

*"Penso non sia male che le nuove generazioni, che tendono ad avere una memoria molto limitata per persone lontane nel tempo, pensino sia pure fuggacemente ai progenitori scientifici"*

*Luigi Sturzo - Torino*



Dr. Andrea Spanò - Fondatore della Pediatria e Marsala

PERCORSI PEDIATRICI  
LILYBETANI

PROGRAMMA SCIENTIFICO

- II edizione -  
21 - 22 MARZO 2014

Complesso Monumentale San Pietro  
Via Ludovico Anselmi Corresele sn, **MARSALA**

**La malattia  
celiaca:  
significato ed  
utilità della  
diagnosi  
sierologica**

**Pietro Di Stefano**

**Direttore U.O.C di Pediatria con  
Talassemia  
P.O. S. Antonio Abate  
Trapani**

*"Penso non sia male che le nuove generazioni, che tendono ad avere una memoria molto limitata per persone lontane nel tempo, pensino sia pure fuggacemente ai protagonisti scientifici"*

*Luigino del Corral - Tiboni*



Dr. Andrea Spanò - Fondazione della Pediatria e Marsala

## PERCORSI PEDIATRICI LILYBETANI

PROGRAMMA SCIENTIFICO

- II edizione -  
21 - 22 MARZO 2014

Complesso Monumentale San Pietro  
Via Ludovico Anselmi Correato sn, **MARSALA**

# La malattia celiaca: significato ed utilità della diagnosi sierologica

- ❑ **PERCORSO DIAGNOSTICO DELLA MALATTIA CELIACA**
- ❑ **MECCANISMI PATOGENETICI**
- ❑ **SPETTRO DEI DISTURBI CORRELATI ALL'ASSUNZIONE DEL GLUTINE**

# **Spettro dei disturbi correlati al glutine**

**IN TUTTE LE CONDIZIONI L'ESCLUSIONE DEL GLUTINE DETERMINA UNA  
REGRESSIONE DEI QUADRI CLINICI che sono spesso sovrapponibili**

- **Reazioni autoimmuni al glutine:**

**Celiachia (CD) – Atassia da Glutine-**

**Dermatite Erpetiforme (DH)**

- **Reazione al glutine IgE-mediate:**

**Allergia al Glutine**

- **Reazione al glutine in cui CD e allergia da grano siano state escluse:**

**NUOVA ENTITA' CLINICA**

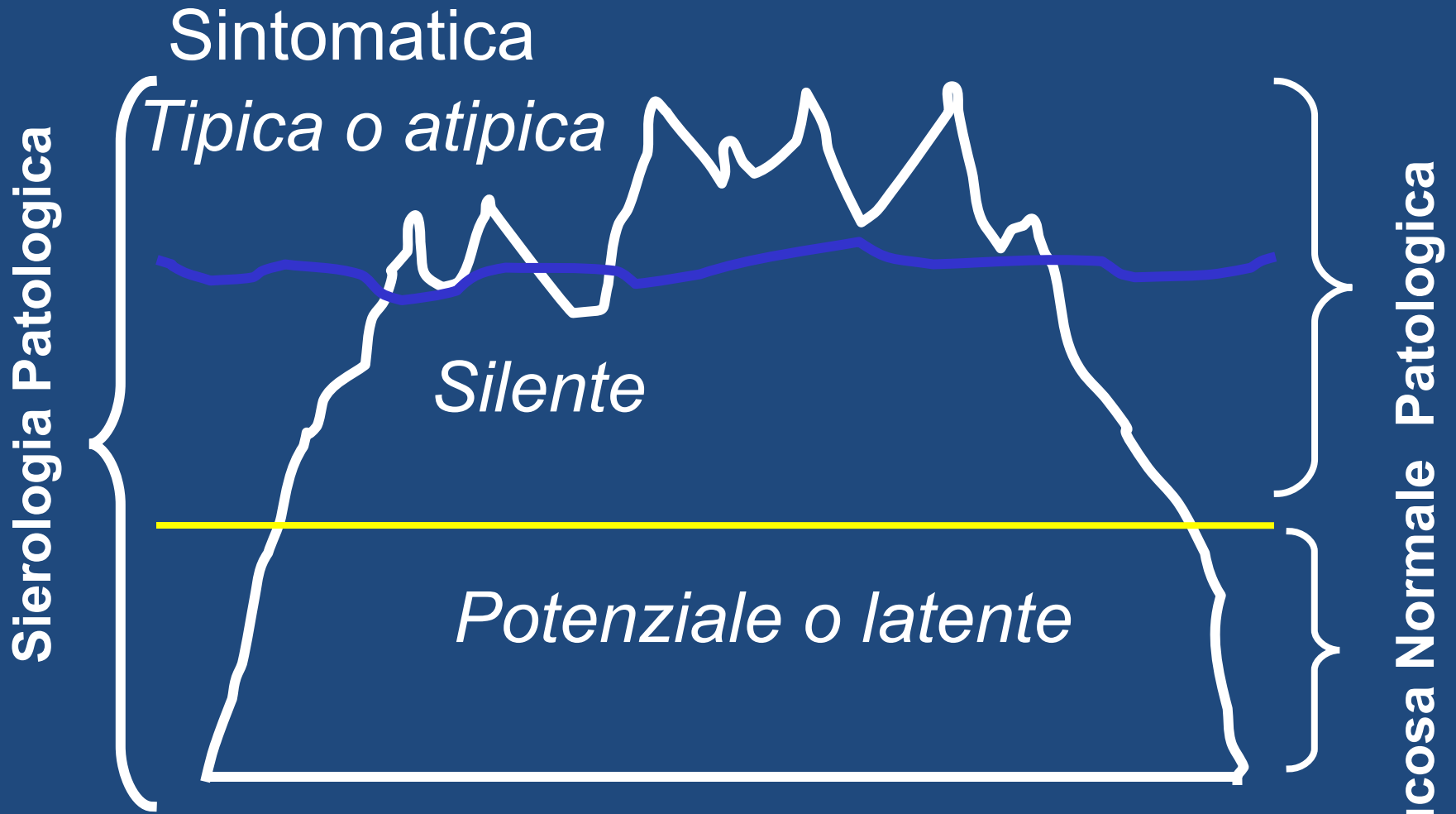
**Sensibilità al Glutine**

**possibile meccanismo che coinvolge l'immunità innata**

**Nonostante la M.C sia la più frequente intolleranza alimentare, quando se ne parla si fa riferimento alla definizione di “ICEBERG CELIACO” per indicare le varie forme cliniche**

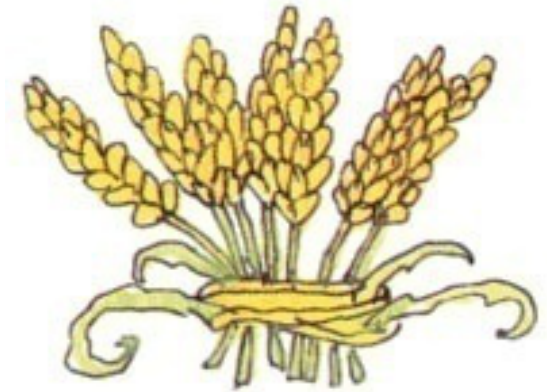


## Forme di malattia celiaca

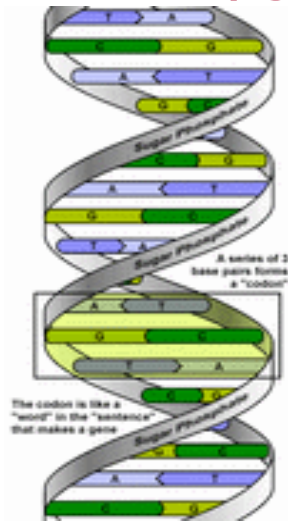


La celiachia modello particolare di malattia autoimmune, offre dal punto di vista diagnostico e terapeutico, tre fattori fondamentali:

**un fattore ambientale conosciuto e pertanto controllabile e rimuovibile**

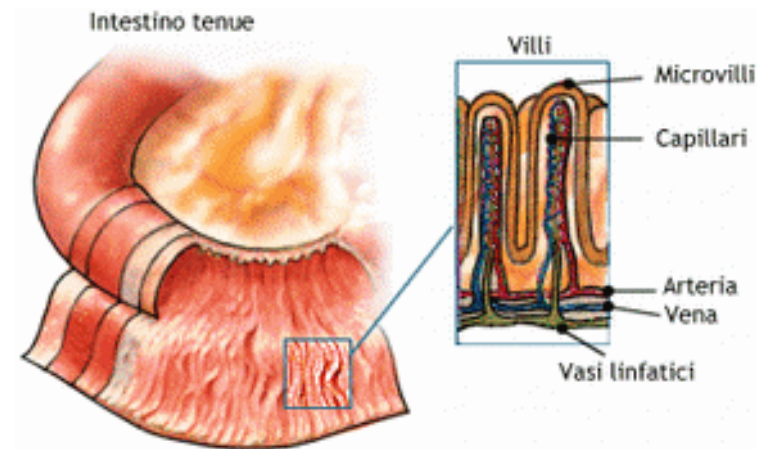


**( glutine )**



**un background genetico noto** che conferisce suscettibilità alla malattia

**un organo bersaglio identificato e facilmente raggiungibile** con opportune procedure diagnostiche



## UN PUNTO CRUCIALE

**Rispetto le altre Malattie Autoimmuni con eziologia non determinata controllabile solo con la terapia farmacologica**

**nella CELIACHIA**

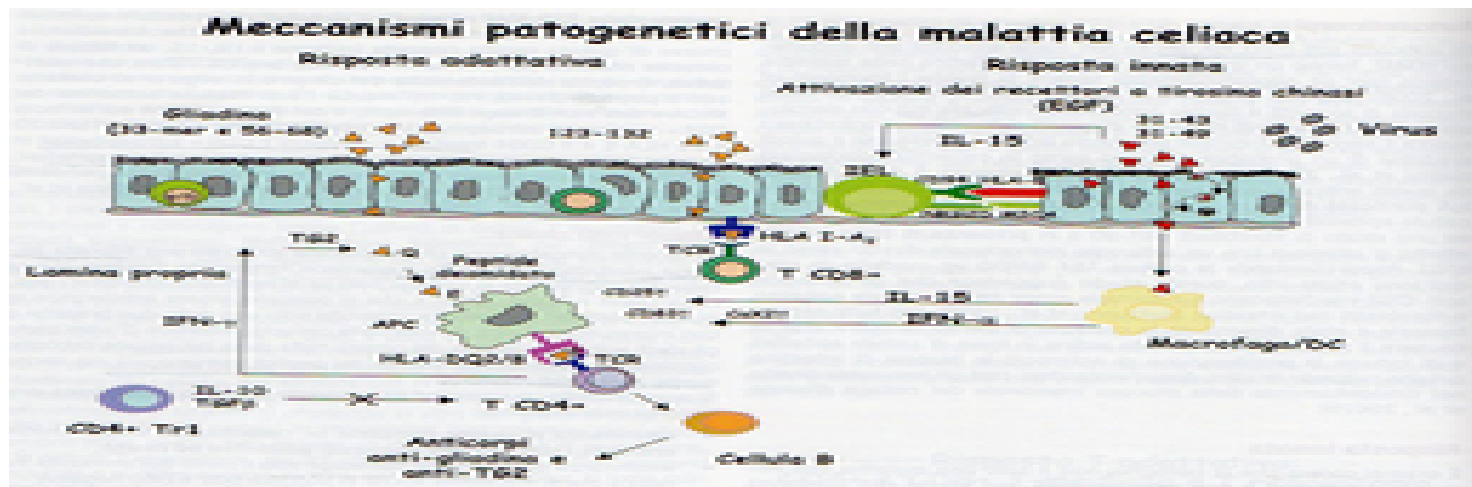
**togliendo la gliadina si spegne la malattia (gravi alterazioni strutturali ma del tutto reversibili con ripristino dell'architettura intestinale)**

