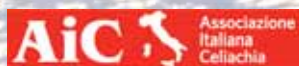


LA MALATTIA CELIACA IN MEDICINA GENERALE

Coordinamento Scientifico

Umberto Volta
Enzo Ubaldi



© Copyright 2009 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

ISBN 978-88-6315-168-8

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore

Via A. Gherardesca

56121 Ospedaletto (Pisa)

www.pacineditore.it

info@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Omaggio per i Signori Medici

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Novembre 2009
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
Internet: <http://www.pacinimedicina.it>

INDICE

Prefazione

U. Volta, E. Cardi, C. Cricelli, E. Ubaldi

pag. 5

LA CELIACHIA IN MEDICINA GENERALE

L'iceberg sta emergendo

E. Ubaldi

» 7

QUANDO SOSPETTARE LA CELIACHIA?

Presentazione clinica in età pediatrica

R. Auricchio, R. Troncone

» 10

Presentazione clinica nell'adulto

M.T. Bardella

» 13

LA DIAGNOSI

La sierologia: utilità e significato dei test anticorpali

U. Volta

» 16

Genetica della celiachia

L. Greco, M.C. Mazzilli

» 20

La biopsia duodenale: è ancora il "gold standard" per la diagnosi di celiachia?

V. Villanacci, S. Manenti, E. Drea

» 25

LA STRATEGIA DI "CASE FINDING" IN MEDICINA GENERALE

Dove cercare la celiachia

A. Bozzani

» 32

IL PROTOCOLLO PER LA DIAGNOSI

Come incrementare e verificare le diagnosi

A. Calabrò

» 37

IL PROTOCOLLO PER IL FOLLOW-UP

Timing e modalità dei controlli

U. Volta

» 40

LE COMPLICANZE NEOPLASTICHE E NON NEOPLASTICHE

Quando sospettarle e come diagnosticarle

G.R. Corazza, A. Di Sabatino, L. Rovedatti, F. Vidali » 43

LA DIETA AGLUTINATA

Come impostarla e seguirla correttamente

B. Malamisura, G. Guariso » 47

I FARMACI E LA CELIACHIA

Quando vanno utilizzati ed il problema del glutine come eccipiente

I. De Vitis, R. Urgesi » 51

TERAPIE DELLA MALATTIA CELIACA

Alternative alla dieta priva di glutine

A. Fasano » 54

PREVENZIONE DELLA CELIACHIA

Importanza dell'epoca di introduzione del glutine ed altri fattori rilevanti

C. Catassi, G. Iacono » 59

GLI ASPETTI LEGISLATIVI DELLA CELIACHIA IN ITALIA

E. Tosi, C. Pilo » 61

LA FONDAZIONE CELIACHIA

La ricerca AIC: dalla sua nascita ad oggi

A. Pucci » 63

PREFAZIONE

Questo volume nasce dalla stretta collaborazione che si è instaurata negli ultimi anni fra l'Associazione Italiana Celiachia (AIC) e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) al fine di sensibilizzare i medici di medicina generale verso la diagnosi di celiachia.

Grazie ai grandi progressi compiuti sia nel settore della ricerca di base che sul piano clinico il miglioramento della conoscenza di questa intolleranza alimentare ha consentito di ridisegnarne la storia naturale.

La celiachia ha già da tempo cambiato faccia e non è più identificabile in quella sindrome da severo malassorbimento che portava i pazienti a quadri di severa compromissione dello stato di nutrizione e delle condizioni generali. Da malattia rara e limitata alla prima infanzia si è trasformata in pochi anni in una condizione di frequente riscontro, con possibile insorgenza in ogni età della vita, inclusa quella geriatrica, a volte diagnosticata in soggetti con sintomi appena sfumati o del tutto asintomatici sul piano clinico. Oggi sappiamo che non si nasce "celiaci", ma con la predisposizione genetica alla celiachia, condizione che potrà svilupparsi in qualsiasi età della vita per l'intervento di co-fattori ambientali in grado di scatenarne l'insorgenza (stress, infezioni, gravidanza ed altri fattori ancora non noti).

Negli ultimi anni il numero delle diagnosi è letteralmente raddoppiato proprio grazie alla sempre maggior attenzione che i medici di

medicina generale hanno rivolto all'intolleranza al glutine, ma purtroppo l'iceberg della celiachia rimane in gran parte ancora sommerso con meno di 100.000 pazienti diagnosticati a fronte degli oltre 500.000 attesi nella popolazione italiana. Questo significa che all'inizio del terzo millennio nel nostro Paese solo 1 celiaco su 5 è stato al momento identificato.

