

LA DIAGNOSTICA SIEROLOGICA DELLA MALATTIA CELIACA

Diagnostica

UMBERTO VOLTA

Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente e Medicina Interna, Policlinico "S. Orsola Malpighi", Bologna;
Presidente dei Consulenti Scientifici Nazionali dell'Associazione Italiana Celiachia (AIC)

La celiachia è un'intolleranza alimentare cronica nei confronti del glutine contenuto in alcuni cereali (in particolare grano, segale e orzo) in grado di determinare in soggetti geneticamente predisposti un'alterazione dei villi dell'intestino tenue con conseguente malassorbimento dei principali costituenti nutrizionali¹. La diversa espressività del danno intestinale, con forme che vanno dall'atrofia diffusa e severa al semplice aumento dell'infiltrato linfocitario della mucosa, è responsabile di una notevole varietà di presentazioni sul piano clinico, che ne rende difficile l'identificazione². A fronte di una prevalenza dell'1% nella popolazione generale, il rapporto tra casi diagnosticati e attesi rimane molto basso (1 a 7), anche se negli ultimi tempi il trend diagnostico è andato aumentando in modo impressionante (solo in Italia l'incremento è stato del 50% negli ultimi 5 anni, dalle 35.000 alle 70.000 diagnosi attuali). Tutto ciò si sta realizzando grazie all'impiego sistematico di alcuni test sierologici che, grazie alla loro elevata sensibilità e specificità per la celiachia, consentono di identificare i soggetti con sospetta intolleranza al glutine da confermare con l'esecuzione della biopsia duodenale, che rimane il *gold standard* per la certezza diagnostica. Se da un lato è giusto ribadire che i test anticorpali non possono sostituirsi alla biopsia duodenale nella diagnosi di celiachia, è altrettanto importante sottolineare come un corretto e razionale impiego della sierologia ci consenta di eseguire biopsie mirate e quasi sempre a colpo sicuro.

La disponibilità di più test anticorpali validi per lo screening della celiachia impone di definire un percorso che

ci porti a ottenere la migliore strategia diagnostica cercando di ridurre al minimo i costi, evitando in particolare l'esecuzione di test non necessari e ripetitivi. A tal proposito è importante sottolineare che la diagnostica anticorpale della malattia celiaca si basa sulla ricerca di anticorpi di classe IgA e che i marker anticorpali di classe IgG, spesso ricercati di routine con un inutile aggravio di spesa, acquistano valore solo in presenza di deficit selettivo di IgA, condizione che si associa fino al 4% dei casi alla celiachia³. I due test con la più elevata accuratezza diagnostica per la celiachia sono gli anticorpi antiendomio (EmA) e antitransglutaminasi umana (anti-tTG) di classe IgA⁴, le cui caratteristiche diagnostiche e tecniche sono messe a confronto nella Tabella I. Premesso che i due anticorpi, ricercati di routine con diverse metodiche (immunofluorescenza indiretta [IFL] per gli EmA e metodica immunoenzimatica [ELISA] per gli anti-tTG), esplorano sostanzialmente lo stesso fenomeno (la transglutaminasi tissutale, infatti, è il principale, se non l'unico, autoantigene verso cui sono diretti gli EmA)⁵, il confronto tra questi due test ci mostra che gli anti-tTG presentano una sensibilità più elevata degli EmA (98 vs. 94%) a fronte di una specificità sicuramente inferiore (90 vs. 99%), con falsi positivi in particolare nell'allergia alimentare, nelle infezioni intestinali, nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e nella patologia autoimmune in senso lato. A parità di costi (costo medio per ciascun test intorno ai 10 euro, che risulta dimezzato per i laboratori delle ASL), gli anti-tTG mostrano più elevati livelli di riproducibilità (per gli EmA vi è il problema della variabilità

TABELLA I
Confronto fra anticorpi anti transglutaminasi ed antiendomio.

