



La malattia celiaca

La malattia celiaca è un'intolleranza alimentare permanente nei confronti del glutine, contenuto in alcuni cereali (in particolare frumento, segale, orzo), in grado di determinare, in soggetti geneticamente predisposti, un danno della mucosa dell'intestino tenue sotto forma di atrofia dei villi, iperplasia delle cripte ed infiltrato linfocitario intraepiteliale. Tali alterazioni determinano la comparsa di malassorbimento, che può essere manifesto con la tipica diarrea e perdita di peso, subclinico con sintomi atipici (fra cui stipsi e dispepsia) ed extraintestinali (anemia sideropenica o da carenza di acido folico, osteoporosi, poliabortività, amenorrea, ritardo di crescita) e sempre più spesso del tutto silente sul piano clinico. La dieta senza glutine porta alla normalizzazione della mucosa intestinale consentendo un regolare assorbimento dei nutrienti e la maggior parte dei celiaci, a patto di osservare strettamente tale dieta, possono condurre una vita regolare senza alcun tipo di complicanze. Peraltro, la mancata diagnosi o la diagnosi tardiva espongono i pazienti al rischio di sviluppare patologia autoimmune ed idiopatica a carico del sistema nervoso centrale e periferico, dell'apparato cardiocircolatorio, del sistema endocrino, del fegato e della cute, nonché complicanze quali severe alterazioni della parete intestinale (digiunoileite ulcerativa e sprue collagenosica) o quadri di scarsa o assente risposta alla dieta (celiachia refrattaria) ed insorgenza di neoplasie, in particolare linfoma non Hodgkin a livello intestinale e varie forme di eteroplasia epiteliale dell'apparato gastroenterico. Sebbene sia stata inclusa dalla legislazione italiana fra le malattie rare, la celiachia è una malattia molto frequente con una prevalenza negli studi su popolazione generale di 1 caso ogni 100-150 abitanti (2, 3), ma purtroppo ancora poco diagnosticata dal momento che in Italia il numero di casi identificati si aggira sui 70.000 a fronte di una stima 8 volte superiore. Alla luce di questi dati è evidente l'importanza di incrementare il trend diagnostico e soprattutto la diagnosi precoce che è in grado di prevenire ogni tipo di complicanza.



Lo screening sierologico della malattia celiaca è basato sulla ricerca di tre tipi di anticorpi, marcatori specifici della malattia, gli **Anticorpi anti gliadina, anti endomisio ed anti-transglutaminasi di classi IgA ed IgG**. L'uso combinato di questi marcatori permette di stabilire, insieme ad un'attenta valutazione anamnestica dello stato clinico del paziente, quali soggetti siano indicati per essere sottoposti ad ulteriori esami di secondo livello al fine di ottenere o escludere una diagnosi di celiachia.

Gli **Anticorpi anti gliadina (AGA)** sono stati il primo marker sierologico ad entrare nella pratica clinica (inizio anni '80) e per un lungo periodo sono stati molto usati. La gliadina rappresenta la frazione alcool-solubile del glutine in grado di evocare la risposta immunitaria abnorme che porta all'atrofia villare. In fase florida di malattia sono presenti anticorpi di classe IgA e IgG diretti contro la gliadina che tendono a scomparire con la dieta.

Si dosano con metodica ELISA, automatizzabile, operatore-indipendente, e si esprimono i risultati in U/ml o unità arbitrarie.

La variabilità analitica di questo test è molto elevata perché non sono disponibili standards internazionali di riferimento così si possono riscontrare risultati diversi da laboratorio a laboratorio.

La sensibilità non è ottimale (85-90% per le IgA; 82-87% per le IgG) e la specificità arriva solo al 91% per le IgA e all'80% per le IgG. Il loro uso è in discussione.

Falsi positivi degli AGA sono frequenti nei soggetti con diarrea protratta post-enteritica, malattie infiammatorie croniche intestinali, sindrome di Down, fibrosi cistica, allergie e altre patologie.

Gli AGA IgG possono essere ancora utili nei soggetti con deficit di IgA e nei bambini sotto ai 2 anni in cui il sistema immunitario è ancora immaturo.

Gli AGA possono servire a monitorare i pazienti in dieta aglutinata: normalmente dopo 3-6 mesi di dieta si assiste a una scomparsa degli AGA IgA, mentre gli AGA IgG si riducono in 12-18 mesi.

Gli **Anticorpi anti endomisio (EMA)** di isotipo IgA, dosati con la metodica dell'immunofluorescenza indiretta, sono oggi universalmente accettati come test diagnostico nello screening sierologico della malattia celiaca. Questi anticorpi presentano valori di specificità che si attestano intorno al 100%, mentre il loro range di sensibilità varia, secondo diversi autori, tra il 74 ed il 100%.

La bassa sensibilità degli anticorpi anti endomisio IgA nello screening della malattia celiaca può essere imputata alla presenza di un deficit selettivo delle immunoglobuline IgA, particolarmente frequente nei soggetti in età pediatrica ed ai bassi livelli di anticorpi circolanti nel siero del paziente.



Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologiche Casale s.r.l.