**Importante diagnosi precoce**



# LE CARATTERISTICHE PATOGENETICHE

La reazione immunologica alla base della patogenesi della malattia celiaca è innescata dal passaggio dei peptidi derivati dalla digestione del glutine, **particolarmente resistenti all'azione digestiva** degli enzimi pancreatici e delle peptidasi intestinali a causa del loro alto contenuto in prolina, **attraverso la barriera enterocitaria in soggetti geneticamente predisposti.**





# LE CARATTERISTICHE PATOGENETICHE

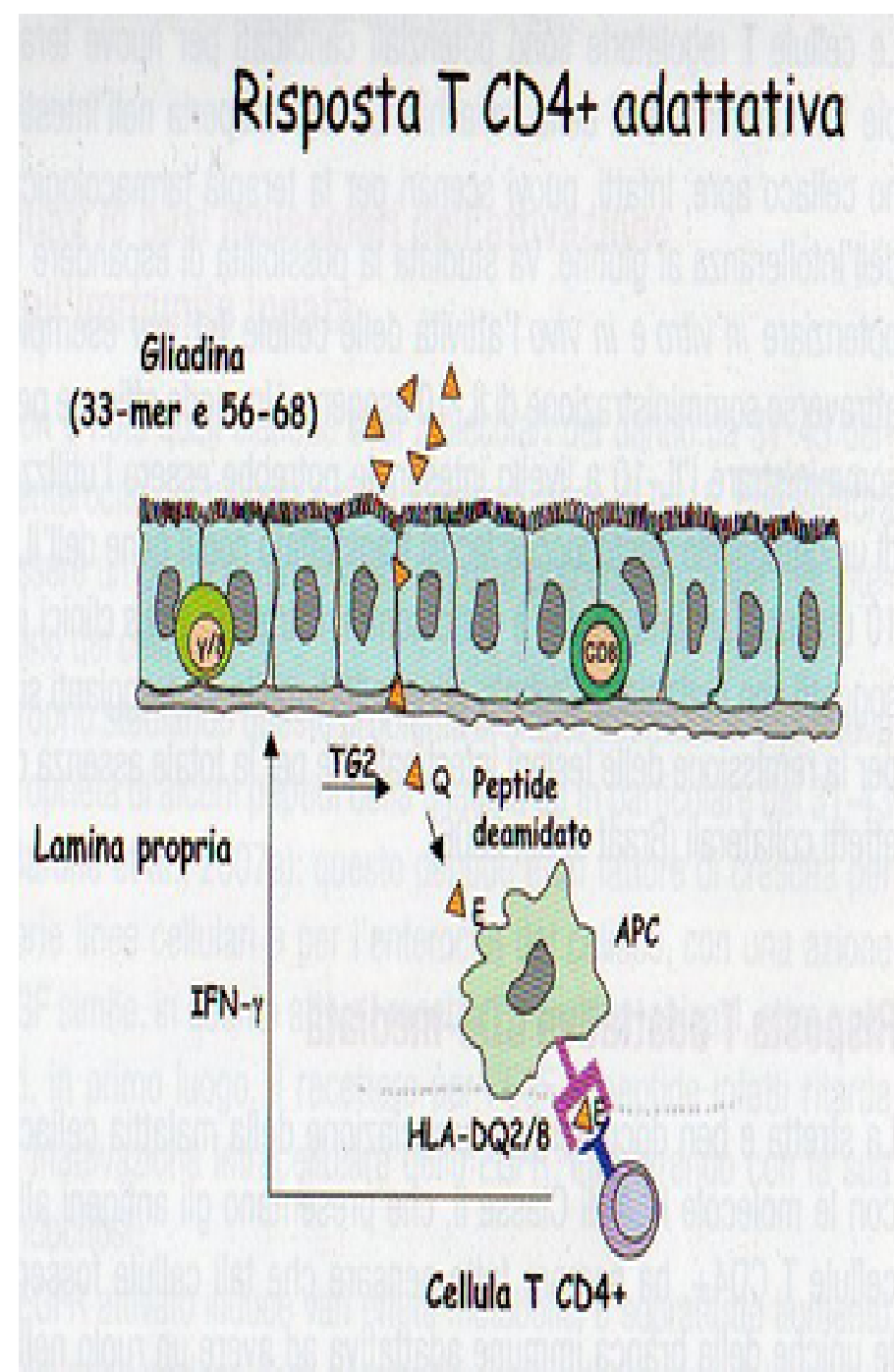
**Diversi fattori ipotizzati sono in grado di interrompere l'integrità della barriera enterocitaria:**

- **infezioni intestinali**
- **immaturità della mucosa duodenale al momento dell'introduzione del glutine durante il divezzamento**
- **alterata funzione di alcune molecole regolatrici del passaggio paracellulare dei peptidi - zonulina**



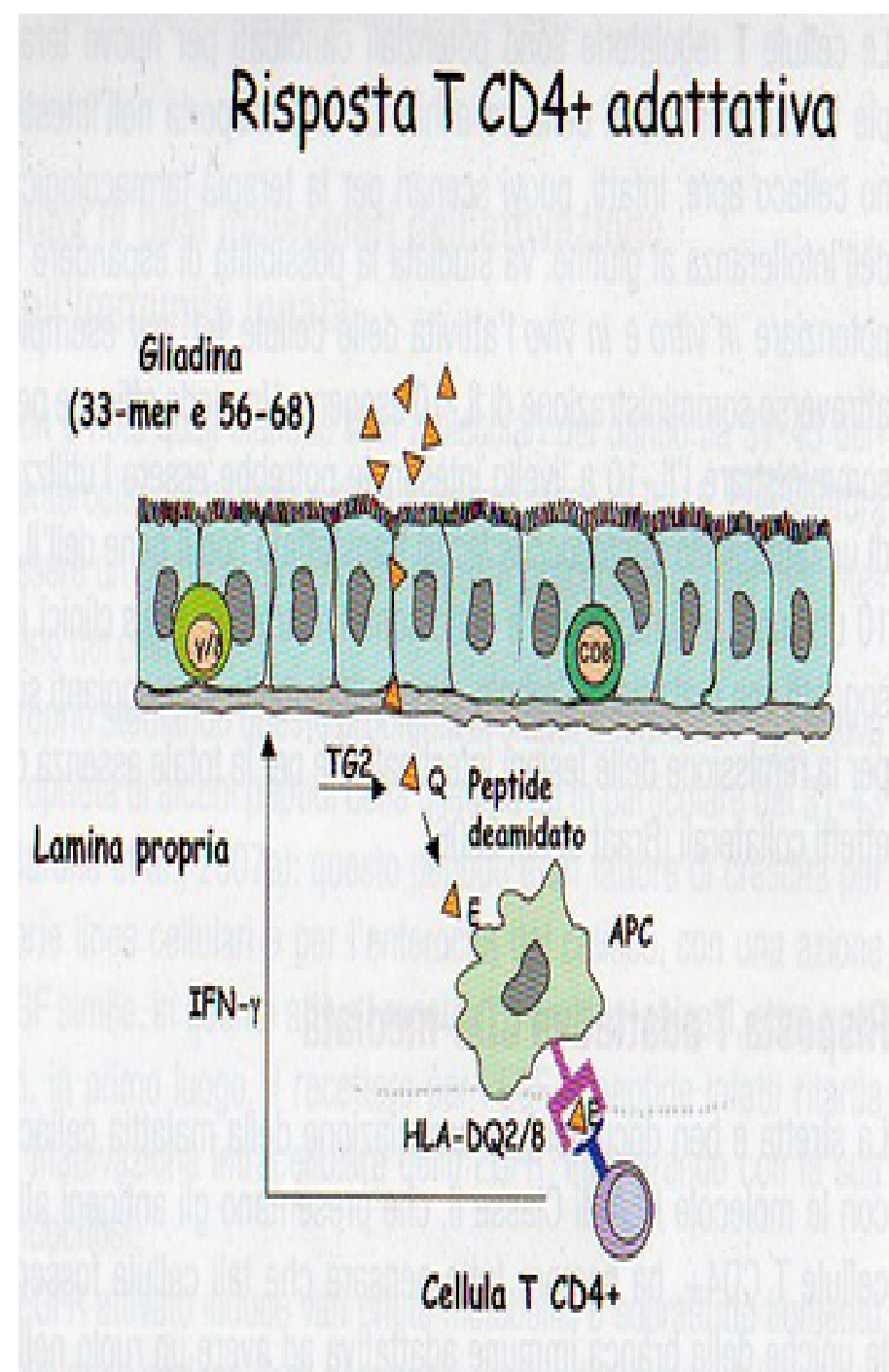
# MODELLO PATOGENETICO

**l'attivazione della zonulina determina aumento della permeabilità intestinale attraverso le giunzioni serrate (Tight Junction)**