Purtroppo ci troviamo spesso ancora di fronte a diagnosi tardive dopo anni ed anni di sofferenze da parte dei pazienti che a causa del ritardo diagnostico sono esposti al rischio di sviluppare patologie autoimmuni e complicanze severe quali la celiachia refrattaria ed il linfoma intestinale.

La prima finalità di questo volume è pertanto quella di favorire la diagnosi precoce della celiachia, diffondendo nella classe medica la conoscenza di questa intolleranza alimentare che può presentarsi con sintomi diversi da paziente a paziente, con quadri clinici caratterizzati da sintomi gastrointestinali ed extraintestinali quanto mai vari.

Oggi possiamo affermare con assoluta sicurezza che i celiaci con il classico quadro di malassorbimento intestinale, caratterizzato da diarrea e perdita di peso, sono sempre più rari ad osservarsi, mentre predominano fra i sintomi di presentazione la stipsi ostinata, i dolori addominali, l'anemia sideropenica e l'osteoporosi.

È molto importante creare una sinergia fra il medico di medicina generale e lo specialista, con il primo deputato a quello screening sul territorio nei soggetti a rischio per celiachia mediante la politica del “case finding”, utilizzando il sempre più importante strumento della sierologia, e con il secondo pronto a completare con gli accertamenti successivi lo studio dei pazienti identificati come possibili celiaci dalla Medicina Generale.

Un fenomeno preoccupante in cui lo specialista dei Centri di Riferimento per la diagnosi di celiachia si imbatte sempre più frequentemente è quello delle diagnosi sbagliate, formulate sulla base di criteri del tutto inaccettabili sul piano scientifico, in pazienti che spesso mostrano una aumentata sensibilità al glutine solo sul piano clinico, in quanto portatori di colon irritabile o di allergia alimentare.

È fondamentale pertanto tracciare una linea di demarcazione più netta possibile fra la celiachia e la sensibilità al glutine, una condizione spesso aspecifica e sempre più diffusa nella popolazione generale.

Piuttosto che prescrivere una dieta priva di glutine

ne davanti ad elementi tutt'altro che certi per la diagnosi di celiachia, è meglio programmare uno stretto follow-up del paziente, lasciandolo a dieta libera, ricordando che la diagnosi di celiachia va posta solo dopo avere verificato tutti i requisiti diagnostici, dal momento che, una volta intrapresa, la dieta senza glutine andrà portata avanti per tutta la vita.

La valutazione dei cosiddetti “casi difficili” va sempre pertanto affidata al centro specialistico in grado anche attraverso indagini più approfondite di confermare o escludere la presenza di celiachia.

Questo volume si propone pertanto come un manuale pratico per il medico di medicina generale che mettendo in pratica quanto illustrato dagli esperti dell'Area Gastroenterologica della SIMG e da esperti gastroenterologi e ricercatori che da anni collaborano con l'AIC potrà non solo contribuire in modo determinate a far emergere l'iceberg della celiachia, ma sarà anche in grado di migliorare la gestione dei pazienti celiaci, una volta che sia stata raggiunta la diagnosi, facilitando il lavoro dei centri specialistici.

*Il Presidente del CSN
(Comitato Scientifico Nazionale) – AIC
prof. Umberto Volta*

*Il Presidente SIMG
dott. Claudio Cricelli*

*Il Presidente Onorario
del CSN-AIC
prof. Ettore Cardi*

*Il Responsabile Area Gastroenterologica, SIMG
dott. Enzo Ubaldi*

LA CELIACHIA IN MEDICINA GENERALE

L'ICEBERG STA EMERGENDO

Enzo Ubaldi

Responsabile Area Gastroenterologica, SIMG

La malattia celiaca, definita anche sprue celiaca o enteropatia da glutine, è una malattia immunomediata scatenata dall'ingestione di glutine che, in soggetti geneticamente predisposti, determina un processo infiammatorio nell'intestino tenue e conseguente malassorbimento e manifestazioni extraintestinali.

La descrizione di questa malattia si ha fin dal primo secolo d.C. ma il legame con il glutine è stato definito solo nel secolo scorso e la sua diffusione è stata sicuramente determinata dalla produzione industriale del grano e dal suo aumentato consumo a livello mondiale.

Fino ad alcuni anni fa era considerata una malattia rara, prevalente in età infantile con le manifestazioni classiche della sindrome da malassorbimento.

