

La malattia Celiaca

**L.Quartulli
U.O.C. Di Pediatria-TIN
A.O. "Card. G.Panico" - Tricase**

La Malattia Celiaca

**... è una patologia multifattoriale legata
fondamentalmente a 2 fattori:**

- Intrinseco →“la predisposizione genetica”**
- Estrinseco (ambientale) →presenza nella dieta
di un complesso proteico particolare: il glutine**

- L'incidenza della celiachia è molto alta, da 1:100 a 1:250
- I casi di celiachia con diagnosi tardiva hanno un elevato rischio di malattia autoimmune (fino a 35/100 nei soggetti in cui la diagnosi è stata posta dopo i 20 anni) e di tumore del sistema linfatico (linfoma) e del tratto gastrointestinale a causa della stimolazione cito riproduttiva esercitata dalla interazione col glutine
- I soggetti celiaci non diagnosticati hanno disturbi nutrizionali importanti, anche al di fuori di malattie autoimmuni:

anemia sideropenica refrattaria,

osteopenia,

difetto staturale,

ritardi della pubertà.

Diarrea e scarsa crescita

è il quadro del malassorbimento:

i bambini dopo lo svezzamento presentano diarrea cronica con distensione addominale e arresto della crescita con deflessione della curva ponderale.

Il quadro clinico può essere

a) drammatico come nella "crisi celiaca": distrofia ingravescente, edemi periferici da ipoalbuminemia e deficit coagulativo

b) più spesso subdolo, con scariche frequenti e sfatte e rallentamento della crescita.

A volte il quadro clinico è caratterizzato dal vomito come guida, senza franca diarrea; caratteristicamente il vomito è associato all'assunzione di cibi contenenti glutine; altre volte spicca una marcata anoressia non spiegata.

Il quadro del malassorbimento è più frequente nei primi due anni di vita, ma questa sintomatologia può esordire a tutte le età, a volte "slatentizzata" da un episodio gastroenteritico acuto.

... può manifestarsi a qualsiasi età,
ma di solito i sintomi si presentano
fra il 6° ed il 15° mese di vita,
cioè dopo la somministrazione di alimenti
contenenti glutine, con un esordio, nella forma
tipica, generalmente a distanza di alcuni mesi
dall'introduzione.

... può essere definita
come un'intolleranza permanente al glutine
ed alle proteine affini
in soggetti geneticamente predisposti

Prima dell'introduzione della dieta priva di glutine la mortalità legata alla Malattia Celiaca era pari al 10-30%.

Dopo l'introduzione della dieta aglutinata la mortalità è scesa a 0,4%.

Indagine Multicentrica Nazionale (1992-1995)

Società Italiana di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica
(SIGEP)

Campione di 17201 studenti del Nord, Centro e Sud Italia,
Incidenza di 1:184 nati.

**Il fattore
scatenante della
malattia celiaca
è il glutine**



**Componente proteica della farina
di frumento, orzo, segale e avena**

**La frazione tossica del glutine di frumento
è la sua componente alcool-solubile:
la gliadina**

**Quattro sottofrazioni elettroforetiche di gliadina:
Alfa, Beta, Gamma, Omega**

Le gliadine sono costituite da singole catene polipeptidiche, di peso molecolare compreso tra i 30.000 e 75.000 dalton e sono caratterizzate da un alto contenuto di glutamina e prolina (32-56 glutamine e 15-30 proline ogni 100 residui amminoacidici).

Molto simili alla gliadina sono **le prolamine**:
la componente alcool-solubile del glutine di
orzo → **Ordeina**
segale → **Secalina**
avena → **Avenina**.

La sequenza peptidica 31.49 della gliadina è considerata l'agente lesivo della malattia celiaca. L'importanza di questo peptide nella patogenesi della M.C. è ulteriormente confermata dal fatto che esso viene riconosciuto da linfociti T gliadina specifici DQ2 ristretti.

Anche le prolamine, contenute in cereali quali l'orzo e la segale, simili alle gliadine per l'alcool solubilità e l'alto contenuto di glutamine e proline, risultano tossiche per l'intestino dei celiaci.



**La frazione del grano
tossica per il soggetto
celiaco è il glutine**

Contengono gliadina:

- frumento**
pasta/pane/pizza
- orzo**
- segale**
- avena**



Alimenti privi di glutine

- mais
- patate
- riso
- carni
- pesce
- frutta
- verdura
- legumi
- alimenti speciali



La patogenesi della malattia celiaca è incentrata sul ruolo dei **linfociti T**.