# MODELLO PATOGENETICO

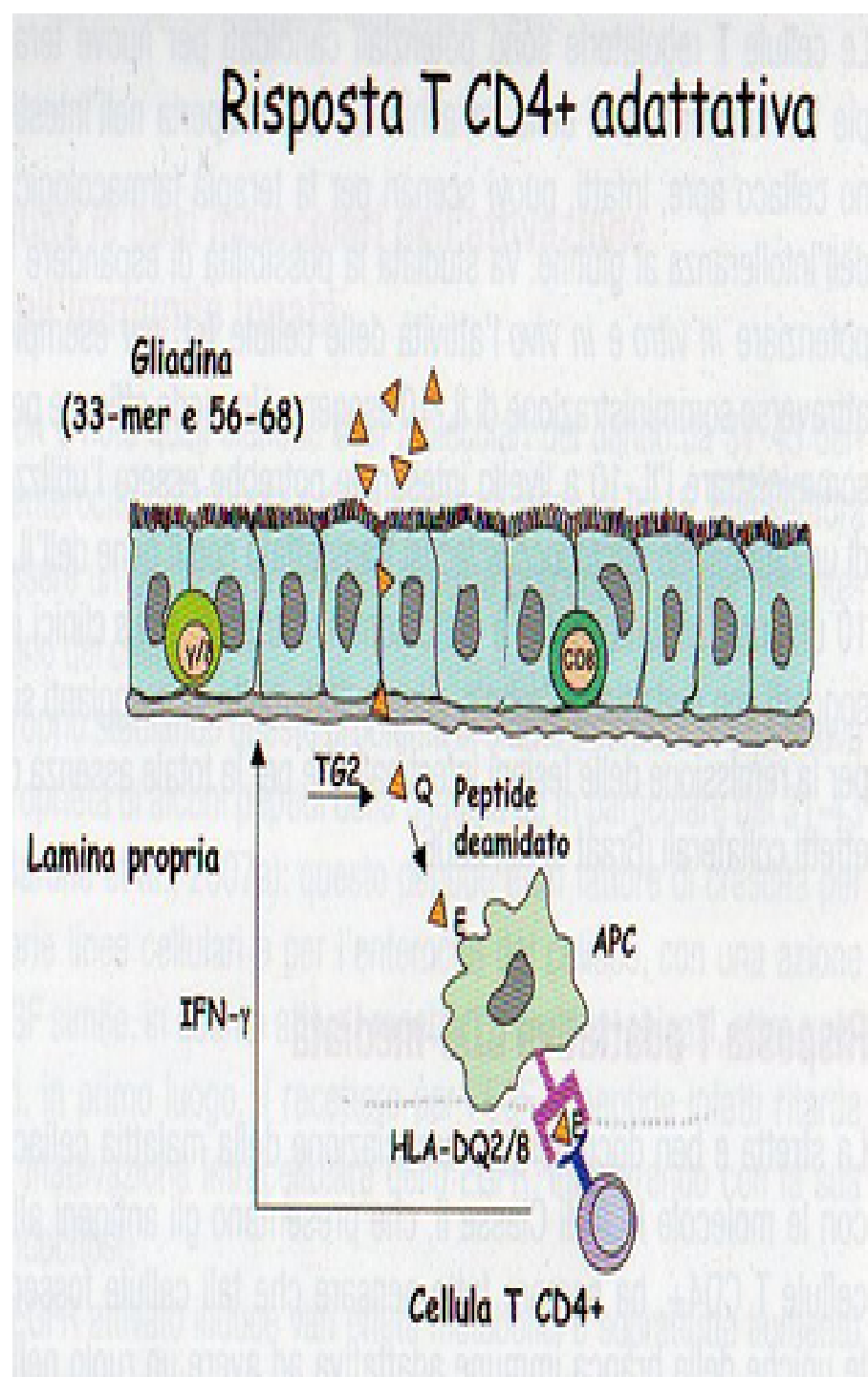
**ciò determina Il passaggio dei peptidi**, derivati dalla digestione del glutine, **attraverso la barriera enterocitaria che rappresenta l'evento scatenante la flogosi a carico della mucosa intestinale.**



## MODELLO PATOGENETICO

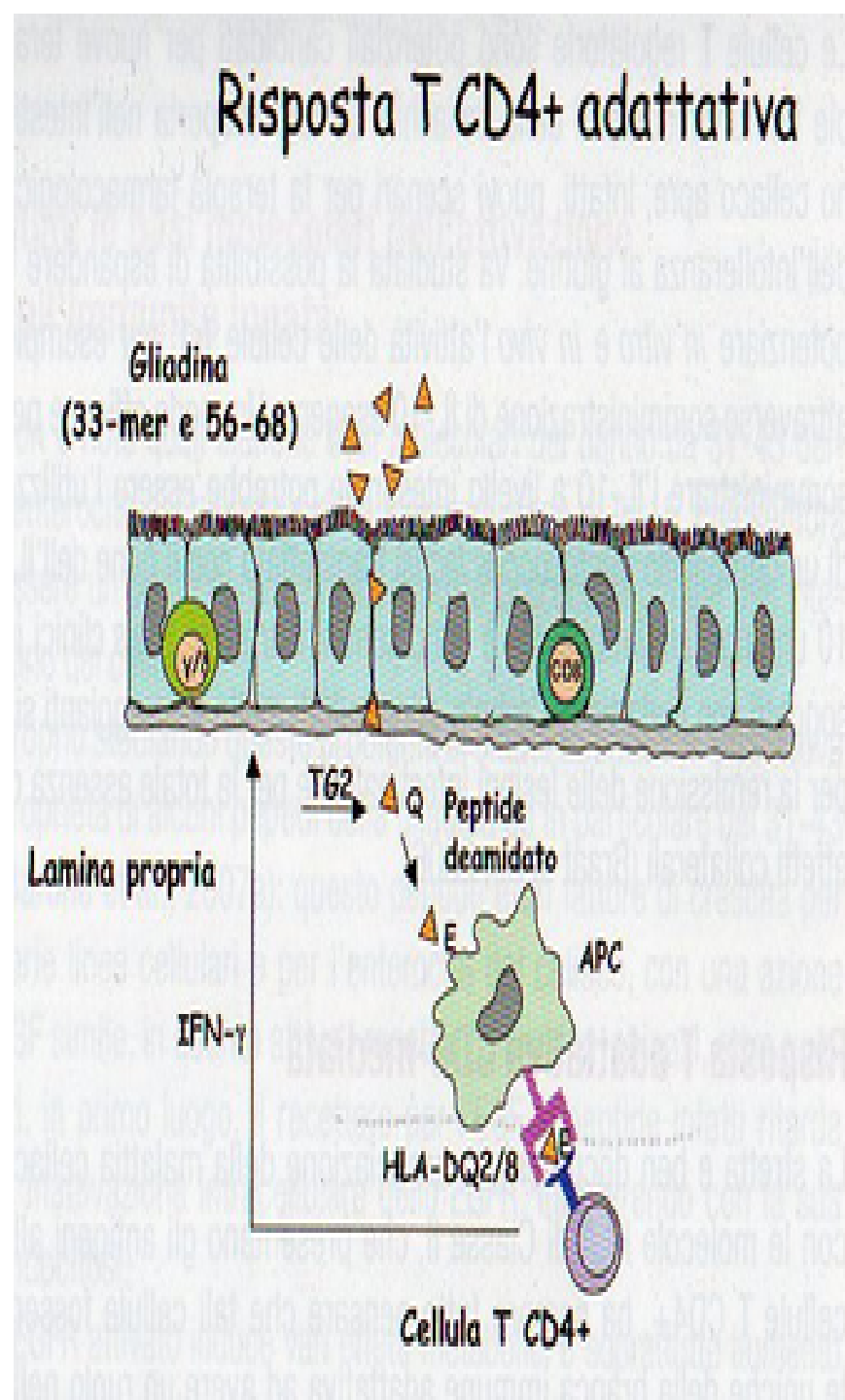
I peptidi intestinali presentano nella loro sequenza un elevato numero di residui di glutammina che vengono complessati e deaminati dalla tTG endogena in acido glutammico.

Rappresentano infatti un substrato ideale per tale enzima



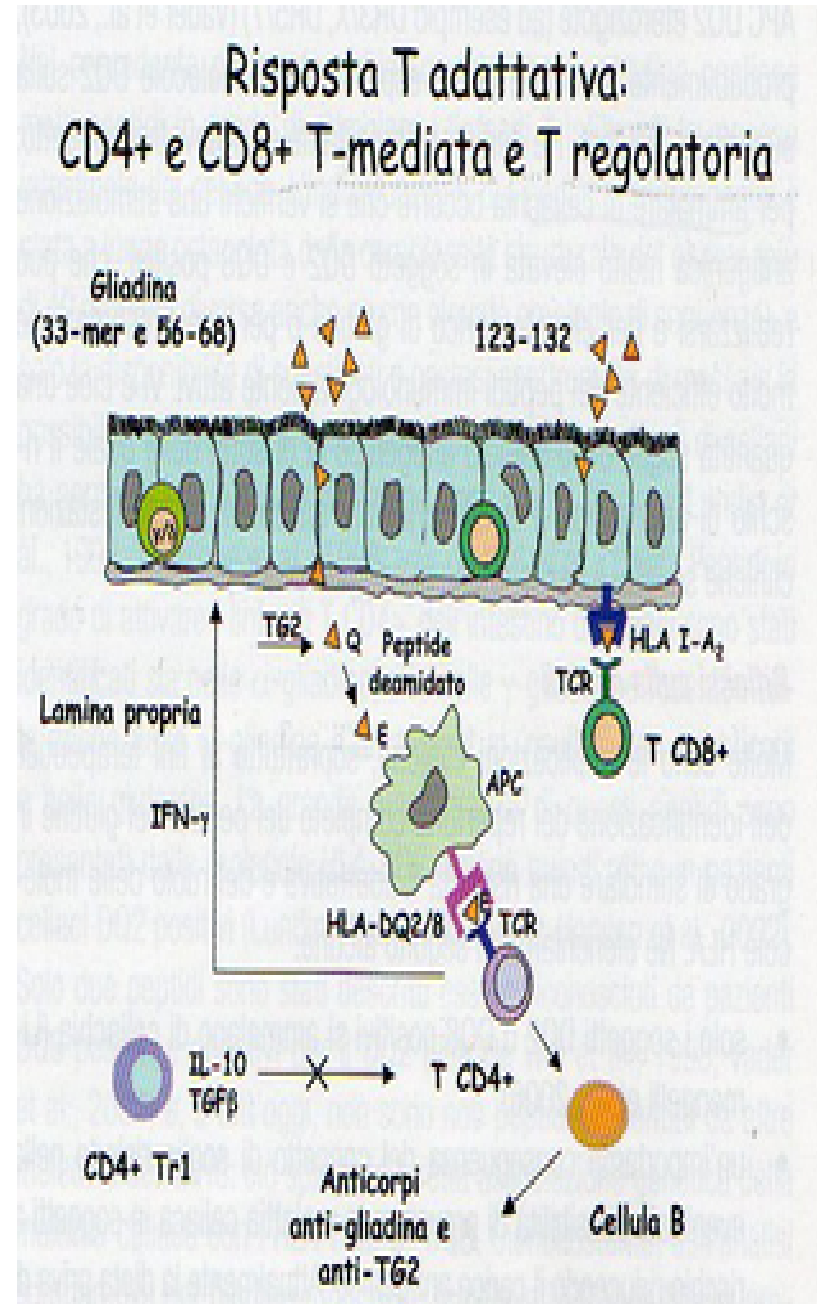
# MODELLO PATOGENETICO

I peptidi deaminati aumentano l'affinità per i recettori specifici delle APC HLA DQ2-DQ8 ristrette e vengono pertanto presentate ai linfociti effettori T CD4 che si attivano ed iniziano a produrre citochine proflogogene (IFN-beta, IL-4, IL-10, IL-17, IL-21, IL-23)



