

Celiachia: approccio razionale alla diagnosi

Coeliac disease: rational approach to the diagnosis

U. Volta, C. Parisi, E. Fiorini, M. Piscaglia, A. Granito *

Dipartimento Malattie dell'Apparato Digerente e Medicina Interna, AOU Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi", Bologna

KEY WORDS

Coeliac disease
Diagnosis
Antibody markers
Duodenal biopsy
Histocompatibility antigens

Summary **BACKGROUND** Celiac disease is a chronic food intolerance caused by gluten ingestion determining in genetically susceptible individuals a damage of small intestinal mucosa resulting in villous atrophy and malabsorption. This condition is more frequent in women (female/male ratio 2:1) with an onset at any age (from the first infancy to the elderly) and a very high prevalence in the general population (1%), but at present largely underdiagnosed. From a clinical point of view, the identification of gluten-sensitive enteropathy is challenging since it can present with several gastrointestinal (diarrhoea, constipation, recurrent abdominal pain) and extra-intestinal symptoms (anaemia, raised transaminases, osteoporosis, recurrent abortion, aphthous stomatitis and associated autoimmune disorders) or being completely symptomless. Its diagnosis relies on antibody markers (anti tissue transglutaminase and anti endomysial antibodies) and duodenal biopsy (the diagnostic "gold standard" with the typical villous atrophy), whereas HLA determination can only exclude the diagnosis when DQ2/DQ8 are absent. However, since not all antibodies and histological duodenal changes related to celiac disease are specific for gluten-sensitive enteropathy, the phenomenon of patients erroneously identified as coeliacs is increasing. **CONCLUSIONS** The implementation of a diagnostic algorithm for celiac disease, based on essential tests and applicable everywhere, with a different protocol for subjects at high risk (with malabsorption syndrome), at low risk (monosymptomatic) and with familiarity for the disease has become mandatory in order to make a correct and earlier diagnosis.

Introduzione

La celiachia è un'intolleranza alimentare permanente nei confronti del glutine, contenuto in alcuni cereali (in particolare frumento, segale, orzo, farro, kamut e in minor quantità avena), in grado di determinare, in soggetti geneticamente predisposti, un danno della mucosa dell'intestino tenue sotto forma di atrofia dei villi, iperplasia delle cripte e infiltrato linfocitario intraepiteliale [1]. La suscettibilità genetica all'enteropatia da glutine è confermata dall'elevata familiarità della malattia (presente nel 4-17% dei familiari di primo e secondo grado) e dalla stretta associazione con geni del sistema *Human Leucocyte Antigens* (HLA; il 95% dei celiaci è HLA-DQ2+, il restante 5% DQ8+). La malattia predilige il sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi nell'ordine di 2:1.

A lungo considerata di esclusiva pertinenza dell'età infantile, la celiachia, pur presentando due picchi di insor-

genza nella prima infanzia e nella terza decade di vita, può insorgere a qualsiasi età, inclusa quella geriatrica.

Studi di screening su popolazione generale hanno dimostrato che questa intolleranza alimentare è una patologia molto frequente con una prevalenza di un caso ogni 100-150 soggetti e con una distribuzione praticamente ubiquitaria nel mondo, a eccezione dell'Estremo Oriente, ove peraltro spicca la recente segnalazione di casi in Giappone.

Nonostante il notevole incremento diagnostico registrato negli ultimi tempi, la celiachia è ancora ampiamente sottodiagnosticata; per esempio, nel territorio italiano vi sono al momento circa 60.000 diagnosi a fronte delle 500.000 attese [2].

La sintomatologia della malattia celiaca è ingannevole, con sintomi che variano da paziente a paziente e con varie modalità di presentazione [3] (Tab. 1).

- Nella *forma classica* è presente la tipica sindrome da malassorbimento con diarrea e perdita di peso, severa anemia e marcata astenia. Sebbene questo esordio sia sempre meno frequente ai nostri giorni grazie a una diagnosi sempre più precoce, alcuni pazienti possono ancora giungere alla nostra osservazione con una cachessia devastante, atrofia muscolare, severa ipoalbuminemia e turbe elettrolitiche e metaboliche.

* Corrispondenza:

Umberto Volta, Responsabile Ambulatorio per la Diagnosi e il Follow-up della Malattia Celiaca, Padiglione 11, Medicina Interna Bianchi, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, via Massarenti 9, 40138 Bologna, e-mail: uvolta@aosp.bo.it