La gliadina, una volta “attivata” dalla transglutaminasi tissutale, si lega alle molecole **HLA DQ2/8** delle cellule presentanti l'antigene e attiva i **linfociti T CD4+** presenti nella lamina propria della mucosa intestinale.

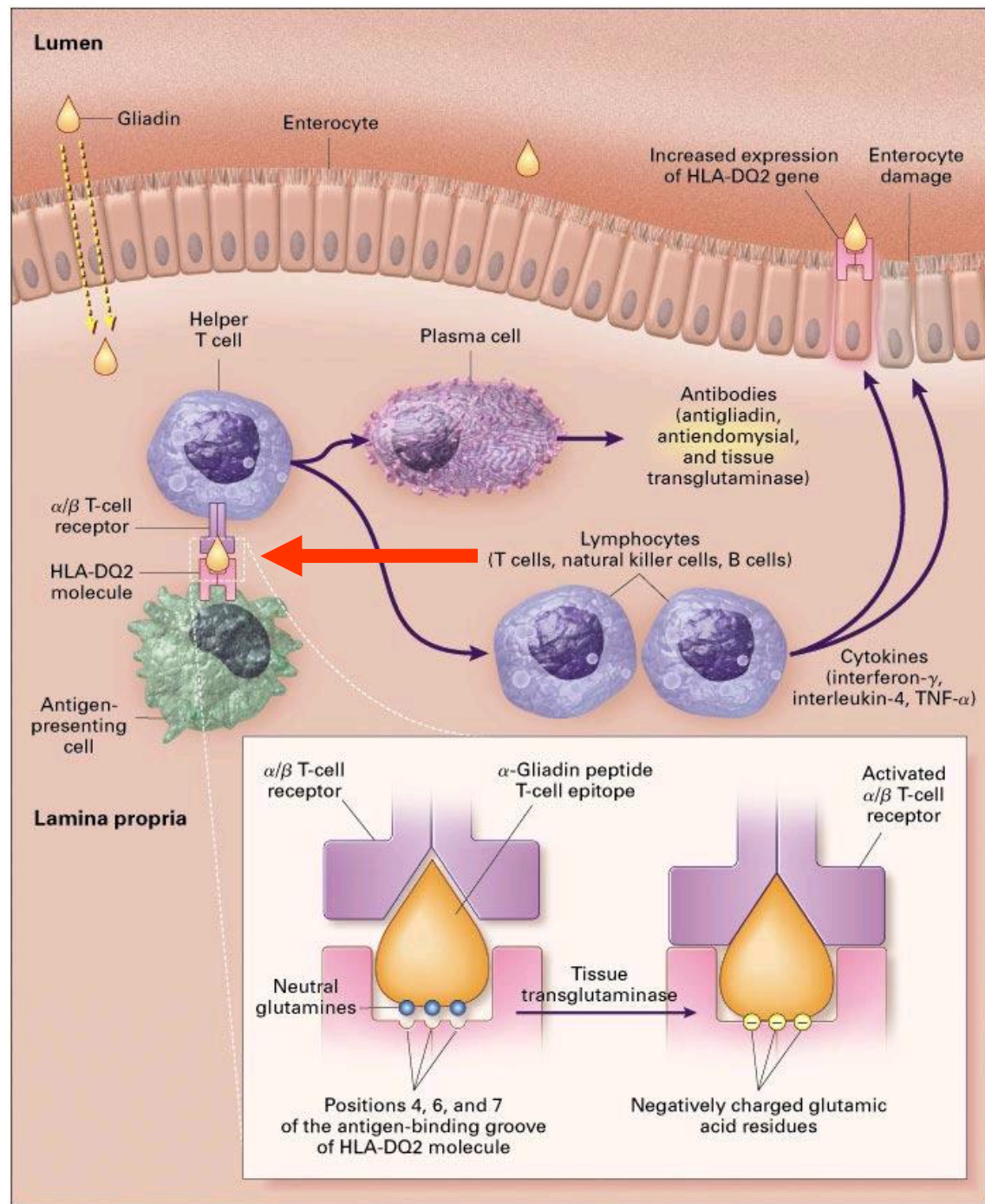
I **linfociti T**, attivati dalla gliadina, migrano dalla lamina propria in sede subepiteliale e iniziano a produrre diverse citochine quali interferone gamma, interleuchina 2, interleuchina 4, TNF alfa.