# MODELLO PATOGENETICO

non solo la gliadina, ma anche la tTG viene presentata ai linfociti T helper CD4+ e ciò innesca una risposta anticorpale da parte dei linfociti B verso il glutine e una risposta autoimmune verso antigeni self (t-TGA)



✓ **Da un lato si osserva una vivace risposta anti-glutine responsabile del danno della mucosa intestinale su base prevalentemente infiammatoria**

✓ **Dall'altro lato CON LA ROTTURA DELLA TOLLERANZA VERSO ANTIGENI SELF si assiste ad una risposta autoimmune**, talmente specifiche da assumere un grande valore nella diagnosi sierologica della malattia

**Viene coinvolta sia la**

❖ **risposta immunitaria innata**

**che la**

❖ **risposta immunitaria adattiva**

# La storia della celiachia

**La storia della celiachia inizia ad essere scritta in Europa nel **1888****





Samuel Gee descrisse il quadro della forma tipica e dimostrò che la dieta senza alcuni cereali era l'unico rimedio

## LA MALATTIA CELIACA: LE TAPPE FONDAMENTALI




- 1888 individuazione clinica (S Gee)
- 1945 ruolo delle proteine del grano (WK Dicke)
- 1948 sensibilità al glutine (WK Dicke)
- 1960 definizione lesioni intestinali (M Schiner)
- 1971 anticorpi anti-reticolina (PP Seah)
- 1979 anticorpi anti-glutine (TP Chorzelski)
- 1983 anticorpi anti-endomisio (TP Chorzelski)
- 1983 HLA DQ2 (R Tosi)
- 1997 anticorpi anti-transglutaminasi (W. Dieterich)

## Glutino dipendenza

**I primi tentativi di porre una corretta diagnosi di malattia celiaca erano basati esclusivamente sul riscontro dei caratteristici segni e sintomi clinici con indici di malassorbimento alterati:**

- **test da carico di xilosio**
- **dosaggio dei grassi fecali**
- **esami ematochimici**
- **indici malassorbimento:**

 emocromo, sideremia, ferritinemia, folatemia, albuminemia, calcemia, magnesemia, kaliemia, colesterolemia, trigliceridemia

**seguiti dalla dimostrazione  
della presenza di lesioni intestinali**

# Crìteri ESPGHAN (1970)

**Dopo i primi approcci al problema**, ad Utrecht (Olanda) la Società Europea di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica (E.S.P.G.H.A.N.) ha proceduto alla stesura del “**protocollo diagnostico della malattia celiaca**”, che, per la prima volta ha stabilito i criteri che permettono di porre una **diagnosi di celiachia**:

1. mucosa duodenale atrofica o subatrofica con dati clinici e di laboratorio suggestivi di malassorbimento intestinale;
2. miglioramento clinico ed istologico a dieta priva di glutine;
3. ricomparsa delle lesioni intestinali dopo la reintroduzione del glutine nella dieta



# Diagnosi di MC: Criteri ESPGHAN (1970)



Dimostrazione della glutine-  
dipendenza

- ☀️ sintomatologia clinica
- ☀️ lesioni intestinali

con

Esecuzione di 3 biopsie intestinali:

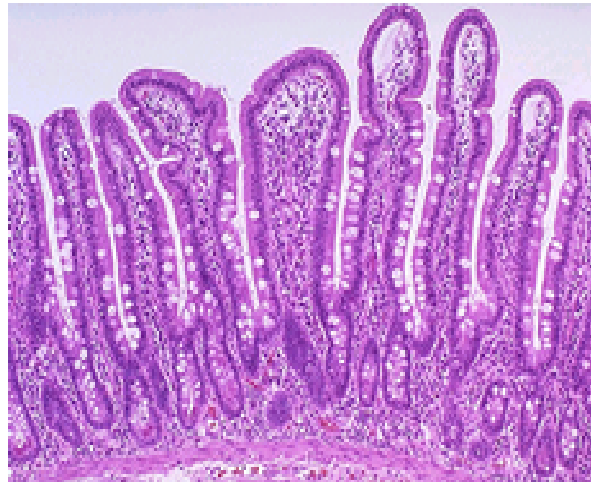
- a dieta libera
- a dieta priva di glutine
- dopo riesposizione al glutine

## DIAGNOSI DI MC

### DOCUMENTAZIONE ISTOLOGICA DEL DANNO INTESTINALE DURANTE LA SOMMINISTRAZIONE DEL GLUTINE



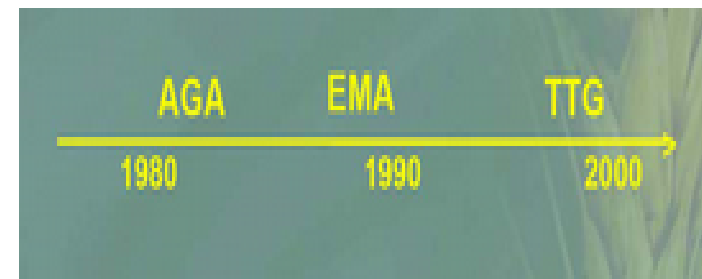
**Prima biopsia a dieta libera per dimostrare il danno della mucosa intestinale**



**Seconda biopsia a dieta senza glutine per documentare la ricostruzione dei villi intestinali**



**Terza biopsia dopo reintroduzione del glutine per riprodurre un quadro di atrofia della mucosa intestinale**



**A partire dalla metà degli anni Ottanta, la diffusione degli anticorpi antigliadina e l'individuazione di alcuni HLA di predisposizione avevano reso evidente che in un certo numero di casi era possibile concludere la diagnosi, con ragionevole sicurezza e in tempi più stretti, anche senza ricorrere alle canoniche tre biopsie.**

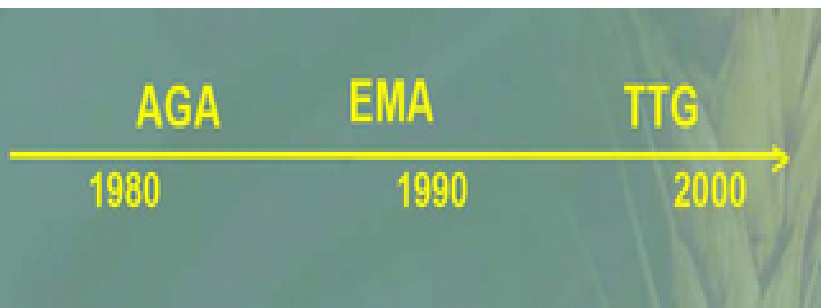
**Nel 1990 l'ESPGHAN grazie alle incalzanti conoscenze fisiopatologiche sulla MC e la disponibilità di test sierologici di grande affidabilità,**

**mi riferisco agli EMA,**

**volta ancora pagina e stabilisce che la diagnosi può essere conclusa**

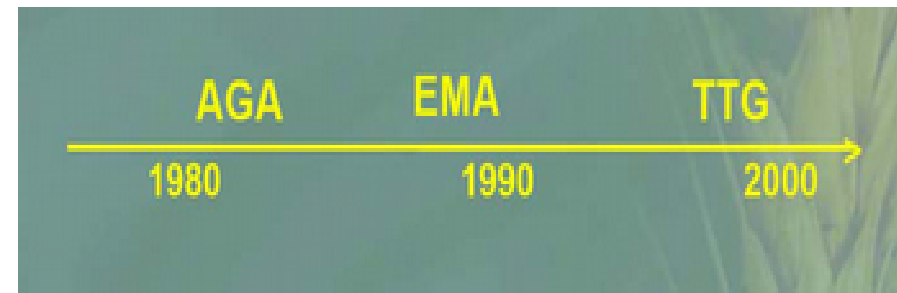
**nella maggior parte dei casi e con l'aiuto della sierologia**

**dopo una singola biopsia che mostri l'atrofia della mucosa intestinale.**



# **L'introduzione di test sierologici con alta specificità, oggi, permette**

- diagnosi in tempi brevi**
- screening affidabile**
- semplificazione delle procedure diagnostiche**
- sospettare la MC anche in soggetti completamente asintomatici.**





# CELIACHIA

**Le manifestazioni cliniche della celiachia sono molteplici:**

**si riconoscono**

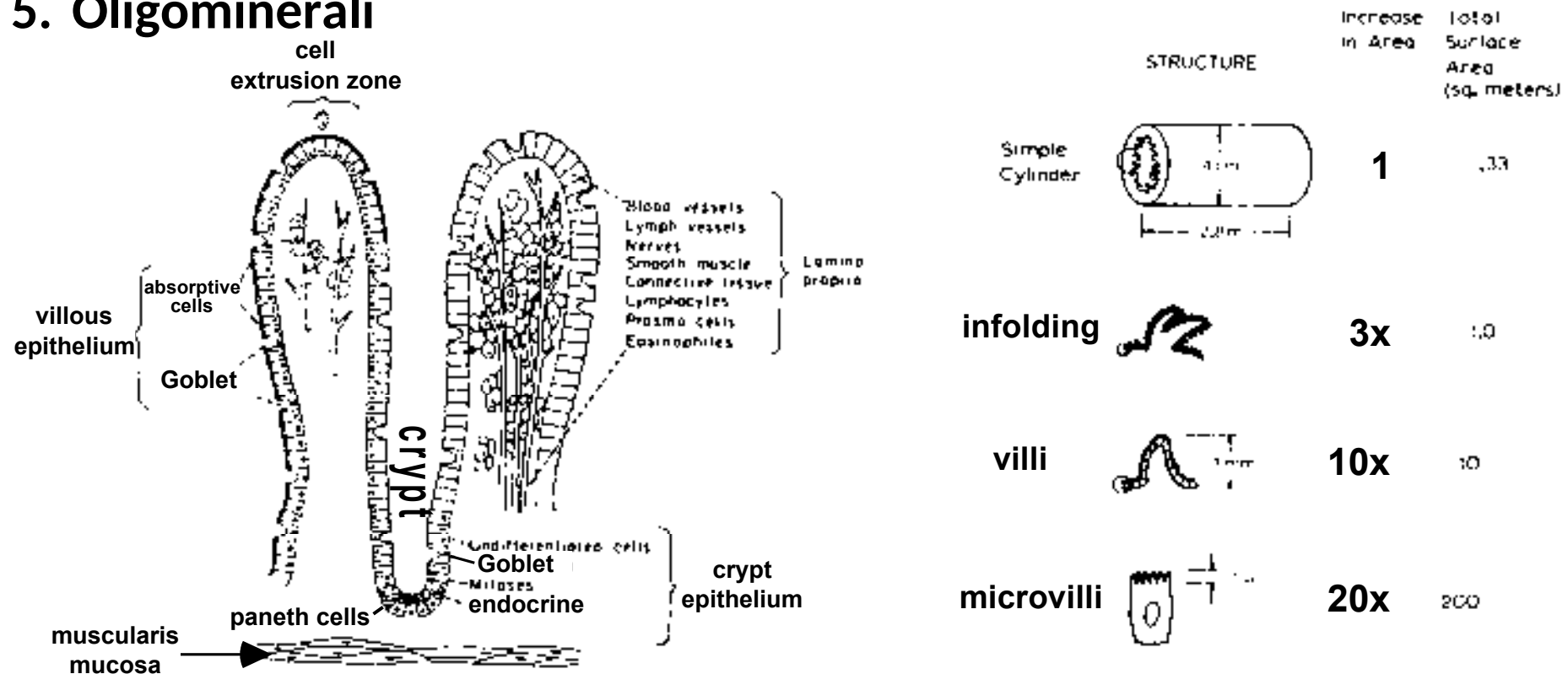
- **forme classiche tipiche**
- **forme classiche atipiche**

