

Previsione di malattia infiammatoria intestinale in bambini con diarrea e dolore addominale persistenti: confronto tra dosaggio fecale di calgranulina C e calprotectina

Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D et al.

Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests

Arch Dis Child 2018;103:565–571

Il dosaggio della calprotectina fecale è utilizzato in età pediatrica come test non invasivo nel sospetto di malattia infiammatoria cronica intestinale. Sotto il valore soglia di 50 µg/g consente di escludere con sufficiente sicurezza la malattia, tuttavia valori superiori sono poco specifici, esponendo i bambini a inutili procedure invasive. Questo studio multicentrico di tipo trasversale a disegno parallelo su bambini e adolescenti con diarrea persistente da almeno 4 settimane e dolore addominale cronico o ricorrente si è posto l'obiettivo di valutare quale test, tra calgranulina-C (S100A12A) e calprotectina, fosse maggiormente predittivo di Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale. Utilizzando i valori soglia predefiniti (calgranulina-C: 0.75 µg/g, calprotectina: 50 µg/g) calgranulina-C aveva una miglior specificità rispetto a calprotectina (97% vs 71%), mentre quando sono stati usati i valori soglia basati sulle curve ROC, costruite considerando tutti i possibili valori del test, (calgranulina-C: 0.75 µg/g, calprotectina: 400 µg/g), entrambi i test hanno mostrato una buona specificità (97% vs 98%). Gli autori sottolineano l'importanza di utilizzare per calprotectina una strategia a doppia soglia, con il valore < 50 µg/g per escludere una malattia infiammatoria cronica intestinale e >400 µg/g per procedere a endoscopia. I risultati si riferiscono a centri di II e III livello e non sono trasferibili nell'ambito delle cure primarie.

Prediction of inflammatory bowel disease in children with diarrhea and persistent abdominal pain: comparison between fecal dosage of Calgranulin C and Calprotectin

The dosage of fecal calprotectin is used in children as a non-invasive test in the suspicion of chronic inflammatory bowel disease. The threshold value of 50 µg / g allows the disease to be excluded with sufficient safety, however higher values are not very specific, exposing children to unnecessary invasive procedures. The objective of this multicenter study of a transversal type with parallel design on children and adolescents with persistent diarrhea for at least 4 weeks and chronic or recurrent abdominal pain was to evaluate which test, between calgranulin-C (S100A12A) and calprotectin, would be more predictive of Chronic Intestinal Inflammatory Disease. Using the predefined threshold values (calgranulin-C: 0.75 µg / g, calprotectin: 50 µg / g) calgranulin-C had better specificity than calprotectin (97% vs 71%). Whereas when threshold values based on ROC curves were used, constructed by considering all possible test values (calgranulin-C: 0.75 µg / g, calprotectin: 400 µg / g), both tests showed good specificity (97% vs 98%). The authors

underline the importance of using a double-threshold strategy for calprotectin, with a value <50 µg / g to exclude a chronic intestinal inflammatory disease and > 400 µg / g for endoscopy. The results refer to II and III level clinical centers and not to be transferable in primary care

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio multicentrico di tipo trasversale ritardato a disegno parallelo su bambini e adolescenti con diarrea persistente da almeno 4 settimane e dolore addominale cronico o ricorrente per valutare quale test, tra calgranulina-C (S100A12A) e calprotectina, sia maggiormente predittivo di Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (IBD).

Popolazione

Bambini di 6-17 anni senza diagnosi precedente visitati in 16 ospedali pediatrici di II e III livello in Olanda ed in Belgio per dolore addominale e diarrea in presenza di un criterio maggiore o due minori di malattia infiammatoria cronica intestinale. Criteri maggiori: diarrea persistente da almeno 4 settimane, dolore addominale ricorrente con diarrea, almeno 2 episodi negli ultimi 6 mesi, sanguinamento rettale, patologia perianale (fistola, fistola profonda, ascesso). Criteri minori: perdita di peso non volontaria, familiare di primo grado con patologia infiammatoria intestinale, anemia (Hb<2DS per età e sesso), aumentati indici di infiammazione (VES > 20 mm/h o PCR > 10 mg/l), sintomi extraintestinali (eritema nodoso, artrite, uveite, tromboembolismo, ulcere aftose). Alla 1° visita sono stati eseguiti accertamenti ematochimici (Emocromo, Ves e PCR) ed analizzati i campioni di feci (dosaggio di calgranulina-C, di calprotectina fecale, coprocoltura per E.Coli-Salmonella-Shighella-Campylobacter e Giardia). I 339 pazienti studiati sono stati stratificati in base al rischio (basso o alto rischio) di IBD valutando la presenza di sintomi, esami di laboratorio e calprotectina fecale.