Queste citochine causano apoptosi e iperproliferazione cellulare che portano all'appiattimento della mucosa intestinale

L'azione dei **linfociti B** porta alla produzione di anticorpi antigliadina, antiendomio e antitransglutaminasi tissutale

Come si sviluppa la celiachia:

- intestino
- glutine
- linfociti



Dal glutine al cattivo assorbimento dei nutrienti.



Intestino normale:

**la superficie di
assorbimento si estende
su ripiegamenti della
mucosa:**

i villi intestinali:

**una superficie pari ad un
campo da tennis**

L'intestino celiaco:

le pieghe della mucosa
vengono distrutte

la superficie di assorbimento
si riduce

è l'atrofia

I globuli bianchi si
moltiplicano nella mucosa,

il sistema immunitario cerca
di combattere il glutine



La Malattia Celiaca è associata con i geni codificanti la molecola di II° classe DQ2 e DQ8 del sistema HLA

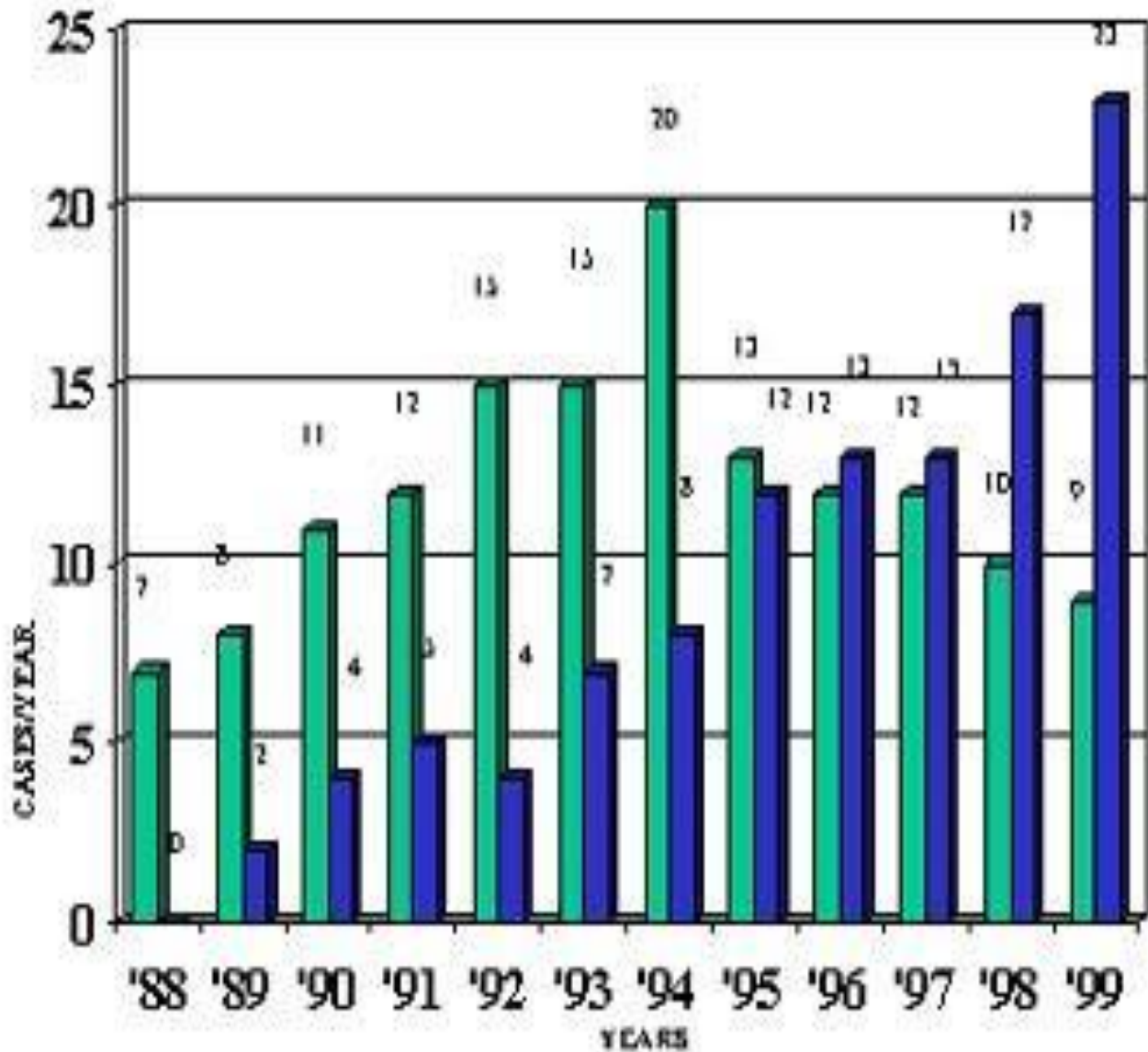
I geni HLA sono di particolare importanza per il corretto controllo della risposta immune