## **CELIACHIA**

**Nelle forme tipiche i sintomi sono specificatamente di tipo gastrointestinale e a questi si accompagnano reperti di laboratorio e sintomi dovuti al malassorbimento intestinale.**

# La degenerazione dei villi conduce al malassorbimento di:

1. Carboidrati (diarrea, proliferazione batterica)
2. Proteine (deficit proteico, soprattutto AA essenziali, scarso accrescimento)
3. Lipidi (steatorrea: accumulo di grassi nelle feci)
4. Ferro e vit. B12 (Hb bassa, anemia sideropenica)
5. Oligominerali



# **Le forme atipiche sono caratterizzate da sintomi intestinali inusuali e da manifestazioni extraintestinali**

- **Anemia sideropenica di ndd**
- **Bassa statura**
- **Ritardo puberale**
- **Infertilità ed aborti ricorrenti**
- **Alopecia areata**
- **Stomatite aftosa**
- **Ipoplasia smalto dentario**
- **Ipertransaminasemia di ndd**
- **Epilessia farmaco-resistente, atassia , polineurite**
- **Osteoporosi**
- **Miocardiopatia dilatativa**
- **Artriti**

**Superando la precedente classificazione** **che ne differenziava solo le forme tipiche ed atipiche**, in base al quadro clinico la celiachia può essere distinta in tre categorie:

**1. Sintomatica:** per definizione i sintomi sono sempre presenti

- a) **Sierologia positiva per autoanticorpi** (TTG e/o EMA) +/- anticorpi anti-gliadina (AGA) deaminata)
- b) **HLA compatibile** per CD (DQ2 e/o DQ2)
- c) **Biopsia intestinale compatibile per enteropatia da CD** (Marsh >/- II)
- d) **Remissione dei sintomi in seguito a dieta senza glutine**

**2. Clinicamente silente:** assenza di sintomi ma sierologia e biopsia positive

**3. Potenziale:** sierologia positiva, ma biopsia normale (o pressochè normale) in presenza o meno di sintomi

**Nella malattia celiaca il corretto sospetto  
diagnosi non può che essere la risultante della  
necessaria interazione tra clinica e laboratorio  
con la determinazione dei marcatori sierologici  
più specifici e sensibili**

- tecniche di base sono essenzialmente  
l'immunofluorescenza -IFA  
l'immunoenzimatica - ELISA**



**Sensibilità:** capacità del test di individuare i pazienti veramente malati; indica la percentuale di pazienti malati positivi al test. Veri positivi al test/tutti i malati.

**Specificità:** capacità del test di individuare i pazienti senza malattia; indica la percentuale di persone sane negative al test. Veri negativi al test/sani.

**Alta sensibilità = pochi falsi negativi**

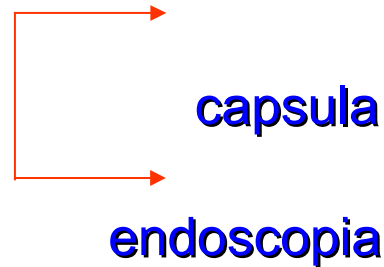
**Alta specificità = pochi falsi positivi**

# QUALE PERCORSO DIAGNOSTICO

■ QUADRO CLINICO

■ PARAMETRI DI LABORATORIO

■ BIOPSIA INTESTINALE



■ RISPOSTA ALLA DIETA





# Criteri ESPGHAN per la diagnosi di malattia celiaca 1990

## *Criteri necessari:*

1. **Istologia tipica (atrofia villi e iperplasia cripte)**
2. Risposta clinica e sierologica alla dieta senza glutine

## Classificazione istologica delle lesioni intestinali MARSH modificata da OBERHUBER

Tabella 6 Classificazione istologica delle lesioni intestinali nella celiachia

- Aumento IEL(maggiore 40/100 ce ) (tipo 1)
- Iperplasia delle cripte (tipo 2)
- Atrofia lieve dei villi (tipo 3a)
- Atrofia subtotale dei villi (tipo 3b)
- Atrofia totale dei villi (tipo 3c)

IEL: linfociti intraepiteliali ; ce: cellule epiteliali

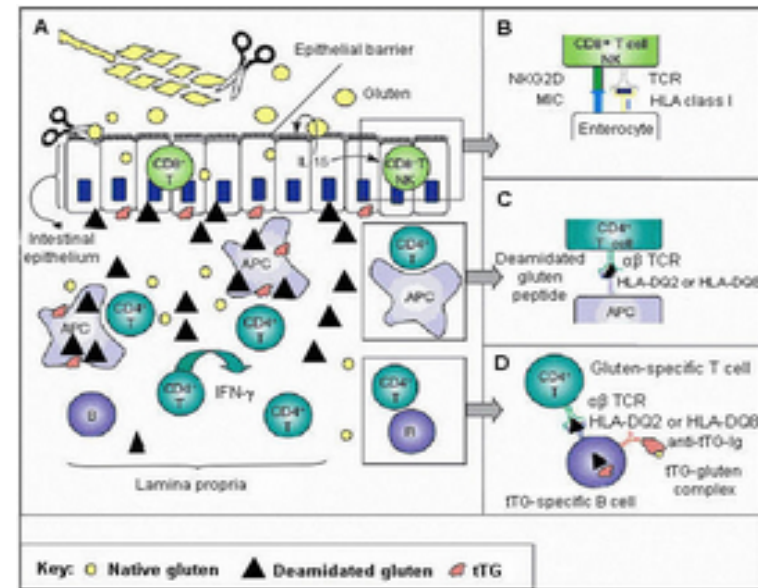
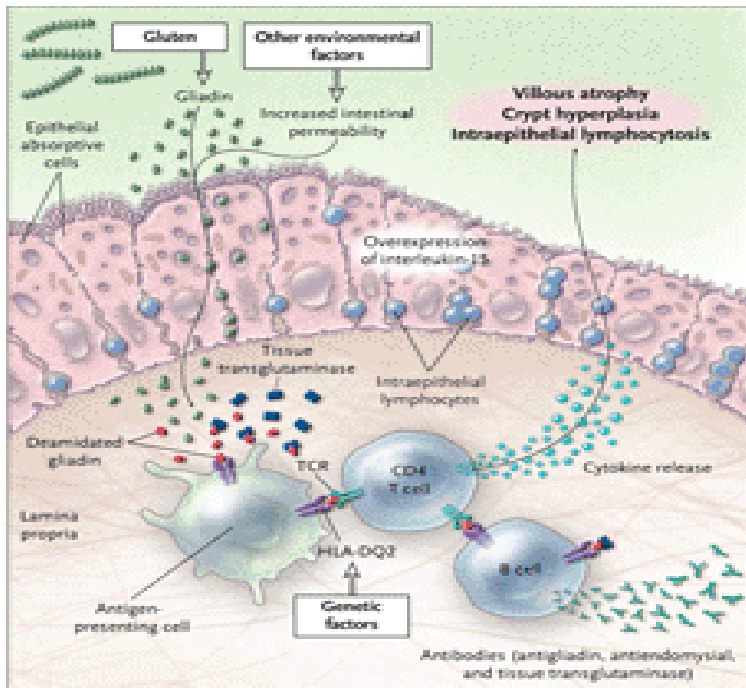
Classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber, Eur J Gastroenterol Hepatol 1999

# Criteri ESPGHAN per la diagnosi di malattia celiaca 1990

## *Criteri necessari:*

1. Istologia tipica (atrofia villi e iperplasia cripte)
2. Risposta clinica e sierologica alla dieta senza glutine

# La disponibilità di test sierologici di grande affidabilità ha semplificato il protocollo diagnostico



## **Criteri del protocollo diagnostico per la malattia celiaca**

- Semplice
- In grado di identificare il maggior numero di celiaci e di evitare le false diagnosi

Nei soggetti con sintomatologia tipica intestinale si hanno alterazioni degli indici di assorbimento

**Alterazioni ematologiche:**

Linfocitopenia, MCV (aumentato o ridotto), RDW (di solito aumentato)

**Alterazioni biochimiche:**

Diminuzione di: Sideremia, Ferritina, Calcio, Fosforo, IgA, A.Folico, Vit. B12, Albumina, Colesterolo, Trigliceridi

Aumento di:, Fosfatasi Alcalina, PT, PTH, Transaminasi



**L'ipertransaminasemia è correlata al danno della mucosa intestinale e regredisce entro sei mesi di dieta senza glutine.**

**Non è stata riscontrata correlazione tra ipertransaminasemia e associazione di malattia autoimmune.**

Viene ipotizzata **aumentata permeabilità della mucosa intestinale danneggiata (Volta)**, la quale facilita l'assorbimento di sostanze tossiche, sia endogene sia esogene, che raggiungono il fegato attraverso la circolazione portale.

A sostegno di questa teoria due elementi:

- contemporaneità tra la normalizzazione delle transaminasi e la riparazione mucosale
- l'insorgenza del danno epatico non solo nei bambini con malattia celiaca ma anche in quelli con A.P.L.V, ogni volta che la mucosa intestinale sia danneggiata.

