

HLA e celiachia: a ciascuno il proprio rischio

Enrico Valletta

AUSL della Romagna, UO di Pediatria, Ospedale "G.B. Morgagni-L. Pierantoni", Forlì

Abstract

HLA and celiac disease: to each one his own risk

HLA typing is frequently used to support clinical and serological suspect of celiac disease and to assess genetic predisposition in first-degree relatives of affected individuals. It is well known that the greatest proportion of celiac subjects carry HLA-DQ2 or -DQ8 molecules. People negative for DQ2/DQ8 are at a very low risk to develop gluten intolerance. A careful evaluation of HLA markers can help us in stratifying predisposed individuals in different classes of risk. Knowing these differences is useful to be able to give parents a more precise and accurate communication.

Quaderni acp 2014; 21(3): 127-130

Nella celiachia, la determinazione dell'assetto HLA è frequentemente impiegata come supporto in fase diagnostica e per definire la predisposizione a sviluppare la malattia nei famigliari dei soggetti affetti. È noto che la celiachia si manifesta quasi invariabilmente solo nei soggetti positivi per HLA-DQ2 e -DQ8. In assenza di questi HLA, si può ritenere che il rischio di sviluppare l'intolleranza al glutine sia trascurabile. Una più attenta interpretazione dell'assetto HLA ci può aiutare a distinguere, nell'ambito dei soggetti predisposti, diversi livelli di rischio. Conoscere queste differenze è utile per poter dare ai genitori una comunicazione più precisa e puntuale.

La determinazione degli HLA predisponenti alla celiachia (CE) è una risorsa importante nella diagnosi dei casi con sierologia e clinica suggestivi e per individuare i soggetti (principalmente famigliari di celiaci) che sono a rischio di sviluppare la malattia o nei quali, al contrario, possiamo escluderla con ragionevole certezza. Secondo l'European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), la presenza di una sierologia francamente positiva, di sintomi compatibili e di HLA predisponenti può essere sufficiente per concludere la diagnosi senza ricorrere alla biopsia duodenale [1]. D'altra parte, in un contesto a elevato rischio di CE, la presenza o l'assenza degli HLA "giusti" ci consiglierà, rispettivamente, un atteggiamento di vigile sorveglianza piuttosto che di consapevole rassicurazione. Stiamo parlando degli HLA di classe II -DQ2 e -DQ8 che lo specialista richiede sempre più frequentemente, ma che anche il pediatra di famiglia può trovarsi a dovere interpretare perché sollecitato dai famigliari di un soggetto affetto. Le informazioni che possiamo trarre dal referto del laboratorio sono più di quante immaginiamo, a condizione di avere

sotto mano qualche semplice chiave di lettura.

HLA, glutine e celiachia

Il legame tra HLA-DQ2 e -DQ8 e glutine è, per così dire, "strutturale". Determinate sequenze aminoacidiche contenute nelle diverse componenti del glutine (α -, γ -, ω -gliadina e glutenina) hanno un'elevata affinità per alcuni siti di legame presenti sulle molecole DQ2 e DQ8 espresse sulle cellule che presentano l'antigene ai linfociti T. La transglutaminasi tissutale modifica (deaminazione) la struttura della gliadina in modo da aumentare ulteriormente questa affinità. In realtà, il DQ2 è in grado di riconoscere un numero maggiore di peptidi derivati dal glutine rispetto al DQ8 e già questo rappresenta un primo elemento per differenziare il rischio di sviluppare la malattia [2-4]. In presenza di HLA diversi dal DQ2/DQ8 il legame con il glutine (nativo o modificato dalla transglutaminasi) è di gran lunga meno efficiente e rende molto meno probabile l'attivarsi dei meccanismi immuno-mediati propri della CE.

È ormai noto che circa il 90% dei pazienti con CE è portatore dell'eterodimero

DQ2 e che buona parte dei rimanenti è DQ8-positiva anche se, in Italia, questi valori appaiono un po' inferiori rispetto al Nord Europa [5-7]. La negatività per DQ2 e DQ8 rende, comunque, assai improbabile lo sviluppo della malattia, pur se con alcune differenze di rischio all'interno di questo gruppo. Il 30% circa della popolazione generale è DQ2/DQ8-positivo con un rischio di CE attorno al 3%.

HLA a rischio, ma quanto a rischio?

