



Malattia celiaca: i rischi di una diagnosi sbagliata

Federico Biagi, Annalisa Schiepatti, Alessandra Zilli, Gino Roberto Corazza

Clinica Medica I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia

Malattia celiaca: i rischi di una diagnosi sbagliata

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica, reversibile con la dieta priva di glutine e caratterizzata da una notevole eterogeneità clinica. Si riconoscono tre principali forme di presentazione clinica: la MC classica, che si manifesta con franco malassorbimento, la MC non classica, in cui prevalgono i sintomi extraintestinali e la MC asintomatica, diagnosticata principalmente per familiarità. Negli ultimi anni si è riscontrato un aumento dei pazienti affetti dalla forma non classica e in futuro ci si attende un ulteriore incremento delle forme asintomatiche e non classiche. Un'analisi della nostra casistica di pazienti ha confermato questo trend. Si è, però, assistito ad un concomitante aumento delle diagnosi sbagliate di MC. Per evitare questo, la diagnosi di MC si deve basare esclusivamente sul riscontro di positività degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale/anti-endomisio e sull'esecuzione di biopsie duodenali. Questi test vanno eseguiti quando il paziente è ancora in dieta contenente glutine. È assolutamente da proscrivere una diagnosi di MC basata sulla risoluzione dei sintomi dopo l'eliminazione del glutine dalla dieta.

Coeliac disease: the risks of misdiagnoses

Coeliac disease (CD) is a chronic enteropathy that improves on a gluten-free diet. It is characterized by a wide clinical heterogeneity and three main forms of CD can be distinguished: classic CD, characterized by severe malabsorption, non classic CD, that presents with extraintestinal symptoms, and asymptomatic CD, mainly diagnosed through screening of relatives. In the last few years, the number of diagnoses based on non classical symptoms has increased and a further rise of asymptomatic and non classic forms is likely to happen in the near future. A recent analysis of our series of patients confirmed this trend. However, the number of wrong diagnoses of CD has also increased. To avoid misdiagnosis, CD must be investigated by specific serological testing (endomysial antibodies and tissue transglutaminase antibodies) and jejunal biopsies performed while the patient is still on a gluten-containing diet. Moreover, the diagnosis of CD based on clinical improvement after removing gluten from the diet must be discouraged.

Introduzione

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica ma reversibile caratterizzata da un ampio spettro di possibili presentazioni cliniche, tutte potenzialmente pericolose per la vita del paziente. Si spazia da forme caratterizzate da malassorbimento globale con diarrea e calo ponderale (MC classica), a forme paucisintomatiche senza diarrea e calo ponderale (MC non classica), per arrivare, da ultimo, a forme del tutto asintomatiche (MC asintomatica) [1]. Queste acquisizioni sono il frutto di un lungo percorso di studio, iniziato nel 1970 da Mann, che per primo descrisse pazienti affetti da MC che non lamentavano diarrea e calo ponderale [2]. Da allora, il numero dei pazienti celiaci diagnosticati sulla base di sintomi non classici è andato progressivamente aumentando e nei primi anni '90 si arrivò ad osservare che il numero di pazienti affetti da forme non classiche era diventato superiore a quello dei pazienti diagnosticati per sintomi classici [3]. Negli ultimi anni, inoltre, si è registrato un progressivo incremento del numero di pazienti asintomatici diagnosticati soprattutto per screening di familiari di I grado ma anche di popolazione generale [4]. Molto frequenti sono anche i pazienti diagnosticati per la presenza di una malattia associata [3, 5-6] ed infine, non vanno dimenticati i cosiddetti pazienti *neglected*. Si tratta di pazienti relativamente frequenti nella pratica clinica che hanno avuto una diagnosi di MC nella prima infanzia. Dopo un iniziale periodo in cui la dieta aglutinata è stata seguita, tale dieta è stata poi sospesa per i motivi più diversi, senza però che ci fosse alcuna riesacerbazione della sintomatologia. Oggi come oggi, è frequente che questi pazienti apprendano dai *mass media* che la MC è una condizione da cui non si può guarire e che necessita di una dieta aglutinata rigorosa mantenuta per tutta la vita. È frequente che questi pazienti si presentino al nostro centro, per sapere se sono veramente affetti da MC.

Un'analisi della nostra casistica di pazienti affetti da MC diagnosticati direttamente presso il nostro centro di Pavia (senza cioè che fossero stati precedentemente visti in un altro centro gastroenterologico) mostra che negli ultimi anni il numero delle diagnosi di MC si è sostanzialmente assestato intorno ai 21-22 nuovi casi all'anno. Di questi, circa il 35-40% è rappresentato da pazienti diagnosticati sulla base di un quadro di MC classica; i pazienti con MC non classica rappresentano un altro 35-40% ed il restante 25% è costituito da pazienti con MC asintomatica, diagnosticati principalmente per familiarità. È interessante notare come la percentuale dei pazienti con MC asintomatica sia sostanzialmente sovrapponibile alla prevalenza di MC nei familiari di 1° grado dei nostri pazienti affetti da MC, che abbiamo recentemente dimostrato essere del 17,7% [7].

