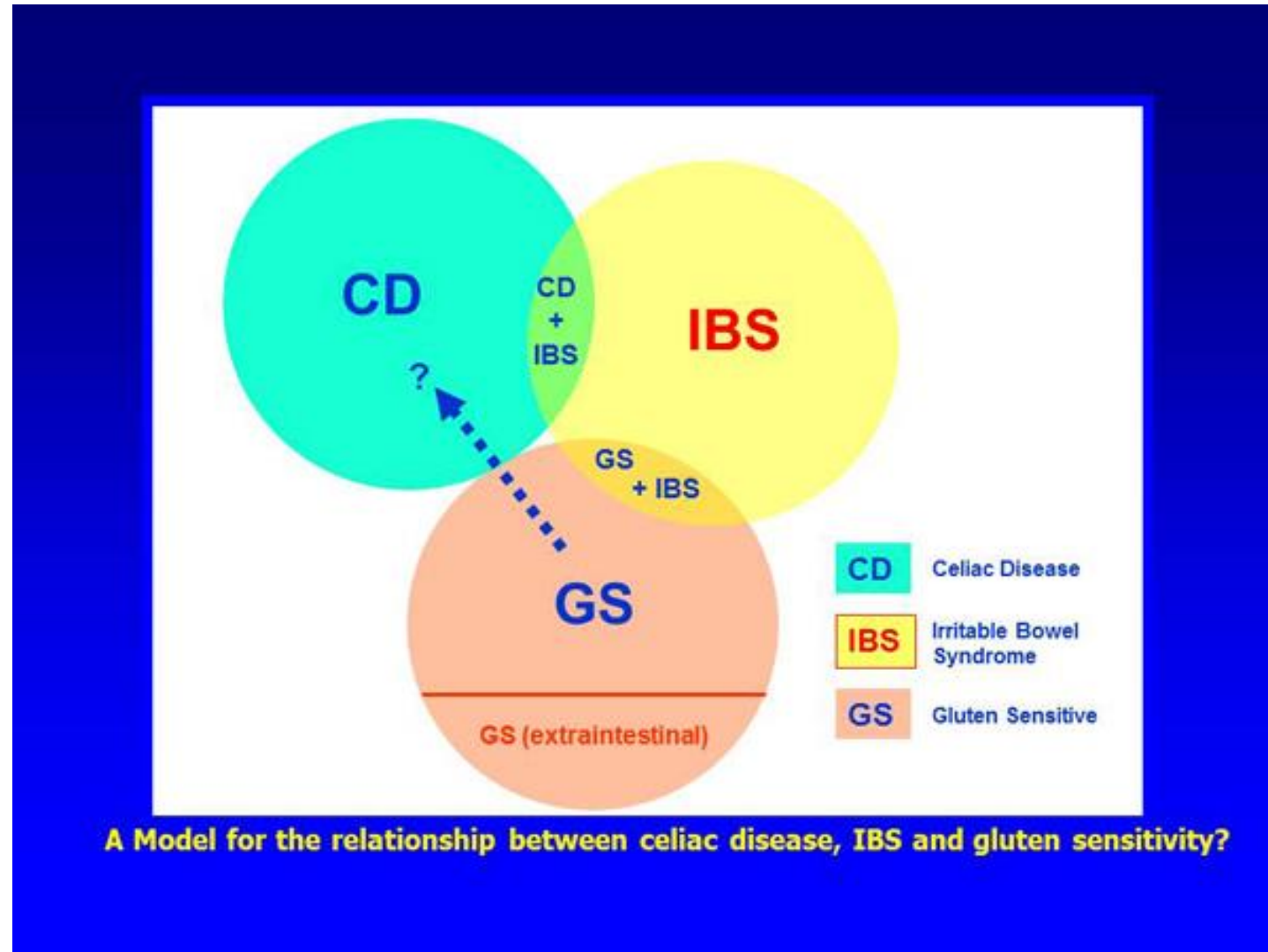
- CD should be excluded in all patients referred with IBS.



American College of Gastroenterology

- Exclusion of CD in patients with diarrhea predominant IBS and IBS with a mixed bowel pattern.

