PREVENTION & RESEARCH
Freely available online
ISSN:2240-2594

LA MALATTIA CELIACA. MALATTIA "IMMAGINARIA" O MISCONOSCIUTA? UNA FINESTRA SULL'ATTUALITÀ.

COELIAC DISEASE. IS IT AN UNREAL OR FREQUENTLY UNDIAGNOSED DISEASE? A WINDOW ON THE CURRENT KNOWLEDGE.

Pontone S[1], Nenna R[2], Brighi M[1], Petrarca L[2], Tiberti C[3], Magliocca FM[4], Pontone P[1], Bonamico M[2]

[1] Dipartimento di Scienze Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma
[2] Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza" Università di Roma
[3] Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma
[4] Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomo-Patologiche, "Sapienza" Università di Roma

[1] Departments of Surgical Sciences, "Sapienza" University of Rome, Italy
[2] Department of Paediatrics and Infantile Neuropsychiatry, "Sapienza" University of Rome, Italy
[3] Department of Internal Medicine and Medical Specialties, "Sapienza" University of Rome, Italy
[4] Department of Radiological Sciences, Oncological and Pathological Anatomy, "Sapienza" University of Rome, Italy

Citation: Pontone S, Nenna R, Brighi M, et al. La malattia celiaca. Malattia "immaginaria" o misconosciuta? Una finestra sull'attualità. Prevent Res, published on line 07. Oct. 2012, P&R Public. 33

Parole chiave: malattia celiaca, atrofia dei villi, autoimmunità, endoscopia, biopsie duodenali, screening

Key words: coeliac disease, villous atrophy, autoimmunity, endoscopy, duodenal biopsies, screening

Riassunto

La Malattia Celiaca (MC) è un' enteropatia autoimmune causata dalla ingestione del glutine in pazienti geneticamente predisposti. Ad oggi, non si parla più di MC come malattia rara, ma si tratta questa patologia come una malattia sociale in considerazione del fatto che in Italia ne è affetto, tra bambini ed adulti, circa l'1% della popolazione generale. Alcune malattie autoimmuni, come la tiroidite di Hashimoto ed il diabete di tipo I, si associano spesso alla MC. I sintomi caratteristici vanno dal coinvolgimento dell'apparato digerente allo scarso accrescimento. Tuttavia, alcune forme atipiche e silenti possono ostacolare la diagnosi precoce. Quando la positività ai test sierologici viene confermata, il passo successivo è rappresentato dal campionamento bioptico della mucosa duodenale e dalla sua analisi istologica alla ricerca delle lesioni caratteristiche della MC: l'atrofia dei villi in associazione con l'iperplasia delle cripte e l'aumentato infiltrato linfocitario. L'adesione ad una dieta priva di glutine permette ai bambini di raggiungere un pieno sviluppo senza andare incontro alle complicanze autoimmuni permettendo la *restituito ad integrum* della mucosa intestinale. Lo screening sulla saliva, rappresenta un' ottima metodica mini-invasiva che permette il coinvolgimento della popolazione pediatrica senza l'utilizzo dei test sierici in prima battuta. Nel nostro articolo, cerchiamo di affrontare gli argomenti di principale interesse legati alla MC.

Abstract

Coeliac disease (CD) is an autoimmune enteropathy caused by gluten ingestion, in genetically predisposed individuals. Today coeliac disease is not considered a rare disease, as happened historically, but a social disease that affects about 1% of the general population in Italy. CD is frequently associated with other autoimmune diseases as Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes. Both children and adults can be involved. Gastrointestinal complaints, diarrhea and growth failure represent typical CD manifestations. However, extra-intestinal presentation and silent forms may hide early diagnosis. When the CD-related serum autoantibodies detection was confirmed, then the next step is represented by the intestinal biopsy sampling and analysis. Duodenal CD-related histological lesions, characterized by villous atrophy and crypts' hyperplasia, are present both in bulb and second portion of adult patients. A good compliance to the gluten-free diet is required in order to obtain a regular growth in children and adolescents and to avoid autoimmune complication. Screening is the main tool to identify CD. RIA tTG-Abs in human saliva is helpful, particularly in children, for CD-screening, representing a non-invasive test and bypassing the unpleasant blood sample collection. In our discussion we want to address the most discussed topics related to CD.