Tabella 1 Sintomi e quadri clinici riferibili a possibili spie di celiachia

- Diarrea, dolore e gonfiore addominale, dispepsia
- Stipsi, alvo irregolare (colon irritabile)
- Calo ponderale
- Astenia cronica
- Stomatite aftosa
- Forme di anemia (soprattutto anemia da carenza di ferro, ma anche di acido folico e vitamina B12)
- Facilità al sanguinamento (mancato assorbimento di vitamina K)
- Osteopenia, osteoporosi
- Anomalie dello smalto dentale
- Tendenza ad aborti spontanei (in particolare nel primo trimestre)
- Irregolarità mestruali (amenorrea, menarca tardivo), menopausa precoce
- Alterazioni della fertilità maschile (oligospermia)
- Rialzo delle transaminasi da causa sconosciuta
- Ansia e depressione
- Carenza di elettroliti (calcio, magnesio, potassio ecc.)
- Assenza congenita della milza o atrofia splenica
- Fragilità di unghie e capelli

- Nella *forma subclinica o atipica* le manifestazioni gastrointestinali, se presenti, si caratterizzano per una marcata stipsi o per un alvo alterno (compatibile con una condizione di colon irritabile) o per turbe dispeptiche, oppure spesso possono lasciare il posto a manifestazioni extraintestinali, di cui le espressioni più frequenti sono una carenza isolata o talvolta combinata di ferro e di acido folico e più raramente di vitamina B12 con anemia più o meno severa, sindrome emorragica da mancato assorbimento di vitamina K, osteopenia o osteoporosi, iposomia (particolarmente importante nelle forme pediatriche), alterazioni della smalto dentale, stomatite aftosa e rialzo delle transaminasi da causa sconosciuta, ansia e depressione.

Nel quadro clinico di presentazione possono essere incluse anche le alterazioni della sfera riproduttiva, caratterizzate da menarca tardivo, amenorrea, aborti ricorrenti, parti prematuri, menopausa precoce, alterazioni nel numero e nella motilità degli spermatozoi (tutte alterazioni reversibili con la dieta aglutinata).

La malattia celiaca può associarsi a diverse patologie autoimmuni e idiopatiche, fra cui la dermatite erpetiforme, il diabete mellito autoimmune, la tiroidite di Hashimoto, il deficit selettivo di immunoglobuline-A (IgA), l'alopecia areata, il morbo di Addison, malattie del connettivo, malattie cromosomiche (sindrome di Down e sindrome di Turner), malattie neurologiche (neuropatia periferica, epilessia con o senza calcificazioni occipitali, atassia cerebellare), la patologia autoimmune epatica (cirrosi biliare primitiva, epatite autoimmune, colangite sclerosante primitiva) e la cardiomiopatia dilatativa idiopatica.

L'importanza di diagnosticare una celiachia associata a queste malattie è duplice, dal momento che la dieta aglutinata è in grado non solo di risolvere le manifestazioni e prevenire le complicanze della celiachia, ma talvolta anche di migliorare i sintomi della patologia concomitante.

- La *forma silente o asintomatica* comprende pazienti che non presentano alcun sintomo o condizione associata alla celiachia. Esempio classico di questa forma sono i casi identificati in seguito a screening anticorpale nei familiari di celiaci e nell'ambito degli screening su popolazione generale.
- La *forma potenziale* è una condizione di sempre più frequente osservazione in cui il paziente viene identificato prima che si realizzi l'atrofia della mucosa intestinale, ma risulta essere positivo per i marcatori anticorpali di celiachia.

Ruolo della sierologia

L'impiego dei test anticorpali ha segnato una svolta decisiva nello screening della malattia celiaca [4]. Il significato di questi esami non è quello di sostituirsi alla biopsia intestinale, che rimane il "gold standard" per la diagnosi, bensì di consentire l'esecuzione di biopsie mirate. Lo screening anticorpale per la malattia celiaca si basa sulla ricerca di *anticorpi di classe IgA*, alcuni dei quali possono essere considerati marker altamente sensibili e specifici di celiachia (**Tab. 2**).

- *Anticorpi antiendomizio (EmA) e anticorpi anti-transglutaminasi umana (anti-tTG)* Sono i due test con la più elevata accuratezza diagnostica per la celiachia. Gli EmA, ricercati in immunofluorescenza indiretta, consentono di

Tabella 2 Valore diagnostico dei marker anticorpali correlati alla celiachia *

Anticorpo	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Valore predittivo positivo (%)	Valore predittivo negativo (%)
IgA anti-tTG	98	90	91	98
IgA EmA	95	100	100	95
IgA AGA	82	78	79	81
IgA R1-ARA	50	100	100	67
IgA antiactina	40	95	89	61

* Impiego consigliato dei marker anticorpali: anti-tTG come test di primo livello (test più sensibile e con più elevata riproducibilità); EmA come test di conferma (test più specifico); AGA utile nei bambini di età < 2 anni (primo anticorpo a comparire).

