

n.01
2020

Working Paper of Public Health

La serie di Working Paper of Public Health (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni online ed Open Access, progressiva e multi disciplinare in Public Health (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: Directory of Open Access Journals (DOAJ); Google Scholar; Academic Journals Database;

Comitato Scientifico:

Prof. Roberto Barbato

Dott.ssa Manuela Ceccarelli

Dott. Diego Gazzolo

Dott.ssa Federica Grosso

Prof. Marco Krengli

Prof.ssa Roberta Lombardi

Prof. Leonardo Marchese

Prof. Vito Rubino

Dott. Gioel Gabrio Secco

Dott. Paolo Tofanini

Dott. Giacomo Centini

Dott. Gianfranco Ghiazza

Dott.ssa Daniela Kozel

Dott. Marco Ladetto

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alessio Pini Prato

Dott.ssa Mara Scagni

Dott.ssa Maria Elena Terlizzi

Dott.ssa Roberta Volpini

Comitato editoriale:

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alfredo Muni

Dott.ssa Marinella Bertolotti

Responsabile:

Dott. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Mariateresa Dacquino, Marta Betti,

Mariasilvia Como, Laura Gatti

telefono: +39.0131.206192

email: mdacquino@ospedale.al.it; lgatti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Comitato editoriale verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Comitato editoriale valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per

il WP (i.e. peer review). L'utilizzo del peer review costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori standard di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Comitato editoriale su cosa fare del manoscritto (i.e. accepted o rejected).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. double blinded).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata on line in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia;
- Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: Original Articles (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); Brief Reports (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure Research Reviews (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo et al; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.

titolo

**APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA ED
ESITI CLINICI: IL CASO DELLE MALATTIE
AUTOIMMUNI**

title

**APPROPRIATENESS OF TEST REQUEST
AND CLINICAL OUTCOME: THE CASE
OF AUTOIMMUNE DISEASES**

autori

**Maria Cristina Sacchi¹, Roberto Guaschino¹, Stefania
Tamiazzo¹, Renato Tozzoli².**

*¹Settore di Autoimmunologia, Laboratorio Analisi AO "SS. Antonio e Biagio
e C. Arrigo", Alessandria*

*²Società Italiana di Medicina di Laboratorio, Castelfranco Veneto (TV) e
Policlinico San Giorgio, Pordenone*

tipologia

Articolo: Research Review

keywords

**appropriatezza, anticorpi anti-antigeni intracellulari, anticorpi anti-citoplasma
dei neutrofili, anticorpi anti-transglutaminasi**

ABSTRACT

Obiettivi: migliorare l'appropriatezza nella richiesta dei test autoanticorpali per una corretta diagnosi delle malattie autoimmuni reumatiche sistemiche, della malattia celiaca e delle vasculiti associate agli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA).

Metodologia: Revisione delle raccomandazioni proposte dal Gruppo di Studio in Autoimmunologia (GDS-AI) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL) e dell'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHaN).

Risultati: Portare all'attenzione dei medici di medicina generale le raccomandazioni proposte da gruppi di studio nazionali e internazionali per migliorare l'appropriatezza nella richiesta dei test autoanticorpali, con specifico riferimento alle malattie autoimmuni sistemiche e alla celiachia.

Conclusioni: L'autoimmunità rappresenta un'area di laboratorio specialistica dove i costi sono estremamente elevati rispetto ad altre diagnostiche: sarebbe pertanto molto utile ed economicamente vantaggioso allineare i clinici su richieste appropriate e il laboratorio su diagnostiche utili e condivise tuttavia l'appropriatezza nella richiesta degli esami autoanticorpali rimane a tutt'oggi una tematica complessa e molto dibattuta da un punto di vista gestionale, professionale ed economico.

Objectives: To improve the appropriateness in the autoantibody test requests for proper diagnosis of systemic rheumatic autoimmune diseases, celiac disease and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitides.

Methodology: Review of recommendations proposed by the Study Group in Autoimmunology (GDS-AI) of the Italian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (SIPMeL) and the European Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHaN)

Results: This document aims to bring to the attention of general practitioners the recommendations proposed by National and International study group to improve the appropriateness in the autoantibody test requests especially in systemic autoimmune and celiac disease.

Conclusions: Autoimmunity is a specialistic laboratory area where the costs are extremely high compared to other diagnostics: it would therefore be very helpful and economically advantageous to align the clinicians on appropriate requests and the laboratory on useful diagnostics. In Autoimmunology, diagnostic appropriateness remains a complex and debated topic from the management, professional and economic point of view.