Definizione

La celiachia è un'enteropatia autoimmune che si manifesta nei soggetti geneticamente predisposti a seguito dell'ingestione del glutine, proteina presente in alcuni cereali, quali il grano, la segale e l'orzo.

Storia

La storia della malattia celiaca (MC) inizia 10.000 anni fa quando fu introdotta la coltivazione dei cereali nella zona della "Mezza Luna Fertile"(Siria, Israele, Iran, Iraq), esportata successivamente anche in Europa. Nel primo secolo dopo Cristo Areteo di Capadoccia fu il primo medico a segnalare la malattia celiaca, denominandola "diatesi celiaca" ovvero "alterazione intestinale". Ma si deve aspettare il 1888 per capire che tale alterazione intestinale era causata in realtà da un alimento; il merito di tale scoperta fu del medico Samuel Jones Gee che per primo segnalò in un bambino il quadro tipico della malattia non riuscì però ad intuire quale potesse essere l'alimento incriminato. Solo nel 1945, il pediatra Willem-Karel Dicke, che lavorava nell'Ospedale dei bambini di Utrecht, identificò nella farina di grano la causa della malattia. In quell'epoca però la celiachia era considerata ancora come una malattia rara, solo a partire dal 1960 con la

messa a punto delle tecniche diagnostiche, si arrivò a capire che tale malattia non era poi così rara. Oggi la celiachia in Italia è considerata una vera e propria malattia sociale,data la prevalenza che si aggira tra 1- 1,25%(1,2).

Epidemiologia

La MC una patologia presente in Europa, in particolare in Italia, Finlandia, Regno Unito, con una prevalenza dell'1%(1), ma è possibile riscontrarla anche in altre parti del mondo: America del Nord, America del Sud, Australia, Magreb (3), Medio Oriente e nelle popolazioni dell'India del Nord e del Pakistan che assumono alimenti contenenti il glutine. Studi epidemiologici recenti, inoltre, stanno rilevando la presenza della celiachia anche in aree del mondo nelle quali non si riteneva fosse presente, come Africa ed Asia (4).

Eziologia

La celiachia può essere definita come una malattia **multifattoriale**, in quanto diversi sono i fattori che concorrono alla sua genesi. Una **predisposizione genetica** è senza dubbio indispensabile affinché la patologia si sviluppi e tale predisposizione è legata alla presenza di un particolare cluster di geni che codificano per le molecole HLA di classe II. Infatti, oltre il 90% dei pazienti celiaci presenta la molecola HLA DQ2 e circa il 5% presenta la molecola DQ8. L'importanza dei fattori genetici è testimoniata dal fatto che parenti di primo grado dei pazienti celiaci hanno un rischio 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale(5). La presenza di tali geni, non è però sufficiente per lo sviluppo della patologia; essi infatti sono presenti anche nel 30% della popolazione sana. Altri fattori dunque entrano in gioco, primo tra tutti, come fattore ambientale, il glutine ed una probabile infezione che alcuni autori ipotizzano poter esitare in una perdita della tolleranza al glutine ed un conseguente danno a livello della mucosa intestinale.

Come si manifesta?

La celiachia può manifestarsi con una **forma tipica**: spesso ad esordio precoce (primi 6-4 mesi di vita) caratterizzata da gonfiore addominale, diarrea cronica (con durata di alcune settimane), a volte stitichezza, dolori addominali, vomito, anoressia, perdita di peso e rallentamento della crescita nel bambino. Esiste però anche una **forma atipica** della malattia celiaca, ad esordio generalmente in età adulta che può manifestarsi con sintomi non correlati direttamente con l'apparato digerente: anemia da carenza di ferro(6), bassa statura(7), disturbi della sfera sessuale(8) (aborti ripetuti e nati pretermine, ritardo dello sviluppo puberale, sterilità), osteoporosi(9), afte orali ricorrenti, alterazioni dello smalto dentale, ipotonia muscolare, alterazioni delle dita e delle unghie. Frequente è anche la totale assenza di sintomi: **forma silente** dove i sintomi mancano totalmente, ma sono presenti gli anticorpi specifici e soprattutto le lesioni intestinali tipiche della celiachia che ci permettono di fare diagnosi. I pazienti che mostrano quest'ultima forma della malattia, se non diagnosticati, e quindi non curati, possono andare incontro a quelle che sono le complicanze tardive di tale patologia: osteoporosi, digiuno-ileite ulcerativa, sprue refrattaria, atrofia splenica, linfomi intestinali. Esiste anche una **forma potenziale** di malattia celiaca caratterizzata da sierologia positiva e mucosa intestinale normale. Essendo inoltre una patologia autoimmune, molto frequentemente la MC si associa ad altre malattie autoimmuni: la tiroidite di Hashimoto (10) e il diabete mellito (11) sono le più frequenti.

