

# CELIACHIA 2017

## linee guida e protocolli diagnostici.

Dssa M.RITA SADORI

u.o.c.laboratorio analisi



Azienda ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord

# LA CELIACHIA

- LA CELIACHIA E' UNA MALATTIA AUTOIMMUNE LEGATA AD UNA FORTE PREDISPOSIZIONE GENETICA.
- OLTRE IL 90% DEI SOGGETTI CELIACI PRESENTA L'APLOTIPO HLA DI CLASSE II DQ2, IL RESTANTE DQ8.
- CONCORDANZA TRA GEMELLI OMOZIGOTI > 70%
- MALATTIA PREVALENTEMENTE EUROPEA E DI QUEI PAESI DOVE GLI EUROPEI SONO EMIGRATI QUALI STATI UNITI E AUSTRALIA.
- PREVALENZA PIU' ELEVATA NEL SESSO FEMMINILE.

# Ruolo del laboratorio

Supportare il lavoro del medico nell'approccio quotidiano alla diagnosi delle patologie glutine-associate.

Studi epidemiologici eseguiti su vasta scala hanno dimostrato che solo il 10-20% dei celiaci è identificato sulla base di dati clinici: l'associazione tra dati clinici e marcatori sierologici è in grado di ottimizzare il percorso diagnostico.

# LA CELIACHIA

- IL FATTORE SCATENANTE ESOGENO E' RAPPRESENTATO DALLE GLIADINE PRESENTI NEI CEREALI QUALI **FRUMENTO ORZO SEGALE** (l'avena non sembra essere patogena).
- LE PROLAMINE GLIADINICHE MODIFICATE DA ENZIMI SPECIFICI(transglutaminasi) E ASSOCIATE AGLI ANTIGENI HLA DI CLASSE II INDUCONO UNA RISPOSTA IMMUNOLOGICA T MEDIATA CON CONSEGUENTE FLOGOSI CRONICA.

# EPIDEMIOLOGIA

- PRIMA DELL'INTRODUZIONE DEI TEST SIEROLOGICI LA CELIACHIA ERA CONSIDERATA UN EVENTO RARO:1:1000/10000
- ATTUALMENTE LA PREVALENZA E' STIMATA 1:100

# L'ICEBERG DELLA MALATTIA CELIACA

- SOLO IL 10-20% DEI CASI DI CELIACHIA RISULTANO DIAGNOSTICATI
- IN ITALIA SI STIMA CHE CIRCA 400000 SOGGETTI CELIACI NON SONO STATI A TUTTOGGI DIAGNOSTICATI

# MANIFESTAZIONI CLINICHE

- generali
- gastrointestinali
- psichiatriche
- neurologiche
- ematologiche
- biochimiche

# QUADRI DI ESTRINSECAZIONE CLINICA DEL MORBO CELIACO

- MALATTIA CELIACA TIPICA
- MALATTIA CELIACA ATIPICA
- CELIACHIA SILENTE
- CELIACHIA POTENZIALE
- CELIACHIA LATENTE

# ASSOCIAZIONI O FATTORI DI RISCHIO:

- Sindrome di Down
- Sindrome di Turner
- Difetto di IgA
- Familiarità per celiachia
- Altre patologie autoimmuni (sjogren, patologie infiammatorie croniche dell'intestino, tiroiditi, diabete di tipo I).

# TERAPIA

- La malattia celiaca è curabile nel 100% dei casi con una dieta rigorosamente priva di glutine.
- Dopo 8-15 mesi di dieta si ristabilisce la normale architettura dei villi intestinali.

# Diagnostica di laboratorio

- Indagini di laboratorio che permettono di diagnosticare un quadro generico di malassorbimento.
- Indagini di laboratorio specifiche per individuare soggetti con intolleranza al glutine.

# Diagnostica di laboratorio

- Indagini generiche:
- Emocromo
- Metabolismo ferro e folati
- Metabolismo fosfocalcico
- Quadro protidemico

# Diagnostica di laboratorio

- **Indagini specifiche:**
- Anticorpi antigliadina IgA e IgG (AGA)
- Anticorpi antitransglutaminasi IgA e IgG (atTG)
- Anticorpi antiendomizio IgA e IgG1 (EMA)
  
- dosaggio IgA sieriche
- Aplotipo HLA

# Diagnostica di laboratorio

## METODI DI DOSAGGIO:

- Indirect immunofluorescence (IIF)
- Enzyme immunoassay (ELISA)
- Fluorescence immunoassay (CLIA)
- Dot blot

# Diagnostica di laboratorio

- I referti con i risultati dei test devono indicare il **metodo** con cui sono stati eseguiti, gli **intervalli di riferimento**, un **commento esplicativo** in caso di positività, il suggerimento di eventuali approfondimenti diagnostici.