Legenda: IgA = immunoglobuline-A; anti-tTG = anticorpi anti-transglutaminasi umana; EmA = anticorpi antiendomizio; AGA = anticorpi anti-gliadina; R1-ARA = anticorpi antireticolina-R1.

identificare il 95% dei casi di celiachia, con una specificità che a tutt'oggi possiamo considerare assoluta. L'unico handicap consiste nella variabilità *interobserver*, legata alla lettura del test, che è causa di frequenti errori di interpretazione. Gli anti-tTG mostrano una sensibilità lievemente più elevata (98%), ma una specificità inferiore rispetto agli EmA, con circa il 10% di falsi positivi in casi di allergia alimentare, infezioni intestinali e patologia autoimmune. Ciononostante, si sono affermati come test di routine rispetto agli EMA grazie alla più elevata riproducibilità della metodica impiegata per la loro determinazione (ELISA).

- *Anticorpi antigliadina (AGA) Test* che mostra una sensibilità e una specificità medie dell'80%, ma che è di scarsa utilità per la disponibilità di marcatori anticorpali più validi; la ricerca degli AGA dovrebbe essere ormai limitata alla prima infanzia (bambini di età < 2 anni), dal momento che questo anticorpo compare più precocemente di tutti gli altri.
- *Anticorpi antireticolina-R1 (R1-ARA)* Ormai superati a causa della ridotta sensibilità per la malattia (40-50%) ancorché dotati di assoluta specificità, vanno ricordati unicamente perché il loro riscontro casuale in corso di ricerca di autoanticorpi non organo-specifici, richiesti per altri motivi (indagini immunologiche per malattia autoimmune in senso lato), consente di identificare casi inattesi di celiachia.
- *Anticorpi antiactina* Questi anticorpi, diretti verso l'actina filamentosa (F-actina), componente del citoscheletro della parete intestinale, sono ritrovati nel 90% dei celiaci con severa atrofia dei villi, ma solamente nel 10% di quelli con lesioni minime della mucosa intestinale [5]. Pertanto, non possono essere considerati un test di screening per la celiachia.

Gli anticorpi di classe IgG, pur mostrando mediamente elevati livelli di sensibilità per la malattia celiaca, presentano un'assai scarsa specificità con alto numero di falsi positivi (fino al 30-40%) in pazienti con patologia gastrointestinale, autoimmune e anche in controlli sani. La loro utilità è circoscritta all'identificazione dei pazienti con malattia celiaca associata a deficit di IgA. Per questo scopo gli anti-tTG di classe IgG si sono rivelati il test più attendibile.

Ruolo della biopsia duodenale

La biopsia intestinale rimane l'accertamento indispensabile per la diagnosi di celiachia, in quanto nessuno dei test anticorpali raggiunge una sensibilità e una specificità del 100% per la malattia celiaca [6].

La biopsia intestinale viene eseguita in corso di esofago-gastroduodenoscopia (EGDS) nella seconda o terza porzione del duodeno. Presupposti fondamentali per una corretta valutazione istologica sono l'orientamento delle biopsie in modo da evidenziare correttamente i diversi strati della mucosa e un numero adeguato di prelievi bioptici (in genere almeno 4) [7].

Tabella 3 Classificazione istologica delle lesioni intestinali nella celiachia

- Aumento LIE (maggiore 25/100 CE)* (tipo 1)
- Iperplasia delle cripte (tipo 2)
- Atrofia lieve dei villi (tipo 3a)
- Atrofia parziale dei villi (tipo 3b)
- Atrofia subtotale dei villi (tipo 3c)
- Atrofia totale dei villi con assenza di LIE, quadro a rischio di complanze (tipo 4)

* Classificazione di Marsh modificata [6].

Legenda: LIE = linfociti intraepiteliali; CE = cellule epiteliali.

Il quadro istologico classico dell'enteropatia da glutine si caratterizza per le significative modificazioni dell'architettura mucosale con assenza dei villi e iperplasia delle cripte risultante in una ridotta superficie assorbente (**Tab. 3**). La lesione tipica di malattia celiaca è rappresentata dall'atrofia dei villi (lesione di tipo 3), suddivisa a seconda della severità dell'atrofia nei tre stadi (lieve-a, parziale-b, subtotale-c), mentre le lesioni di tipo 1-2 (aumento dei linfociti intraepiteliali con o senza iperplasia delle cripte), pur essendo compatibili con la diagnosi di celiachia, non sono specifiche per questa condizione morbosa e devono essere inquadrate, per una corretta valutazione, nel contesto clinico-sierologico. La lesione di tipo 4 (atrofia totale dei villi), fortunatamente di assai raro riscontro, è espressione dell'evoluzione della celiachia in forma complicata, in particolare in malattia celiaca refrattaria e in linfoma intestinale.

Un'atrofia dei villi intestinali non glutine-dipendente che entra in diagnostica differenziale soprattutto con la celiachia dell'adulto è presente in alcune condizioni patologiche di raro riscontro, fra cui l'enteropatia autoimmune, la gastroenterite eosinofila, alcune malattie parassitarie, fungine e virali, in particolar modo in soggetti immunodepressi, la linfangectasia intestinale, l'ipogammaglobulinemia comune variabile e il danno enterico da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Il riscontro, in corso di endoscopia, di alcuni pattern macroscopici – quali la perdita o riduzione delle pliche della seconda porzione duodenale – rivelatisi altamente predittivi per celiachia consente di identificare casi di enteropatia da glutine fra le migliaia di pazienti sottoposti a EGDS per altri motivi (ulcera, dispepsia, gastrite). Pertanto, in presenza dei suddetti segni endoscopici, deve sempre essere eseguita la biopsia duodenale.

