

Gli EMA sono a tutti gli effetti autoanticorpi, precisamente anticorpi che riconoscono quale antigene una proteina di natura collagenosa presente nella matrice del tessuto connettivo. Tale proteina è prodotta dai fibroblasti, cellule connettivali di cui è riccamente infiltrata la mucosa intestinale. Gli EMA di tipo IgA hanno una buona sensibilità (98%) ed una grande specificità (100%) anche se è un test che richiede un notevole impegno tecnico.

#### ANTICORPI ANTI-TRANSGLUTAMINASI (TTG)

Si tratta di un enzima calcio dipendente presente in tutti gli organi umani, nei quali si svolge un ruolo fondamentale nella produzione della matrice extracellulare, contribuendo alla formazione di legami crociati, e nel controllo di meccanismi che regolano la proliferazione e la morte cellulare per apoptosi. Per il ricco contenuto in glutamina, la gliadina è un ottimo substrato non solo per l'attività enzimatica della transglutaminasi tissutale ma anche per la formazione di complessi stabili gliadina-transglutaminasi.

Si sono sviluppati così metodi immunoenzimatici per la determinazione degli autoanticorpi di classe IgA diretti verso tale enzima ottenendo risultati di sensibilità e specificità pressoché sovrapponibili agli EMA e considerando i vantaggi di una metodica immunoenzimatica quali la possibilità di automazione e la riproducibilità, si sta valutando l'opportunità di utilizzare la determinazione degli anticorpi tTg come esame iniziale di screening.

#### PRC REAL TIME PER LA DETERMINAZIONE DEI GENOTIPI HLA CHE PREDISPONGONO AL RISCHIO DI MALATTIA CELIACA

Negli ultimi anni la ricerca nel settore della genetica della malattia celiaca ha fatto olti progressi. La presenza di specifici genotipi HLA a livello del cromosoma 6 determina la codifica eterodimeri DQ2 e DQ8 responsabili dell'anomala attivazione del sistema immunitario.

La presenza di questi eterodimeri non garantisce lo sviluppo della malattia, ma indica la presenza di un fattore di rischio, peraltro la loro assenza ,esclude con certezza quasi assoluta, lo sviluppo della malattia.

#### **+** MONTECCHIO di Vallefoglia

Sede Legale, Laboratorio e Punto Prelievo  
Via Giacometti, 36 – Cap 61022  
Tel. 0721 490670 - Email: [posta@biolabanalisi.it](mailto:posta@biolabanalisi.it)

#### **+** FANO

Laboratorio e Punto Prelievo  
Via del Risorgimento, 6/A – Cap 61032  
Tel. 0721 804140 - Email: [fano@biolabanalisi.it](mailto:fano@biolabanalisi.it)

#### **+** CALCINELLI di Colli al Metauro

Laboratorio e Punto Prelievo  
Viale Oriani, 35 – Cap 61036  
Tel. 0721 895176 - Email: [calcinelli@biolabanalisi.it](mailto:calcinelli@biolabanalisi.it)

#### **+** PESARO

Punto Prelievo  
Via del Novecento, 17 – Cap 61122  
(c/o Centro San Pellegrino - interno 15)  
Tel. 0721 417413 - Email: [pesaro@biolabanalisi.it](mailto:pesaro@biolabanalisi.it)

#### **+** MAROTTA di Mondolfo

Punto Prelievo  
Via IV Novembre, 33 – Cap 61037  
(c/o C. Med. Adriatico)  
Tel. 0721 968888 - Email: [fano@biolabanalisi.it](mailto:fano@biolabanalisi.it)

[www.biolabanalisi.it](http://www.biolabanalisi.it)

Dir. Sanitario: Dott. Michele Calcinari



## INTRODUZIONE

La celiachia è una malattia molto frequente. Non ha una presentazione clinica uniforme. Oggi è facilmente diagnosticabile con l'ausilio di semplici esami di laboratorio. La rimozione del glutine dalla dieta è il cardine della terapia.

## IL GLUTINE E' IL PRIMUM MOVENS NECESSARIO ALLO SVILUPPO DELLA MALATTIA

Alimenti ricchi di glutine quali il grano, l'orzo e la segale inducono atrofia dei villi intestinali, determinando così malassorbimento dei nutrienti essenziali e lo sviluppo di steatorrea, calo ponderale e deficit specifici. L'atrofia dei villi si associa a infiltrato cellulare che comprende un aumento dei linfociti intraepiteliali, dei linfociti della lamina propria, prevalentemente costituiti da linfociti CD4+ e di plasmacellule. Dopo lo stimolo con glutine, a distanza di 4-5 ore compare un infiltrato eosinofilo a livello delle mucose, seguito nelle successive 10-16 ore da un infiltrato di granulociti neutrofilici e da segni di rigonfiamento endoteliale.

Successivamente compaiono linfociti e plasmacellule sintetizzanti anticorpi anti-gliadina con conseguente formazione di immunocomplessi costituiti da immunoglobulina e gliadina, capaci di fissare il complemento.