La presenza dei geni DQ2 e DQ8 positivi è una condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo della malattia.

Una parte consistente della popolazione generale è infatti DQ2 e DQ8 positiva senza che ciò si traduca in una forma franca di M.C

FORME CLINICHE:

- **TIPICA**
- **ATIPICA**
- **SILENTE**
- **POTENZIALE**



- Forma Tipica
- Forma Atipica

Forma Tipica

Il sintomo d'esordio della forma tipica è **la diarrea**.

Può essere acuta oppure cronica con inizio insidioso

Le feci sono abbondanti, maleodoranti, lucide, chiare, ricche di acqua

Le evacuazioni sono spesso numerose

Talora può essere presente una sola evacuazione giornaliera abbondante

Raramente il sintomo principale può essere una stipsi ostinata

In rari casi la diarrea può assumere particolare gravità con disidratazione e shock (crisi celiaca)

Forma Tipica

...possono associarsi

Anoressia

Dolori addominali

Vomito

Arresto della crescita o addirittura **calo ponderale**

Addome espanso, globoso che contrasta con la magrezza degli arti inferiori e dei glutei

Edemi agli arti inferiori ed alle palpebre

Alterazioni dell'umore e del carattere con irritabilità o addirittura apatia, che può in certi casi simulare un atteggiamento autistico.

Forma Atipica (23,2 %)

Prevalenza dei sintomi extraintestinali:

Anemia da carenza di ferro o di acido folico, non rispondenti alla terapia orale

Bassa Statura

Anoressia

Epilessia

Osteopenia/Rachitismo

Displasia dello smalto dentario

Dolori addominali ricorrenti

Aftosi recidivante

Ritardo puberale

Stipsi

Ipertransaminasemia idiopatica

Sindromi emorragiche

Alopecia.

**Anemia
sideropenica
(36%)**

**Bassa statura
(30,2%)**

**Anoressia
(13%)**

Anemia sideropenica, sideropenia

almeno il 5-10% delle anemie sideropeniche non spiegate sono attribuibili ad un deficit di assorbimento marziale intestinale dovuto alla celiachia e l'anemia sideropenica rappresenta il più frequente tra i casi di celiachia misconosciuta.

Caratteristicamente sono soggetti che non rispondono o rispondono male, con modesto incremento della sideremia e con ricaduta rapida alla sospensione alla terapia marziale per os dell'anemia, ma la celiachia andrà sospettata anche nei casi in cui ci si trovi di fronte ad una sideropenia isolata. Il dosaggio degli EMA andrà quindi richiesto, in prima istanza, nel gruppo di esami che si richiedono quando si studia un'anemia sideropenica, senza attendere il risultato di un ciclo con ferro orale (che porterebbe solo a un ritardo diagnostico) e anche nei casi in cui ci sia l'evidenza di sangue occulto fecale, dato che è stato descritto come nella celiachia, in fase florida, ci siano delle microperdite intestinali, attribuibili alla sofferenza dell'epitelio della mucosa intestinale.

Più raramente il malassorbimento di ferro e acido folico porta ad un'anemia normocromica.

Difetto isolato di crescita staturale/ritardo puberale

E' stato calcolato che il 5-10% dei casi di bassa statura isolata sono da imputare a celiachia. Andranno studiati tutti i bambini con statura sotto il terzo centile, quelli con velocità di crescita $< 4\text{cm/anno}$ nel periodo prepuberale (e cioè quello di minor crescita, quando usualmente il problema viene più facilmente rilevato).

Prima di attribuire il ritardo di crescita ad una familiarità, si dovrà tener conto della possibilità non remota (10-15%) che anche un genitore sia affetto da celiachia "asintomatica".