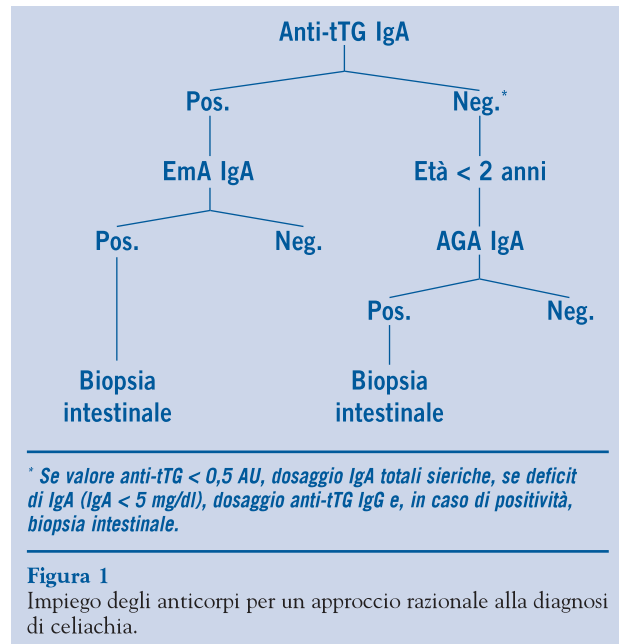
	CARATTERISTICHE DIAGNOSTICHE				CARATTERISTICHE TECNICHE			
	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ	VAL. PRED. +	VAL. PRED. -	COSTI	RIPRODUCIBILITÀ	DISPONIBILITÀ	METODICA
Anti-tTG IgA	98%	90%	91%	98%	10 €*	Elevata	Illimitata	ELISA (spesso automatizzata)
EmA IgA	94%	99%	99%	94%	10 €*	Medio-bassa (↑ variabilità inter-observer)	Limitata (carenza substrati)	IFL indiretta (manuale)

* Costi dimezzati per i laboratori delle ASL.

inter-observer legata alla lettura del test in immunofluorescenza), una illimitata disponibilità dell'antigene (a fronte di problemi di approvvigionamento del substrato classico per gli EmA, rappresentato dal terzo inferiore di esofago di primate – specie protetta –, e della scarsa diffusione dell'utilizzo del substrato alternativo – cordone ombelicale umano), nonché un ulteriore vantaggio rappresentato dalla semplicità della tecnica ELISA (ben standardizzata ed automatizzata in molti laboratori) rispetto all'immunofluorescenza (IFL) (eseguita manualmente e con possibilità di errori tecnici).

Alla luce di tutti questi dati gli anti-tTG si sono pertanto affermati come il test di primo livello per lo screening della celiachia, mentre gli EmA, data la loro specificità quasi assoluta per la malattia celiaca, dovrebbero essere utilizzati come test di conferma nei casi con positività per gli anti-tTG.

Nella Figura 1 è rappresentato il percorso che attraverso un corretto impiego dello screening anticorpale porta il paziente all'esecuzione della biopsia intestinale. Per quanto riguarda gli anticorpi antigliadina (AGA) di classe IgA è importante sottolineare che la loro ricerca, ancorché più economica (costo medio 6 euro, che viene dimezzato per i laboratori delle ASL) di quella degli anti-tTG ed EmA, dovrebbe ormai essere eseguita



esclusivamente nei bambini al di sotto dei 2 anni di età dopo avere riscontrato una negatività per gli anti-tTG (nella prima infanzia gli AGA hanno una sensibilità maggiore degli anti-tTG ed EmA). Al di fuori di questa

TABELLA II
Approccio razionale per l'incremento delle diagnosi di celiachia. Politica del case-finding.

