

LA CELIACHIA, SEMPRE SOTTODIAGNOSTICATA

LUIGI NAPOLI
Medico di Medicina Generale, SIMG

Poche sono le malattie che negli ultimi quindici anni hanno visto mutare profondamente le conoscenze nei loro confronti, come è successo con la celiaca e soprattutto negli aspetti che sono considerati i più "statici", quali quelli epidemiologici, clinici, nosografici: la letteratura internazionale, in verità con pochi contributi della Medicina Generale, riconosce ormai alla malattia celiaca una prevalenza di 1:100; 1:150 e una sintomatologia che nella maggior parte dei casi è extraintestinale e che solo raramente è caratterizzata da un grave malassorbimento. Mentre gli aspetti epidemiologici, clinici, patogenetici, della malattia celiaca hanno visto negli ultimi anni profonde evoluzioni, gli aspetti terapeutici sono ancora legati alla dieta priva di glutine; ed è in questo momento che il ruolo del Medico di Medicina Generale diventa fondamentale e insostituibile. Fare cambiare abitudini alimentari ad una persona adulta, che magari non ha una sintomatologia eclatante, è difficile perché pone problematiche psicologiche e organizzative e il Medico di Medicina Generale, Medico della persona, ha un ruolo determinante nel motivare il paziente e nel sostenerlo nel cambiamento.

L'evoluzione delle conoscenze sulla celiachia è stata dovuta in gran parte dall'introduzione nella pratica clinica di test sempre più sensibili che hanno modificato il percorso diagnostico ed hanno chiarito numerosi aspetti epidemiologici.

Esiste però un problema di "sottodiagnosi" della malattia celiaca da parte dei Medici di Medicina Generale per cui a partire dallo studio "SMAC" sono sorte varie iniziative nella nostra società per sensibilizzare i colleghi al problema.

Considerato che, ad oggi, la diagnostica genetica della

Celiachia: key-point

- Sottostima della diagnosi
- Presentazione extraintestinale
- Prevalenza di 1/100-1/150
- Ruolo del dosaggio degli Ab tTGasi
- Gold standard: biopsia intestinale
- Cardine terapia è la dieta
- Counselling

malattia non è entrata ancora nella pratica clinica e che il gold standard della diagnosi rimane il dato istologico, è opportuno che il Medico di Medicina Generale instauri un corretto iter sulla base delle caratteristiche dei vari marcatori sierologici anticorpali.

AGA

Gli Anticorpi anti-gliadina di classe IgG e IgA vengono determinati mediante tecnica immunoenzimatica (ELISA); sono poco costosi e di rapida esecuzione.

Falsi positivi (IgG): diarrea protratta, Mic, fibrosi cistica, Sindrome di Down.

Vengono utilizzati in pediatria (età < 2 anni) quando Ema e tTg possono essere non attendibili.

Gli AGA sono stati i primi marker sierologici per la diagnosi di celiachia introdotti nella pratica clinica.

In un ampio screening di popolazione su 17.000 studenti fu messa in evidenza una frequenza di celiachia di 1:184 con un rapporto di casi diagnosticati e individuati nello screening di 1:7.

EMA

Gli anticorpi anti-endomisio, individuati quasi per caso da Chorzel'sky, hanno rappresentato lo sviluppo diagnostico più interessante negli ultimi venti anni. Determinati mediante immunofluorescenza indiretta (metodica difficoltosa, costosa e dipendente dall'operatore). Legano una componente endomisiale della muscolatura liscia (tTG). I loro substrati sono l'esofago di scimmia e il cordone ombelicale umano. Sono sia di classe IgG che IgA.

Diagnostica

Impronta genetica
Alterazioni istologiche
tTGasi
EMA
AGA

TABELLA I
Valori di sensibilità e specificità degli anticorpi anti-endomisio di isotipo IgA nella malattia celiaca riportati in letteratura.

AUTORI, RIVISTA, ANNO	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ
Ferreira M, et al. Gut 1992	100%	100%
Corrao G et al. Gut 1994	97,7%	100%
Carroccio A, et al. Scand J Gastroenterol 1996	97,0%	100%
Valdimarsson T, et al. Dig Dis Sci 1996	74,0%	100%
Bottaro G, et al. J Ped Gastr Nutr 1997	96,0%	100%

TABELLA II
Valori di sensibilità e specificità degli anticorpi anti-transglutaminasi di isotipo IgA nella malattia celiaca riportati in letteratura.

AUTORI, RIVISTA, ANNO	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ
Dieterich W, et al. Gastroenterology 1998	98,1%	94,7%
Sulkanen S, et al. Gastroenterology 1998	95%	94%

TABELLA III
Valori di sensibilità e specificità degli anticorpi anti-gliadina nella malattia celiaca riportati in letteratura. I simboli fra parentesi indicano l'isotipo immunoglobulinico A o G; laddove sono indicati entrambi gli isotipi, i valori di sensibilità e di specificità sono stati calcolati considerando insieme i due test AGA IgA e AGA IgG.