Αλληλοεπικάλυψη: ΣΕΕ – Κοιλιοκάκη – Ευαισθησία στη γλουτένη



Κλινική σημασία της διάκρισης μεταξύ τύπου 1 και 2 ανθεκτικής κοιλιοκάκης

Clinical criteria	RCD type 1	RCD type 2
Abnormal immunophenotype of IELs with loss of normal surface markers CD3, CD8, and T cell receptor: either >50% by immunohistochemistry or >20–25% by flow cytometry	No	Yes
T cell receptor chains (γ or δ) clonal rearrangement by molecular methods	No	Yes
Clinical or histological response to steroids or other immunosuppressive drugs or biologics	Yes	Variable
Lymphomagenesis potential (especially EATL development)	Rare	Frequent

Έχει ή δεν έχει ο ασθενής κοιλιοκάκη;

- Θετικά TTG ή EMA (ιστορικό ασθενούς)
- HLA-DQ2 ή DQ8
- Οικογενειακό ιστορικό
- Ιστολογικά επιβεβαιωμένη dermatitis herpetiformis
- Συμπτωματική ή ιστολογική ανταπόκριση στον αποκλεισμό της γλουτένης

Patient Reported Outcomes (CDSD, CeD PRO, FDA approved)



Ιστολογία

Hindryckx P, *et al. Gut* 2018,

Τι περιλαμβάνει η παρακολούθηση των ασθενών;
Πόσο συχνά; Από ποιον;

Ετησίως

- Κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση
- Έλεγχος για επιπλοκές
- Αξιολόγηση της προσήλωσης στην δίαιτα (διαιτολόγος, ορολογικός έλεγχος)

Φαινότυποι κοιλιοκάκης

Εντεροπάθεια από γλουτένη			
Συμπτωματική		Ασυμπτωματική	
Κλασσική	Άτυπη	Σιωπηλή	Δυνητική
συμπτώματα πεπτικού	εξωεντερικά σύνδρομα	ασυμπτωματική	ασυμπτωματική
Τυπική ιστολογική βλάβη	Τυπική ιστολογική βλάβη	Τυπική ιστολογική βλάβη	Φυσιολογική ιστολογία
Anti-EMA Anti-tTG2	Anti-EMA Anti-tTG2	Anti-EMA Anti-tTG2	Anti-EMA Anti-tTG2
DQ2/DQ8	DQ2/DQ8	DQ2/DQ8	DQ2/DQ8

Πότε πρέπει να ελέγχουμε για κοιλιοκάκη έναν ασθενή με ΣΕΕ;

- **Alarm symptoms**
- **Διαβήτης τύπου Ι**
- **Αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος**
- **Πρόωρη οστεοπόρωση**
- **Στείρωση**
- **Οικογενειακό ιστορικό κοιλιοκάκης**

4^η ερώτηση: Πότε πρέπει να ανησυχήσουμε;

1. Όταν δεν υπάρχει μείωση του τίτλου των αντισωμάτων
2. Όταν επιμένει η ατροφία
3. Όταν εκδηλωθούν επιπλοκές παρά την τήρηση της δίαιτας
4. Όταν ο ασθενής δεν έρχεται στις προγραμματισμένες επισκέψεις
5. Όταν επιμένουν τα συμπτώματα παρά την τήρηση της δίαιτας

Μήπως υπόκειται ανεπάρκεια IgA;

