

Celiachia: è possibile una diagnosi fai da te?

Giuseppe De Caro, Angela Alfarano, Elena Cama, Maria Carmela Lia, Marina Foti, Nunziata Laganà, Andrea Chiaro, Giuseppe Ciccarello, Simona Faraci, Carmen Donatella Sindoni
Università degli studi di Messina

Con la collaborazione del "Gruppo scenari" di Quaderni acp, coordinato da Maria Francesca Siracusano e Antonio Clavenna

Abstract

Coeliac disease: is a self help diagnosis possible?

Coeliac disease (CD) is one of the most frequent autoimmune diseases in developed countries. The prevalence varies from 0.3% to 1% of the whole population. Serological tests have a fundamental importance in the diagnosis of CD in order to select patients who need an intestinal biopsy and also to monitor patients' compliance to therapy and diet. Transglutaminases (tTG) has been identified as the diseases auto antigen and its serological dosing has great sensibility and specificity. Recently a home diagnostic kit for CD through the detection of tTG's blood levels has been developed. The aim of this scenario is to evaluate the diagnostic test's validity. Data found in literature show a high sensibility (96.7%) compared to serological determination of tTG but a slightly lower specificity (93.5%). The diagnostic kit is available for home use while the settings in all the studies analysed are specialized referring centres, or in ambulatory setting. This could be responsible for an distort estimation of results. Its interpretation should then be entrusted to a specialist.

Quaderni acp 2007; 14(6): 262-265

Key words Coeliac disease. Transglutaminases

La malattia celiaca (MC) è una delle patologie autoimmuni più comuni nei Paesi occidentali, con una prevalenza che varia dallo 0,3% all'1% della popolazione generale. I test sierologici rivestono una fondamentale importanza nell'inquadramento della MC, al fine di identificare i pazienti che necessitano di biopsia intestinale, ma anche per monitorare la risposta alla terapia e la "compliance" dietetica dei pazienti. La transglutaminasi (tTG) è stata identificata come l'autoantigene della malattia celiaca e il suo dosaggio sierico presenta un'elevata sensibilità e specificità. È stato di recente messo in commercio un nuovo kit per il dosaggio domiciliare della tTG di classe IgA su goccia di sangue. I dati presenti in letteratura mostrano una sensibilità (96,7%) comparabile con il dosaggio serico della tTG, ma una specificità lievemente inferiore (93,5%). Il test presente in commercio viene proposto per una rapida esecuzione al domicilio, mentre in tutti gli studi esaminati il setting è rappresentato dal centro specialistico di riferimento o dagli ambulatori medici. Tale discrepanza potrebbe risultare in una stima alterata dei risultati. L'interpretazione del suo risultato deve essere, pertanto, affidata a uno specialista o almeno al medico curante.

Parole chiave Malattia celiaca. Transglutaminasi

Scenario clinico

Sono stati pubblicati sui quotidiani alcuni articoli, la cui somiglianza denuncia la diffusione attraverso un'agenzia di stampa dal titolo "**Celiachia: arriva in farmacia il test fai-da-te**" e anche "**Celiachia: scopri l'intolleranza a casa**". Descrivono la possibilità di una diagnosi a domicilio del paziente sostanzialmente in questi termini. La diagnosi di celiachia può essere fatta a casa grazie a un test rapido (TR), acquistabile in farmacia (*Xeliac test*, Eurospital, 39 euro). Il test è in grado di individuare l'intolleranza al glutine. Per farlo basta estrarre con

l'apposito pungidito compreso nel kit una goccia di sangue, metterla in una provetta con un particolare diluente, inserire una mini-striscia reagente e in pochi minuti la diagnosi di celiachia è fatta. Se l'esame risulta negativo, sulla striscia compare un'unica banda trasversale, se positivo le bande saranno due. In questo caso, sarà necessario sottoporre l'esaminato, per una diagnosi certa, a una biopsia intestinale. I quotidiani spiegano che la validità dell'esame si basa sulla ricerca degli anticorpi spia della celiachia; che è stata dimostrata in uno studio di un centro di riferimento finlandese,

confermato da una ricerca dell'ospedale Burlo Garofolo di Trieste. Dalle indagini è emersa una sensibilità pari al 96,3% (*vedi glossario*).

I lunghi tempi di attesa sono così superati grazie alla velocità del risultato e alla semplicità di esecuzione del test. La notizia passata sui quotidiani conclude, passando dalla diagnosi in famiglia alle strategie di screening, che velocità del risultato, semplicità di esecuzione e alta sensibilità farebbero di questo test lo strumento ideale per lo screening di massa della celiachia.