Approfondire le definizioni che il laboratorio ci dà degli HLA è utile per interpretare meglio i referti e la letteratura di riferimento. Il genotipo HLA-DQ2 è codificato dagli alleli DQA1*05 (catena α) e DQB1*02 (catena β) e viene oggi identificato con la sigla DQ2.5, l'HLA-DQ8 dagli alleli DQA1*0301 e DQB1*0302. Determinando il DQ, il laboratorio ci restituisce due copie del DQA1* e due copie del DQB1*. I soggetti DQ2.5-positivi possono essere suddivisi in tre sottogruppi a seconda che esprimano due copie di DQB1*02 (gruppo G1), una copia di DQB1*02 in *trans* (su alleli diversi) con DQA1*05 (gruppo G2) o una copia di DQB1*02 in *cis* (sullo stesso allele) con DQA1*05 (gruppo G3). I soggetti DQ2.5-negativi sono divisi in due gruppi: uno che include i portatori di due copie di DQB1*02 (in assenza del DQA1*05), dell'HLA-DQ8 o di una copia di ciascuno di questi (gruppo G4) e l'altro che include tutti gli altri genotipi DQ (gruppo G5). Nella popolazione italiana il rischio di sviluppare la CE è più elevato (fatto pari a 1) nel gruppo G1 e decresce progressivamente per i soggetti appartenenti a G2 (0,68), G3 (0,23), G4 (0,10) e G5 (0,02) [8]. Questi dati ci consentono già alcune interessanti osservazioni. La prima è che la presenza di DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02) si conferma il fattore di rischio più elevato nell'ambito dell'assetto HLA, soprattutto in presenza di una doppia copia di DQB1*02; la seconda è che DQ8

Per corrispondenza:

Enrico Valletta

e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

il punto su

(DQA1*0301/DQB1*0302) ha un rischio relativo inferiore a DQ2.5; la terza è che anche i portatori di una doppia copia di DQB1*02 (in assenza di DQA1*05), pur non essendo né DQ2.5-né DQ8-positivi, hanno un rischio relativo paragonabile a quello dei soggetti DQ8-positivi. Infine, chi ha un assetto HLA-DQ diverso dai precedenti ha un rischio di CE cinquanta volte inferiore a chi è DQ2.5-positivo. L'esistenza di una graduazione del rischio all'interno dei cinque sottogruppi è stata confermata anche successivamente, assegnando valori di rischio pari a 21% per G1, 17% per G2, 6% per G3, 5% per G4 e 0,6% per G5 [9].

Lo studio di Megiorni e coll. descrive meglio le differenze del rischio, non solo in relazione all'assetto HLA, ma anche al sesso, tenendo come riferimento un rischio di CE pari a 1:100 nella popolazione generale [10]. La *tabella* mostra che: il rischio più elevato di CE sta nella contemporanea presenza di DQ2.5 e di DQ8; la positività per DQ2.5 conferisce un rischio maggiore nei soggetti con doppia copia di DQB1*02 rispetto a quelli con singola copia; la doppia copia B1*02, anche nei soggetti DQ2.5/DQ8-negativi conferisce un elevato grado di rischio (1:26) e che la presenza di una sola copia di B1*02 porta con sé un rischio dimezzato rispetto alla popolazione generale ma comunque non trascurabile (1:210); la presenza del solo DQA1*05, seppure marginale (1:1842), non è del tutto irrilevante, soprattutto nei maschi. La positività per DQ8 (1:89) conferisce un rischio aggiuntivo (1:24) se associata a una copia di B1*02. Un'analoga (pur con qualche lieve differenza) graduazione del rischio all'interno degli HLA di predisposizione è stata osservata in celiaci italiani anche da Piccini e coll. [7]. Già dieci anni fa Karell e coll. [11] avevano segnalato che un'elevata percentuale di celiaci DQ2.5/DQ8-negativi risultava positiva, comunque, per una metà dell'eterodimero DQ2.5; aveva cioè o DQA1*05 o DQB1*02, e raccomandavano di non limitarsi alla definizione di DQ2.5/DQ8-positivo/negativo ma di valutare anche l'eventuale presenza di metà dell'eterodimero DQ2.5. Nei soggetti DQ2.5/DQ8-negativi merita una particolare attenzione anche l'eterodimero DQA1*0201-DQB1*0202

TABELLA: RISCHIO DI CELIACHIA IN RELAZIONE ALL'ASSETTO HLA E AL SESSO [6-7]