SOGGETTI DA SOTTOPORRE A SCREENING ANTICORPALE IN BASE A:

FAMILIARITÀ	SINTOMI E SEGNI LABORATORISTICI	PATOLOGIA ASSOCIATA*
Familiari di primo e secondo grado	Anemia (da carenza di ferro, acido folico e vitamina B12)	Diabete mellito autoimmune (tipo 1)
	Ipertransaminasemia da causa sconosciuta	Tiroidite di Hashimoto, morbo di Graves
	Osteopenia/osteoporosi	Deficit di IgA
	Stomatite aftosa	Patologia neurologica idiopatica (atassia cerebellare, neuropatia periferica, epilessia resistente al trattamento)
	Iposomia	Patologia epatica autoimmune (epatite autoimmune, cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva)
	Aborti ricorrenti, menarca tardivo, menopausa precoce	Alopecia areata, vitiligine, psoriasi
	Anomalie dello smalto dentario	Morbo di Addison
	Manifestazioni emorragiche (deficit di vitamina K con secondario allungamento del tempo di protrombina)	Connettiviti (sindrome di Sjogren, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, polimiosite, sclerodermia)
	Sindrome del colon irritabile	Cardiomiopatia dilatativa idiopatica
		Malattie cromosomiche (sindrome di Down, sindrome di Turner)

* La dermatite erpetiforme non è inclusa nella tabella perché in pratica è la celiachia della cute, in cui l'interessamento intestinale con lesioni più o meno severe è sempre presente.

indicazione l'applicazione di questo test alla diagnostica della celiachia ai nostri giorni non ha più alcun significato, dal momento che questo marcatore ha evidenti limiti di accuratezza diagnostica se confrontato con gli altri test.

Per l'identificazione dei casi di celiachia in presenza di deficit di IgA, il test più valido al momento è la ricerca degli anti-tTG di classe IgG. La presenza di deficit di IgA deve essere sospettata tutte le volte che il valore assoluto degli anti-tTG IgA è $< 0,5$ AU, ma è chiaro che la certezza della presenza di un deficit selettivo di IgA può venire solo dal dosaggio delle IgA totali sieriche, i cui costi contenuti suggeriscono il loro inserimento nell'algoritmo diagnostico.

Poche altre condizioni in medicina dispongono di marcatori sierologici così validi come la celiachia. Un approccio razionale dell'impiego dei test anticorpali rivolto alle categorie di soggetti a rischio di malattia celiaca, quali i familiari di celiaci e i soggetti con anemia, iposomia, osteoporosi, ipertransaminasemia criptogenetica, sindrome del colon irritabile, aborto ricorrente, tiroidite autoimmune, diabete mellito autoimmune e altre patologie del sistema immunitario (Tab. II), è sicuramente al momento la giusta via per incrementare il numero di diagnosi e per giungere a quella diagnosi precoce che è l'unico mezzo per prevenire le manifestazioni autoimmuni e le complicanze che possono associarsi alla celiachia,

in particolare diagnosticata in età avanzata⁶. Un ultimo messaggio pratico da applicare nella pratica ambulatoriale è che, se esiste un motivato sospetto clinico di celiachia, fondato ad esempio sulla presenza di una evidente sindrome da malassorbimento, bisogna procedere con la biopsia intestinale anche in presenza di negatività dei marcatori anticorpali di celiachia, dal momento che una percentuale, anche se minima, di pazienti con celiachia presenta una sierologia del tutto negativa.

Bibliografia

- ¹ Alaedini A, Green PH. *Narrative review. Coeliac disease: understanding a complex autoimmune disorder.* Ann Intern Med 2005;142:289-98.
- ² Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists.* Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185-94.
- ³ Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, et al. *Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency.* Gut 2003;52:1567-71.
- ⁴ Volta U. *Autoanticorpi nella celiachia: marcatori di malattia e di patologia autoimmune associata.* Ligand Assay 2003;8:89-97.
- ⁵ Dieterich W, Ennis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease.* Nature Med 1997;3:797-801.
- ⁶ Volta U, Parisi C, Fiorini E, Piscaglia M, Granito A. *Celiachia: approccio razionale alla diagnosi.* Ital J Med 2007;2:in press.