L'indagine per malattia celiaca deve essere effettuata in tutti i casi con difetto di crescita staturale isolata anche se è già stato documentato un difetto di GH, data la possibilità che la celiachia stessa provochi il deficit ormonale e che questo si normalizzi dopo l'inizio della dieta aglutinata (il meccanismo proposto è quello di un deficit di somatomedine).

In questo schema di protocollo andranno anche inclusi tutti i bambini con pubertà ritardata (assenza di segni puberali a 14,5 anni nel maschio e di 13,5 anni nella femmina).

Osteopenia / Rachitismo

il meccanismo alla base dell'osteopenia nella celiachia non trattata è dovuto al malassorbimento di calcio, al minor apporto per il ridotto consumo di latte, dovuto all'intolleranza al lattosio, all'iperparatiroidismo secondario e probabilmente anche a un malassorbimento di vitamina D.

In pediatria raramente è un sintomo isolato e, quando è presente un modesto rachitismo (più di laboratorio che clinico), fa parte del quadro clinico del grave malassorbimento.

Più spesso è un sintomo guida nell'adulto, rilevato dopo una frattura spontanea o per la presenza di dolori ossei in maschi o giovani donne (prima della menopausa).

Comunque, nel caso di sospetto o di riscontro di rachitismo (ormai così raramente di origine nutrizionale, per deficit di vitamina D), la determinazione degli anticorpi antiendomizio è un passo diagnostico obbligato.

Difetto dello smalto dentario

presenza di alterazione dello smalto dentario, sia di tipo discromico sia come picchiettature o solchi trasversali distribuiti simmetricamente e cronologicamente (e cioè che interessano per prima la cuspidi), che interessano i denti definitivi.

La loro patogenesi è probabilmente dovuta ad un meccanismo autoimmune (anticorpi contro la giunzione tra smalto e dentina) più che a un danno nutrizionale.

Epilessia e calcificazioni endocraniche, epilessia intrattabile

epilessia parziale occipitale, spesso resistente ai farmaci, con presenza di calcificazioni di origine vascolare (serpiginose) del tutto simili a quelle della sindrome di Sturge-Weber. Ci sono delle evidenze che la dieta senza glutine modifichi favorevolmente il controllo dell'epilessia e la prognosi a lungo termine (evoluzione in alcuni casi verso un'encefalopatia epilettogena).

Sono descritti singoli casi di altre forme di epilessia che sono state associate alla celiachia con risposta favorevole alla dieta aglutinata.

Le epilessie occipitali (con o senza calcificazioni endocraniche) e le epilessie intrattabili vanno indagate.

Dermatite erpetiforme

le caratteristiche cliniche sono la presenza di manifestazioni cutanee di tipo vescicolo-bollosa, localizzate tipicamente alle spalle, ai glutei e alla radice delle cosce e dei fianchi, ma occasionalmente in qualsiasi parte del corpo.

Il prurito è sempre intenso; le vescicole possono essere difficilmente visibili in seguito a rottura delle bolle per grattamento, e possono essere presenti piccole croste, ravvicinate. La diagnosi definitiva viene posta con la biopsia cutanea che dimostra la presenza di depositi granulari di IgA in immunofluorescenza, o con la biopsia intestinale che dimostra la presenza di atrofia della mucosa intestinale.

L'atrofia della mucosa intestinale è presente nel 70-80% dei casi.

I segni biologici sierici sono sempre presenti (EMA o anti tTG).

i casi di dermatite erpetiforme senza atrofia della mucosa devono essere considerati come casi di celiachia latente e la dermatite erpetiforme va considerata manifestazione cutanea della celiachia.

In caso di positività degli EMA e della biopsia cutanea, non è necessaria la biopsia intestinale per formalizzare la diagnosi di celiachia.

Ipertransaminasemia

circa un terzo delle celiachie all'esordio presentano delle transaminasi (valori superiori 2 o 3 volte i valori normali), e l'ipertransaminasemia isolata è, alcune casistiche, il quinto segno isolato nelle celiachie atipiche.

La dieta aglutinata normalizza completamente le transaminsi. In caso di scarsa compliance sono stati descritti casi con evoluzione verso una vera epatite autoimmune con iperglobulinemia e presenza di autoanticorpi antimuscolo liscio (SMA), antinucleo (ANA) e antimicrosomi epatorenali (antiLKM).

L'indagine per la celiachia deve essere effettuato non solo in tutti i casi di ipertransaminasemia idiopatica persistente da più di tre mesi, ma anche in tutti i casi di epatite autoimmune, di colangite sclerosante e di cirrosi biliare primitiva.

