

# Celiachia News 7

## SOMMARIO

*Katri Kaukinen, Jukka Partanen, Markku Mäki, Pekka Collin*

*Am J Gastroenterol 2002; 97: 695-9*

## HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease

### *La tipizzazione HLA nella diagnosi della malattia celiaca*

Lo scopo principale di questo lavoro è stato quello di valutare l'utilità della determinazione dell'aplotipo HLA di predisposizione alla malattia celiaca, ovvero la presenza degli alleli DQ2 e/o DQ8, nei soggetti in cui la valutazione istologica, morfometrica (numero di linfociti intraepiteliali) ed immunostochimica (ricerca dei linfociti CD3, ab e gd) della mucosa intestinale non consente di confermare o escludere il sospetto di una enteropatia glutine-dipendente. Si tratta in genere di casi per i quali risultano soddisfatti almeno uno dei seguenti criteri: a) presenza di lesioni mucosali "minime o borderline" (lieve riduzione nella altezza dei villi intestinali e modesta iperplasia delle cripte); b) positività per i marcatori sierologici di celiachia, in assenza di una chiara atrofia dei villi intestinali; c) mucosa normale in soggetti che hanno già avviato il trattamento con dieta priva di glutine senza aver atteso la adeguata e necessaria conferma istologica.

In una casistica complessiva di 271 pazienti sottoposti a biopsia intestinale, 76 presentavano un quadro morfologico non diagnostico e, quindi, hanno eseguito l'indagine genetica. La maggior parte di questi soggetti (n = 59/76, gruppo I) rispondeva ai criteri di cui ai punti a e b sopra riportati, mentre i rimanenti casi (n = 17/76, gruppo II) soddisfacevano il requisito di cui al punto c. I dati ottenuti hanno evidenziato che il 49 ed il 14 % dei pazienti compresi nel gruppo I è risultato positivo rispettivamente per il DQ2 e per il DQ8. In particolare, gli aplotipi HLA-DQ2 e/o DQ8 sono stati osservati più frequentemente nei soggetti sia con alterazioni mucosali lievi, che in quelli con sierologia positiva. Inoltre, tutti gli individui "portatori" dell'aplotipo predisponente alla malattia celiaca erano antiendomisio positivi, mentre tale correlazione non è stata evidenziata per gli altri marcatori (anticorpi antigliadina, antireticolina ed antitransglutaminasi). Per quanto riguarda il gruppo II, la maggior parte di questi pazienti (65 %) è risultata negativa sia per il DQ2 che per il DQ8. Inoltre, nessuno di essi è risultato positivo né per gli anticorpi antiendomisio, né per gli anticorpi antitransglutaminasi. La valutazione istologica ha mostrato un aumento dei linfociti intraepiteliali in 3/17 casi, uno solo dei quali aveva anche il tipico assetto genetico.

Sulla base di quanto sopra, pertanto, gli Autori concludono che l'elevato valore predittivo negativo della ricerca degli aplotipi HLA-DQ2 e/o DQ8 conferisce a questa indagine un carattere di utilità nell'escludere la presenza o l'eventuale sviluppo di una enteropatia da glutine. La tipizzazione genetica potrebbe dunque rappresentare il test di screening di primo livello per i soggetti a rischio, al fine di individuare quei casi che necessitano della valutazione sierologica. Essa risulta altresì di ausilio in tutti quei soggetti nei quali la diagnosi permane incerta, data la presenza di quadri istologici della mucosa intestinale poco chiari. L'inclusione della indagine genetica nell'iter diagnostico per la celiachia, inoltre, selezionando il numero dei soggetti da sottoporre a biopsia intestinale, consentirebbe una riduzione dei costi in termini economici, oltre ovviamente a rendere praticamente minimo il disagio per il paziente.

### *Commento*

*Il "gold standard" per la diagnosi definitiva di malattia celiaca è sempre stato costituito dal rilievo della tipica enteropatia glutine-dipendente all'esame isto-morfometrico. Negli ultimi anni, tuttavia, il riscontro sempre più frequente di forme di malattia celiaca caratterizzate da una notevole eterogeneità sia sul piano clinico che istologico, ha determinato una significativa riduzione nella*

*specificità della biopsia intestinale per la diagnosi definitiva di tale affezione. Uno dei problemi emergenti in questo senso è l'osservazione di casi magari sintomatici, nei quali la mucosa intestinale presenta soltanto delle alterazioni minime (ad es., aumento isolato dei linfociti intraepiteliali o lieve modificazione del rapporto villo/cripta), a volte non associate a positività dei marcatori sierologici. Nei celiaci con enteropatia minore, l'analisi immunoistochimica, ovvero quella basata sulla ricerca di segni di attivazione della immunità cellulo-mediata può essere importante; tuttavia, la disponibilità di questo tipo di indagini non è diffusa ed è affidata a pochi centri, in genere superspecialistici. E' altresì importante ricordare che il criterio clinico, ovvero la osservazione della scomparsa degli eventuali sintomi dopo l'avvio della dieta priva di glutine, non rappresenta un parametro sufficiente per una diagnosi di certezza. E' dunque facilmente comprensibile come tali quadri possano originare non poche difficoltà ai fini della diagnosi definitiva di una condizione, per la quale l'intervento terapeutico prospettato è per tutta la vita.*

*In questi ultimi anni la tipizzazione genetica, criterio fino ad ora considerato collaterale nella diagnosi di celiachia, ha acquisito una importanza sempre maggiore. E' noto infatti che la malattia celiaca si associa frequentemente alla presenza di specifici alleli del sistema HLA, ovvero il DQ2 (osservato nel 90-95 % dei celiaci) ed il DQ8 (presente in circa il 5 % dei pazienti). Esiste altresì una quota di pazienti celiaci (meno del 2 %) che non possiede né il DQ2 né il DQ8, così come è necessario considerare che circa il 30 % della popolazione generale (non celiaca) presenta i suddetti alleli predisponenti. Si deduce pertanto, come emerge peraltro dallo studio finlandese, che la ricerca degli aplotipi HLA-DQ2 e DQ8 presenta un valore predittivo negativo molto forte ed un debole significato predittivo positivo per la diagnosi di malattia celiaca. L'indagine genetica può dunque costituire il test di screening di primo livello per escludere una celiachia non soltanto nei gruppi a rischio (familiari di primo grado di celiaci, pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, soggetti con sindrome di Down), ma anche in tutti quei casi nei quali l'esame istologico della mucosa intestinale abbia evidenziato un quadro "a lesioni minime" o normale nel caso in cui il paziente seguisse già una alimentazione priva di glutine. Le indagini sierologiche (ed eventualmente lo studio istologico) sarebbero dunque effettuate successivamente in soggetti selezionati, ovvero soltanto nei casi con positività per l'HLA DQ2 e/o DQ8. Un tale approccio diagnostico consentirebbe pertanto di evitare inutili follow-up a lungo termine, il che si traduce non solo in un minor disagio per il paziente, ma anche soprattutto in una netta riduzione dei costi economici.*

*Il contributo della genetica potrebbe dunque "modificare" l'approccio diagnostico per la malattia celiaca, ma non va altresì dimenticato che il contributo della biopsia intestinale può ancora essere molto importante per la definizione stessa della malattia. Fino a quando i metodi sierologici non saranno ulteriormente migliorati e la costituzione genetica dei celiaci meglio definita sembra prudente, per la diagnosi di celiachia, affidarsi ad un approccio combinato di criteri clinici, genetici, sierologici ed istologici.*

[indietro](#)[Sommario](#)[avanti](#)