Questa notizia comporterà certamente numerose richieste delle famiglie ai pediatri. Ci siamo posti il problema di verificare la correttezza dell'informazione data al pubblico e ci siamo chiesti se il test rapido per la celiachia, venduto direttamente al pubblico ed effettuato a domicilio, possa sostituire il test di laboratorio classico (ELISA) nella determinazione del titolo di anticorpi anti-transglutaminasi, con uguale sensibilità e specificità, e rappresentare un test di screening di massa eseguibile a domicilio.

Background

La malattia celiaca (MC) è una delle patologie autoimmuni più comuni nei Paesi occidentali, con una prevalenza stimata tramite screening di popolazione asintomatica pediatrica intorno all'1% [1]. Ovviamente il rischio di celiachia varia in base alla popolazione considerata: è basso nella popolazione generale infantile, è moderato nei familiari di primo grado [2] e in persone con malattie autoimmuni [3], è elevato nei soggetti con sintomi gastrointestinali (forma classica) [4]. I test sierologici rivestono una fondamentale importanza nell'inquadramento della MC, al fine di identificare i pazienti che necessitano della biopsia intestinale che resta comunque il gold standard diagnostico. I test sierologici sono inoltre l'indagine che consente di monitorare la risposta alla terapia e l'adesione del paziente alla dieta.

Per corrispondenza:
Maria Francesca Siracusano
e-mail: marsirac@fin.it

GLOSSARIO

Sensibilità: capacità del test di individuare i pazienti veramente malati; indica la percentuale di pazienti malati positivi al test. Veri positivi al test/tutti i malati.

Specificità: capacità del test di individuare i pazienti senza malattia; indica la percentuale di persone sane negative al test. Veri negativi al test/sani.
Per calcolare sensibilità e specificità si usano le colonne della tabellina 2x2.

Queste due informazioni non rispondono alle domande che interessano principalmente il medico. Le domande sono queste:

1. Se il test risulta positivo, qual è la probabilità che il paziente abbia veramente la malattia? **Valore predittivo positivo:** probabilità di malattia in un paziente con test positivo.

2. Se il test risulta negativo, qual è la probabilità che il paziente non abbia la malattia? **Valore predittivo negativo:** probabilità di non avere la malattia in un paziente con test negativo. Per calcolare VPP e VPN uso le righe della tabellina 2x2.

I valori predittivi non rappresentano, però, la modalità più idonea per esprimere le probabilità post-test di una malattia, perché sono legati e influenzati dalla prevalenza della malattia nel campione considerato (popolazione studiata).

Al medico quindi è utile conoscere quanto il risultato di un test sia verosimile; tale informazione viene fornita dal **Rapporto di verosimiglianza (LR)** che è una caratteristica propria del test e il cui valore non cambia con la frequenza della malattia nella popolazione studiata.

LR è un rapporto fra probabilità ed esprime quante volte il test è più o meno probabile in un soggetto malato.

LR + : probabilità di avere una malattia in presenza di un test positivo.

LR - : probabilità di avere una malattia in presenza di un test negativo.

LR + = frequenza dei VERI POSITIVI/frequenza dei FALSI POSITIVI = sensibilità/complemento della specificità (1 - specificità).

LR - = frequenza dei FALSI NEGATIVI/frequenza dei VERI POSITIVI = complemento della sensibilità (1 - sensibilità/specificità).

La transglutaminasi (tTG), utilizzata nei test sierologici, è stata identificata come l'autoantigene della malattia celiaca e il suo dosaggio serico presenta, secondo una metanalisi del 2006 [5], una elevata sensibilità (94%) e specificità (95-97%). Come funziona il test rapido (TR)? È basato sull'utilizzo della tTG presente nei globuli rossi del paziente, che viene liberata emolizzando la goccia di sangue prelevata dal dito; se nel siero è presente l'anticorpo anti tTG, si formano dei complessi che vengono evidenziati legando la tTG a una superficie solida rivestita da proteine catturanti la tTG.

Per una più approfondita comprensione del funzionamento del kit si rimanda alla lettura [7-8].

La domanda

In **pazienti con diverso rischio di malattia celiaca** [POPOLAZIONE], il **test rapido** [INTERVENTO], confrontato

con il **dosaggio sierologico mediante ELISA** [CONFRONTO], ha una **sovrapponibile accuratezza diagnostica?** [OUTCOME]

Strategia di ricerca

Abbiamo iniziato la ricerca su fonti di letteratura secondaria: *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS)*, *EMBASE* e *DARE* utilizzando il termine **"Transglutaminases"**. La ricerca non ha evidenziato alcun articolo pertinente. Su *Clinical Queries* di *PubMed*, verificammo l'esistenza dei termini MeSH **"Coeliac disease"** and **"Transglutaminases"** e inserendo in *Find Systematic Reviews*, rintracciamo la metanalisi già citata [5]. Abbiamo quindi condotto la nostra ricerca sulla letteratura primaria su *PubMed* con i termini **"Coeliac disease"** and **"Transglutaminases"** inserendo la funzione LIMITS (*Humans, English*). Sono stati trovati sei articoli pertinenti.