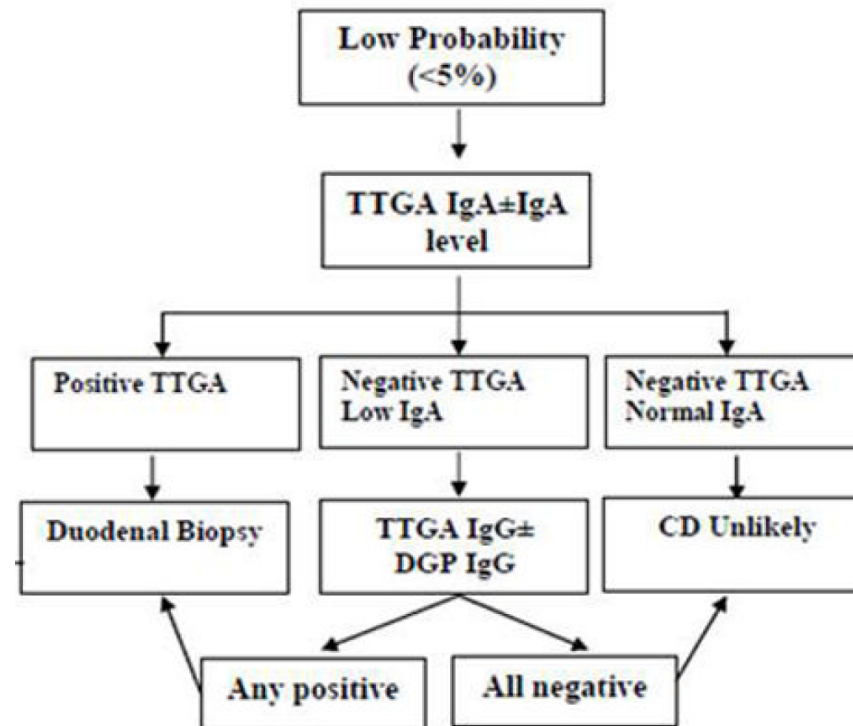
- 1/400-1/800 στον γενικό πληθυσμό
- 2-3% σε ασθενείς με κοιλιοκάκη
- 1% σε ασθενείς που διερευνώνται για κοιλιοκάκη

TTG-IgG
DGP-IgG

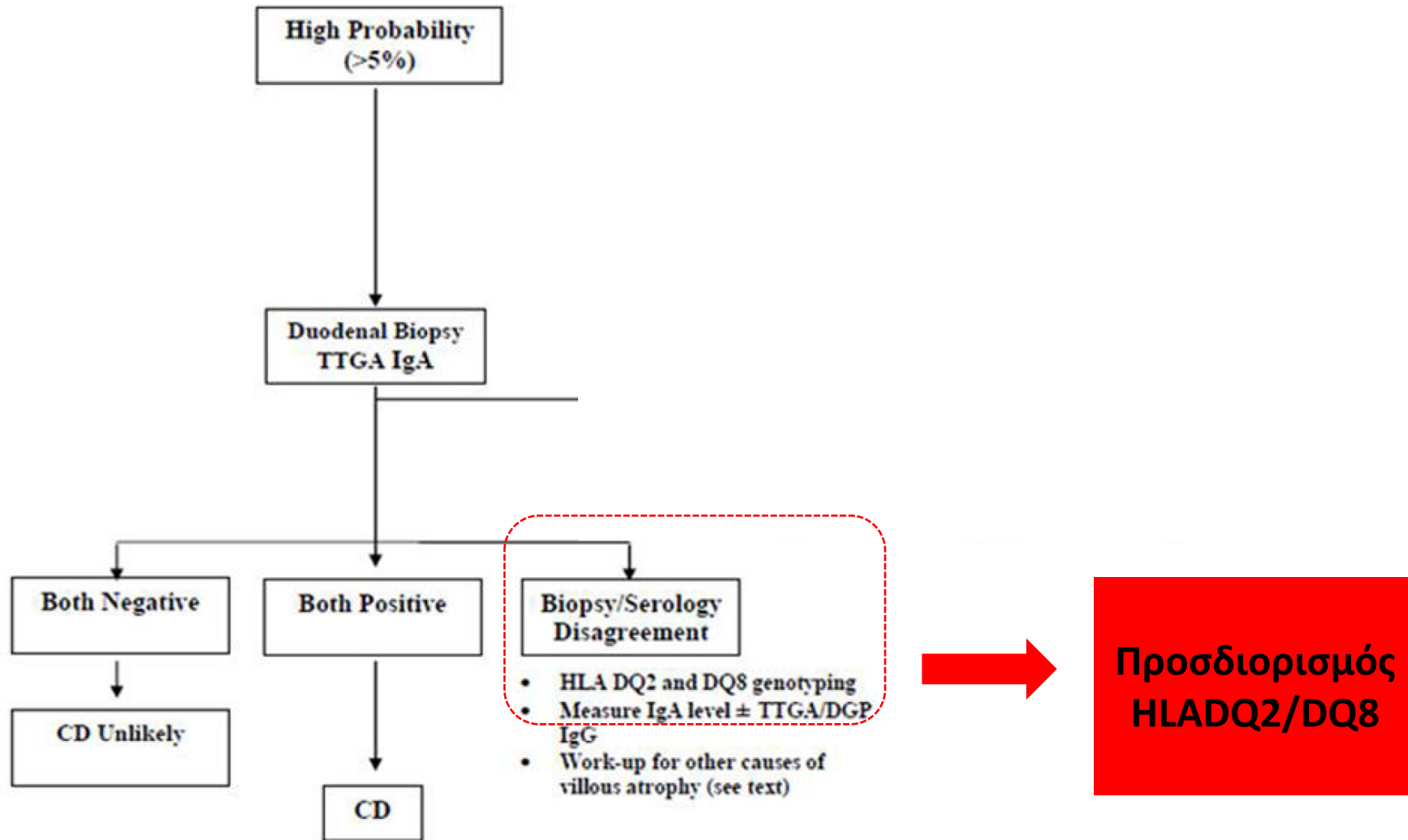
Μπορεί η ατροφία να οφείλεται σε άλλα αίτια;