Lo scenario epidemiologico della celiachia è cambiato radicalmente con l'introduzione di test sierologici altamente sensibili e specifici come gli anticorpi anti-endomisio (EMA) ed anti-transglutaminasi (TG) che hanno permesso screening di popolazione e la identificazione di svariate forme di presentazione della malattia e l'associazione con altre condizioni cliniche o patologiche.

È stato così ampiamente dimostrato che la prevalenza della celiachia nella popolazione generale dei paesi occidentali è di circa l'1% con valori più elevati riportati nell'Europa occidentale, nel Nord America ed in Australia. È

una patologia diffusa in tutto il mondo, è rara in Cina e Giappone e sottodiagnostica in molti altri paesi dell'America meridionale, India, Africa del nord, Asia¹.

Gli studi epidemiologici basati sui nuovi test anticorpali hanno anche dimostrato che la diagnosi di celiachia viene sempre più effettuata in età adulta con una attuale età media di presentazione di circa 45 anni, due picchi tra 1-5 anni e 20-50 anni, ed un 20% di diagnosi oltre i 60 anni². È inoltre prevalente nel sesso femminile con un rapporto maschi femmine di 1:2,5.

Lo scenario di questa malattia è ulteriormente mutato anche nella modalità di presentazione che oggi è rappresentata prevalentemente dal-

Tabella I. I numeri della celiachia.

- Prevalenza nei paesi occidentali: 1%
- 85.000 celiaci attuali in Italia, 5000 nuove diagnosi/anno
- Rapporto di 1 a 7 tra casi diagnosticati ed attesi
- Estrema variabilità di presentazione
- Diagnosi sempre più frequente in età adulta
- Manifestazioni prevalentemente extraintestinali
- Forme silenti-asintomatiche 7-8 volte più frequenti di quelle sintomatiche

le forme extraintestinali mentre è sempre più rara la forma classica di celiachia.

Un'altra importante acquisizione epidemiologica deriva da un ampio studio multicentrico italiano che ha identificato sette nuovi casi di celiachia per ogni diagnosi accertata³. Questo ha portato alla definizione della celiachia come malattia sottodiagnosticata ed alla sua rappresentazione come un iceberg la cui punta è rappresentata dai soggetti diagnosticati ed il sommerso dai soggetti non riconosciuti o tardivamente riconosciuti affetti da questa patologia.

Negli ultimi anni però, grazie alla diffusione dei test anticorpali ed alla aumentata conoscenza delle varie forme di presentazione della malattia da parte della classe medica (con il non trascurabile contributo dato dalla associazione dei malati di celiachia), si è avuto un incremento esponenziale delle diagnosi che, in Italia, sono raddoppiate negli ultimi cinque anni. Attualmente in Italia abbiamo circa 85.000 pazienti diagnosticati su 400.000 potenziali ed ogni anno si effettuano 5000 nuove diagnosi e nascono 2800 nuovi celiaci (www.celiachia.it).

L'incremento progressivo delle diagnosi di celiachia lo abbiamo verificato anche in Medicina Generale attraverso l'analisi del database della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) denominato Health Search (HS, www.healthsearch.it). Attualmente in HS vengono raccolti i dati di 800 medici di medicina gene-

rale (MMG) equamente distribuiti nel territorio nazionale che utilizzano lo stesso programma di cartella clinica informatizzata orientata per problemi con codifica secondo l'ICD-9. Il database di HS è ampiamente validato e la popolazione di HS è rappresentativa della popolazione italiana secondo i dati ISTAT. Abbiamo confrontato i dati di 3 estrazioni effettuate nel 2003, 2005 e 2008 su un campione di MMG tra i migliori nella completezza di registrazione dei dati dell'attività clinica. I risultati sono riportati nella Tabella II.

Le diagnosi di celiachia sono più che raddoppiate in 5 anni passando dallo 0,15% allo 0,32% degli assistiti. Il numero medio di celiaci per MMG è passato da 2,18 a 4,72. Ad oggi abbiamo un caso di celiachia ogni 311 assistiti (era un caso ogni 664 assistiti nel 2003). La distribuzione dei casi in rapporto al sesso è in linea con i dati di letteratura avendo una prevalenza della malattia nel sesso femminile che è poco più del doppio rispetto ai maschi. La distribuzione della malattia per età non dimostra particolari picchi con una tendenza, nell'ultimo anno, ad una pari distribuzione tra i soggetti di età inferiore ai 20 anni e quelli tra 20 e 45 anni (0,55 e 0,50%, rispettivamente).