# PRIMO PASSO VERSO LA DIAGNOSI E' LA RICERCA DI MARCATORI SIERICI

## Anticorpi

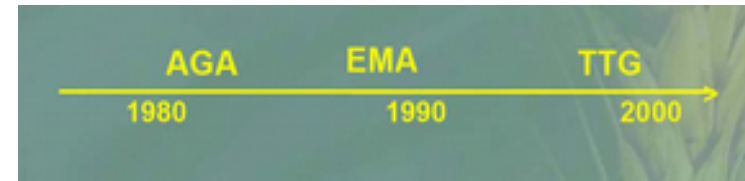
- ANTi-gliadina (AGA) - Anti-gliadina deaminata (DGP)

## Autoanticorpi

- ANTI-ENDOMISIO (EMA)
- ANTI-TRANSGLUTAMINASI (tTGA)

Da supporto

**TIPIZZAZIONE HLA**





## **ANTICORPI ANTIRETICOLINA**

**Gli anticorpi antireticolina (ARA) sia di classe IgA che di classe IgG evidenziati con la metodica dell'immunofluorescenza indiretta sono stati i primi ad essere impiegati nella diagnosi.**

**Identificano strutture connettivali extracellulari, (IFI) utilizzando come substrato fegato e rene di ratto**

**Gli ARA sono considerati molto specifici ma poco sensibili**

**compaiono quasi esclusivamente nella celiachia e nella dermatite erpetiforme nonché con bassa frequenza anche in soggetti adulti affetti da morbo di Crohn, artrite reumatoide**

**ANTICORPI ANTI GLIADINA (AGA)  
sia di classe IgA che IgG**

**Sono da tempo misurati con metodica  
ELISA**

**(immunoenzimatica)**

- **Per molto tempo la classe IgA ha rappresentato  
l'esame di elezione per la  
diagnosi sierologica di celiachia**

## Anticorpi anti Gliadina (AGA)

### **Sono positivi in altre patologie:**

- Crohn'
- Colite ulcerosa
- Esofagite
- Intolleranza al lattosio
- Fibrosi cistica
- Psoriasi
- Artrite reumatoide
- Gastrite
- Recente gastroenterite
- Sindrome di Down
- Infezione da HIV
- Glomerulonefrite da IgA
- Atopia

**Ma anche in soggetti sani**

## **Anticorpi anti Gliadina (AGA)**

**La loro bassa sensibilità e specificità ha portato all'abbandono del loro utilizzo negli adulti e nei bambini con età superiore a 2-3 anni**

## **Anticorpi anti Gliadina (AGA)**

**La classe IgA rappresenta comunque il test sierologico più utile nei bambini di età inferiore ai due anni, situazione in cui gli anticorpi anti-endomisio (EMA) e gli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale (tTG), possono risultare falsamente negativi .**

Infatti bisogna tenere in considerazione le evidenze di sieroconversione autoanticorpale riportate recentemente per la malattia celiaca. Per **sieroconversione** si intende il passaggio di sieronegatività (assenza di tali anticorpi nel plasma sanguigno) allo stato di sieropositività (presenza di tali anticorpi nel plasma sanguigno).

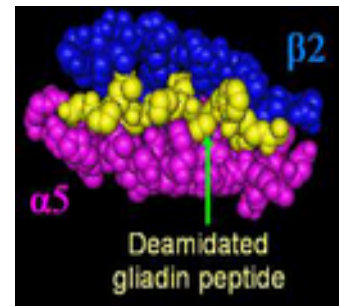
# Anticorpi anti Gliadina (AGA)

**Gli AGA IgG hanno dimostrato una **eccellente sensibilità** (95,9 %)**

**nei bambini inferiori a due anni**

(Tonutti e al., J Clin Pathol, 2003)

**nei casi con deficit di IgA totali**



# DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA

## Sensibilità tests sierologici

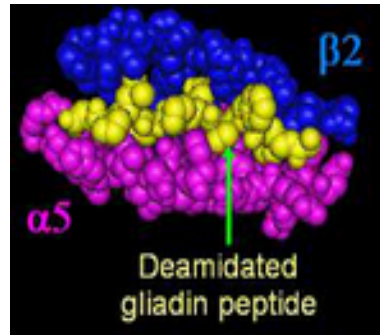
	<b>sensibilità</b>	<b>specificità</b>	<b>utilità</b>
<b>AGA IgA</b>	<b>86%</b>	<b>78%</b>	<b>non usati in adulti</b>
<b>AGA IgG</b>	<b>82%</b>	<b>70%</b>	<b>deficit sel. IgA</b>



# **Il titolo** degli AGA **diminuisce con l'età e scende rapidamente dopo la dieta GF**

Utili nel follow up della dieta:

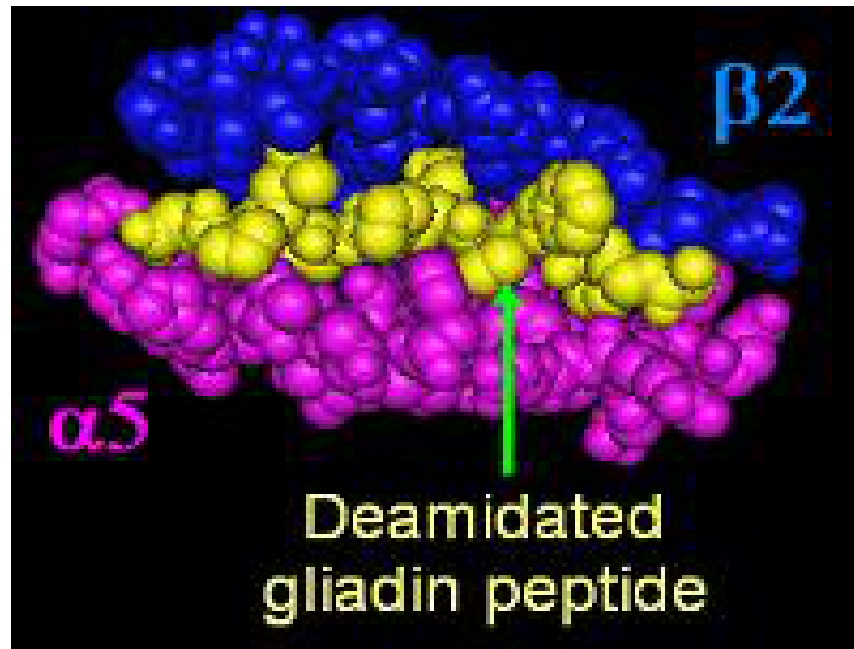
- **negativizzazione AGA IgA dopo 3-6 mesi**
- **negativizzazione AGA IgG, nel deficit IgA, dopo 12-18 mesi**





**Scompaiono dall'orizzonte gli anti  
gliadina classici**

**Anticorpi anti peptidi deamidati di  
gliadina (DGP-AGA)**



## **Anticorpi anti peptidi deamidati di gliadina (DGP-AGA)**

- **L'anticorpo di classe IgG (IgG DGP) è la vera novità**
- **IgG DGP:**
  - **Può essere impiegato nella diagnostica nei deficit di IgA**
  - **Sotto i due anni di età aumenta la nostra capacità diagnostica**

# Adattato da Basso, D. et al. Clin Chem 2009;55:150-157

	Sensitivity	Specificity
$\leq 2$ anni		
DGP-AGA IgA	80.0	93.8
<u>DGP-AGA</u> <u>IgG</u>	<u>92.7</u>	<u>96</u>

## **ANTICORPI ANTI- ENDOMISIO (EMA)**

**Descritti per la prima volta nel 1983 sono autoanticorpi diretti verso l'endomisio, rivestimento di fibre reticolari che circonda la muscolatura liscia**

**Solitamente si dosano le IgA**

**È un esame molto sensibile e specifico per la diagnosi.**

## **ANTICORPI ANTI- ENDOMISIO (EMA)**

**Sono misurati in IFA (immunofluorescenza) su sezioni di esofago di scimmia.**

**Gli anticorpi anticordone ombelicale costituiscono una valida alternativa per la facile reperibilità ed il basso costo del substrato.**

**Sono operatore-dipendente**

## ANTICORPI ANTI- ENDOMISIO (EMA)

- **Gli EMA IgA possono essere assenti nei celiaci con età inferiore ai due anni**
- **Nei celiaci con deficit selettivo delle IgA si determinano l'isotipo IgG.**

Importante il dosaggio delle IgA totali !

La loro produzione viene scatenata dal glutine ed il suo allontanamento dalla **dieta** provoca la **normalizzazione del quadro sierologico dopo circa sei mesi**

# EMA IgA

✓ **Specificità vicina al 100%** per  
celiachia

# ANTICORPI ANTI-TRANSGLUTAMINASI (tTGA)

**1997** (W. Dieterich)

**Esprimono il meccanismo patogenetico  
della malattia celiaca**

**La transglutaminasi tissutale è l'epitopo  
più importante verso cui sono diretti gli  
EMA**



# LA MALATTIA CELIACA

## DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA – SIEROLOGIA – tTG

tTG (ant. Antitransglutaminasi umana IgA – IgG)

**E' stato dimostrato che questi anticorpi hanno un ruolo nello sviluppo della lesione mucosale tipica della celiachia**

## ANTICORPI ANTI-TRANSGLUTAMINASI (tTGA)

**essendo dosati con un metodica  
immunoenzimatica sono poco influenzati  
dall'operatore**

## DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA

### tTGA -IgA

- ✓ **alta sensibilità**
- ✓ **specificità lievemente inferiore agli EMA** (2-5% di falsi positivi in caso di infezioni intestinali, specie giardiasi, patologia autoimmune, malattie epatiche)

### tTG – IgG

- ✓ **meno specifici delle tTG – IgA**  
**si eseguono solo in deficit di IgA**

## ➤ **TTG IgA**

- ✓ **positivi ad alto titolo ( $> 10$  volte cut off)  
sono sempre espressione di celiachia**

## **TTG IgA**

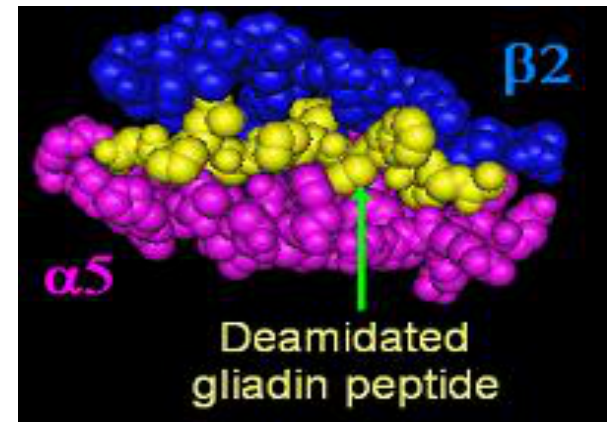
**la loro scomparsa dopo  
dieta correla con la  
ricrescita dei villi così come  
la loro persistenza correla  
con mucosa ancora  
danneggiata ma non con il  
grado di atrofia della  
mucosa**