Giardiasis
Collagenous sprue
Common-variable immunodeficiency
Autoimmune enteropathy
Radiation enteritis
Whipple's disease
Tuberculosis
Tropical sprue
Eosinophilic gastroenteritis
Human immunodeficiency virus enteropathy
Intestinal lymphoma
Zollinger–Ellison syndrome
Crohn's disease
Intolerance of foods other than gluten (e.g., milk, soy, chicken, tuna)

Διαγνωστικός αλγόριθμος επί υποψίας κοιλιοκάκης



Διαγνωστικός αλγόριθμος επί υποψίας κοιλιοκάκης



Θεραπευτικές επιλογές στην ανθεκτική κοιλιοκάκη

Διατροφική υποστήριξη

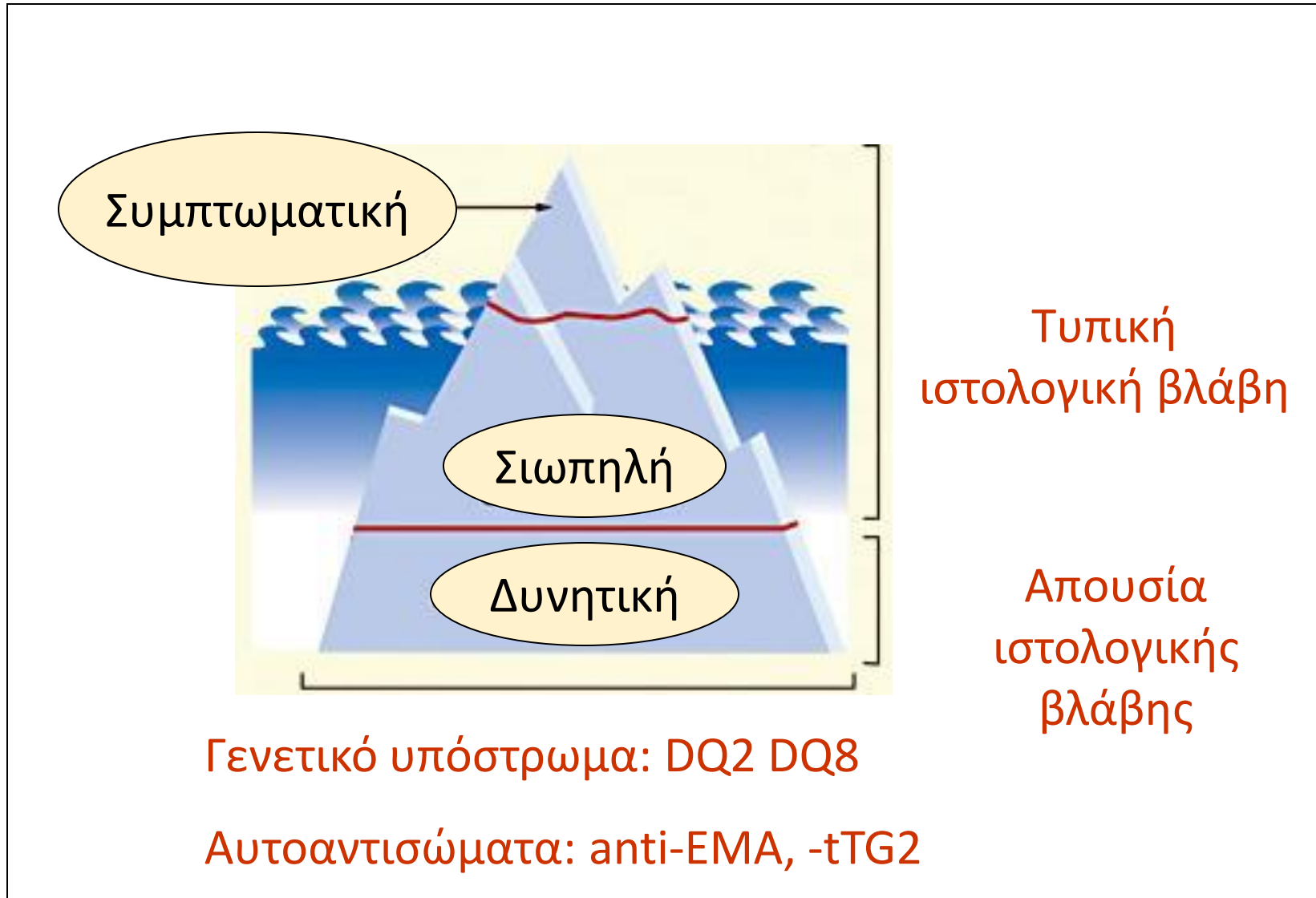
- Η δίαιτα χωρίς γλουτένη πρέπει να συνεχίζεται
- Παρεντερική διατροφή απαιτείται σε ποσοστά μεταξύ 28-60% στην οξεία φάση
- Διόρθωση συγκεκριμένων ανεπαρειών όπως χαλκού και ψευδαργύρου
- Διόρθωση μεταβολισμού οστών
- Στοιχειακή δίαιτα (τύπου 1 ανθεκτική κοιλιοκάκη)

Θεραπευτικές επιλογές στην ανθεκτική κοιλιοκάκη

- Θεραπείες για τις οποίες υπάρχουν σειρές ασθενών
 - Κορτικοστεροειδή
 - πρεδνιζόνη
 - βουδεσονίδη
 - Αζαθειοπρίνη
 - Κυκλοσπορίνη
 - cladribine
 - Αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού
 - Interleukin 10
- Θεραπείες που έχουν δοκιμαστεί περιστασιακά
 - Infliximab
 - Alemtuzumab
- Θεραπείες με θεωρητική υποστήριξη
 - anti-IL-15

Classic	Classic celiac disease is the most commonly described form. It describes patients with the classic features of intestinal malabsorption who have fully developed gluten-induced villous atrophy and other classic histologic features. These patients present because of gastrointestinal symptoms.
Atypical	Atypical celiac disease appears to be the most common form. These patients generally have little to no gastrointestinal symptoms but come to medical attention because of other reasons such as iron deficiency, osteoporosis, short stature, or infertility. These patients generally have fully developed gluten-induced villous atrophy. Because these patients are “asymptomatic” from the gastrointestinal perspective, a large number go undiagnosed.
Silent	Silent celiac disease refers to asymptomatic patients who are discovered to have gluten-induced villous atrophy. They are discovered after serologic screening or perhaps during endoscopy and biopsy for another reason. These patients are clinically silent in that they do not manifest any clear gastrointestinal symptoms or associated atypical features of celiac disease such as iron deficiency or osteoporosis.
Latent	Latent celiac disease represents patients with a previous diagnosis of celiac disease that responded to a GFD and who retain a normal mucosal histology or manifest only an increase in intraepithelial lymphocytes. Latent celiac disease can also represent patients with currently normal intestinal mucosa on a gluten-containing diet who will subsequently develop celiac disease.