È importante riconoscere precocemente la celiachia per un adeguato trattamento che possa prevenire le possibili manifestazioni sistemiche (infertilità, osteoporosi, malattie neurologiche, malattie autoimmuni) e le temibili complicanze

Tabella II. Variazioni delle diagnosi di celiachia nel database Health Search.

Anno estrazione dati	2003	2005	2008
N. MMG	320	400	500
Popolazione assistiti	463.498	638.556	735.988
Percentuale di assistiti con celiachia	0,15	0,18	0,32
F/M	2/1	2,27/1	2,31/1
N. pazienti/medico (caso:assistiti)	2,18 (1:664)	2,94 (1:543)	4,72 (1:311)

(malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa, linfoma intestinale ed altre neoplasie). Anche se ci sono dubbi sugli effetti benefici della dieta priva di glutine rispetto all'infertilità ed alle malattie autoimmuni, è comunque ampiamente accettato l'effetto protettivo sul metabolismo osseo e sullo sviluppo di neoplasie.

Uno dei problemi più rilevanti, e di cui ancora si discute in ambito scientifico, riguarda l'approccio ai casi silenti della celiachia che costituiscono la parte preponderante dell'iceberg sommerso. In uno studio condotto in bambini finlandesi i casi silenti o asintomatici erano da sette ad otto volte più frequenti dei casi sintomatici di celiachia⁴.

L'incertezza della utilità di uno screening di popolazione per la identificazione dei casi sierologicamente positivi deriva proprio dalla mancanza di conoscenze riguardo la storia naturale dei casi silenti e quindi dell'utilità di sottoporre soggetti asintomatici a dieta priva di glutine.

In attesa di ulteriori dati che ci indichino il corretto approccio ai casi silenti di celiachia, allo stato attuale è importante che ci sia la più ampia conoscenza in tutta la classe medica del

polimorfismo di presentazione clinica di questa malattia ai fini di una diagnosi precoce.

Il confortante dato delle attuali diagnosi di celiachia per MMG, che si sta progressivamente avvicinando al numero dei casi di prevalenza nella popolazione generale, è la prova che "l'iceberg sta emergendo".

Bibliografia

- 1 Farrell RJ, Kelly CP. *Celiac sprue*. N Engl J Med 2002;346:180-8.
- 2 Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Coletti R, Drago S, et al. *Prevalence of celiac disease in at-risk and 'not at-risk' groups on the United States: a large multicenter study*. Arch Intern Med 2003;163:286-92.
- 3 Catassi C, Fabiani E, Räscher IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. *The coeliac iceberg in Italy. A multicenter antigliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subjects*. Acta Paediatr Suppl 1996;412:29-35.
- 4 Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. *Prevalence of celiac disease among children in Finland*. N Engl J Med 2003;348:2517-24.

KEY MESSAGES

- La celiachia è una malattia immunomediata diffusa ubiquitariamente con una prevalenza media nella popolazione generale dei paesi occidentali di circa 1:100.
- L'avvento di test anticorpali molto sensibili e specifici ha permesso un incremento di diagnosi della malattia celiaca che si presenta sempre più frequentemente con manifestazioni extraintestinali ed in età adulta.
- In Medicina Generale è raddoppiato il numero di diagnosi di celiachia negli ultimi anni 5 anni con un caso diagnosticato ogni 310 assistiti e la maggior consapevolezza della classe medica nei confronti di questa malattia sta facendo progressivamente venire alla luce la parte sommersa dell'iceberg.

QUANDO SOSPETTARE LA CELIACHIA? PRESENTAZIONE CLINICA IN ETÀ PEDIATRICA

Renata Auricchio, Riccardo Troncone

Dipartimento di Pediatria e Istituto Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti (ELFID),
Università "Federico II" di Napoli

La malattia celiaca può mostrare anche in età pediatrica un ampio spettro di manifestazioni cliniche. La cosiddetta *forma classica* si manifesta di solito tra i 6 mesi di vita ed i 2 anni, dopo l'introduzione di glutine nella dieta. Il bambino presenta tipicamente una scarsa crescita, diarrea cronica, distensione addominale, astenia, ipotonia muscolare, inappetenza ed irritabilità. La "crisi celiaca", caratterizzata da diarrea acquosa esplosiva, marcata distensione addominale, disidratazione, diselettrolitemia, ipotensione e letargia, si presenta più raramente al giorno d'oggi.