Ruolo dell'indagine genetica

L'utilità dell'indagine genetica è quella di escludere con certezza quasi assoluta la diagnosi di celiachia se il soggetto è negativo sia per HLA-DQ2 sia per HLA-DQ8. La presenza del DQ2 o del DQ8 non può invece essere considerata diagnostica perché, anche se la totalità dei celiaci presenta questi HLA, essi vengono ritrovati pure nel 30% del-

la popolazione normale. Il loro riscontro è comunque utile per definire una predisposizione alla celiachia nei familiari di primo e secondo grado di celiaci. Dati recenti hanno evidenziato che è sufficiente metà eterodimero per il DQ2 (DQA1*05 o DQB1*02) per essere predisposti alla malattia celiaca [8].

Nuovi approcci diagnostici

Alcune tecniche strumentali si sono recentemente dimostrate utili nella diagnostica della celiachia. La loro importanza non è paragonabile a quella della biopsia duodenale e della sierologia, ma possono trovare applicazione per identificare casi di celiachia, a volte non sospettabili sul piano clinico, da confermare con gli accertamenti tradizionali.

- **Ecografia** I principali reperti ultrasonografici che possono indurre il sospetto di una malattia celiaca sono l'aumento del volume della colecisti a digiuno, l'incremento volumetrico dei linfonodi mesenterici, il riscontro di anse intestinali dilatate e di spessore aumentato con elevato contenuto di liquido, la presenza di liquido libero nella cavità addominale. La concomitante presenza di tutti questi segni ecografici deve fare pensare a una possibile diagnosi di celiachia [9].
- **Tecnica a immersione** Questa tecnica, basata sulla rapida introduzione, in corso di EGDS, di acqua nel lume duodenale dopo rimozione dell'aria per suzione, consente di visualizzare i villi intestinali. In pazienti con EmA o anti-tTG la metodica ha dimostrato un elevato potere predittivo per la diagnosi di celiachia, consentendo di individuare la totalità dei pazienti con atrofia dei villi. Il vantaggio di tale approccio è rappresentato dal risparmio dei costi relativi all'esecuzione della biopsia duodenale, ma ancora una volta va sottolineato che solo la biopsia duodenale, facilmente eseguibile nel corso dello stesso esame endoscopico necessario per la tecnica a immersione, può offrire la certezza diagnostica [10].
- **Videocapsula** L'indicazione all'esecuzione di questo esame non è tanto la diagnosi, quanto lo studio delle complicanze della celiachia (linfoma, malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa). Peraltro, nei pazienti che non possono essere sottoposti a EGDS o che rifiutano l'esame, la capsula endoscopica è in grado di riconoscere la presenza di atrofia dei villi in un'elevata percentuale di casi. Nell'ambito della caratterizzazione dei pazienti già diagnosticati, tale esame può fornire informazioni sull'estensione delle lesioni dell'intestino tenue. L'esclusione della diagnosi di celiachia non può basarsi sull'assenza di atrofia dei villi alla videocapsula, ma richiede sempre l'esecuzione di una biopsia duodenale [11].

Protocollo diagnostico

È possibile individuare tre diversi percorsi diagnostici a seconda che ci si ritrovi di fronte a un forte sospetto clinico di

celiachia (malassorbimento franco, caratterizzato da significativo calo ponderale, diarrea e astenia severa), a pazienti con bassa probabilità di celiachia (casi mono-paucisintomatici) e a familiari di primo e secondo grado di celiaci.

Forte sospetto clinico di celiachia (sindrome da malassorbimento)

Dopo avere eseguito il dosaggio delle IgA totali sieriche (Fig. 1) si procede di pari passo con l'esecuzione della biopsia intestinale e con il dosaggio degli anticorpi anti-tTG di classe IgA (se il dosaggio delle IgA totali sieriche risulta nella norma) o di classe IgG (se è presente deficit di IgA, definito come concentrazione totale di IgA < 5 mg/dL). Gli EmA possono essere utilizzati come test di conferma nei casi positivi per anti-tTG. Nei soggetti di età < 2 anni, come già detto, si esegue, oltre alla ricerca degli anti-tTG, anche quella degli AGA IgA o IgG (in caso di deficit di IgA).