Due articoli sono stati esclusi dalla valutazione perché i dosaggi erano eseguiti su siero e non su sangue, come avviene per il TR, la cui validità vogliamo verificare [6-9].

Risultati

I quattro studi selezionati hanno tutti l'obiettivo di verificare sensibilità e specificità del kit di TR in commercio, basato sulla rapida rilevazione di anticorpi anti-tTG; utilizzano però un disegno abbastanza disomogeneo. Perché si possa dimostrarne l'accuratezza diagnostica, il TR deve avere sensibilità e specificità concordanti con la misurazione di IgA-IgG anti-tTG misurati con il metodo ELISA. Poiché il TR viene effettuato su una goccia di sangue ottenuta con il pungidito, la valutazione che interessa il nostro confronto è solo quella effettuata sulla goccia di sangue. Abbiamo quindi esaminato solo queste ricerche, escludendo i risultati dei dosaggi su siero. L'articolo di Baldas et al [9], che utilizza come confronto solo l'immunofluorescenza (IF) e con solo otto controlli sani, è stato escluso dalla nostra valutazione (*tabella 1*).

Questo un breve sunto dei lavori.

1. Lo studio di Nemeč et al. [6] utilizza retrospettivamente campioni di siero e campioni di sangue su una popolazione arruolata prospetticamente; il TR è confrontato con la misurazione di anticorpi anti-tTG con metodo ELISA, calcolando sensibilità e specificità. La popolazione controllo non è stata sottoposta a biopsia intestinale, che è considerata il gold standard per la diagnosi di MC. Nei 51 soggetti confermati celiaci alla biopsia intestinale, 46 sono risultati positivi al TR, il che gli attribuisce una sensibilità del 90,2%; da questo calcolo occorre però escludere tre soggetti che a causa del deficit di IgA sono risultati negativi al TR ma positivi all'ELISA con la misurazione degli anticorpi della classe IgG; così calcolata la sensibilità del TR è del 96%. Tutti i controlli sono risultati negativi (specificità 100%).

2. Lo studio di Raivio et al. [7] analizza in laboratorio campioni di sangue conservati di celiaci diagnosticati precedentemente e di controlli, tutti sottoposti a biopsia intestinale. Confronta il TR con

TABELLA 1: SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DEL TEST RAPIDO SU SANGUE INTERO (TR) VERSUS ELISA (E) O IMMUNOFLOURESCENZA (IF)

Studio	Setting	Popolazione	Intervento	Risultati %
Nemec G et al. 2006	III livello	- 51 celiaci non trattati (età media: 7 anni; range 1-43) - 100 controlli non celiaci (età media: 15 anni; range 3-50)	TR su sangue intero (<i>Biocard Celiac disease stick, Finland</i>) versus E	TR Sensibilità 90,2 Specificità 100 E Sensibilità 100 Specificità 97
Raivio T et al. 2006	III livello e Ambulatorio di medicina generale	- 121 celiaci non trattati (età media: 12 anni; range 1,6-68) - 150 sospetti celiaci (78 per sintomi; 72 per familiarità) - 107 controlli non celiaci (età media: 15 anni; range 0,9-72)	TR su sangue (<i>Biocard Celiac disease stick, Finland</i>) versus E e IF (EMA) in laboratorio retrospettivo e in ambulatorio prospettico	TR Sensibilità 96,7 Specificità 93,5 VPP 94,4 VPN 96,2 E Sensibilità 99,2 Specificità 100 VPP 100 VPN 99,1 TR (ambulatorio) Sensibilità 95,5 Specificità 97,1
Korponay-Szabo IR et al. 2005	III livello	164 con sintomi gastrointestinali, di cui 99 con biopsia positiva e 65 con biopsia negativa 165 soggetti con sospetto di MC di vario grado	TR versus E e IF (EMA) retrospettivo TR versus E e IF (EMA) prospettico	TR Sensibilità 97 Specificità 96,9 E Sensibilità 99 Specificità 100 TR Sensibilità 97,4 Specificità 97,6 E Sensibilità 97,4 Specificità 100

EMA (immunofluorescenza) e tTG (E-LISA) e su questi calcola sensibilità, specificità, Valore Predittivo Positivo (VPP) e Negativo (VPN).