HLA	Rischio	Maschi	Femmine	Valutaz. del rischio
DQ2.5 e DQ8	1:7	1:8	1:7	Molto alto
DQ2.5 (B1*02/02)	1:10	1:13	1:8	Molto alto
DQ8 (B1*02 pos.)	1:24	1:52	1:16	Alto
B1*02/02	1:26	1:26	1:27	Alto
DQ2.5 (B1*02/X)	1:35	1:54	1:26	Alto
DQ8 (B1*02 neg.)	1:89	1:157	1:62	Alto
B1*02/X	1:210	1:208	1:211	Basso
A1*05	1:1842	1:1027	1:8327	Molto basso
Altro	1:2518	1:2497	1:2530	Molto basso

(HLA-DQ2.2) che ha strette analogie con DQ2.5 e che è stato associato alla CE in alcune casistiche europee [12]. Studi ulteriori hanno dimostrato che la CE è più frequente nelle femmine rispetto ai maschi (F:M = 1,8), che le femmine sono più frequentemente DQ2.5/DQ8-positivo (F = 94%; M = 85%), mentre c'è una prevalenza dei maschi (F:M = 0,7) tra i celiaci DQ2.5/DQ8-negativi [5].

Il rischio nei parenti di primo grado

La determinazione HLA è utilizzata per individuare chi, tra i famigliari di un celiaco, potrebbe sviluppare la CE (i DQ2.5/DQ8-positivi) e chi, al contrario, può essere ragionevolmente esentato da ripetuti controlli sierologici (i DQ2.5/DQ8-negativi). L'informazione che di solito viene data ai genitori è che la probabilità di un altro caso di celiachia tra i fratelli è circa il 10%. Anche in questo contesto, sapere interpretare alcuni assetti può aiutarci a essere più precisi nella valutazione del rischio. In una recente casistica italiana, il 65% dei fratelli/sorelle e il 58% dei genitori di un celiaco avevano un assetto HLA predisponente a rischio molto elevato o elevato (DQ2.5, DQ8, DQB1*02/02) ma, tra questi, la percentuale di celiaci era molto diversa: 20% tra i fratelli/sorelle e 6% tra i genitori [10]. Ne discendeva un rischio di CE del 13,6% nella fratria – maggiore per le femmine (17,6%) rispetto ai maschi (10,8%) – e solo del 3,4% nei genitori. All'interno del gruppo dei fratelli/sorelle, le femmine avevano meno frequentemente dei maschi un HLA a rischio (57% vs 71%), ma in questo caso la probabilità di CE era raddoppiata (F =

29%; M = 15%). Il dato, già segnalato più sopra nella popolazione generale, conferma che la positività per DQ2.5/DQ8 rappresenta un rischio di CE maggiore per le femmine rispetto ai maschi, soprattutto se l'aplotipo predisponente è ereditato dal padre [5]. In sintesi, circa il 40% della fratria di un soggetto con CE avrà un rischio trascurabile di malattia, mentre sui rimanenti con HLA predisponenti si potrà ragionare cercando di graduare il rischio in relazione ai diversi aplotipi presenti.

Quando gli HLA?

Le raccomandazioni dell'ESPGHAN assegnano un ruolo importante agli HLA sia in fase diagnostica che di gestione dei contesti famigliari a rischio [1]. Nei bambini con segni e sintomi suggestivi di CE e anticorpi transglutaminasi (TGA) fortemente positivi (oltre dieci volte la norma), la presenza di HLA predisponenti consente di concludere la diagnosi senza ricorrere alla biopsia. Al contrario, l'assenza di HLA a rischio mette in forte crisi (anche se non esclude in assoluto) l'ipotesi diagnostica. Gli HLA hanno un loro spazio anche nelle situazioni dubbie, nelle quali gli elementi clinici, sierologici e istologici sono discordanti o quando l'iter diagnostico è stato anomalo o complicato. Recentemente, sembra emergere una linea speculativa che riterrebbe superflua la tipizzazione HLA nei bambini sicuramente sintomatici e con TGA positivi a titolo elevato; in questi casi c'è da attendersi la (quasi) certa presenza di HLA predisponenti e si potrebbe forse concludere per una diagnosi di CE "risparmiando" un esame non indispensabile. Si tratta di un

ulteriore tentativo di semplificazione e razionalizzazione per il quale, tuttavia, mancano allo stato attuale evidenze sufficienti. In presenza di fratelli/sorelle o genitori con CE è possibile utilizzare gli HLA per individuare i soggetti (circa il 40%) a bassissimo rischio ed esentarli da ulteriori e ripetuti accertamenti sierologici. Per tutti gli altri è raccomandata la sorveglianza clinica e sierologica ogni due-tre anni; una più precisa graduazione del rischio, sulla base degli aplotipi rilevati, può essere data per completare l'informazione ai genitori ma non modifica, nella sostanza, i tempi e i modi della sorveglianza.