# DGP-AGA

**nei bambini inferiore ai 2 anni**

**anticorpi anti peptidi deamidati di  
gliadina (DGP-AGA)**

**metodica immunoenzimatica (ELISA)**



Volta et al. Deamidated gliadin peptide antibodies  
as a routine test for celiac disease: a prospective  
analysis

J Clin Gastroenterol 2009

<b>test</b>	<b>SENSIBILITA ,</b>	<b>SPECIFICITA ,</b>
<b>IgA DGP</b>	<b>84,3%</b>	<b>79,8%</b>
<b>IgG DGP</b>	<b>82,3%</b>	<b>98,9%</b>

**Gli anticorpi Ema e anti-tTG  
sierici hanno elevato potere  
diagnostico ma non  
correlano con il grado di  
atrofia della mucosa  
intestinale**



## Anticorpi antiactina – IgA

Actina: maggior componente dei microfilamenti che costituiscono il citoscheletro degli enterociti

**Danno indicazioni sulla severità del danno intestinale**

**Positivi nel 50% dei casi di celiachia con severo danno intestinale (3b-3c) ma in meno del 10% con lesioni minime (1-3a); positivi solo nel 30% dei celiaci indipendentemente dalla gravità del danno**

Tabella 6 **Classificazione istologica delle lesioni intestinali nella celiachia**

- |                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| • Aumento IEL(maggiore 40/100 ce ) | (tipo 1)  |
| • Iperplasia delle cripte          | (tipo 2)  |
| • Atrofia lieve dei villi          | (tipo 3a) |
| • Atrofia subtotale dei villi      | (tipo 3b) |
| • Atrofia totale dei villi         | (tipo 3c) |

IEL: linfociti intraepiteliali ; ce: cellule epiteliali

Classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber, Eur J Gastroenterol Hepatol 1999

	CARATTERISTICHE DIAGNOSTICHE				CARATTERISTICHE TECNICHE		
	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ	VAL. PRED. POSITIVO	VAL. PRED. NEGATIVO	RIPRODUCIBILITÀ	DISPONIBILITÀ	METODICA
ANTI-TTG IGA	97%	91%	91%	97%	ELEVATA	ILLIMITATA	ELISA
EMA IGA	94%	100%	100%	94%	MEDIO-BASSA	LIMITATA PER CARENZA DI SUBSTRATI	IFL*
AGA IGA	73%	87%	84%	77%	ELEVATA	ILLIMITATA	ELISA
DGP-AGA IGA	84%	90%	89%	85%	ELEVATA	ILLIMITATA	ELISA
DGP-AGA IGG	84%	99%	98%	87%	ELEVATA	ILLIMITATA	ELISA
ANTI-ACTINA IGA	30%	99%	99%	56%	ELEVATA	ILLIMITATA	IFL*

# **I test rapidi**

**Metodica immunocromatografica**

- su sangue intero**

- su siero**

**non sostituiscono le prove di laboratorio**

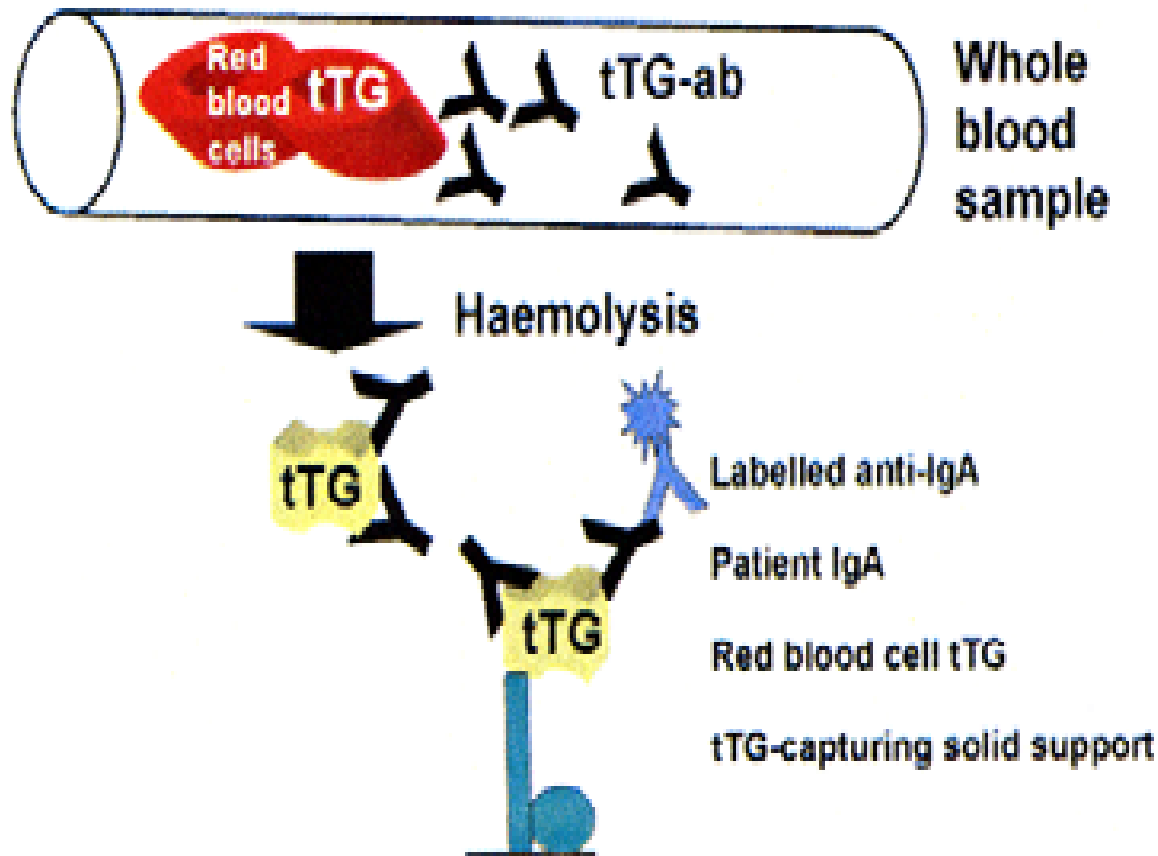
**Il test rapido va comunque confermato**

# Identificazione in termini qualitativi di anti-tTGA

**Sensibilità: 96.2%**

**Specificità: 90.3%**

**Point-of-care test (POCT)**



# La celiachia deve essere cercata in bambini e adolescenti con:

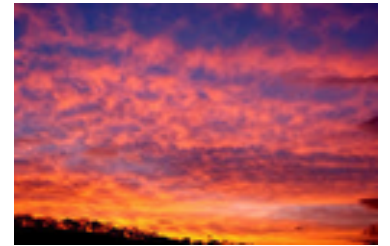
- Sintomi classici
- Sintomi così detti “atipici” o extra-gastrointestinali
- Parenti di 1° grado di celiaca
- Malattie associate

# Quadri clinici e malattie associate

- **Tiroidite ed epatite auto-immune**
- **Diabete tipo I: 3 - 8 %**
- **Sindrome Down: 5 - 12 %**
- **Sindrome di Turner**
- **Deficit IgA**
- **Sclerosi multipla**

## TIPIZZAZIONE HLA

**La celiachia si sviluppa in soggetti geneticamente predisposti.**

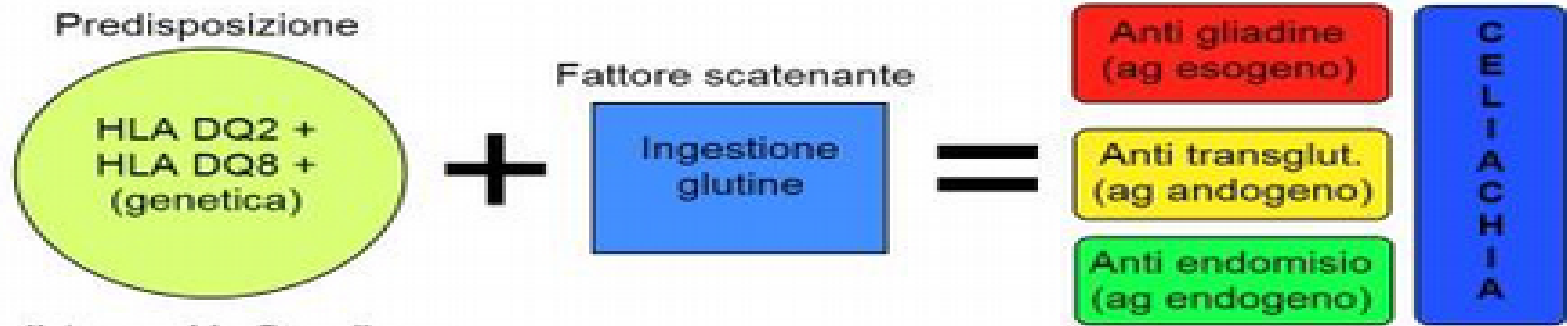


## Che cosa e' la predisposizione genetica?

L'individuo potrà manifestare la M.C., a qualsiasi età, solo se possiede gli alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) di classe II necessari a codificare gli eterodimeri

**DQ2 DQ8**





mileto.carrubba@gmail.com

## L'eterodimero DQ2

soggetti portatori dell'allele DQA1\*0501 insieme al DQB1\*0201  
presente nel 95% dei soggetti celiaci

