



Fig. 1. Diagrama de Venn propuesto para explicar la relación entre los alelos HLA-DQ2/DQ8 y la EC.

La Malattia Celiaca: Ruolo del test HLA DQ2/DQ8

La celiachia, o morbo celiaco, è un' intolleranza alla gliadina, una proteina contenuta nel glutine e presente quindi nei cereali (grano, segale ed orzo). La celiachia già da tempo ha cambiato faccia in quanto non più identificata esclusivamente come quella sindrome caratterizzata da severo malassorbimento.

Da malattia rara e limitata alla prima infanzia si è trasformata in pochi anni in una condizione di frequente riscontro, con possibile insorgenza in ogni età della vita, inclusa quella geriatrica. Negli ultimi anni il numero delle diagnosi è letteralmente raddoppiato per la maggior attenzione che i medici di medicina generale e pediatri hanno rivolto all'intolleranza al glutine. Tuttavia la diagnosi rimane ancora nascosta con meno di 100000 pazienti diagnosticati a fronte degli oltre 500000 attesi (iceberg).

Purtroppo una diagnosi tardiva espone i pazienti al rischio di sviluppare patologie autoimmuni e complicanze severe quali la celiachia refrattaria ed il linfoma intestinale. Oggi bisogna orientarsi verso una diagnosi precoce che può presentarsi con sintomi diversi da paziente a paziente e con quadri clinici caratterizzati da sintomi gastrointestinali ed extraintestinali.

Manifestazione Clinica

La malattia celiaca può mostrare anche in età pediatrica un ampio spettro di manifestazioni cliniche. La cosiddetta **forma classica** si manifesta tra i sei mesi di vita e i due anni dopo l'introduzione del glutine nella dieta, mentre la forma atipica presenta un tipico ritardo. La **forma dell'adulto** si presenta abbastanza frequente (1/100) e può esordire a qualsiasi età, anche oltre i 65 anni. Negli adulti la sintomatologia è molto varia.

Oltre alla manifestazione clinica esistono diverse sindrome genetiche associate alla malattia stessa, come la sindrome di Down, di Turner di Williams, la Fibrosi Cistica e la Cistinuria. A queste si sommano anche malattie autoimmunitarie associate come la Tiroidite di Hashimoto, Artrite cronica giovanile, l'Atassia Autoimmune, Cirrosi Biliare autoimmune e Diabete Giovanile di Tipo 1.

Patogenesi della Celiachia

La patogenesi della celiachia risiede nell' attivazione dei linfociti T da parte di peptidi derivati dalle proteine del glutine. Il riconoscimento del complesso HLA-gliadina da parte dei linfociti T, porta alla loro attivazione ed alla espansione clonale dei linfociti B secernenti anticorpi. Inoltre, i linfociti T_{CD4+} rilasciano altre citochine che promuovono vari processi infiammatori e causano le tipiche lesioni intestinali. Caratteristica peculiare del morbo celiaco è la presenza di linfociti T_{CD4+} infiltranti la lamina propria e di linfociti T_{CD8+} infiltranti l'epitelio intestinale.

La malattia celiaca ha una componente immunogenetica: in media, nei soggetti europei affetti, è presente l'eterodimero DQ2 (nel 90% dei casi) o DQ8 (nel 5-10% dei casi), codificati dal sistema HLA di classe II. Per circa il 99% dei casi, chi non presenta tali varianti non è predisposto alla patologia, mentre gli individui con questi assetti vengono definiti suscettibili. I peptidi derivati dal glutine, particolarmente ricchi di glutamina, sono eccellenti substrati per l'enzima tTG (transglutaminasi tissutale), che hanno una maggiore affinità per le molecole HLA-DQ2 ed HLA- DQ8.

Il test diagnostico "gold standard" consiste nell'esecuzione di una biopsia dell'intestino tenue allo scopo di accertare lo stato della mucosa. La diagnosi di celiachia viene effettuata anche con alcuni test sierologici non invasivi che consentono di escludere o confermare il sospetto sulla base dei sintomi. Questi test consistono nella ricerca di alcuni anticorpi specifici (isotipo IgA) anti-gliadina (**AGA**), anti-endomiso (**EMA**) e anti-transglutaminasi (**tTG**). Oltre all'esame istologico e ai test sierologici, **è utile procedere alla ricerca degli alleli di suscettibilità alla celiachia; infatti almeno il 99% dei celiaci hanno i marcatori DQ2-DQ8, contro il 30% circa della popolazione generale.** L' eterodimero DQ2 è codificato dagli alleli: DQA1*0501-DQB1*0201 in linkage con DRB1*0301 e DQA1*0201-DQB1*0202 in linkage con DRB1*07, mentre l'eterodimero DQ8 è codificato dagli alleli DQA1*03-DQB1*0302 in linkage con DRB1*04. **La determinazione dell'aplotipo HLA-DQ2/DQ8 riveste un ruolo fondamentale soprattutto nei familiari di primo grado dei soggetti celiaci per escludere completamente i soggetti a rischio.**