INTRODUZIONE

Vi è crescente interesse sul tema dell'appropriatezza in medicina, per la preoccupazione derivante dall'aumento dei costi e per il complesso rapporto tra accessibilità, equità e sicurezza per la diagnosi e cura in tutti i Sistemi Sanitari (*Quaseem A, et al, 2012; Ververk EW, et al, 2018*). In Medicina di Laboratorio la ricerca di un equilibrio tra necessità di razionalizzazione e razionamento è problema quotidiano: il tema dell'inappropriatezza nella richiesta è sempre più oggetto di dibattiti e di preoccupazioni legate al costo crescente delle indagini di laboratorio (*Mughal Z, et al, 2016*) e ai costi indiretti che possono derivare dall'informazione di laboratorio in termini di altre tipologie di indagini diagnostiche, ricoveri e trattamenti terapeutici. In quest'ultimo caso si parla di "sindrome di Ulisse", dove i pazienti si possono perdere in peregrinazioni sanitarie generate da domande sbagliate derivanti da precedenti errate risposte (*Dorevitch AP, 1992*).

L'inappropriatezza nella richiesta di esami di laboratorio va analizzata alla luce delle prove basate sui dati della letteratura che documentano che la sottoutilizzazione è prevalente rispetto alla sovrautilizzazione (*Zhi M, et al, 2013, Sarkar MK, et al, 2017*).

Il *College of American Pathologists* negli *Standards for Accreditation* definisce l'appropriatezza come "il grado con il quale una procedura, un trattamento, un esame o il servizio di laboratorio è efficace, chiaramente indicato, non eccessivo, adeguato in quantità, e fornito in vari contesti clinici per rispondere ai bisogni del paziente". In generale la definizione di appropriatezza in medicina presenta una visione centrata sui bisogni clinici e fa riferimento alle prove che *'la procedura generi un beneficio per la salute superiore di un margine adeguato al rischio per il paziente, anche in termini psicologici e di costi'*.

Più recentemente, il tema dell'appropriatezza in Medicina di Laboratorio è stato ricondotto all'interno del concetto del *demand management*, ossia della gestione della appropriatezza della richiesta non solo per evitare

sprechi, uso incongruo delle risorse e aumento ingiustificato dei costi, ma per migliorare la qualità e la sicurezza per i pazienti (*Fryer AA, et al, 2013; Jackson BR, 2007*). È infatti dimostrato che una richiesta eccessiva e non correlata al reale quesito clinico determina un aumento dei falsi positivi per effetto della ridotta prevalenza della malattia e quindi della bassa probabilità a priori che incide fortemente sull'accuratezza diagnostica (valore predittivo) dell'esame (*Baird G, 2014; Lippi G, et al, 2013; Lippi G, et al, 2014*).

Pertanto, se è vero che si definisce inappropriata una richiesta di esami che sia al di fuori di ogni scientifica proposta (linea guida, raccomandazione, suggerimento di esperti), è altrettanto chiaro che l'appropriatezza va misurata rispetto ai reali bisogni del paziente e nello specifico contesto clinico.

Scopo di questo articolo è identificare alcune situazioni paradigmatiche in cui sia possibile studiare e identificare i bisogni clinici del paziente e su questa base razionale creare le opportunità per migliorare l'appropriatezza nella richiesta di esami di laboratorio. Si ritiene in particolare che nell'ambito della diagnostica delle malattie autoimmuni, l'argomento dell'appropriatezza sia di particolare attualità.

LA CRESCITA DEI CARICHI DI LAVORO E DELLE ATTIVITÀ DIAGNOSTICHE NEL LABORATORIO CLINICO

Vi è indubbiamente un costante incremento nella richiesta di esami di laboratorio, anche se è difficile identificare dati che riassumano esplicitamente i *pattern* di richiesta dei test diagnostici sia in ambito nazionale che internazionale. Nell'ultimo decennio vi è stato un aumento non solo nel Regno Unito ma anche negli Stati Uniti, in Canada (*Quaseem A et al, 2012; Fryer AA, et al, 2013*) e in tanti altri paesi, tra cui l'Italia. L'aumento osservato nella richiesta di esami di laboratorio è particolarmente evidente nelle richieste provenienti dalla medicina di base, con incrementi annuali a due cifre.