Dolori addominali ricorrenti, meteorismo

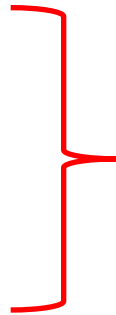
Definizione di dolori addominali ricorrenti:

- dolori addominali, in genere preombelicali, che ricorrono almeno tre volte da almeno tre mesi
- tutti i bambini con una storia di dolori addominali senza causa "chiara", indipendentemente da durata e periodicità.

Tutti i bambini che necessitano di accertamenti per DAR devono essere anche studiati per la celiachia.

Altri segni importanti sono:

- Distensione addominale
- Alvo frequente
- Feci "sfatte"



Meteorismo

Forma Silente

...è caratterizzata dalla presenza di **lesioni della mucosa intestinale** tipiche della celiachia in assenza di sintomatologia, che regrediscono dopo dieta priva di glutine.

L'esistenza di queste forme clinicamente silenti è stata dimostrata dallo screening dei familiari di 1° grado asintomatici di pazienti celiaci e da studi di screening su studenti.

Circa il 10-15% dei parenti di primo grado asintomatici di soggetti celiaci presenta una mucosa intestinale atrofica.

Forma Latente

...una variante clinica in cui la malattia esiste ma non si è ancora manifestata.

Si tratta di soggetti che al momento della diagnosi presentano una mucosa intestinale normale in presenza di marcatori anticorpali positivi.

Questi pazienti non vengono sottoposti ad un regime dietetico privo di glutine, ma è opportuno monitorizzarli nel tempo per poterli identificare e trattare prima della comparsa di complicazioni, che potrebbero essere la prima manifestazione clinica della celiachia.

Patologie Associate

Diabete mellito insulino-dipendente (2,7%)

Sindrome di Down (10%)

Tiroiditi autoimmuni

Mmorbo di Addison

Nefropatia da IgA

Pporpora trombocitopenica autoimmune

Anemia emolitica autoimmune

Artrite reumatoide giovanile

Sindrome di Turner

Sindrome di Williams

Psoriasi

Dermatite erpetiforme.

La Diagnosi

Sintomi

Ricerca Anticorpi Specifici

Ricerca HLA

Esame istologico

Tests Anticorpali

Anticorpi anti-transglutaminasi tissutali 2 (tTG2) IgA e IgG

Anticorpi anti-endomisio (EMA), IgA e IgG

Anticorpi antipeptidi delle gliadina anti-deamidati (antiDGP)

Anticorpi anti endomisio (EMA)

Gli anticorpi antiendomisio di isotipo IgA, dosati con la metodica dell'immunofluorescenza indiretta, sono oggi universalmente accettati come **test diagnostico nello screening sierologico** della malattia celiaca. Questi anticorpi presentano valori di specificità che si attestano intorno al 100%, mentre il loro range di sensibilità varia, secondo diversi autori, tra il 74 ed il 100%.

La bassa sensibilità degli anticorpi antiendomisio IgA nello screening della malattia celiaca può essere imputata alla presenza di un deficit selettivo delle immunoglobuline di isotipo A, particolarmente frequente nei soggetti in età pediatrica ed ai bassi livelli di anticorpi circolanti nel siero del paziente.

Misurare sempre le igA totali; se deficit di IgA, scarsa attendibilità

E' stata dimostrata l'esistenza di una seconda classe di anticorpi antiendomio, gli EMA di isotipo IgG1, in una popolazione di soggetti con segni e sintomi clinici suggestivi di malattia celiaca, ma EMA IgA negativi, in presenza e, dato ancora più significativo, in assenza di un deficit selettivo nella produzione di IgA.

La fondamentale utilità della determinazione degli EMA IgG1 nello screening diagnostico della malattia celiaca sta nel portare la sensibilità degli EMA molto vicina al 100%, combinando il dosaggio dei due diversi isotipi anticorpali.

I valori normali sono assenti sia per la classe IgA che per la classe IgG

Anticorpi anti transglutaminasi

Tutte le linee guida nazionali ed internazionali pubblicate negli ultimi 10 anni, confermano che per lo screening del soggetto con sospetto clinico di celiachia o appartenente a gruppi a rischio è sufficiente utilizzare la sola ricerca di Ab Anti Transglutaminasi IgA, abbinata al dosaggio una tantum delle IgA totali.