**rischio di ammalarsi di celiachia** per i soggetti portatori  
di questo gene

➤ **uno su cento**

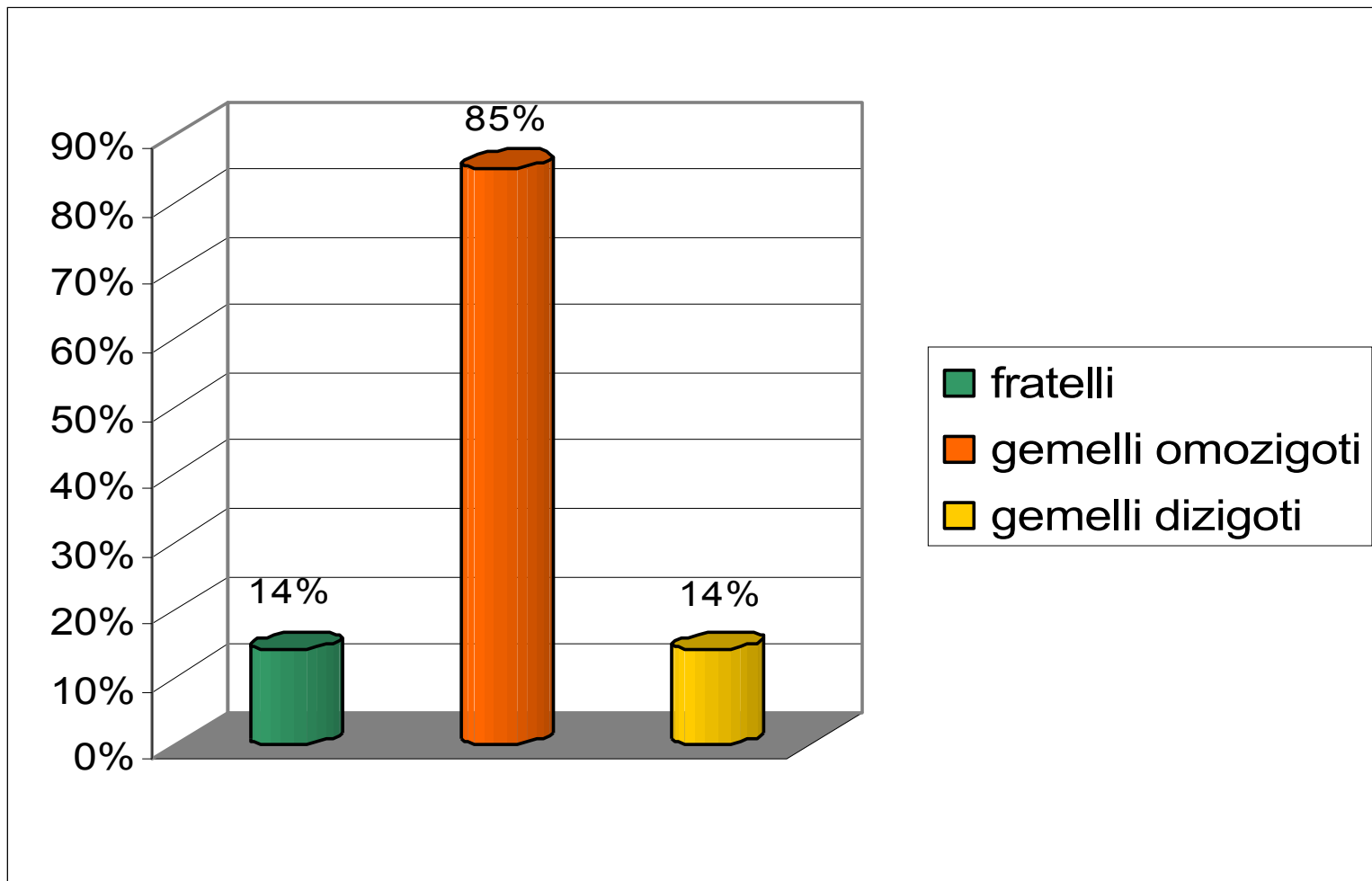
I celiaci che non esprimono il DQ2 presentano l'allele

DQA1\*0301/DQB1\*0302 che codifica **l'eterodimero DQ8**

**rischio di ammalarsi** di celiachia nei soggetti che presentano il  
DQ8 ma non il DQ2

➤ **uno su duemila**

# RISCHIO DI RICORRENZA



**La presenza degli alleli che codificano per il DQ2 ed il DQ8 è condizione necessaria ma non sufficiente allo sviluppo della malattia celiaca.**

**L'analisi dei geni HLA serve, pertanto, ad escludere l'intolleranza al glutine ma non a confermare la diagnosi**

Questo test ha :

➤ un elevato valore predittivo negativo

➤ basso valore predittivo positivo  
Tali eterodimeri sono presenti nel 30-40% della popolazione sana

## **I casi di celiachia DQ2, DQ8 negativi sono estremamente rari**

La totale assenza dei suddetti genotipi riduce sensibilmente la possibilità di sviluppo della malattia. Tuttavia la presenza, di una di queste molecole sulla membrana delle cellule del sistema immunitario è condizione necessaria, ma non sufficiente, allo sviluppo della celiachia.

**Sul cromosoma 5 è stata recentemente identificata una regione “calda”, di geni (5q31-33), che sembra conferire suscettibilità alla malattia.**

aspetti sierologici

**nessun anticorpo pone diagnosi di  
celiachia senza la conferma della biopsia  
intestinale che certifichi la patologia**

**SIEROLOGIA A SUPPORTO DELLA  
DIAGNOSI**

# Criteri ESPGHAN per la diagnosi di malattia celiaca 1990

## ***Criteri necessari:***

- 1. Istologia tipica (atrofia villi e iperplasia cripte)**
- 2. Risposta clinica e sierologica alla dieta senza glutine**

## ***Di aiuto:***

- 1. Anamnesi e sintomi compatibili con celiachia**
- 2. Sierologia positiva**

**Di fronte ad un sospetto di celiachia, il percorso diagnostico prevede come primo passo il dosaggio della IgA Totali.**

**Il deficit totale o parziale si verifica**

- **nel 2-3% dei soggetti celiaci**
- **10 volte più frequente che nella popolazione generale** (un affetto ogni 500 nati)





Il comitato Nazionale per la sicurezza Alimentare (C.N.S.A), ha approvato dei **protocolli** (pubblicato in G.U.n°.32 S.O. del 7 febbraio 2008) **che stabiliscono le linee guida per la diagnosi e il follow-up della celiachia**

**nelle condizioni con**

## **Elevato sospetto clinico**

➤ **forme sintomatiche con patologia  
intestinale associata altamente predittiva:**

- **malassorbimento franco caratterizzato da significativo calo ponderale,**
- **diarrea cronica**
- **astenia severa**
- **steatorrea**
- **edemi**

# Moderato sospetto clinico

## ➤ forme con sintomi intestinali atipici

- stipsi
- dispepsia

## ➤ extraintestinali



# Manifestazioni extraintestinali

- **Dermatite erpetiforme**
- **Anemia sideropenica di ndd**
- **Bassa statura**
- **Ritardo puberale**
- **Infertilità ed aborti ricorrenti**
- **Alopecia areata**
- **Stomatite aftosa**
- **Ipoplasia smalto dentario**
- **Ipertransaminasemia di ndd**
- **Epilessia farmaco-resistente, atassia , polineurite**
- **Osteoporosi**
- **Miocardiopatia dilatativa**
- **Artriti**

# Basso sospetto clinico

- **forme asintomatiche**  
positività solo sierologica
- **familiari I° grado**



Soggetti ad elevato rischio di celiachia

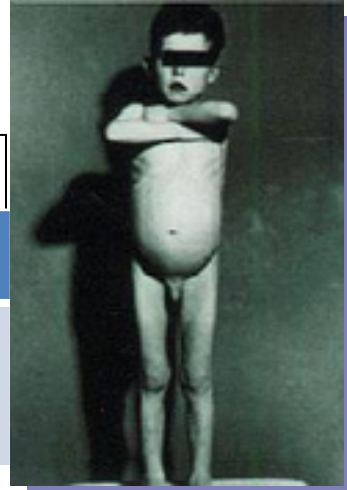
Biopsia duodenale + IgA sieriche + anti tTG

DEFICIT IgA

IgA normali

IgG anti tTGA EMA DGA-AGA

IgA anti tTG



Sierologia positiva  
+ biopsia normale

Sierologia positiva  
+ biopsia positiva

Sierologia negativa  
+ biopsia positiva

Determinazione  
HLA DQ2 DQ8 EMA

CELIACHIA

Determinazione  
HLA DQ2 DQ8

Se positivi

Se negativi

monitoraggio anti tTGe ripetere biopsia o verificare risposta clinico-anticorpale dopo GDF

Anti tTG falsi positivi

Se positivi  
Tipo 3a-3c

Se negativo

Celiachia da confermare con GFD e provocazione Tipo 1-2  
monitoraggio e ripetere biopsia

bassa probabilità di Celiachia  
ulteriore ricerca di danno mucosale

Soggetti a moderato-basso rischio di celiachia

IgA seriche

Se deficit di IgA

Se IgA normali

IgG anti tTGA EMA DGA-AGA

IgA anti tTG

Sierologia negativa

Sierologia positiva  
IgA anti tTG >3 volte il normale

Determinazione  
HLA DQ2 DQ8

Biopsia duodenale

Se positivi

Se negativi

Istologia positiva  
tipo 3a-3c

Istologia Negativa  
o tipo 1-2

CELIACHIA

Determinazione HLA  
DQ2 DQ8 EMA

Predisposizione  
a celiachia  
Monitoraggio  
sierologico

Esclusione  
celiachia

Positivi

Negativi

Monitoraggio  
sierologico e ripetere  
biopsia

anti tTG Falsi positivi

Familiari di 1° grado  
IgA seriche

Se deficit di IgA	Se IgA normali
IgG anti tTGA EMA DGA-AGA	IgA anti tTG

Sierologia negativa	Sierologia positiva
---------------------	---------------------

Determinazione HLA DQ2 DQ8	Biopsia duodenale
----------------------------	-------------------

Istologia positiva tipo 3a-3c	Istologia Negativa o tipo 1-2
-------------------------------	-------------------------------

Se positivi	Se negativi
-------------	-------------

Predisposizione a celiachia Monitoraggio sierologico	Esclusione celiachia
---	----------------------

CELIACHIA	Determinazione HLA DQ2 DQ8 EMA
-----------	--------------------------------

<b>Positivi</b>	<b>Negativi</b>
-----------------	-----------------

Monitoraggio sierologico se tipo 1-2 valutare caso per caso	antitTG Falsi positivi
--	------------------------





**Nel 2011, l'ESPGHAN gira un'altra volta pagina con le nuove Linee Guida ed offre uno spiraglio, per arrivare alla diagnosi di MC in soggetti con**

- **sintomi e segni suggestivi di MC**
- **valori di TG2 oltre 10 volte la norma senza passare per la biopsia intestinale**

chiaramente

Gli EMA hanno una funzione di controllo nei confronti del TG2

Gli HLA sono chiamati a dare un contributo importante

## Biopsia: raccomandazioni

- **La biopsia per istologia PUO' essere omessa quando i soggetti sono:**
- **Sintomatici**
- **anti-TG2 IgA alti (> x 10 valori normali), confermati da positività EMA**
- **HLA DQ2/8 positivi**

**Follow up a dieta senza glutine  
deve mostrare miglioramento  
significativo dei sintomi e  
normalizzazione dei test  
sierologici**

## Soggetti ad elevato rischio di celiachia

### Sintomi e segni suggestivi di celiachia

Ig A sieriche + anti tTG Ig A

TG2 positivi > 10 volte il normale

EMA HLA DQ2-DQ8



<b>EMA pos HLA pos</b>	<b>EMA pos HLA neg</b>	<b>EMA neg HLA neg</b>
<b>CELIACHIA</b>	<b>BIOPSIA</b>	<b>Falsi positivi TG2</b>



**Grazie per l'attenzione  
!**