Vi sono molte ragioni che spiegano e giustificano questo incremento, quali l'espansione della gamma degli esami disponibili, l'interesse verso nuove tecnologie ed esami diagnostici fortemente propagandati come innovativi, l'impulso sociologico e culturale a ritenere che lo screening in condizioni di basso rischio di patologia, come nel caso di check-up in pazienti sani, sia di importante valore (*Prochazka AV, et al, 2013*), la crescita delle aspettative nel potere diagnostico degli esami di laboratorio sia nei medici che nei pazienti, l'uso di profili di esami per cercare di ridurre i tempi del processo clinico diagnostico, l'invecchiamento della popolazione, con conseguente aumento della prevalenza di malattie croniche, il timore di contestazioni e medicina difensiva, gli esami in sequenza indotti da dati anomali.

RICHIESTE INAPPROPRIATE E SICUREZZA DEL PAZIENTE: QUANDO UN ESAME DIAGNOSTICO È RISCHIOSO PER LA SALUTE

È noto come molti errori in medicina avvengono nel momento della diagnosi. Il modello di processo diagnostico proposto da Gambino già nel 1970 (*Gambino SR, 1970*), sviluppato nel *brain to brain loop* da Lundberg nel 1981 (*Lundberg GD, 1981*) e infine recentemente rivisto da Plebani (Plebani M, et al, 2011), evidenzia come il valore dell'informazione diagnostica sia fortemente determinato e condizionato da eventi che avvengono prima che il campione giunga in laboratorio (fase pre-pre-analitica) o dopo che il risultato è rilasciato dal laboratorio stesso (fase post-post-analitica).

La percentuale di richieste inappropriate, intese come inutili o potenzialmente dannose, è stimata fra il 5% e il 95% (*Mughal Z, et al, 2016; Kobewska DM, et al, 2015*), a seconda degli autori, dimostrando grande variabilità nelle modalità e nelle metodologie di valutazione.

È comunque evidente come l'utilizzo di esami di laboratorio non necessari produce un impatto rilevante sulle risorse a disposizione e sulle modalità del loro impiego, con un potenziale danno ai pazienti (*Liu Z, et al, 2012*). Comunemente i laboratori clinici valutano le loro prestazioni basandosi su dati di efficienza e di qualità analitica interna piuttosto che sulla valutazione dei risultati ottenuti sulla salute dei pazienti.

L'approccio basato sui risultati valutati come esiti per il paziente, ovvero sugli *outcome* di salute, è alla base di una corretta politica per l'identificazione dell'errore e del rischio clinico e delle conseguenti azioni volte all'effettivo miglioramento del processo. Tuttavia questo approccio richiede strumenti e ricerche finalizzate per misurare in modo sistemico l'impatto delle cause di errore quasi sempre complesse e di ardua individuazione. In altri termini le prove di efficacia, pressantemente richieste nei percorsi basati sull'EBM, sono molto difficili da ottenere.

Una risposta operativa recentemente introdotta in alcuni laboratori è di modificare il percorso diagnostico con *warning* prescrittivi al momento della richiesta, o aggiunta di nuovi esami "riflessi" a seguito dei risultati di un esame iniziale, con l'obiettivo di ridurre l'esecuzione di esami potenzialmente inutili o capaci d'indurre un inaccettabile numero di falsi positivi. E' da sottolineare come non sia possibile implementare alcuna azione quando non esistano raccomandazioni diagnostiche basate prove robuste e rilevanti e più in generale su una cultura scientifica adeguata (*Plebani M, et al, 2017*).

LA RICERCA DELL'APPROPRIATEZZA NEGLI ESAMI DI AUTOIMMUNOLOGIA

L'appropriatezza nella gestione degli esami autoanticorpali per la diagnosi delle malattie autoimmuni è una tematica complessa e molto dibattuta dal punto di vista gestionale, professionale ed economico: senza dubbio, sia nella richiesta dei test che nella scelta delle migliori metodologie analitiche

in grado di rispondere alle necessità diagnostiche e di monitoraggio delle diverse malattie autoimmuni, il percorso dell'appropriatezza è lungo e faticoso, anche se iniziato da anni.

Questo documento si propone di portare all'attenzione dei medici di medicina generale le raccomandazioni proposte dal Gruppo di Studio in Autoimmunologia (GDS-AI) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL) e dell'European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHaN) per migliorare l'appropriatezza nella richiesta dei test autoanticorpali, con specifico riferimento alle malattie autoimmuni sistemiche e alla celiachia.