Una seconda parte dello studio ha come setting l'ambulatorio di medici generici e arruola prospetticamente una popolazione di 150 pazienti sospetti celiaci. L'accuratezza del TR è valutata nei confronti degli altri test sierologici, e gli Autori trovano una concordanza del 96,7 con sensibilità e specificità del 95,5% e 97% rispettivamente. Il gold standard diagnostico (biopsia) è stato effettuato solo in 44 dei 47 soggetti risultati positivi al TR e in tutti è stata confermata la diagnosi di celiachia (VPP 100%). Tre soggetti negativi al TR, ma positivi alla sierologia risultavano celiaci alla biopsia.

3. Lo studio di Korponay et al. [8], utilizza prelievi congelati di 164 pazienti già diagnosticati (studio retrospettivo) e 165 nuovi soggetti con sospetto di malattia, arruolati prospetticamente di cui 46 con alto rischio di malattia celiaca, 84 con malattie autoimmuni (rischio medio) e 35 con basso sospetto. I soggetti con alto sospetto e quelli con basso sospetto sono stati sottoposti a biopsia intestinale

a prescindere dai risultati degli anticorpi. Il confronto anche in questo studio è tra il TR ed EMA e tTG, ma il calcolo dell'accuratezza diagnostica dei tre test è stato effettuato utilizzando solo i risultati dei soggetti sottoposti a biopsia intestinale (137 celiaci e 147 controlli); sensibilità e specificità sono risultate del 97,1% e 97,3%.

Commenti

I risultati che abbiamo esaminato rispondono alla domanda sull'accuratezza diagnostica del TR, che risulta in tutti gli studi concordante con i test di laboratorio. Lo studio di Raivio et al. [7] ci fornisce i dati che meglio rispondono al nostro quesito, perché prende in esame una popolazione di sospetti celiaci, arruolata prospetticamente e che esegue il test negli ambulatori dei medici generici. Inoltre, l'accuratezza diagnostica del test è calcolata solo sui soggetti sottoposti a biopsia intestinale, cioè solo su soggetti sicuramente affetti da MC correttamente diagnosticata, e non sui positivi ai test che potrebbero però essere negativi alla biopsia e quindi non celiaci.

I risultati inducono a considerare il TR come un test appropriato per l'area delle

cure primarie. Nessuno studio ha come setting il domicilio del paziente e nulla sta a indicare che la stessa accuratezza diagnostica sia riproducibile quando il test, la cui esecuzione è piuttosto complessa e delicata, sia effettuato dal paziente stesso o dalla sua famiglia.

Conclusioni

Sulla base dei risultati, il TR per la determinazione delle IgA anti-tTG può rappresentare una valida alternativa all'ELISA per il primo approccio nell'ambito dell'algoritmo diagnostico della malattia celiaca in ambulatori medici. Questi, stando allo stato attuale della ricerca, rappresentano la sede ideale dove eseguire il test e non il domicilio del paziente come recita la pubblicità del test commercializzato in Italia. ♦

Il commento del pediatra gastroenterologo

La dimostrazione dell'alta prevalenza di MC nella popolazione generale e soprattutto l'alto rischio di malattie autoimmuni dipendenti dal glutine o associate a MC, in soggetti celiaci non ancora dia-

gnosticati, ha stimolato un gran numero di studi di screening di popolazione asintomatica e di selezione dei casi (case finding) nell'ambito delle cure primarie per colmare il gap diagnostico soprattutto in età adulta. Mancano studi comparativi che definiscano la strategia più costo/efficacia per la ricerca dei celiaci mancanti, anche se quella di case finding, soprattutto a livello delle cure primarie, sarebbe in teoria preferibile per incrementare la consapevolezza della malattia da parte dei medici. La disponibilità di un test rapido nell'ambulatorio del medico di medicina generale o del pediatra di famiglia potrebbe incrementare il tasso di diagnosi laddove l'accuratezza diagnostica del test venga definita da studi condotti in questo setting. La commercializzazione del test rapido per MC e il battage pubblicitario che l'ha accompagnato sono stati indirizzati invece alla popolazione, con il suggerimento di acquistare il test in farmacia, in presenza di sintomi, o proposto come screening di massa. Come l'analisi della letteratura effettuata dallo "Scenario" pubblicato in questo numero di Quaderni acp sottolinea, non è stata eseguita alcuna verifica dell'accuratezza diagnostica del test a livello "domiciliare". La stessa accuratezza diagnostica in termini di valore predittivo negativo varia con il variare della prevalenza di MC nella popolazione generale e, ammesso che l'effettuazione del test a domicilio equivalga in termini di accuratezza diagnostica a quella eseguita in un III livello, la probabilità di avere escluso la MC in soggetti con sintomi sfumati o asintomatici è bassa. Ben diverse sarebbero le conclusioni se l'accuratezza diagnostica di tale test venisse verificata a livello delle cure primarie, con case finding da parte del medico, a condizione che il gold standard (la biopsia intestinale) venga effettuato in soggetti sintomatici o a rischio di celiachia (i familiari di soggetti con MC), a prescindere dal risultato del test sierologico. Recenti studi, infatti, dimostrano che, contrariamente a quanto si era auspicato con la scoperta della tTG (un test con valore predittivo negativo molto elevato, che ci dà la possibilità di reperire coloro che hanno il test negativo e che non hanno la MC), in presenza di un rischio di MC diverso da quello della popolazione generale (1%),