Θεωρία του παγόβουνου στην κοιλιοκάκη



Ασθενείς με dermatitis herpetiformis (διαγνωσθείσα με βιοψία) αρκεί να έχουν θετικό ορολογικό έλεγχο για την διάγνωση





Causes of poorly responsive celiac disease

Incorrect diagnosis

Gluten ingestion (intentional or unintentional)

Microscopical colitis

Lactose intolerance

Pancreatic insufficiency

Bacterial overgrowth

Intolerance of foods other than gluten (e.g., fructose, milk, soy)

Inflammatory bowel disease

Irritable bowel syndrome

Anal incontinence

Collagenous sprue

Autoimmune enteropathy

Refractory celiac disease (with or without clonal T cells)

Enteropathy-associated T-cell lymphoma

Reasons for poor adherence to a gluten-free diet

High cost

Poor availability of gluten-free products (in developing countries)

Poor palatability

Absence of symptoms when dietary restrictions not observed

Inadequate information on gluten content of food or drugs

Inadequate dietary counseling

Inadequate initial information supplied by diagnosing physician

Inadequate medical or nutritional follow-up

Lack of participation in a support group

Inaccurate information from physicians, dietitians, support groups, or Internet

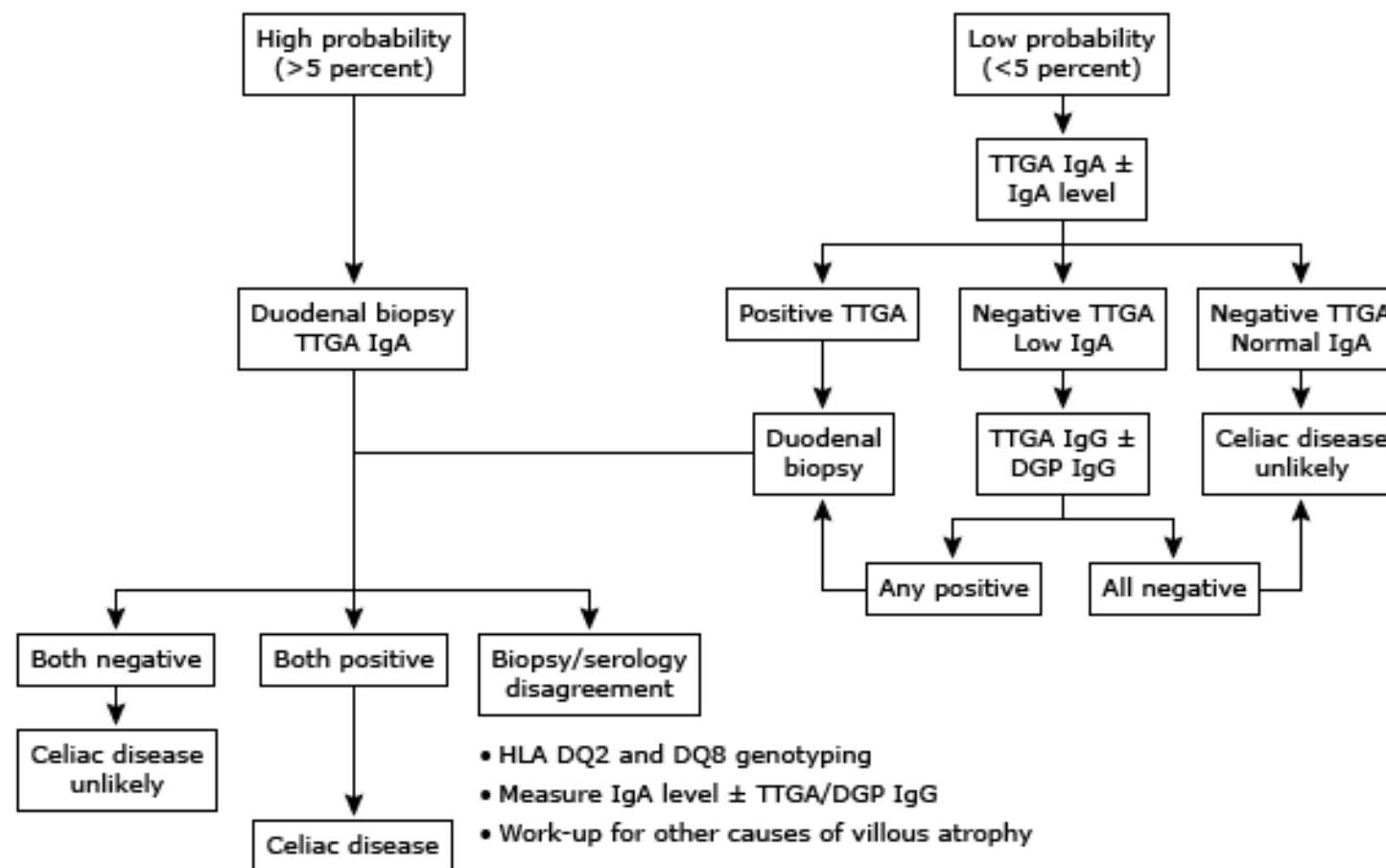
Dining out of the home

Social, cultural, or peer pressures

Transition to adolescence

Inadequate medical follow-up after childhood

Celiac disease diagnostic testing algorithm



DGP: deamidated gliadin peptide; HLA: human leukocyte antigen; Ig: immunoglobulin; TTGA: tissue transglutaminase antibody.