- Se vi è concordanza fra sierologia (positività degli anti-tTG) e biopsia duodenale (atrofia dei villi intestinali, lesione di tipo 3) la diagnosi è sicuramente di celiachia.
- Se la sierologia è positiva e la biopsia normale, si procede alla determinazione dell'HLA:
 - a) in caso di positività per DQ2 o DQ8, si consiglia il monitoraggio anticorpale con eventuale ripetizione della biopsia duodenale a distanza di tempo;
 - b) in caso di negatività per DQ2 e DQ8, gli anti-tTG sono verosimilmente da considerarsi falsi positivi, e la diagnosi di celiachia è da escludersi con certezza quasi assoluta, anche se è noto dalla letteratura che rari casi di intolleranza al glutine non presentano l'aplotipo DQ2/DQ8.
- Se la sierologia è negativa e la biopsia positiva, la prima cosa da fare è escludere nei limiti del possibile altre cause di atrofia della mucosa intestinale, dopodiché si procede alla ricerca dell'HLA:
 - a) in caso di positività per DQ2 o DQ8, la diagnosi di celiachia è da confermarsi mediante un iter diagnostico completo basato sul controllo biptico dopo dieta aglutinata;
 - b) in caso di negatività per DQ2 e DQ8, la diagnosi di celiachia è da escludersi quasi completamente, fermo restando che una piccola quota di celiaci non condive, come già sottolineato, l'aplotipo classico.
- In caso di riscontro di lesioni intestinali minime (lesioni di tipo 1-2) e di positività per anti-tTG, con presenza di HLA-DQ2 o DQ8, la diagnosi è di celiachia potenziale e la decisione di trattare o no il paziente con dieta aglutinata andrà valutata sulla base dei sintomi presentati.

Rischio basso-moderato di celiachia (casi mono-paucisintomatici)

Di fronte a un paziente con bassa-moderata probabilità di celiachia (casi mono-paucisintomatici) (Fig. 2), si esegue la ricerca degli anti-tTG IgA (se non vi è deficit di IgA) o IgG (in caso di deficit di IgA), associata alla ricerca degli AGA nei