In sintesi

La genetica della CE è argomento complesso e in continua evoluzione. I rapporti tra sistema HLA e CE rappresentano la parte di questo mondo a noi più vicina sia come comprensibilità che come possibilità di utilizzo nella pratica. In realtà, la CE è malattia multifattoriale a forte componente genetica, ma il sistema HLA risponde solo per 40% circa del rischio genetico. E gli altri 39 loci genetici non-HLA, individuati e ritenuti rilevanti per la CE, contribuiscono per non più di un ulteriore 5% [3]. C'è quindi ancora molto da scoprire e da capire. Per

il pediatra può essere utile avere dimestichezza con l'assetto HLA-DQ che viene frequentemente richiesto come supporto nelle diagnosi molto "facili" (per evitare la biopsia), in quelle molto "difficili" (casi dubbi o complessi), e per selezionare i famigliari potenzialmente a rischio da seguire nel tempo. La terminologia che i laboratori utilizzano nelle risposte non è sempre uniforme e può indurre in inganno. Lo schema riassunto nella **tabella** ci dice che esistono diversi gradi di predisposizione all'interno del sistema DQ2/DQ8 e che qualche attenzione va posta anche alla composizione allelica per evitare di sottovalutare quote di rischio potenzialmente significative (B1*02/02 e B1*02/X). Possono apparire differenze non sempre decisive ai fini di un "consiglio genetico" (si tratta, pur sempre, di una malattia assolutamente benigna), ma utili per rispondere con maggiore precisione ad alcune domande poste dai genitori. ♦

Bibliografia

- [1] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- [2] Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med*

- 2010;16(11):537-50. doi: 10.1016/j.molmed.2010.09.003.
- [3] Qiao S-W, Sollid LM, Blumberg RS. Antigen presentation in celiac disease. *Curr Opin Immunol* 2009;21(1):111-7. doi: 10.1016/j.coi.2009.03.004.
- [4] Koning F. Celiac disease: quantity matters. *Semin Immunopathol* 2012;34(4):541-9. doi: 10.1007/s00281-012-0321-0.
- [5] Megiorni F, Mora B, Bonamico M, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):997-03.
- [6] Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci* 2012;19:88. doi: 10.1186/1423-0127-19-88.
- [7] Piccini B, Vascotto M, Serracca L, et al. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104(5):248-54.
- [8] Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63(6):562-7.
- [9] Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 2007;56(8):1054-9.
- [10] Megiorni F, Mora B, Bonamico M, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol* 2009;70(1):55-9. doi: 10.1016/j.humimm.2008.10.018.
- [11] Karelk K, Louka AS, Moodie SJ, et al. 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.
- [12] Mubarak A, Spierings E, Wolters V, et al. Human leukocyte antigen DQ2.2 and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(4):428-30. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827913f9.

La psichiatria (anche infantile) tra diagnosi e diagnosticismo

Francesco Ciotti
Neuropsichiatra infantile, Cesena

Allen Frances, capo della task force del DSM IV americano, ha scritto nel 2013, in contemporanea all'uscita del DSM V in USA, un libro durissimo contro l'ultima edizione della classificazione psichiatrica americana delle malattie mentali, dal titolo *Primo, non curare chi è normale* (Bollati-Boringhieri). In una conferenza tenuta a Bologna per la rivista

Psicoterapia e scienze umane ha illustrato le ragioni della sua avversione all'ultima classificazione psichiatrica, ma ancor prima nella sua relazione ha messo in discussione *a posteriori* la classificazione IV, da lui stesso diretta, per le conseguenze che ha prodotto in USA dopo la sua diffusione successiva al 1994 nella edizione originale e al 2000 nell'edizione rivista.

Le conseguenze nefaste delle classificazioni rivedute e corrette sono, secondo Frances, le false epidemie, ovvero l'invenzione di nuove malattie e nuove diagnosi che portano bambini e adulti a sot-

toporsi a visite inutili e a psicofarmaci dannosi. In particolare il DSM IV ha prodotto la diffusione di tre false epidemie in età evolutiva:

1. L'epidemia del disturbo bipolare. Assimilando i disturbi di comportamento e della condotta in età preadolescenziale e adolescenziale al disturbo bipolare dell'adulto (depressione-mania), ha condotto molti giovani a prognosi non dimostrate e a trattamenti con antidepressivi senza dimostrazione di efficacia.
2. L'epidemia di ADHD. Limitando la diagnosi alla presenza di sola inattenzione e di sola iperattività e in un solo

Per corrispondenza:
Francesco Ciotti
e-mail: fran.ciotti@alice.it