Test diagnostico in studio

Test fecali di calgranulina-C e calprotectina con valori soglia rispettivamente di 0.75microgr/gr e di 50 microgr/gr. di cui si

voleva valutare la specificità. Obiettivo secondario dello studio era misurare l'accuratezza del test fecale secondo valori soglia ottimali calcolati in base ai risultati dell'analisi ROC.

Gold standard (test di riferimento per conferma della diagnosi)

I selezionati con sintomi maggiori e ad alto rischio (142) sono stati inviati direttamente all'indagine endoscopica addominale completa in anestesia + biopsia e analisi istopatologica (reference test preferenziale), mentre il gruppo con sintomi minori (197) e a basso rischio di IBD è stato monitorato per 6 mesi come IBD latente (reference test alternativo).

Tempo

Reclutamento da Settembre 2014 a Settembre 2016. Follow-up 6 mesi.

Risultati principali

Tutti i 337 pazienti (sia ad alto che a basso rischio - 2 persi al follow-up) sono stati inclusi nell'analisi finale. I pazienti ad alto rischio si caratterizzavano per un'età maggiore, un maggior numero di red flags e per valori di calprotectina più elevati rispetto al gruppo a basso rischio di IBD. 161 pazienti (48%) sono stati sottoposti ad endoscopia (142 del gruppo ad alto rischio e 19 del gruppo a basso rischio inviati all'endoscopia nel corso del follow-up per peggioramento del quadro clinico nonostante le cure): di questi, 93 hanno confermato la diagnosi di IBD (90 del gruppo ad alto rischio e 3 del gruppo a basso rischio). In base ai valori soglia predefiniti di calgranulina-C 0.75microgr/gr e calprotectina 50 mcgr/g, la calgranulina-C rispetto alla calprotectina ha dimostrato una miglior specificità nella diagnosi di IBD del 97.3% (IC 95% 94.1%, 99.4%) vs 71.3% (IC 95% 63.3%, 79%) e un valore predittivo positivo migliore 92.7% (IC 95% 84.6%, 98.4%) vs 63.8% (IC 95% 63.8%, 81%). Attraverso un approfondimento di analisi statistica (ROC-based) il valore soglia di calprotectina ottimale è risultato 400 microgr/gr mentre quello della calgranulina-C è risultato uguale a quello predefinito di 0.75microgr/gr. Se consideriamo i valori soglia ottimali le differenze in specificità e valore predittivo positivo scompaiono. La concordanza diagnostica tra calprotectina (> 400microgr/gr) e valgranulina-C (0.75 microgr/gr) è risultata del 91% (306 copie su 337) Delle 31 coppie discordanti 13 hanno ricevuto una diagnosi di IBD (2 casi per la calprotectina e 11 casi per la calgranulina-C).

Conclusioni

La misurazione sia della calprotectina che della calgranulina-C si dimostra un test eccellente utile come metodo di triage per identificare tra i pazienti pediatrici affetti da diarrea e dolore addominale ricorrente quelli da sottoporre ad indagini invasive endoscopiche per la diagnosi di malattia intestinale infiammatoria cronica.

Altri studi sull'argomento

Nel 2007 è stato dimostrato per la prima volta che la concentrazione fecale di calgranulina-C è significativamente più alta nei

pazienti con IBD, poco elevata nelle infezioni batteriche e non alterata in quelle virali [1]. Uno studio condotto in Australia e pubblicato nel 2008 ha messo a confronto alcuni marker diagnostici di infiammazione intestinale cronica tra cui la calprotectina fecale, la calgranulina-C fecale ed ematica (S100A12) e gli indici di flogosi ematica (ESR, CRP, conta piastrinica e albumina) in 61 bambini con sintomi gastrointestinali. La sensibilità e la specificità della calgranulina-C fecale (cutoff 10mg/kg) per diagnosticare IBD è risultata > 97%, mentre la calprotectina fecale (cutoff 50mg/kg) aveva una specificità del 67% e una sensibilità del 100%. Gli autori segnalano l'eccezionale specificità della calgranulina fecale anche rispetto alla calprotectina tale da poterla ritenere un valido test di laboratorio per una diagnosi non invasiva di malattia intestinale cronica [2]. Un altro studio ha valutato calgranulina-C nella diagnosi di IBD confermando una sensibilità simile alla calprotectina, e una specificità superiore, con migliore capacità discriminativa nell'escludere la patologia, tale da prevedere in futuro un ruolo nella diagnosi e trattamento dei pazienti con IBD [3].