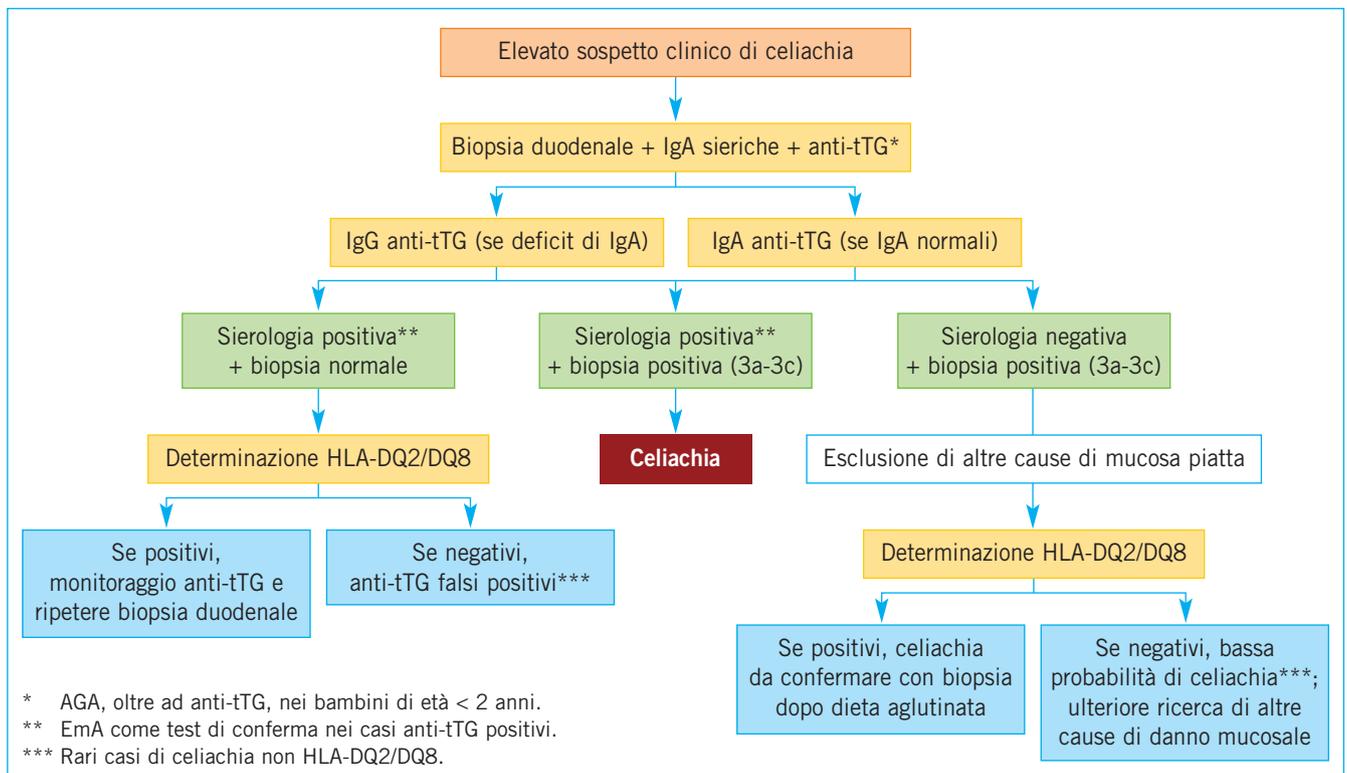


Figura 1 Soggetti con forte sospetto clinico di celiachia

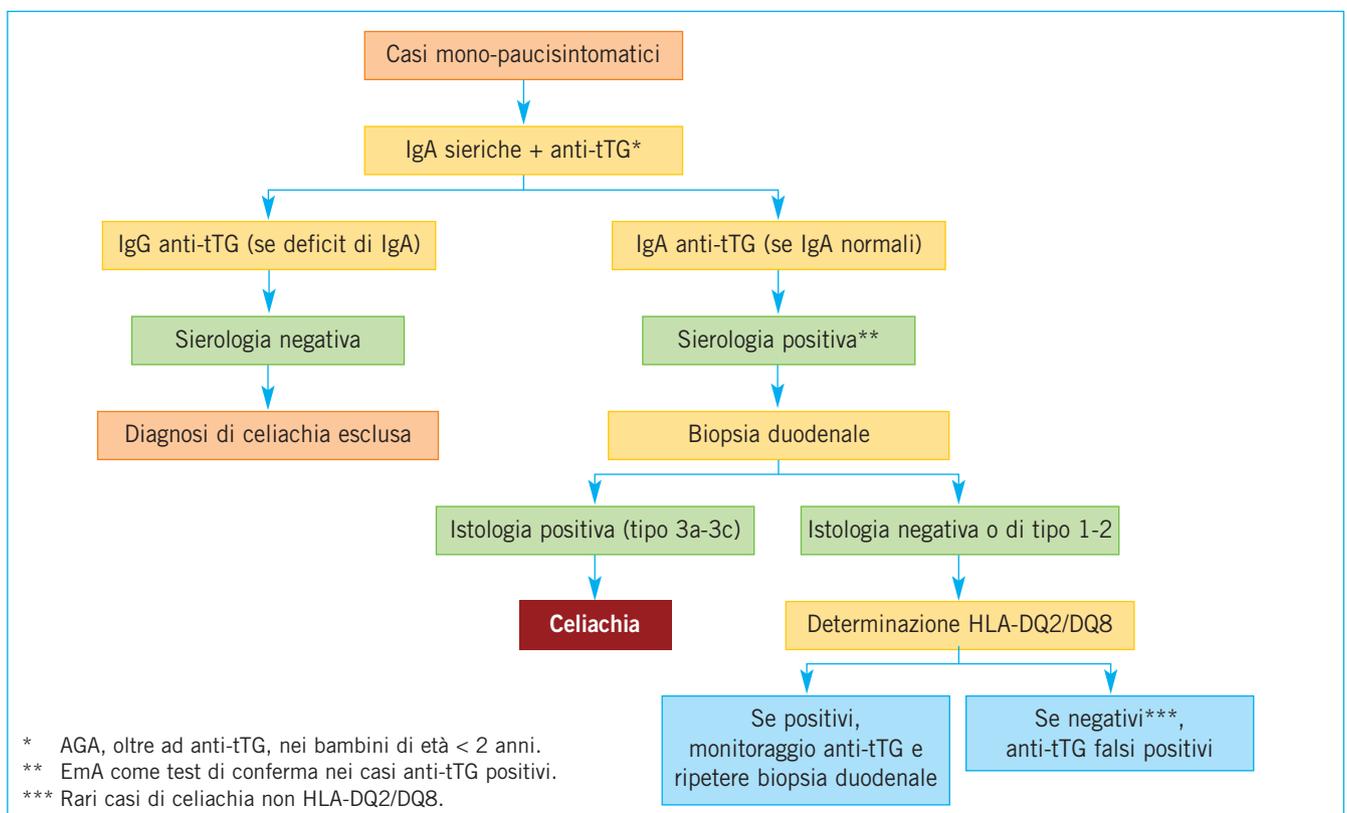


Figura 2 Soggetti a rischio basso-moderato di celiachia

bambini di età < 2 anni. Gli EmA possono essere utilizzati come test di conferma nei casi con positività per anti-tTG.

- Se la sierologia è negativa, si esclude la diagnosi di celiachia almeno al momento (è noto infatti che la malattia celiaca può manifestarsi in qualsiasi momento della vita a seguito di eventi scatenanti quali stress, infezioni, gravidanza).
- Se la sierologia è positiva, si procede alla biopsia duodenale:
 - 1) in caso di istologia positiva (lesione di tipo 3) la diagnosi è di celiachia;
 - 2) in caso di istologia negativa o di tipo 1-2, si procede alla determinazione dell'HLA:
 - a) se DQ2 o DQ8 sono positivi, si procede al monitoraggio e si ripete la biopsia;
 - b) se DQ2 o DQ8 sono negativi, gli anti-tTG sono da considerarsi verosimilmente falsi positivi.