Numerose sono le condizioni cliniche sicuramente associate alla MC e nelle quali la MC dovrebbe essere sempre esclusa. È questo il caso, tra le molte, delle anemie, del diabete mellito di I tipo, delle tireopatie autoimmuni, della sindrome di Down [3, 5-6]. Grazie alle recenti acquisizioni in termini di prevalenza della MC in diversi gruppi a rischio, è pertanto ipotizzabile che, in futuro, il numero di pazienti celiaci diagnosticati ancora in fase asintomatica o subclinica aumenti progressivamente. Questo è un dato non solo ipotizzabile ma anche auspicabile. È stato infatti dimostrato con certezza che tanto minore è il ritardo diagnostico tanto migliore è la prognosi e minore è il rischio di complicanze [8].

Diagnosi precoce ed errori diagnostici

È noto che una diagnosi di MC è tanto più vantaggiosa quanto più essa è precoce. Tuttavia l'ansia di giungere rapidamente alla diagnosi non deve condurre ad errori diagnostici. La diagnosi di malattia celiaca deve sempre basarsi sull'esecuzione di biopsie duodenali e sul riscontro di anticorpi specifici per la celiachia (anticorpi anti-endomisio e anti-transglutaminasi tissutale). Negli ultimi anni, infatti, stiamo assistendo ad un aumento non solo delle diagnosi di MC, ma anche delle diagnosi sbagliate di

MC. Abbiamo infatti dimostrato che solo il 70% delle diagnosi di MC fatte sul territorio sono corrette [9]. Nella maggior parte dei casi, queste diagnosi sbagliate sono state poste sulla base del riscontro di manifestazioni cliniche apparentemente glutine-sensibili, ma senza sottoporre i pazienti né all'esecuzione di biopsie duodenali né alla ricerca di anticorpi specifici per MC. Questo è stato dovuto sia alla fretta di giungere alla diagnosi sia all'evitare l'esecuzione di procedure poco gradevoli come la gastroscopia. Una diagnosi sbagliata di MC e la conseguente instaurazione di una dieta priva di glutine sono però assolutamente da evitare, non solo perché tutto questo rende poi estremamente difficile rivalutare la diagnosi iniziale di MC, ma soprattutto perché costringe il paziente ad una dieta inutile, difficile da seguire e dispendiosa. Si deve considerare infatti, che i benefici soggettivi riferiti da molti pazienti dopo l'eliminazione del glutine dalla dieta sono assolutamente aspecifici, potendosi riscontrare in molte altre condizioni quali, ad esempio, la sindrome dell'intestino irritabile o l'allergia al frumento. Una diagnosi di MC basata unicamente sulla risposta sintomatologica alla dieta aglutinata va, quindi, assolutamente proscritta [10]. D'altra parte, anche se è vero che la diagnosi precoce comporta una prognosi migliore, è il ritardo diagnostico di almeno 12 mesi ad essere associato ad una mortalità aumentata [8]. È molto improbabile che un ritardo diagnostico di questa entità possa essere imputabile ai tempi di attesa per l'esecuzione di questi esami.

Complicanze

È noto ormai da tempo che le complicanze della MC rappresentano il principale rischio a cui può andare incontro il paziente celiaco. Sebbene sia verissimo che queste siano molto rare e che diagnosi precoce e dieta rigorosa proteggano efficacemente il paziente dalla loro insorgenza, è pur sempre vero che è da queste che dipende l'aumentata mortalità dei pazienti celiaci adulti [8].

Le complicanze sono rappresentate dal linfoma intestinale a cellule T, la digiuno-ileite ulcerativa, il carcinoma dell'intestino tenue, la malattia celiaca refrattaria e la sprue collagenosica; queste vanno sempre sospettate in tutti i pazienti celiaci che, pur continuando a seguire una rigorosa dieta priva di glutine, manifestano una recrudescenza della sintomatologia (dolori addominali, calo ponderale, febbre e diarrea). Altre volte, invece, la storia clinica del paziente può esordire direttamente con la comparsa di queste complicanze senza, cioè, che la MC non fosse mai stata sospettata in precedenza.

Negli ultimi anni è stato dimostrato che malattia celiaca refrattaria, digiuno-ileite ulcerativa e linfoma intestinale a cellule T costituiscono fasi differenti di una stessa storia naturale a prognosi negativa [11]. In particolare, i linfociti intraepiteliali di pazienti con queste tre condizioni mostrerebbero alterazioni comuni rappresentate, da un punto di vista biomolecolare, da un riarrangiamento monoclonale dei geni codificanti per la catena γ del recettore T per l'antigene e, da un punto di vista immunocitochimico, dalla presenza di una popolazione linfocitaria intraepiteliale aberrante CD3⁺, CD8⁻, CD103⁺.

Bibliografia

1. Biagi F, Corazza GR. Clinical features of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002;34:225-228.
2. Mann JG, Brown WR, Kern F. The subtle and variable clinical expression of gluten-induced enteropathy. *Am J Med* 1970;48:357-366.
3. Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:329-350.
4. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, et al. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population?. *Ann Med* 2010;42:557-561.
5. Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European population: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-S67.

6. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease?. *Gastroenterology* 2005;128:S47-S51.
7. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI, et al. The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives. *Dig Liver Dis* 2011, in press.
8. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:158-162.
9. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, et al. The impact of misdiagnosing celiac disease at a referral centre. *Can J Gastroenterol* 2009;23:543-545.
10. Campanella J, Biagi F, Bianchi PI, et al. Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1311-1314.
11. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547-557.