RACCOMANDAZIONI PER LA RICHIESTA DI TEST AUTOANTICORPALI NELLA DIAGNOSI E NEL MONITORAGGIO DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI REUMATICHE SISTEMICHE

Le 12 raccomandazioni, distinte in tre gruppi per anticorpi anti-antigeni intracellulari (ANA), per anticorpi anti-dsDNA e per anticorpi anti-antigeni intracellulari specifici (anti-ENA), provengono dal lavoro che il gruppo di studio in Autoimmunologia della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio ha pubblicato nel 2015 (*Cinquanta L, et al, 2015*), a seguito di un lungo percorso di approfondimento iniziato nel 2001, e ha condiviso con esperti internazionali della disciplina (*Agmon-Levin N, et al, 2014*).

- La ricerca degli ANA con metodo di immunofluorescenza indiretta (IFI), per la sua elevata sensibilità diagnostica, costituisce il test di primo livello per la diagnosi delle malattie reumatiche autoimmuni (MRA). In considerazione della non elevata specificità, il test ANA deve essere richiesto come supporto alla diagnosi in pazienti con caratteristiche cliniche suggestive di una patologia reumatica

autoimmune. Un test ANA negativo ha un elevato valore predittivo negativo solo per il lupus eritematoso sistemico (LES) e la malattia mista del tessuto connettivo (MCTD) e non esclude comunque la possibilità che il paziente sia affetto da altra MRA.

- La ripetizione della ricerca degli ANA risultati negativi o positivi a basso titolo è giustificata in fase diagnostica in caso di successiva comparsa di segni clinici sospetti. In assenza di variazioni del quadro clinico non è consigliabile la ripetizione degli ANA prima di 6-12 mesi. Nei pazienti con diagnosi consolidata di MRA non è appropriata la ripetizione degli ANA se non in presenza di mutamenti del quadro clinico.
- Nella determinazione degli ANA in IFI si utilizza una diluizione iniziale di 1:80. Un titolo maggiore o uguale a 160 va considerato positivo; un titolo di 1:80 va considerato basso positivo; un titolo $< 1/80$ va considerato negativo. Per la fascia di età pediatrica, in attesa di ulteriori studi che attestino le evidenze a oggi disponibili e in accordo con queste, si raccomanda l'utilizzo della stessa diluizione di partenza per lo screening e dei medesimi criteri di valutazione dei risultati proposti per la popolazione adulta.
- I quadri fluoroscopici di tipo: *few nuclear dots*, *nucleolare a basso titolo*, *fuso mitotico*, *midbody*, *CENP-F*, *GW-like bodies*, *Golgi* e *citoscheletro* non necessitano di approfondimento con test di secondo livello.
- È bene tener presente che in condizioni normali non sono presenti livelli di autoanticorpi rilevabili ma, nel caso fossero rilevati, sono generalmente a basso titolo (non clinicamente significativo) e rivestono relativa importanza. Non sempre il risultato positivo per ANA corrisponde a un successivo risultato positivo per anti-dsDNA o anti-ENA (anticorpi anti-antigeni intracellulari specifici). Va sempre valutato il quadro clinico generale del soggetto: età, possibili reazioni crociate, prelievo in gravidanza, malattie virali, trattamenti farmacologici in corso, alta concentrazione di IgM. In tutti i casi sopracitati la positività per ANA risulta solo come epifenomeno e non va considerata clinicamente significativa.

- Si deve procedere alla determinazione degli anti-ENA quando la positività ANA-IFI è uguale o superiore al titolo 1:160. La ricerca degli ENA può essere eseguita anche con ANA assenti o a basso titolo (<1:160), qualora il paziente presenti sintomi clinici o dati di laboratorio suggestivi di malattia autoimmune.
- In caso di negatività del test ANA-IFI e sospetto clinico di sindrome di Sjögren, lupus neonatale o lupus cutaneo subacuto dovrebbero comunque essere ricercati anticorpi anti-SSA/Ro60 e Ro52. La ricerca degli anticorpi anti-Ro di origine materna va eseguita a prescindere dalla positività degli ANA come marker prognostico di trasmissione placentare e rischio di blocco cardiaco congenito fetale. In caso di sospetta dermatomiosite o polimiosite (DM/PM) si raccomanda la ricerca degli anticorpi anti-Jo1.
- Gli autoanticorpi diretti nei confronti degli ENA sono generalmente già presenti al momento della diagnosi, per cui non è giustificata la ripetizione in assenza di una variazione del quadro clinico.
- La determinazione degli autoanticorpi anti dsDNA è raccomandata in presenza di sintomi riferibili a LES e in caso di positività degli ANA a un titolo uguale o superiore a 1:160, in particolar modo quando sia presente un quadro omogeneo di fluorescenza nucleare. Benché sia rara la presenza degli anticorpi anti-dsDNA in caso di negatività degli ANA, si raccomanda comunque la determinazione degli autoanticorpi anti-dsDNA qualora sussista un forte sospetto clinico di LES.
- Per la diagnosi di LES la ricerca degli autoanticorpi anti-dsDNA viene eseguita con metodo immunometrico (FEIA, CLIA), riportando i risultati in modo quantitativo. Per la sua elevata specificità la ricerca in IFI su *Crithidia luciliae* (CLIFT) viene utilizzata come test di conferma per i campioni risultati positivi con i suddetti immunodosaggi alla diluizione iniziale del siero di 1:10.
- Qualora il test IFI risulti negativo e vi sia una concomitante negatività degli ANA agli autoanticorpi anti-dsDNA e/o la clinica non sia suggestiva per LES è probabile che la positività ottenuta con il metodo immunometrico FEIA sia aspecifica.