Reprinted by permission from: Macmillan Publishers Ltd: American Journal of Gastroenterology. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; 108:656. Copyright © 2013. www.nature.com/ajg.

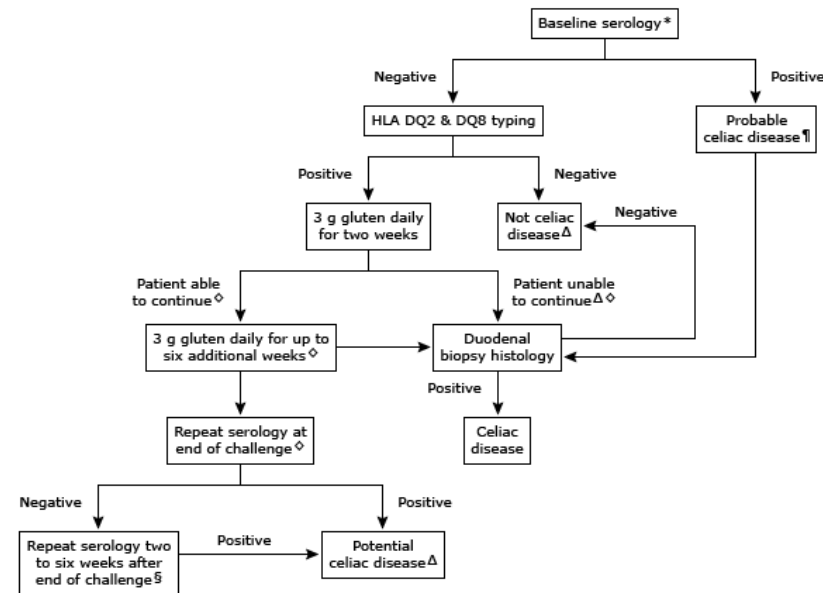
UpToDate®

Table 1. Histologic Grading in Celiac Disease

Marsh 0	Normal mucosal and villous architecture
Marsh I	Infiltrative Normal mucosal and villous architecture Increased numbers of intraepithelial lymphocytes
Marsh II	Hyperplastic Similar to above, but with enlarged crypts and with increased crypt cell division
Marsh III	a. Partial villous atrophy Shortened blunt villi Mild lymphocyte infiltration Enlarged hyperplastic crypts b. Subtotal villous atrophy Clearly atrophic villi, but still recognizable Enlarged crypts whose immature epithelial cells are generated at an increased rate Influx of inflammatory cells c. Total villous atrophy Complete loss of villi Severe crypt hyperplastic, and infiltrative inflammatory lesion
Marsh IV	Hypoplastic Total villous atrophy Normal crypt depth, but hypoplasia Normal intraepithelial lymphocyte count Many feel this does not exist and represents severe malnutrition

Ελέγχουμε εντελώς ασυμπτωματικό πληθυσμό για
κοιλιοκάκη ακόμα κι όταν η συχνότητα είναι υψηλή;
Όχι, πρέπει να υπάρχει η υποψία

Approach to gluten challenge



An approach to gluten challenge for the diagnosis or exclusion of celiac disease in patients maintained on a gluten-free diet without prior definitive diagnostic testing.