Come fare diagnosi di malattia celiaca?

La diagnosi di malattia celiaca si effettua attraverso la ricerca nel siero di anticorpi (Ab) specifici: antitransglutaminasi(tTG) IgA, rilevabili con metodo immunoenzimatico (ELISA) o radioimmunologico (RIA), antiendomisio (EMA) rilevabili con immunofluorescenza indiretta, anti-gliadina deamidata (AGAD) rilevabili con metodo ELISA. Gli anticorpi dotati di una maggiore sensibilità e specificità sono gli antitranglutaminasi IgA, tuttavia questi possono essere assenti nei bambini più piccoli (età inferiore ai 3 anni) nei quali devono essere determinati anche gli AGAD. E' possibile che un soggetto presenti deficit di IgA, in questo caso vengono determinati gli AGAD IgG. Gli EMA sono degli anticorpi sensibili e molto specifici, tuttavia non vengono richiesti in prima battuta in quanto sono operatore dipendente.

Una volta accertata la positività sierologica, per la diagnosi definitiva di malattia celiaca, è indispensabile eseguire un esofagogastroduodenoscopia con prelievi biobtici multipli, effettuati nel bulbo duodenale (Fig. 1) e nella II-III porzione del duodeno (Fig. 2) che orientati al momento del prelievo ed esaminati al microscopio, mostrino la presenza delle

alterazioni della mucosa intestinale tipiche della celiachia (12,13): aumento significativo dei linfociti intraepiteliali CD3+ (superiori a 40 per 100 enterociti), allungamento delle cripte e atrofia dei villi (parziale, subtotale o totale) secondo la classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber (14) o di Villanacci-Corazza(15).

La ricerca genetica degli etero dimeri HLA DQ2/DQ8 è un esame riservato ai casi dubbi e ai gruppi a rischio, quali i parenti di primo grado dei pazienti celiaci. La presenza di tale genotipo permette di rilevare la predisposizione genetica del soggetto a sviluppare la patologia, ma non permette di fare diagnosi in quanto è presente anche nelle persone sane.

Fig. 1 - *Mucosa bulbare normale (sinistra). Mucosa bulbare nodulare ed appiattita visualizzata mediante tecnica "water immersion" (destra).*