- Nella fase di monitoraggio si raccomanda la determinazione quantitativa degli anticorpi anti-dsDNA mediante metodi immunometrici (CLIA, FEIA). L'intervallo di tempo tra le determinazioni varia nelle diverse forme di malattia e deve tenere conto dell'evidenza che l'incremento degli anticorpi anti-dsDNA può precedere l'esacerbazione della nefropatia lupica.

RACCOMANDAZIONI PER LA DETERMINAZIONE DEGLI ANTICORPI ANTI-CITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA)

Anche queste tre semplici raccomandazioni provengono dall'attività del gruppo di studio in Autoimmunologia della SIPMeL, sulla base del parere di esperti internazionali (*Bossuyt X, et al, 2017*).

1. Nella fase di screening diagnostico gli ANCA vengono rilevati mediante l'uso combinato della tecnica di immunofluorescenza indiretta (IFI) e del metodo immunometrico (CLIA, FEIA) per il dosaggio degli ANCA specifici per la proteinasi 3 (PR3) e la mieloperossidasi (MPO).
2. Nella fase di monitoraggio viene eseguita la determinazione quantitativa di MPO e PR3 mediante metodi immunometrici (CLIA, FEIA).
3. Nello studio delle vasculiti la ricerca degli ANCA è limitata agli anticorpi anti-PR3 e MPO in quanto sono solo questi autoanticorpi rivestono un interesse diagnostico.

RACCOMANDAZIONI PER LA RICHIESTA DI TEST PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA

Queste nove raccomandazioni rappresentano la sintesi di linee guida proposte dal gruppo di studio in Autoimmunologia della SIPMeL (*Tonutti E, et al, 2015; Alessio MG et al, 2012*) e dall'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHaN) (*Husby S, et al, 2019*).

1. È fondamentale che tutti gli esami diagnostici siano effettuati in dieta libera, evitando in particolare la sospensione dell'assunzione di glutine per non falsare i risultati degli esami.
2. I biomarcatori di prima scelta sono: gli anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgA (anti-tTG IgA) e le IgA totali.
3. Gli esami diagnostici di ingresso per la celiachia in soggetti con manifestazioni cliniche ed età > 2 anni sono anti-tTG IgA e IgA totali (*Fig. 1*).
4. Gli esami di prima scelta per i soggetti con deficit di IgA sono: gli anticorpi anti-tTG IgG e gli anticorpi anti-peptidi deamidati della gliadina (anti-DPG IgG) (*Fig. 2*).
5. L'esame più importante per i soggetti asintomatici appartenenti a gruppi a rischio è HLA DQ2/DQ8 (*Fig. 3*).
6. L'assenza di DQ2/DQ8 nei soggetti a rischio consente di escludere con elevata probabilità la celiachia e di evitarne il monitoraggio.
7. Vanno valutate non solo positività e negatività dei marcatori sierologici, ma anche l'entità dell'incremento.
8. La ricerca degli anticorpi anti-endomisio (EMA) rappresenta un test di secondo livello e va richiesta come test di conferma. Nei bambini sintomatici con anti-tTG > 10 volte la soglia e positività HLA DQ2/DQ8, una positività da anticorpi anti-endomisio permette di poter fare diagnosi senza ricorrere alla biopsia.
9. Nel follow-up si raccomanda di effettuare un controllo entro 6-12 mesi dalla diagnosi e successivamente ogni 1-2 anni (salvo complicanze).

CONCLUSIONI

L'appropriatezza in medicina di laboratorio e nella diagnostica delle malattie autoimmuni presenta una sempre maggiore rilevanza, dato il rischio di prescrizioni e di esecuzione di test di laboratorio inutili e spesso dannosi per il paziente. L'osservanza delle raccomandazioni nazionali e internazionali nel campo delle malattie reumatiche e della celiachia rappresenta un potente strumento per il corretto impiego dei test autoanticorpali nell'ottica della corretta diagnosi delle malattie autoimmuni e del contenimento dei costi.