# Diagnostica di laboratorio

## AGA (anticorpi anti gliadina deamidata)

- Gli AGA di classe IgG hanno una sensibilità del 75-85 % ed una specificità del 70-80% (**sotto i due anni di età sembrano avere piu'elevata sensibilità**).
- Gli AGA di classe IgA hanno una sensibilità del 83-92% ed una specificità superiore al 90%

# Diagnostica di laboratorio

- Cause di falsa positività degli AGA:
  - Artrite reumatoide
  - Gastrite
  - Gastroenterite recente
  - Morbo di Crohn
  - Infezione da HIV
  - Fibrosi cistica
  - Pemfigoide
  - Psoriasi
  - Eczema atopico
  - Malattie croniche del fegato

# Diagnostica di laboratorio

## ANTITRANSGLUTAMINASI

(a-Ttg)

- Riconoscono lo stesso antigene visto dagli EMA e dagli ARA(antireticolina).
  - Possono essere sia IgA che IgG
  - L'antigene utilizzato per il coating puo' essere:  
**estrattivo animale** (fegato di guinea pig)  
**estrattivo umano**(eritrociti)  
oppure **ricombinante umano**.
- La diversa natura dell'antigene modifica le performance del test

# Diagnostica di laboratorio

- GLI ULTIMI DATI DELLA LETTERATURA INDICANO CHE I TEST PER LA RICERCA DELLE **TRANSGLUTAMINASI IgA** HANNO UNA ASSOLUTA SPECIFICITA' E SENSIBILITA' (99%)
- PERTANTO ASSOCIATE AL DOSAGGIO DELLE **IgA SIERICHE** RAPPRESENTANO IL PRIMO STEP PER LA DIAGNOSI DI CELIACHIA.
- NEL BAMBINO AL DISOTTO DEI DUE ANNI SI ASSOCIA LA RICHIESTA DEGLI AGA IgG E IgA.

# Diagnostica di laboratorio

- Importante è il ruolo delle antitransglutaminasi di classe IgG nei soggetti con deficit di IgA.
- Per deficit di IgA si intendono valori  $< 5$  mg/dl
- Bisogna porre attenzione ai deficit transitori di IgA.

# Diagnostica di laboratorio

## ANTIENDOMISIO (EMA)

- Esofago di scimmia
- Cordone ombelicale umano (HUV)

(Metodica IFI)

## Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca. Revisione 2015

### *Guidelines for laboratory and histological diagnosis of celiac disease. Revision 2015*

Brunetta Porcelli<sup>1</sup> · Maria Grazia Alessio<sup>2</sup> · Danilo Villalta<sup>3</sup> · Nicola Bizzaro<sup>4</sup> ·  
Marcello Bagnasco<sup>5</sup> · Giampaola Pesce<sup>5</sup> · Renato Tozzoli<sup>6</sup> · Marilina Tampoia<sup>7</sup> ·  
Danila Bassetti<sup>8</sup> · Antonio Antico<sup>9</sup> · Stefan Platzgummer<sup>10</sup> · Martina Fabris<sup>11</sup> ·  
Daniela Visentini<sup>12</sup> · Ignazio Brusca<sup>13</sup> · Vincenzo Villanacci<sup>14</sup> · Marianna Salemme<sup>14</sup> ·  
Elio Tonutti<sup>12</sup> ·

Gruppo di Studio in Autoimmunologia della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio

Ricevuto: 18 marzo 2015 / Accettato: 8 aprile 2015  
© Springer-Verlag Italia 2015

**Riassunto** Il Gruppo di Studio in Autoimmunologia della SIPMeL ha riveduto e aggiornato le linee guida già proposte nel 2005 alla luce delle evidenze scientifiche comparse negli ultimi 10 anni per l'inquadramento diagnostico e il monitoraggio del paziente celiaco. L'identificazione della *non celiac gluten sensitivity* come entità nosologica a se stante ha reso inoltre necessari alcuni chiarimenti su aspetti dia-

gnostici e classificativi. L'attuale versione ripropone sotto forma di raccomandazioni le indicazioni per un appropriato utilizzo dei test sierologici oggi disponibili, dei test genetici in grado di definire l'appartenenza ai gruppi a rischio e dei diversi quadri istologici, definendo gli step diagnostici e interpretativi in maniera diversificata a seconda della motivazione della richiesta (diagnosi, monitoraggio, gruppi a rischio) e dell'età dei pazienti. Le raccomandazioni sono il risultato delle più recenti evidenze disponibili in letteratura, del consenso tra i componenti del gruppo di studio e del lavoro interdisciplinare tra patologi clinici, immunologi e anatomo-patologi e ha l'obiettivo di supportare il lavoro del medico nell'approccio quotidiano alla diagnosi delle patologie glutine-associate.

✉ B. Porcelli  
[brunetta.porcelli@unisi.it](mailto:brunetta.porcelli@unisi.it)

<sup>1</sup> Dipartimento Biotecnologie Mediche, Sezione Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena, Italia

<sup>2</sup> Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

# Diagnostica di laboratorio

## PERCHE' LE LINEE GUIDA ?

- I test di laboratorio utilizzati nella diagnosi di celiachia hanno diverse caratteristiche metodologiche e presentano diversi livelli di sensibilità e specificità.
- La celiachia è una patologia ad elevata prevalenza nella popolazione generale.