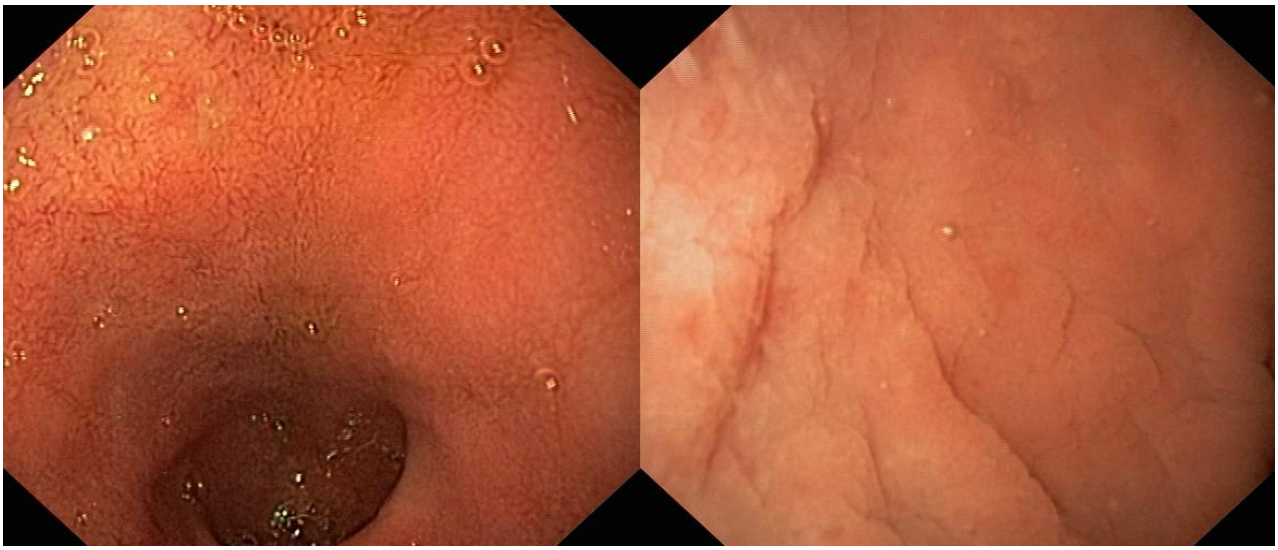
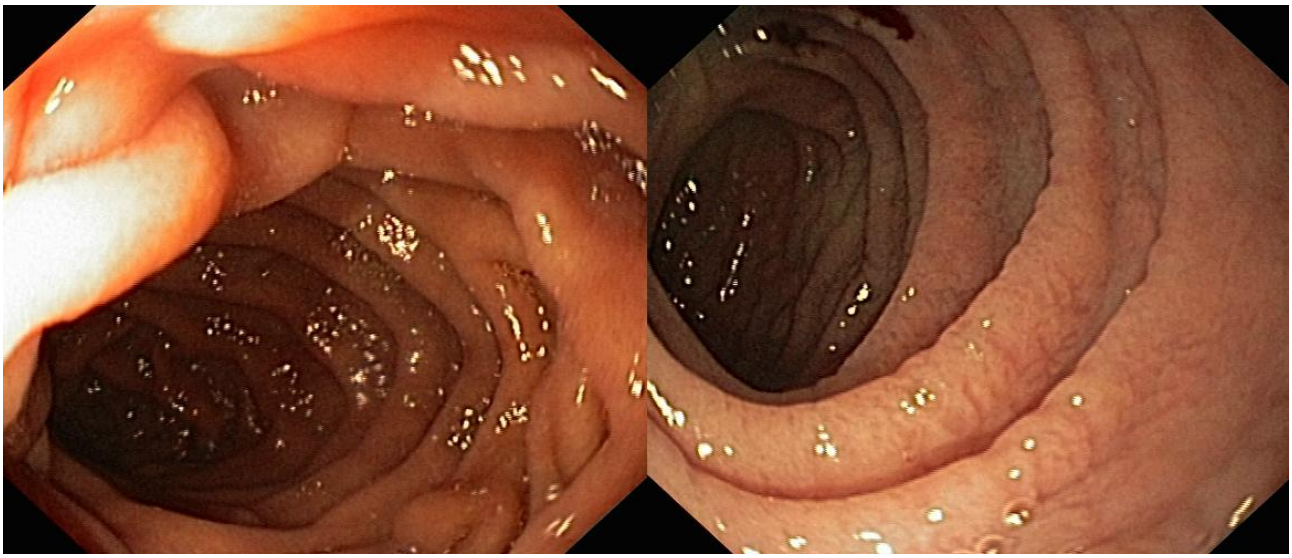


Fig. 2 - *Mucosa della seconda porzione duodenale normale (sinistra). Mucosa della seconda porzione duodenale "scallopped" in paziente celiaco (destra).*



Terapia

L'unica terapia oggi possibile è rappresentata da una **dieta priva di glutine**, essendo quest'ultimo presente nel grano, farro, segale, kamut, orzo, avena, spelta e triticale, questi alimenti vanno eliminati. Valide alternative sono rappresentate da riso, mais, patate, legumi, grano saraceno, tapioca, miglio, sesamo, castagne, mandorle e noci. La carne sia fresca che stagionata non contiene glutine, così come il pesce fresco e le uova. Ortaggi freschi, latte, yogurt, olio di oliva sono tutti alimenti permessi.

E' estremamente importante condurre una dieta priva di glutine senza effettuare deroghe di alcun tipo e prestando particolare attenzione anche alle possibili contaminazioni. L'assenza del glutine permette infatti una completa guarigione della mucosa intestinale e una riduzione del rischio di sviluppare le complicanze legate alla malattia celiaca, garantendo al soggetto di condurre una vita identica a quella dei soggetti sani.