L'azione combinata degli enzimi e dei radicali di ossigeno liberati dai neutrofilici, la liberazione delle proteine dei granuli degli eosinofili, la deposizione di immunocomplessi e l'attivazione del complemento, unitamente al rilascio di citochine da parte dell'infiltrato linfocitario determinano lesioni riscontrabili a livello delle mucose intestinali.

## CHI SONO OGGI GLI INTOLLERANTI AL GLUTINE?

Gli intolleranti al glutine sono per la maggior parte dei soggetti che presentano una sintomatologia molto varia: dall'apparente pieno benessere alla crisi celiaca grave. Il quadro clinico è variabile in relazione all'età di esordio della malattia.

Nei bambini piccoli è comune la sintomatologia gastroenterica (diarrea cronica, distensione addominale, vomito, anoressia, irritabilità, arresto

della crescita e calo ponderale); mentre una sintomatologia extraintestinale è prevalente quando la malattia si manifesta più tardi, nel corso dell'infanzia o addirittura in età adulta (Vedi Tab 1 e Tab 2 per altre informazioni).

### Tab.1 Manifestazioni extra intestinali di malattia celiaca

- » Anemia
- » Dermatite erpetiforme
- » Ipertransaminasemia
- » Poliabortività
- » Stomatite aftosa ricorrente
- » Pubertà ritardata
- » Artralgia
- » Infertilità
- » Epilessia intrattabile
- » Alopecia
- » Bassa statura
- » Osteoporosi
- » Difetti dello smalto dentario
- » Disturbi psichiatrici

### Tab.2 Patologie autoimmuni associate

- » Dermatite erpetiforme
- » Tiroidite autoimmune
- » Cirrosi biliare primitiva
- » Sindrome di Sjogren
- » Emocitopenia autoimmune
- » Diabete mellito insulino dipendente
- » Epatite autoimmune
- » Malattia del connettivo
- » Vasculiti
- » Malattie di Addison

## LA DIAGNOSI

La celiachia è senza dubbio una patologia a eziologia multifattoriale. Lo studio del complesso maggiore di istocompatibilità HLA ha evidenziato una stretta associazione con gli antigeni HLA-DQ2 (90%-100% dei pazienti) e con HLA-DQ8 (nel restante 5-10% dei casi).

Condizione necessaria per lo sviluppo della celiachia è infatti la presenza sulla membrana delle cellule immunocompetenti di una molecola HLA di classe II formata da due particolari catene alfa e beta (l'eterodimero HLA), codificato dagli alleli A1\*0501 e B1\*0201 (15,16), in grado di legare con alta affinità peptidi di gliadina e di presentarli agli specifici linfociti T. Per quanto necessario, l'HLA non è però sufficiente a far sì che sviluppi la malattia. Solo una piccola parte dei soggetti con gli HLA descritti (circa il 20-30%) sviluppa infatti la celiachia, mentre la loro assenza ha un elevato valore predittivo negativo. La ricerca degli antigeni DQ2 e DQ8 può essere quindi presa in considerazione in tutti i casi di celiachia non clinicamente manifesta, con indagini sierologiche e istologiche non palesemente diagnostiche.

La diagnosi definitiva, con determinazione della tipica mucosa piatta, viene effettuata mediante biopsia dell'intestino tenue, ma non si può fare a meno di indagini di laboratorio (marker sierologici) quali: gli anticorpi anti-Gliadina (AGA), gli anti-transglutaminasi tissutale (tTG), gli anticorpi anti-Endomisio (EMA) e per finire la ricerca degli alleli HLA relativi agli aplotipi DQ2 e DQ8.

Questi test di laboratorio possono essere determinati quasi routinariamente e costituiscono un importante strumento non invasivo per la diagnosi di celiachia.

### ANTICORPI ANTI-GLIADINA (AGA)

Gli AGA furono identificati da Berger nel 1962 nella saliva e nelle secrezioni gastrointestinali di pazienti affetti da celiachia.

La determinazione degli anticorpi anti-Gliadina nel sangue umano è un test semiquantitativo con tecnica ELISA piuttosto semplice capace di mettere in evidenza anticorpi di classe IgG e della classe IgA tramite l'antigene costituito da alfa-gliadina deamidata altamente purificata.

Il test AGA-elisa è un test molto sensibile (anche se con minore specificità rispetto ad EMA e tTG) e risulta molto utile in corso di terapia antiglutine. Un decremento del titolo di anticorpi anti-Gliadina indica una risposta favorevole alla terapia nei pazienti affetti da M.C. Gli anticorpi anti-Gliadina delle sottoclassi IgG ed IgA si riscontrano molto frequentemente in sieri di pazienti celiaci.

Nei neonati la determinazione degli anticorpi anti-Gliadina è clinicamente rilevante, poiché in questo stadio non sono presenti autoanticorpi anti-tTG ed EMA. La gliadina rappresenta pertanto in pediatria il primo parametro sierologico per la diagnosi di celiachia.

### ANTICORPI ANTI-ENDOMISIO (EMA)

La prima segnalazione dell'importanza degli anticorpi anti-endomisio risale al 1964 (Chirzelski e collab.).

Da allora sono stati usati nell'adulto e nel bambino sia come prova di screening in soggetti sani sia come esame per indicare l'esecuzione di una biopsia che per il monitoraggio del paziente durante la dieta glutinata.