La ricerca di anti transglutaminasi IgG è indicata solo nei soggetti con deficit assoluto di IgA (IgA totali < 10 mg/dL) mentre è da evitare nei soggetti IgA immunocompetenti, a causa dell'elevato numero di falsi positivi.

Anticorpi Anti Endomisio

In caso di esito positivo o dubbio di tTG IgA , il laboratorio deve eseguire la ricerca di anticorpi anti endomisio (EMA) come test di conferma.

Grazie alla sua elevata specificità, la positività di EMA consente

- 1) di individuare i soggetti con elevata probabilità di malattia (tTG /EMA positivi) da sottoporre a biopsia duodenale, anche se asintomatici
- 2) di riconoscere i casi di falsa positività di tTG – stimati in circa il 2-10 % in base alla specificità del test utilizzato- ed e in cui EMA risulta negativo.

A causa della soggettività nella valutazione, le linee guida consigliano di eseguire il test EMA in laboratori di II livello, che possano garantire l'interpretazione del test da parte di personale esperto.

La richiesta di EMA in prima battuta nello screening non è più indicata.

Anticorpi anti-peptide delle gliadine antideamidati (antiDGP)

Sono AGA di seconda generazione, che vengono determinati con kit che utilizzano come antigene la molecola gliadinica deamidata dalla transglutaminasi tissutale (AGA DGP)

Le linee guida più recenti ne limitano l'utilizzo ai bambini di età < 2 anni , con sospetto clinico di malattia celiaca ma negativi per tTG IgA, e ai casi di difficile inquadramento, dove sia necessario disporre di più dati sierologici a sostegno di una diagnosi non chiara.

Diagnostica

Esofagogastroduodenoscopia

Quadri endoscopici più significativi:

riduzione o scomparsa delle pliche di Kerckring

scalloping delle pliche duodenali

pattern a mosaico

visibilità dei vasi sottostanti la mucosa.

Biopsia endoscopica in corso di esofagogastroduodenoscopia

La biopsia intestinale, essa permette di dimostrare la presenza delle lesioni istologiche che sono alla base della definizione di malattia, classificate in 5 tipi da 0 a 4

Classificazione del danno istologico nella MC

Classificazione di Marsh-Oberhuber (1999)

Tipo 0: Tipo preinfiltrativo con mucosa normale con meno di 30 IEL per 100 enterociti. –

Tipo 1: Tipo infiltrativo, con rapporto villo/cripta normale e almeno o più di 30 IEL per 100 enterociti

Tipo 2: Tipo infiltrativo-iperplastico con architettura dei villi normale, iperplasia delle cripte e almeno o più di 30 IEL per 100 enterociti

Tipo 3: Tipo distruttivo (mucosa appiattita) diviso in tre gradi

Tipo 3a: atrofia dei villi lieve con rapporto villo:cripta $< 3:1$ ed incremento di IEL

Tipo 3b: marcata atrofia dei villi con rapporto villo-cripta $< 1:1$ ed incremento di IEL.

Tipo 3c: atrofia totale dei villi con mucosa completamente piatta ed incremento di IEL

Tipo 4: Tipo atrofico o ipoplastico, molto raro, con mucosa piatta e normali IEL; osservabile in pazienti con sprue refrattaria, digiuno-ileite ulcerativa o linfoma T enteropatia associato.

Classificazione alternativa

Classificazione Corazza-Villanacci (2005)

Grado A: Lesioni non atrofiche (ex tipo 1 e 2 sec. Marsh) con normale architettura dei villi e più di 25 IEL per 100 enterociti.

Grado B: Lesioni atrofiche (ex tipo 3 sec. Marsh).

Grado B1 (ex tipo 3a e 3b sec. Marsh), con rapporto villo/cripta < 3:1 ma con villi ancora riconoscibili e più di 25 IEL per 100 enterociti.

Grado B2 (ex tipo 3c sec. Marsh) con villi non più riconoscibili e più di 25 IEL per 100 enterociti

Il tipo 4 sec. Marsh viene eliminato.

La classificazione di Corazza- Villanacci ha mostrato una migliore concordanza tra patologi rispetto alla classificazione di Marsh-Oberhuber

La celiachia è un'intolleranza permanente al glutine che provoca un danno dell'intestino che è reversibile evitando il glutine nella dieta.

Il solo trattamento riconosciuto per la celiachia è una dieta priva di glutine al 100% per tutta la vita.