è comunque opportuno approfondire il sospetto diagnostico con un esame istologico che valorizzi anche i segni minimi di reattività al glutine, costituiti dall'incremento dei linfociti intraepiteliali, in presenza di un aptotipo HLA compatibile. Studi che comparino l'efficacia di uno screening di massa in età pediatrica e in età adulta verso una strategia di case finding con l'utilizzo di un test rapido ambulatoriale saranno, pertanto, benvenuti.

Giuseppe Magazzù
magazzug@unime.it

Bibliografia

- [1] Tommasini A, Not T, Kiren V, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. Arch Dis Child, 2004;89:512-5.
- [2] Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Benares F, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. Gut 2006;55:1739-45.
- [3] Valentino R, Savastano S, Tomaselli AP, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. Horm Res 1999; 51:124-7.
- [4] Hill I, Fasano A, Schwartz R, et al. The prevalence of coeliac disease in at-risk groups of children in the United States. J Pediatr 2000;136:86-90.
- [5] Zintzaras E, Germeis AE. Performance of antibodies against tissue transglutaminase for the diagnosis of coeliac disease: meta-analysis. Clin Vaccine Immunol 2006;13:187-92.
- [6] Nemeč G, Ventura A, Stefano M, et al. Looking for coeliac disease: diagnostic accuracy of two rapid commercial assays. Am J Gastroenterol 2006;101: 1597-600.
- [7] Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:147-54.
- [8] Korponay-Szabo IR, Raivio T, Laurila K, et al. Coeliac disease case finding and diet monitoring by point-of-care testing. Aliment Pharmacol Ther 2005;15:22:729-37.
- [9] Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. Gut 2000;47:628-31.

TABIANO 16 bis

22-23 Febbraio 2008

I NUOVI BISOGNI *Programma provvisorio*

Venerdì 22 febbraio

ore 9.00

Il pediatra e il rischio ambientale
(Burgio jr)

L'epidemia del disturbo mentale
(fatti e fantasie) (Da definire)

L'Obesità e il pediatra di famiglia
(Tanas, Ferrara)

All'ombra del problema-che-non-c'è
(Peratoner, Pordenone)

Diagnosticabilità e curabilità
dei tumori infantili (Paolucci, Modena)

Il vaccino anti-HPV previene
il tumore? (Di Mario, Modena)

I migliori asili del mondo
a Reggio Emilia (Da definire)

ore 15.00

Operare il varicocele?
(Ricci-Petitoni, Milano)

Curare (o non curare) la vitiligine
(Di Lernia, Reggio E.)

La patologia renale silente, o quasi
(Peratoner, Pordenone)

ore 18.00 sessioni parallele

Dermo quiz (Di Lernia)

Chirurgia pediatrica (Ricci-Petitoni)

Obesità (Tanas)

Vaccini nuovi e vecchi

(Grandori-Di Mario)

Genitorialità (Gualtieri-Biasini)

Sabato 23 febbraio

ore 9.00

Sostenere la genitorialità

Riflessioni sulla genitorialità
(Gualtieri, Cesena)

Genitori Più (Speri, Verona)

Nati per la Musica (Gorini, Rimini)

Ecco il mio sito (Volta, Montecchio E.)

ore 12.00

Vi parlo di Google (Panizon, Trieste)

ore 12.45

Chiusura dei lavori

(Peratoner, Pordenone)

Informazioni: boschigiuseppe@alice.it

AVVISO PER I LETTORI

Tutti gli scenari clinici
finora pubblicati su

Quaderni acp

possono essere consultati
ricercandoli su

www.quaderniacp.it
in "Area didattica"

Per quesiti sui temi trattati,
o suggerimenti sui quesiti
da trattare scrivere a:
redazionequaderni@fiscali.it