HLA: human leukocyte antigen.

* Tissue transglutaminase, endomysium, and/or deamidated gliadin peptide antibody serology.

¶ Normal or nondiagnostic histology in a patient with positive serology while maintaining a gluten-free diet requires gluten challenge and repeat biopsy for definitive diagnosis or exclusion of celiac disease.

Δ Those with positive celiac serology but a normal biopsy have potential celiac disease and should be evaluated and monitored further depending upon their clinical circumstances.

◇ In one study of subjects receiving a gluten challenge for 14 days, Marsh III histology was seen in 68 percent, positive celiac serology in 75 percent, and either Marsh III histology or positive serology in 90 percent. Thus, a two-week gluten challenge may yield false-negative results in 10 percent of patients. The added diagnostic sensitivity of extending the challenge to eight weeks is unknown.

§ Celiac serology antibody concentrations may continue to rise after a gluten challenge ends. In one study, positive tissue transglutaminase serology was seen in 25 percent of subjects and positive deamidated gliadin peptide serology in 30 percent at the end of a 14-day gluten challenge; 50 percent had at least one positive serology on day 14. Positivity rates rose to 55 percent and 45 percent, respectively, 14 days later, despite the fact that subjects had resumed a gluten-free diet; 75 percent had at least one positive serology on day 28, 14 days after the gluten challenge ended.

Reprinted by permission from: Macmillan Publishers Ltd: American Journal of Gastroenterology.

Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656. Copyright © 2013. www.nature.com/ajg.

UpToDate®

Summary of histologic classifications frequently used for celiac disease

Marsh modified (Oberhuber)	Histologic Criterion			Corazza
	Increased intraepithelial lymphocytes*	Crypt hyperplasia	Villous atrophy	
Type 0	No	No	No	None
Type 1	Yes	No	No	Grade A
Type 2	Yes	Yes	No	
Type 3a	Yes	Yes	Yes (partial)	Grade B1
Type 3b	Yes	Yes	Yes (subtotal)	
Type 3c	Yes	Yes	Yes (total)	Grade B2

* >40 intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes for Marsh modified (Oberhuber); >25 intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes for Corazza

Κοιλιοκάκη vs υπερευαισθησία στη γλουτένη;

Κλινική οντότητα	Ιστολογική	Ορολογικός έλεγχος	IgE Τεστ αλλεργίας
Κοιλιοκάκη	pos	pos	neg
Αλλεργία	neg	neg	pos
Υπερευαισθησία στη γλουτένη	+/-	neg	neg

Περιπτώσεις με αρνητικό ορολογικό έλεγχο ενώ η κλινική εικόνα είναι συμβατή

- Έλλειψη IgA (IgG deaminated gliadin peptide antibodies, IgG ιστική τρανσγλουταμινάση ή IgG ενδομυσίου)
- Ασθενής σε δίαιτα περιορισμού γλουτένης
- Ψευδώς αρνητικά IgA-tTG (ιστική τρανσγλουταμινάση) ιδίως αν η ιστολογική δείχνει ήπιες βλάβες (IgG ή IgA deaminated gliadin peptide antibodies)
- Ο ασθενής δεν έχει κοιλιοκάκη αλλά άλλη αιτία για τα συμπτώματά του ή για την ατροφία των λαχνών στην βιοψία

Μπορεί τα IgA-tTG να είναι ψευδώς θετικά;(σπάνιο)

- Επανάληψη βιοψιών και μετά από δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα γλουτένης
- Δυνητική κοιλιοκάκη (όλα αρνητικά εκτός από ορολογικό έλεγχο)

Μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικά σε 5-16% των ασθενών με κοιλιοκάκη που ελέγχθηκαν ενώ έπαιρναν γλουτένη