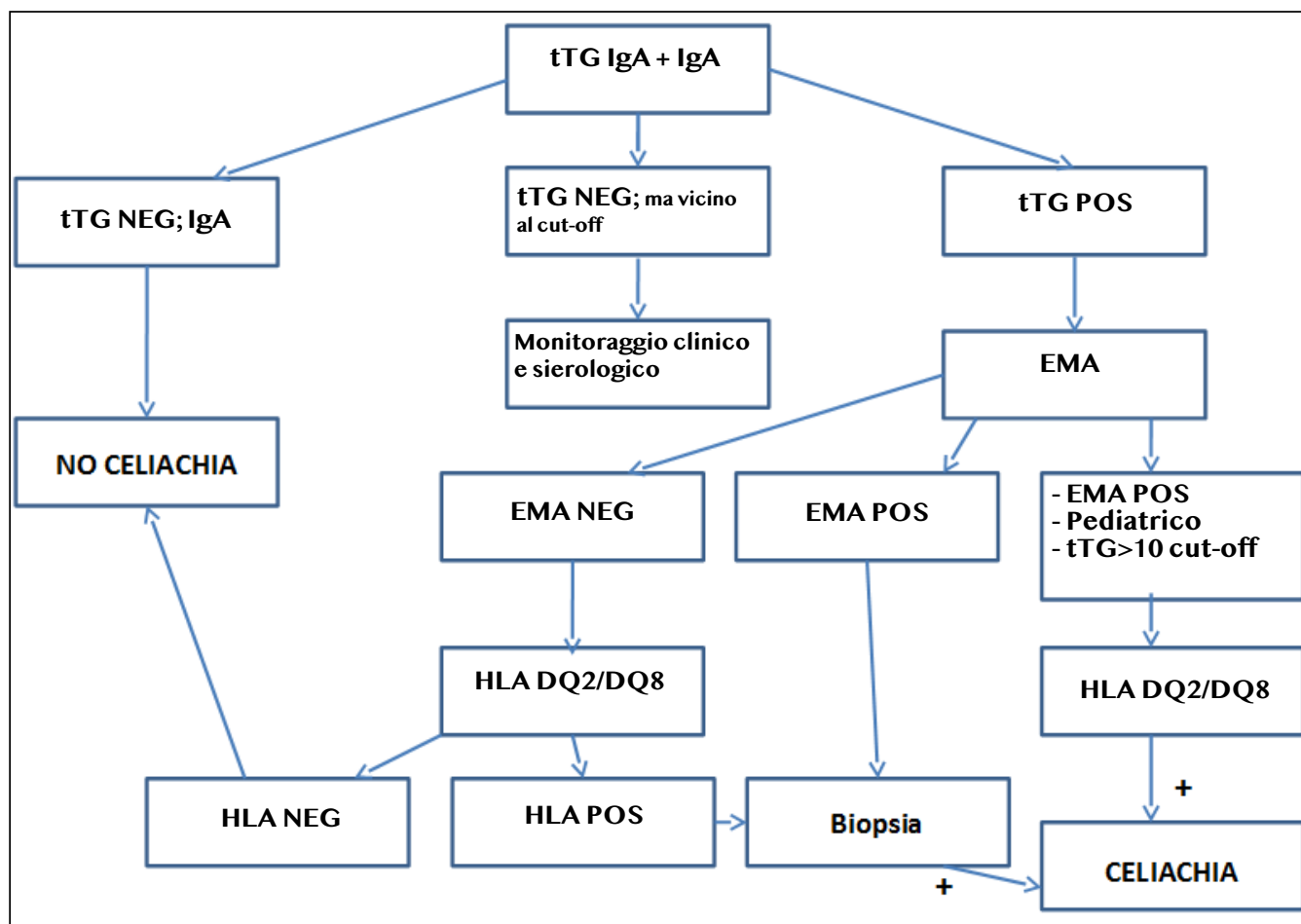


Figura 1.

Algoritmo per la diagnosi di celiachia in soggetti con manifestazioni cliniche ed età > 2 anni.
tTG, anticorpi anti-transglutaminasi;
EMA, anticorpi anti-endomisio.

