

## Celiac disease

Alessio Fasano and Carlo Catassi

*N Engl J Med* 2012; 367(25): 2419-2426

La **malattia celiaca** è un disordine sistemico immunomediato innescato, in individui geneticamente suscettibili, dall'introduzione del glutine nella dieta.

La celiachia colpisce lo 0.6-1.0 % della popolazione mondiale ed è frequente anche nei Paesi in via di sviluppo (in modo particolare nel Nord Africa e nel Medio Oriente) a causa dell'occidentalizzazione della dieta, dei cambiamenti nella produzione e preparazione del grano, della maggiore consapevolezza della malattia, o di una combinazione dei fattori suddetti.

**La prevalenza** della celiachia aumenta fino al 10-15% nei parenti di primo grado dei pazienti affetti e nei soggetti con patologie autoimmuni (diabete mellito insulino-dipendente, tiroidite di Hashimoto, epatite autoimmune, sindrome di Sjögren, nefropatia a depositi di IgA) e sindromi genetiche (sindrome di Down, sindrome di Turner).

Il background genetico gioca un ruolo chiave nella predisposizione alla celiachia; l'aplotipo HLA-DQ2 è espresso nel 90% circa dei pazienti celiaci e in un terzo della popolazione mondiale; nel 5% dei pazienti è espresso l'aplotipo HLA-DQ8, mentre il restante 5% possiede almeno uno dei due geni codificanti DQ2 (DQB\*0201 o DQA1\*0501).

Gli aplotipi DQ2 e DQ8 sono necessari ma non sufficienti per la perdita della tolleranza al glutine e lo sviluppo della malattia; infatti, in contrasto con la precedente teoria secondo la quale i cambiamenti immunologici e mucosali intestinali si verificavano precocemente (subito dopo l'introduzione del glutine durante lo svezzamento) studi condotti più di recente mostrano che la sierconversione può verificarsi in qualsiasi momento della vita.

**Dal punto di vista patogenetico**, la malattia celiaca riconosce un fattore scatenante, il glutine che, a causa di una maggiore permeabilità intestinale, raggiunge la lamina propria dove l'enzima transglutaminasi tissutale catalizza una reazione di deamidazione con produzione di peptidi deamidati che legano gli aplotipi HLA DQ2 e DQ8 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene, che li processano e li presentano ai linfociti T, causando l'attivazione di una risposta immunitaria autoanticorpale.

Il ruolo patogenetico dei fattori ambientali nei soggetti geneticamente a rischio per la celiachia è ancora poco chiaro.

Tra di essi si menzionano *l'allattamento al seno* (con un rischio più basso del 50% nei bambini ancora allattati al seno al momento dell'introduzione del glutine nella dieta rispetto a coloro i quali non lo sono ) *la composizione del microbiota intestinale* e *il consumo di glutine*. *Infezioni intestinali*, in particolare quelle da Rotavirus, sono state imputate come possibili fattori scatenanti lo sviluppo della malattia, ma il loro ruolo è ancora controverso.

**La storia naturale** della malattia celiaca varia ampiamente da paziente a paziente.

Studi longitudinali suggeriscono la seguente sequenza di eventi: la comparsa di autoanticorpi "celiaci", lo sviluppo dell'enteropatia, l'inizio dei sintomi e lo sviluppo di complicanze. La durata di ciascuna fase può variare da settimane a decenni, inoltre non tutti gli eventi suddetti si verificano necessariamente.

La cosiddetta **celiachia "potenziale"** è caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi nel siero di pazienti con una normale mucosa intestinale alla biopsia; alterazioni mucosali intestinali conclamate possono svilupparsi nel tempo in un sottogruppo di questi pazienti.

**Il quadro clinico** è tipicamente caratterizzato da diarrea cronica, calo ponderale e distensione addominale (nel 40-50% dei pazienti); tra le altre manifestazioni cliniche si menzionano sideropenia

con o senza anemia associata, dolori addominali ricorrenti, stomatite aftosa, bassa statura, ipertransaminasemia, stanchezza cronica e ridotta densità minerale ossea.

Manifestazioni inusuali di celiachia comprendono la *dermatite erpetiforme*, eruzione cutanea vescicolare con patognomonici depositi cutanei di IgA, l'*atassia da glutine*, una sporadica forma di atassia associata a screening sierologico positivo per celiachia e la *crisi celiaca*, grave sindrome caratterizzata da diarrea severa, ipoprotidemia e squilibri metabolici ed elettrolitici.