AUTORI, RIVISTA, ANNO	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ
Burgin-Wolf A, et al. Eur J Pediatr 1989	96% (IgA/G)	97% (IgA/G)
Corrao G, et al. Gut 1994	91% (IgA)	89% (IgA)
Picarelli A, et al. It J Gastroenterol 1996	58% (IgA) 61% (IgG)	86% (IgA) 96% (IgG)
	68% (IgA/G)	86% (IgA/G)
Sulkanen S, et al. Gastroenterology 1998	85% (IgA) 69% (IgG)	82% (IgA) 73% (IgG)

ANTICORPI ANTI-TRANSGLUTAMINASI

L'identificazione delle transglutaminasi tissutali come bersaglio degli Ema ha, alla fine degli anni '90, ulteriormente arricchito la diagnostica della malattia celiaca in termini di maggiore sensibilità e specificità, riducendo gli svantaggi legati alla determinazione degli Ema.

Gli anticorpi diretti contro le transglutaminasi tissutali sono di classe IgG ed IgA, vengono ricercati con metodica immunoenzimatica, sono disponibili Test di II generazione (hr-tTg), non risente di valutazioni soggettive, il dosaggio è poco costoso (11 euro). Sono presenti nella fase florida della malattia e tendono a scomparire con l'avvio della dieta priva di glutine.

La sensibilità degli Ema sembra essere superiore a quella della biopsia intestinale dal momento che soggetti Ema+ con biopsia normale sviluppano malattia conclamata qualche anno dopo.

DETERMINAZIONE DEL GENOTIPO HLA

La celiachia dimostra una forte associazione con aplotipi del locus DQ del sistema HLA. La presenza del DQ2 o DQ8 ha scarso significato nel confermare il sospetto diagnostico di malattia celiaca (gli stessi aplotipi sono presenti nel 25% della popolazione generale) ma l'assenza ha un valore predittivo negativo molto importante. In base a queste considerazioni sono state proposte flow-chart

diagnostiche che considerano altresì la determinazione degli aptotipi.

IL PROBLEMA DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE: QUANDO SOSPETTARLA?

Il Medico di Medicina Generale di fronte ad una persona che, anche senza avere manifestazioni di malassorbimento intestinale, gli pone un problema di:

- anemia
- alterazioni del metabolismo del calcio
- colesterolemia < 120-130 mg/dl
- diminuzione proteine plasmatiche
- P.T. < 65%
- ipertransaminasemie criptiche

deve sospettare la possibilità di una malattia celiaca, considerandone anche l'evidenza di associazione con altre situazioni cliniche, per ipotesi patogenetica di malassorbimento (*) o autoimmune (°) o multifattoriale (° *)

- diabete insulino-dipendente°
- tireopatie autoimmuni°
- epatite autoimmune°
- connettiviti° *
- colon irritabile° *
- m. di Addison° *

- miastenia grave°
- pericarditi recidivanti*
- displasia dello smalto dentario*
- epilessia con calcificazioni endocraniche*
- vasculiti° *
- dermatite erpetiforme*
- polineuropatie*
- infertilità/poliabortività°
- sindrome di Down
- sindrome di Williams
- sindrome di Turner
- cardiopatie congenite
- fibrosi cistica
- difetto di IgA
- alopecia° *
- cardiopatia dilatativa°

Situazioni cliniche associate alla celiachia con una chiara patogenesi da malassorbimento sono l'anemia sideropenica – che si ritrova nel 25% dei soggetti con celiachia latente/silente – il ritardo isolato di crescita e le calcificazioni endocraniche da difetto di acido folico.

Bibliografia

Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, Berti I, Fasano A, Sblattero D, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. Gut 2000;47:628-31.

Bellantoni A. Centro regionale per la celiachia Reggio Calabria. Una flow chart per la diagnosi di celiachia. Ass Italiana Celiachia: www.celiachia.it

Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology and "Club del tenue" Working Groups on Coeliac Disease Gut 1998;42:362-5.

Ciacci C, Cirillo M, Giorgetti G, Mazzacca G. Low plasma cholesterol: a correlate of nondiagnosed coeliac disease in adult with hypochromic anemia. American J Gastroenterol 1999;94:1988-91.

Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, Derosa A. Depressive symptoms in adult coeliac disease. Scand J Gastroenterology 1998;33:247-50.

Clot F, Cianfrani C, Greco L, et al. HLA-DR53 molecules are associated with susceptibility to coeliac disease and selectively bind gliadin-derived peptides. Immunogenetics 1999;49:800-7.

De Vitis I, Gasbarrini G. Celiachia a 90 anni. Celiachia News 2000 medline. Dieterich W, Laag B, Schopper H. Autoantibodies, to tissue transglutaminase as predictor of coeliac disease. Gastroenterology 1998;115:1317-21.

Feighery C, Wheir DG, Whelan A, et al. Diagnosis of gluten sensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate? Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:919-25 Medline.

Feighery Conleth. Coeliac disease Medline.

Greco L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome Search in Celiac Disease. Am J Hum Genet 1998;62:669.

Gregor G. Evidence-Based-gastroenterology and hepatology. London, England: BMJ Books 1999.

Hin H, Bird G, Fisher P. Coeliac disease in primary care: case finding study. BMJ 1999;318:164-7.

Ivarsonn A, Persson LA, Nystrom L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. Acta Paediatr 2000;89:165-11 Medline.

Kagnoff MF. Genetics basis of coeliac disease: role of HLA genes. In: Marsh MN, ed. Coeliac disease. Oxford: Blackwell Scientific 1992:215-38.

Troncone R, Greco L, Auricchio S. Gluten-Sensitive Enteropathy. Pediatr Clin North Am 1996;43:355-73.