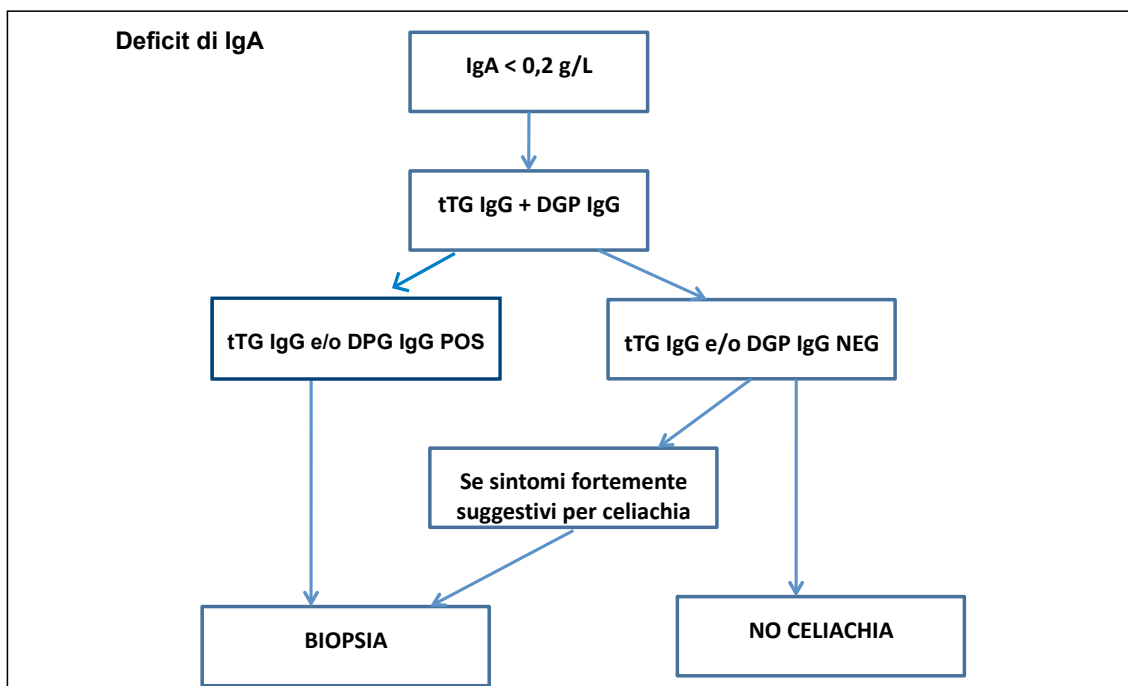


Figura 2.

Algoritmo per la diagnosi di celiachia in soggetti con deficit di IgA.
tTG, anticorpi anti-transglutaminasi;
DGP, anticorpi anti-peptidi della gliadina deamidata.