Familiari di primo e secondo grado

Nei familiari di primo e secondo grado di celiaci si esegue la ricerca degli anti-TG IgA (se non vi è deficit di IgA) o IgG (in caso di deficit di IgA), associata alla ricerca degli AGA nei bambini di età < 2 anni. Gli EmA possono essere utilizzati come test di conferma nei casi con positività per anti-tTG (**Fig. 3**).

- Se la sierologia è negativa, dato che i familiari hanno una elevata predisposizione alla malattia, è consigliabile, so-

prattutto nei familiari in età pediatrica, eseguire la ricerca degli HLA:

- 1) in caso di aplotipo compatibile (DQ2 o DQ8), è opportuno effettuare periodici (ogni 1-2 anni) controlli degli anti-tTG;
- 2) in caso di aplotipo non compatibile (assenza di DQ2 e DQ8), il rischio di malattia è basso e non vi è indicazione di monitoraggio anticorpale.

Dato l'elevato costo dei test genetici, in considerazione che l'eventuale presenza del DQ2 o DQ8 è solo un'indicazione al monitoraggio anticorpale, nell'adulto è consigliabile per motivi economici soprassedere all'esecuzione del test ed eseguire direttamente il monitoraggio con anti-tTG ogni 2 anni.

- Se la sierologia è positiva, si procede alla biopsia duodenale:
 - 1) in caso di istologia positiva (lesione di tipo 3) la diagnosi è di celiachia;
 - 2) in caso di istologia negativa o di tipo 1-2, si procede alla determinazione dell'HLA:
 - a) se DQ2 o DQ8 sono positivi con istologia normale, si procede al monitoraggio e si ripete la biopsia. Se DQ2 o DQ8 sono positivi con lesione istologica di tipo 1-2, si decide caso per caso, in base al quadro clinico e ai sintomi, se iniziare la dieta aglutinata o se effettuare il semplice monitoraggio;
 - b) se DQ2 e DQ8 sono negativi, gli anti-tTG sono da considerarsi verosimilmente falsi positivi ed eventualmente da controllare a distanza di tempo.