# Diagnostica di laboratorio

## PERCHE' LE LINEE GUIDA ?

Il corretto utilizzo dei test permette di diagnosticare la quasi totalità dei soggetti celiaci.

Uno scorretto utilizzo o una erronea interpretazione dei test diagnostici puo' indurre l'esecuzione di approcci invasivi e costosi in soggetti non celiaci (biopsia) o l'esclusione della diagnosi in soggetti celiaci.

# Diagnostica di laboratorio

## LINEE GUIDA 2015:appropriatezza della richiesta

Le linee guida di differenziano a seconda delle tipologie dei pazienti:

- 1) Soggetti con segni e sintomi
- 2) Soggetti celiaci con dieta priva di glutine
- 3) Soggetti appartenenti a gruppi a rischio

# Diagnostica di laboratorio

## In soggetti con segni e sintomi:

- Il test di laboratorio di accesso deve essere la ricerca degli a-Ttg IgA accompagnati dal dosaggio delle IgA .
- E' consigliato l'utilizzo di test con antigene ricombinante umano.
- Nei soggetti con carenza di IgA si ricercano le a-tTG di classe IgG.

# Diagnostica di laboratorio

## LINEE GUIDA

(appropriatezza della richiesta)

In caso di negatività di t-tTG IgA con IgA normali si esclude la patologia

In caso di t-tTG IgA positive si procede alla ricerca degli EMA su terzo inferiore di esofago di scimmia con metodica IFI.

# Diagnostica di laboratorio

## LINEE GUIDA

Qualora le t-tTG risultino positive e gli anticorpi antiendomiso confermino tale positività la diagnosi di celiachia è praticamente certa e al paziente deve essere proposta la biopsia duodeno –digiunale.

# Diagnostica di laboratorio

## Linee guida

Qualora un paziente presenti t-tTG IgA positive e anticorpi antiendomizio negativi si procede alla determinazione dell'aplotipo HLA classe II DQ2 E DQ8.

La biopsia deve essere consigliata in caso di positività per DQ2 O DQ8

## *Linee guida ESPGHAN del 2012*

- La biopsia può essere evitata nei seguenti casi:
- 1) in presenza di una sintomatologia tipica
- 2) presenza degli antigeni di istocompatibilità
- 3) antitrasglutaminasi con positività oltre dieci volte i valori di cut-off ed EMA positivi.
- Ci deve essere la presenza di tutti e tre i criteri.

# **Protocollo diagnosi e follow-up celiachia (GU n.191 19/8/2015)**

- **La novità più importante delle nuove Linee Guida riguarda l'applicazione del protocollo ESPGHAN per la diagnosi di celiachia in età pediatrica ed adolescenziale.** In questi pazienti , con quadro clinico di malassorbimento e sintomi correlati all'assunzione di glutine, in presenza di una positività per anticorpi anti-tTG IgA superiore ad almeno 10 volte il valore soglia, confermata dalla positività per gli EmA IgA e dalla presenza del profilo genetico compatibile (HLA-DQ2 e/o DQ8), si pone diagnosi di celiachia senza ricorrere alla biopsia duodenale.

# Linee guida

- Nell'adulto la biopsia resta essenziale per la diagnosi di Celiachia.
- Unica eccezione sono i pazienti con disturbi della coagulazione e donne in gravidanza .
- In quest'ultimo caso la biopsia verrà eseguita nel post partum.

# Diagnostica di laboratorio

- **GRUPPI A RISCHIO:**
- Sindrome di Down
- Sindrome di Turner
- Difetto di IgA
- Familiarità per celiachia
- Altre patologie autoimmuni (sjogren, patologie infiammatorie croniche dell'intestino, tiroiditi, diabete di tipo I).

# Diagnostica di laboratorio

LINEE GUIDA (nei soggetti appartenenti a gruppi a rischio)

Nei soggetti appartenenti a gruppi a rischio è consigliata la determinazione delle t-tTG IgA e delle IgA. Qualora risultino negative è consigliata l'esecuzione degli aptotipi HLA-DQ2 e DQ8.

In caso di negatività si può escludere la malattia celiaca e non sarà più necessario in futuro eseguire test sierologici.

# Diagnostica di laboratorio

LINEE GUIDA (nei soggetti appartenenti a gruppi a rischio)

In caso di positività per DQ2 o DQ8 è consigliato ripetere le t-tTG qualora il paziente manifesti segni o sintomi celiachia-associati.

# Diagnostica di laboratorio

## Commenti gruppi a rischio:

- No è chiaro quando la malattia celiaca possa insorgere nei soggetti geneticamente predisposti; un esito sierologico negativo non esclude che in futuro possa manifestarsi la malattia.
- Questo aspetto è ancora piu' rilevante dove una qualche condizione clinica aumenta in maniera significativa il rischio genetico.

# Diagnostica di laboratorio

## Linee guida nei soggetti a dieta priva di glutine

Nei soggetti celiaci in dieta priva di glutine è consigliato il monitoraggio determinando esclusivamente le Ttg (IgA o IgG a seconda dei risultati ottenuti al momento della diagnosi).