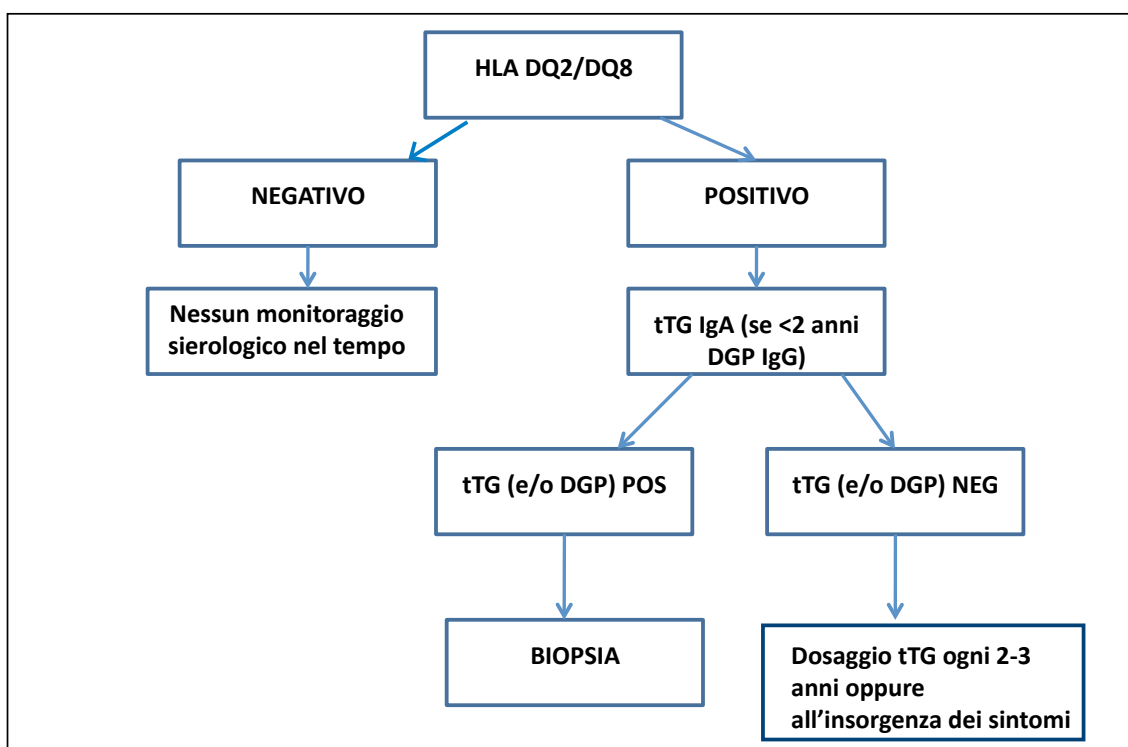


Figura 3.

Algoritmo per la diagnosi di celiachia in soggetti asintomatici appartenenti a gruppi a rischio.
tTG, anticorpi anti-transglutaminasi;
DGP, anticorpi anti-peptidi della gliadina deamidata.

BIBLIOGRAFIA

1. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:17-23.
2. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:44-9.
3. Baird G. The laboratory test utilization management toolbox. *Biochem Med* 2014;24:223-34.
4. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillemin L, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;11:683-92.
5. Cinquanta L, Bizzaro N, Villalta D, Morozzi G, Tonutti E, Bagnasco M, et al. Linee guida per l'utilizzo dei test autoanticorpali nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie autoimmuni reumatiche sistemiche: *Riv Ital Med Lab* 2015;11:205-24.
6. Dorevitch AP. The "Ulysses syndrome" in pathology: when more is less. *Med J Aust* 1992;156:140.
7. Fryer AA, Smellie WS. Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit. *Clin Pathol* 2013;66:62-72.
8. Gambino SR. Met and unmet needs of the automated clinical laboratory. *Trans N Y Acad Sci* 1970;32: 816-20.
9. Husby S, Koletko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019 Oct 17. doi: 10.1097.
10. Kobewska DM, Ronksley PE, McKay JA, et al. Influence of educational audit and feedback, system based, and incentive and penalty interventions to reduce laboratory test utilization: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:157-83.
11. Jackson BR. Managing laboratory test use: principles and tools. *Clin Lab Med* 2007;27:733-48.
12. Lippi G, Plebani M. False myths and legends in laboratory diagnostics. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:2087-97.
13. Lippi G, Cervellin G, Plebani M. The ten commandments of laboratory testing for emergency physicians. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:183-7.
14. Liu Z, Abdullah A, Baskin L, et al. An intervention to reduce laboratory utilization of referred-out tests. *Lab Med* 2012;43:164-7.
15. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA* 1981;45:1762-3.
16. Mughal Z, Narayanan A, Gupta V, Reay-Jones N. Clinical need-directed blood tests: a step in saving the NHS? *Ann Clin Biochem* 2016; 53:568-74.
17. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol* 2011;136:829-33.

18. Plebani M, Tozzoli R, Trenti T, Ceriotti F, Di Serio F. Appropriatelyzza della richiesta di esami ed esiti clinici: il caso delle malattie renali, tiroidee e della celiachia. *Biochimica clinica* 2017;41:266-85.
19. Prochazka AV, Caverly T. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: summary review of primary findings and conclusions. *JAMA* 2013;173:416-7.
20. Quaseem A, Alguire P, Dallas P, et al. Appropriate use of screening and diagnostic test to foster high-value, cost-conscious care. *Ann Intern Med* 2012;156:147-9
21. Sarkar MK, Botz CM, Laposata M. An assessment of overutilization and underutilization of laboratory tests by expert physicians in the evaluation of patients for bleeding and thrombotic disorders in clinical context and in real time. *Diagnosis (Berl)* 2017;4:21-6.
22. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Villalta D, Bagnasco M, Pesce G, et al. Guidelines for laboratory and histological diagnosis of celiac disease. Revision 2015. *Riv Ital Med Lab* 2015;11:76-95
23. Ververk EW, Tanke MAC, Kool RB, Van Dulmen SA, Westert GP. Limit, Lean or listen? A typology of low-value care that gives direction in de-implementation. *Int J Qual Health Care* 2018;30:736-9.
24. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, et al. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:1-7.

pubblicazione
revisionata e
approvata
aprile 2020

disponibile online
[www.ospedale.al.it/
working-papers-wp](http://www.ospedale.al.it/working-papers-wp)