Al fine di migliorare la sensibilità diagnostica di questo test, recentemente è stata dimostrata l'esistenza di una seconda classe di anticorpi anti endomisio, gli EMA IgG1, in una popolazione di soggetti con segni e sintomi clinici suggestivi di malattia celiaca, ma EMA IgA negativi, in presenza e, dato ancora più significativo, in assenza di un deficit selettivo nella produzione di IgA.

La fondamentale utilità della determinazione degli EMA IgG1 nello screening diagnostico della malattia celiaca sta nel portare la sensibilità degli EMA molto vicina al 100%, combinando il dosaggio dei due diversi isotipi anticorpali.

Gli svantaggi di questo metodo sono la scarsa disponibilità dei substrati antigenici (problemi etici) e la già citata difficoltà di standardizzazione della metodica .

Il dosaggio degli **Anticorpi anti-transglutaminasi tissutale (tTG)** ha superato in parte l'uso dei predetti anticorpi nella pratica diagnostica .

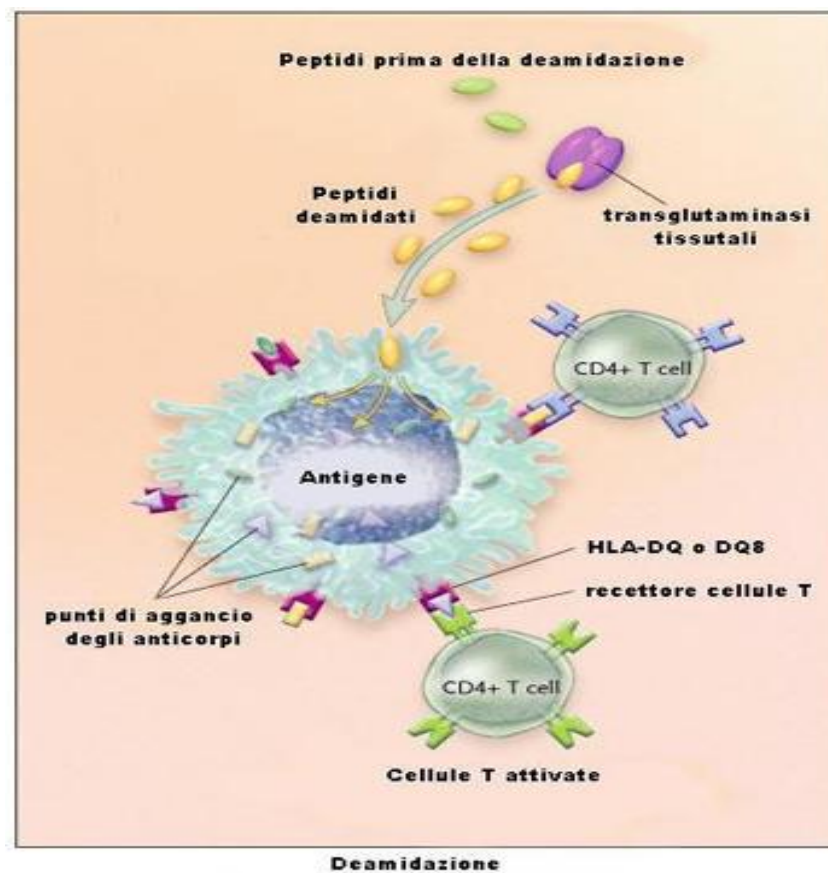
Essi sono diretti contro l'antigene responsabile dell'EMA positività , la transglutaminasi tissutale .

La metodica di elezione per questo dosaggio è ELISA , ad elevata sensibilità e specificità, la classe anticorpale dosata principalmente sono le IgA.

Sono stati creati tests di 2a generazione con antigeni umani derivati da tecniche di ingegneria genetica (ricombinanti molecolari) non inquinati da altre proteine , con ottimi risultati in sensibilità(87-100 %) e specificità (93-100%). Essi sono stati approntati anche per dosare la classe IgG , molto utile nei deficit di IgA .



Le più recenti ricerche nello studio della celiachia hanno evidenziato che la tTG provoca la parziale deamidazione della gliadina, generando dei peptidi (molecole più piccole) che possono indurre una specifica risposta da parte degli anticorpi.





E' stato quindi sviluppato un test di laboratorio, **Anticorpi anti gliadina deamidata (anti DGP)**, per riconoscere la presenza di tali anticorpi che si sono dimostrati migliori rispetto al dosaggio degli anticorpi anti gliadina finora utilizzati.

Il test DPG – AGA di classe IgG (specificità intorno al 98%) e' in grado di confermare con certezza praticamente assoluta la specificità della positività per anti – tTG IgA. Inoltre rappresenta un test ideale per identificare la celiachia nei pazienti con deficit di IgA. Infine, si è rivelato un eccellente marcatore anticorpale per identificare i celiaci al di sotto dei due anni di età, ove, come è noto, la sensibilità degli anti –tTG IgA è bassa.

Il dosaggio degli anticorpi antiDGP- IgA è consigliato

- sui bambini di età inferiore a 5 anni e con IgA normali
- nel monitoraggio di pazienti a dieta priva di glutine in quanto gli anticorpi anti gliadina deamidata IgA/IgG scompaiono in un arco di tempo di 3 – 9 mesi a differenza degli anticorpi anti transglutaminasi IgA/IgG e degli EMA IgA/IgG che scompaiono in un arco di tempo più lungo e in maniera più sfumata.