Prevenzione

Lo screening rappresenta lo strumento principale per la diagnosi precoce e le prevenzione delle complicanze della celiachia. E' raccomandato nei parenti di primo grado dei pazienti celiaci, nelle persone affette da sindrome di Down e di Turner (la prevalenza della celiachia è del 5% in queste persone); si effettua sempre mediante la ricerca degli anticorpi specifici nel siero del paziente.

Dibattuta è l'idea di sottoporre a screening la popolazione generale, per le difficoltà di accettazione della dieta da parte dei soggetti asintomatici; a questo proposito la Prof Margherita Bonamico, responsabile della UOD Celiachia e Patologie da Malassorbimento presso il Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile "Sapienza", Università di Roma/Policlinico Umberto I, insieme ai suoi collaboratori, ha messo a punto un test di screening valido e semplice da attuare, basato sulla ricerca degli anticorpi anti-transglutaminasi sulla saliva. Sono stati studiati più di 9000 bambini della scuola primaria nel Comune di Roma, l'Aquila e Civitavecchia, il test è stato ben accettato sia dalle famiglie che dai bambini; i bambini risultati positivi al test sulla saliva sono stati successivamente sottoposti alla ricerca sierologica degli anticorpi e ad esofagogastroduodenoscpia. Il test ha conseguito risultati eccellenti, rilevando una prevalenza della malattia celiaca dell'1,25%(2).

Conclusioni

Concludendo la celiachia può essere rappresentata come un iceberg, dove la forma tipica e quella atipica, più facilmente diagnosticabili, rappresentano la parte visibile dell'iceberg, mentre la parte sommersa, quantitativamente maggiore, è rappresentata dai pazienti asintomatici (forma silente e potenziale). Oggi infatti circa il 60% dei pazienti celiaci non viene diagnosticato (2). La malattia celiaca, nonostante i notevoli progressi conseguiti, resta quindi una patologia sotto diagnosticata.

Acknowledgments

Siamo grati alla Associazione "Mariposa per i celiaci" Onlus che supporta il rapporto con i pazienti e promuove iniziative dedicate alla sensibilizzazione (www.mariposaonlus.it).

Bibliografia

1. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, at al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. Ann Med 2010; 42: 587-595.
2. Bonamico M, Nenna R, Montuori M, at al. First salivary screening of celiac disease by detection of anti-transglutaminase autoantibody radioimmunoassay in 5000 Italian primary schoolchildren. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 17-20.
3. Alarida K, Harown J, Ahmaida A, at al Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. Dig Liver Dis 2011; 43: 688-691.
4. Wang XQ, Liu W, Xu CD, at al. Celiac disease in children with diarrhea in 4 cities in China. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53: 368-370.
5. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, at al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 150-154.
6. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, at al. Hematological manifestations of celiac disease. Scand J Gastroenterol. 2012 Aug 6. (Epub ahead of print).
7. Bonamico M, Sciré G, Mariani P, at al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 14: 12-16.
8. Nenna R, Mennini M, Petrarca L, Bonamico M. Immediate effect on fertility of a gluten-free diet in women with untreated coeliac disease. Gut 2011; 60: 1023-1024.
9. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. World J Gastroenterol 2008; 14: 498-505.
10. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 63-66.
11. Tiberti C, Panimolle F, Bonamico M, at al. IgA Anti-transglutaminase Autoantibodies at Type 1 Diabetes Onset Are Less Frequent in Adult Patients and Are Associated With a General Celiac-Specific Lower Immune Response in Comparison With Nondiabetic Celiac Patients at Diagnosis. Diabetes Care 2012; 35: 2083-2085.
12. Nenna R, Pontone S, Pontone P, at al. Duodenal bulb in celiac adults: the "whether biopsying" dilemma. J Clin Gastroenterol 2012; 46 (4):302-307.
13. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, at al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47 (5): 618-622.
14. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1185-1194.
15. Villanacci V, Magazzù G, Pellegrino S, at al. Comparison of the Marsh-Oberhuber classification with a new grading system in identifying patients with latent celiac disease. Minerva Gastroenterol Dietol 2010; 56: 371-375.

Autore di riferimento: Stefano Pontone
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma
e-mail: info@preventionandresearch.com

Corresponding Author: Stefano Pontone
Departments of Surgical Sciences, "Sapienza" University of Rome, Italy
e-mail: info@preventionandresearch.com