I test sierologici sono fondamentali per la **diagnosi** di celiachia.

Il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi (anti tTG) di classe IgA è indicato come test di primo livello da eseguire a causa della sua elevata sensibilità e specificità; gli anti-tTG di classe IgG vengono dosati nei pazienti con concomitante deficit di IgA.

Gli anticorpi anti-endomisio IgA hanno una specificità quasi del 100%, ma dovrebbero esser utilizzati solo come test di conferma diagnostica in caso di valori borderline o falsi positivi di anti-tTGA, essendo molto costosi, oltre che operatore-dipendenti.

Recentemente è stato introdotto il dosaggio degli anticorpi anti-DGP (anti-peptidi deamidati della gliadina) di classe IgG, che si è dimostrato maggiormente specifico e sensibile come test di screening per la celiachia nei soggetti con deficit di IgA rispetto al dosaggio degli anti-tTG IgG.

La biopsia del piccolo intestino è richiesta come conferma diagnostica nei pazienti con sospetto sierologico di malattia celiaca. Le caratteristiche alterazioni della mucosa intestinale all'esame istologico comprendono: un incremento dei linfociti intraepiteliali (>25 per 100 enterociti) allungamento delle cripte e atrofia parziale o totale dei villi.

Secondo recenti linee guida pubblicate dall'ESPGHAN, la biopsia intestinale potrebbe non essere eseguita in soggetti con sintomatologia tipica, elevati titoli di anti-tTGA IgA (almeno 10 volte superiori al limite massimo di normalità) e predisposizione genetica (aplotipo HLA).

La malattia celiaca non va confusa con condizioni patologiche come l'allergia al grano e la cosiddetta gluten sensitivity; la **diagnosi differenziale** si fonda su numerosi criteri.

In primo luogo, l'intervallo temporale tra l'esposizione al glutine e l'inizio della sintomatologia (intestinale ed extraintestinale) varia da settimane ad anni nella malattia celiaca, da ore a giorni nella gluten sensitivity e da minuti a ore nell'allergia al grano; mentre in quest'ultima condizione si tratta di una reazione allergica e quindi immediata all'ingestione del grano, nella gluten sensitivity, svolgerebbe un ruolo patogenetico fondamentale l'immunità innata; meccanismi di tipo autoimmune sono invece alla base della malattia celiaca.

A differenza della celiachia, nella gluten sensitivity e nell'allergia al grano mancano una vera e propria enteropatia e autoanticorpi sierici; nella gluten sensitivity, inoltre, non si evidenziano condizioni patologiche coesistenti e complicanze a lungo termine che invece si menzionano nella celiachia; nell'allergia al grano sussistono complicanze a breve termine (inclusa l'anafilassi).

Nel sospetto di un'allergia al grano, è preferibile eseguire skin prick test, dosaggio delle IgE sieriche specifiche e il challenge con glutine: se i test e il challenge risultano positivi, la diagnosi di allergia al grano è confermata.

La **terapia** della malattia celiaca si basa sulla dieta priva di alimenti contenenti glutine.

E' piuttosto difficile evitare contaminazioni con minime quantità di glutine; il minor carico giornaliero di glutine che nel tempo arreca danno all'intestino varia dai 10 ai 50 mg/die. Il nuovo regolamento del codice alimentare consente una contaminazione massima di glutine giornaliera pari a 20 parti per milione (ppm).

Con una stretta aderenza alla terapia dietetica, i sintomi e gli anticorpi sierici progressivamente scompaiono e la guarigione della mucosa intestinale tipicamente ha inizio dai 6 ai 24 mesi dall'inizio della dieta.

Sebbene considerata sicura ed efficace, l'esclusione del glutine dall'alimentazione ha ripercussioni psicologiche e sociali per il paziente; questo giustifica l'importanza di un supporto psicologico e di una corretta educazione alimentare.

I pazienti devono essere **monitorati** nel tempo per verificare la compliance alla dieta attraverso periodici controlli sierologici e delle possibili condizioni associate (osteoporosi e tiroidite autoimmune ad esempio).

*Sintesi a cura di:*

Giuseppina D'Angelo e Angelo Campanozzi

Clinica Pediatrica

Università degli Studi di Foggia