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio conferma l'utilità e l'affidabilità di due metodi di analisi per differenziare, attraverso il dosaggio di calprotectina e calgranulina C, tra i soggetti affetti da dolore addominale ricorrente e/o diarrea persistente quelli da inviare al gastroenterologo per indagine endoscopica e quelli da monitorare.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lavoro metodologicamente ben eseguito. E' stato utilizzato un algoritmo automatico per la stratificazione del rischio con indicazione al pediatra sull'indicazione all'endoscopia, con possibilità di deviare per documentate ragioni cliniche. La mancanza di cecità per il valore di calprotectina ha indotto i pediatri coinvolti nella presa in carico dei casi a deviare nel 25% dei casi rispetto alla stratificazione automatica del rischio (i tecnici di laboratorio non conoscevano i casi clinici mentre i pediatri, gli endoscopisti e gli immunopatologi non conoscevano i valori di calgranulina-C e i risultati della PCR per i virus). L'inclusione anche di pazienti non necessariamente eligibili per il test definitivo evita un eventuale rischio di verification bias e spectrum bias. Poiché sono state utilizzate come referenza standard sia l'endoscopia che il follow-up clinico, quest'ultimo meno accurato, gli autori hanno corretto il verification bias differenziale con un metodo di correzione baesyana che ha tenuto conto anche dei bias legati all'imperfezione del follow-up clinico, specificando gli standard di entrambi i riferimenti. Hanno assunto per l'endoscopia una sensibilità 95%-100% e specificità 95%-100% per la diagnosi di IBD, e per il follow-up clinico una sensibilità 80%-100% e specificità 60%-80%. La specificità dei test è risultata significativamente migliore in questo studio rispetto ai dati precedentemente pubblicati.

Esiti: l'esito è rilevante in particolare per la valutazione dei soggetti a basso rischio. La specificità dei test è risultata significativamente migliore in questo studio rispetto ai dati precedentemente pubblicati. Una opportuna definizione della soglia

Il nuovo test diagnostico (index) è stato valutato su uno spettro appropriato di pazienti (quelli su cui sarebbe stato utilizzato nella pratica clinica; ad esempio: selezione casuale di pazienti consecutivi (senza esclusioni ingiustificate) sospettati di avere la condizione indagata)?	SI	NO	NA
Se NO alla precedente: Il test diagnostico è stato valutato in un gruppo di pazienti con malattia/condizione confermata o severa e confrontato con soggetti senza malattia/condizione in studio (approccio caso-controllo)?	SI	NO	NA
Il gold standard era validato e appropriato (adatto a classificare correttamente la condizione indagata e costruito in modo indipendente dal test index)?	SI	NO	NA
Il confronto con il gold standard era realizzato in maniera indipendente (in cieco → chi applica/valuta il gold standard non è a conoscenza del risultato del test index e viceversa)?	SI	NO	NA
Il gold standard è stato applicato a tutti i pazienti, indipendentemente dal risultato del test diagnostico in studio (il risultato del test diagnostico in studio può avere influenzato la decisione di applicare il gold standard)?	SI	NO	NA

ottimale ROC-based (calprotectina 400 mcgr/gr e calgranulina-C 0.75mcgr/gr) rende entrambi i test egualmente performanti sia in strutture ospedaliere di 2° che di 3° livello.

Conflitto di interesse: due autori collaborano con BÜHLMANN Laboratories AG, un'azienda che commercializza test di analisi tra cui è presente la calprotectina.

Trasferibilità

Popolazione studiata: popolazione afferente a strutture sanitarie di secondo o terzo livello.

Tipo di intervento: intervento ben utilizzabile non ancora disponibile nella nostra realtà. L'esame di riferimento per la nostra realtà rimane il dosaggio della calprotectina (data la scarsa disponibilità dei laboratori al dosaggio della calgranulina-C) che va interpretato considerando un valore soglia di 400 mcgr/gr per ottenere un valore predittivo positivo e una specificità affidabili per il triage di IBD. Segnaliamo inoltre che il dosaggio della calprotectina fecale se eseguito in un setting di cure primarie presenta una bassa sensibilità, e quindi un basso valore predittivo, che preclude il suo utilizzo da parte del medico delle cure primarie [4-5].

1. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:1706-13

2. Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(3):359-66

3. Whitehead SJ, Ford C, Gama RM et al. Effect of faecal calprotectin assay variability on the management of inflammatory bowel disease and potential role of faecal S100A12. *J Clin Pathol*. 2017;70:1049-56

4. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Primary Care: A Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med*. 2016;14(5):437-45

5. Freeman K, Willis BH, Fraser H, et al. Faecal calprotectin to detect inflammatory bowel disease: a systematic review and exploratory meta-analysis of test accuracy. *BMJ Open*. 2019;9(3):e027428

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Chiara Bertoldi, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Franco Raimo, Mara Tommasi, Silvia Zanini.