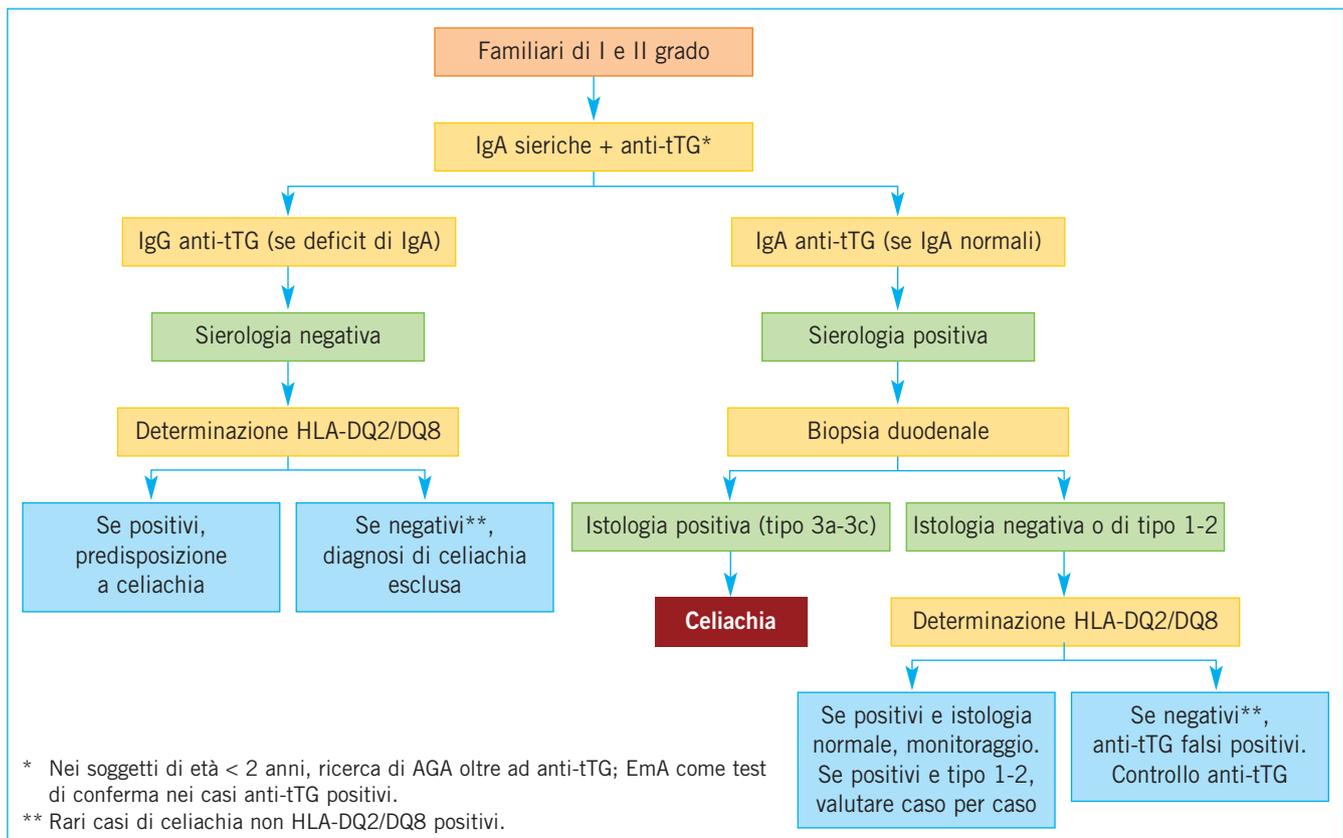


Figura 3 Familiarità per malattia celiaca

Conclusioni

Un protocollo valido per la diagnosi di celiachia deve basarsi su pochi test essenziali, essere applicabile su tutto il territorio nazionale ed essere in grado di identificare il maggior numero di celiaci riducendo al minimo le mancate diagnosi e soprattutto le diagnosi sbagliate.

La malattia celiaca è un'intolleranza alimentare cronica e permanente e, una volta posta la diagnosi, il soggetto celiaco dovrà seguire una dieta aglutinata stretta con molti sacrifici e rinunce per tutta la vita. È importante, pertanto, garantire ai pazienti la certezza della diagnosi. Infatti, se da un lato la celiachia è senza dubbio una patologia al momento largamente sottodiagnosticata, con un numero di pazienti identificati di gran lunga inferiore rispetto a quello atteso, dall'altro non si può non sottolineare come sia in grande espansione il fenomeno delle diagnosi sbagliate con pazienti erroneamente diagnosticati come celiaci, per esempio sulla base della positività per marcatori anticorpali aspecifici (anticorpi di classe IgG in assenza di deficit di IgA) o del solo aplotipo genetico compatibile con celiachia (HLA-DQ2/DQ8).

Scopo precipuo dell'algoritmo diagnostico proposto è favorire l'incremento delle diagnosi e soprattutto la diagnosi precoce. Non è più ammissibile, con le attuali opportunità diagnostiche, che vi siano celiaci identificati solo dopo anni di sofferenze e con storie cliniche di severa anemia, osteoporosi, aborti ripetuti, ipertransaminasemia e altri sintomi eclatanti, quando un pronto riconoscimento della malattia avrebbe loro consentito di condurre una vita completamente diversa e senz'altro migliore. Queste diagnosi tardive, inoltre, si associano al rischio di sviluppare quadri di patologia autoimmune e idiopatica a carico di vari apparati e organi (fegato, sistema nervoso, cuore, tessuto connettivo, cute ecc.) e complicanze rappresentate da severe alterazioni della parete intestinale (digiunoileite ulcerativa e sprue collagenosica), scarsa o assente risposta alla dieta (celiachia refrattaria) e insorgenza di neoplasie, in particolare linfoma non Hodgkin a livello intestinale e varie forme di eteroplasia epiteliale prevalentemente a carico dell'apparato gastroenterico. Dal momento che una dieta aglutinata instaurata precocemente pone il celiaco al sicuro dalla mag-

gioranza di tali problematiche, è evidente l'importanza non solo di incrementare il trend diagnostico, ma di giungere rapidamente alla diagnosi prima che questa intolleranza abbia determinato alterazioni non più correggibili con la dieta.

Bibliografia

- [1] Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142(4):289-98.
- [2] Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001;46(7):1500-5.
- [3] Biagi F, Corazza GR. Clinical features of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002;34(3):225-8.
- [4] Volta U. Autoanticorpi nella celiachia: marcatori di malattia e di patologia autoimmune associate. *Ligand Assay* 2003; 8(2):89-97.
- [5] Granito A, Muratori P, Cassani F, et al. Anti-actin IgA antibodies in severe coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2004; 137(2):386-92.
- [6] 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(10): 1185-94.
- [7] Chiarelli S, Villanacci V. Celiac disease. Minimal diagnostic requirements for histopathological diagnosis. Italian Group of Gastrointestinal Pathology. *Pathologica* 1998;90(6):809-13. Italian.
- [8] Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al; European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64(4):469-77.
- [9] Fraquelli M, Colli A, Colucci A, et al. Accuracy of ultrasonography in predicting celiac disease. *Arch Intern Med* 2004; 164(2):169-74.
- [10] Cammarota G, Cesaro P, Martino A, et al. High accuracy and cost-effectiveness of a biopsy-avoiding endoscopic approach in diagnosing coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(1):61-9.
- [11] Rondonotti E, de Franchis R. Diagnosing coeliac disease: is the videocapsule a suitable tool? *Dig Liver Dis* 2007;39(2): 145-7.