Negli ultimi anni, si è assistito ad un progressivo ritardo nell'esordio delle manifestazioni cliniche della celiachia, in età scolare. Questi bambini presentano sintomi intestinali *atipici*, come dolori addominali ricorrenti, stipsi oppure sintomi extraintestinali, come bassa statura, ritardo puberale, anemia sideropenica, alopecia, stomatite aftosa, osteoporosi, difetti dello smalto dentario, miocardite autoimmune, aumento delle transaminasi. Forme lievi, ma in alcuni casi rari gravi, di anomalie epatiche sono presenti nella celiachia, come l'ipertransaminasemia isolata, che migliora con la dieta senza glutine. Altre forme di coinvolgimento epatico quali l'epatite autoimmune, la cirrosi biliare primaria e la colangite sclerosante, si inscrivono nel capitolo dell'associazione della celiachia con malattie autoimmuni. In questi

casi la dieta senza glutine ha scarso effetto nella storia naturale dell'affezione epatica. Un ampio range di disturbi neurologici e psichiatrici, quali epilessia con calcificazioni occipitali, atassia, ipotonia, ritardo mentale, disturbi dell'apprendimento, deficit di attenzione, emicrania è stato descritto in associazione con la celiachia in età pediatrica¹ (per quel che riguarda l'autismo, sebbene spesso proposta, non è mai stata dimostrata l'associazione tra celiachia e forme autistiche). La dermatite erpetiforme, una malattia vescicolare della pelle, è una variante clinica della celiachia, la cui incidenza in età pediatrica è intorno all'1% delle diagnosi di celiachia.

La celiachia è definita *silente* quando la tipica enteropatia glutine-sensibile viene riscontrata in pazienti apparentemente sani identificati come celiaci perché appartenenti soprattutto a gruppi a rischio per questa malattia, come i parenti di primo grado di pazienti celiaci e pazienti con diabete di tipo I, o isolati dalla popolazione generale dopo programmi di screening di massa (Tab. I). Effettuando, tuttavia, una valutazione clinica più approfondita, molti di questi pazienti silenti dimostrano di avere una malattia poco evidente spesso associata con un ridotto stato di benessere generale.

Una forma *potenziale* di celiachia, inoltre, può essere diagnosticata in quei pazienti che presentano una positività degli anticorpi anti-en-

Tabella I. Categorie di soggetti a rischio di celiachia.**CONDIZIONI ASSOCIATE**

- Parenti di primo grado
- Anemia sideropenia non responsiva al trattamento marziale
- Dermatite erpetiforme
- Alopecia
- Colon irritabile
- Stipsi ostinata
- Miocardite autoimmune
- Amenorrea
- Stomatite aftosa
- Ipoplasia dello smalto dentario
- Ipertransaminasemia criptica
- Bassa statura
- Ritardo puberale
- Osteoporosi sine causa, fratture spontanee
- Sindrome Sjögren
- Epilessia con calcificazioni occipitali

MALATTIE CON AUMENTATA INCIDENZA DI CELIACHIA

- Tiroidite autoimmune
- Diabete di tipo 1
- Epatopatia autoimmune
- Sindrome di Down e sindrome di Turner

domisio (EMA) o anti-transglutaminasi tissutale umana (TGA), la tipica predisposizione genetica, aplotipi HLA DQ2 e/o DQ8, ma una mucosa intestinale con architettura normale tutt'al più con un aumentato infiltrato infiammatorio a livello dell'epitelio. La gestione di questa categoria di pazienti, spesso asintomatici e appartenente anch'essi a categorie a rischio (familiari di primo grado o pazienti con patologie autoimmunitarie) è estremamente delicata. Non c'è infatti accordo sulla necessità di una dieta senza glutine, ma si tratta comunque di pazienti che nel tempo potrebbero sviluppare

una forma classica di enteropatia glutine-sensibile o complicanze legate alla celiachia. Infatti, le nostre conoscenze sulla storia naturale della celiachia sono ancora molto limitate. Sappiamo per certo che i soggetti che alla diagnosi presentano evidenti segni di enteropatia migliorano e dal punto di vista clinico e da quello istologico dopo pochi mesi di dieta senza glutine, mentre non ci sono chiare evidenze della necessità di una dieta di esclusione per quei pazienti con sola sierologia positiva che alla diagnosi non presentano segni di una chiara enteropatia.

Studi su pazienti che hanno ricevuto la diagnosi di celiachia in età pediatrica e che poi sono stati persi nel follow-up hanno dimostrato che questi soggetti riprendono ad assumere glutine nella dieta, pur presentando sintomi sfumati e una persistente atrofia della mucosa digiunale. Tuttavia, altri autori sostengono che ci possa essere una percentuale minore di questi pazienti celiaci (20%) che nonostante assumano glutine nella dieta non risviluppano il danno mucosale; in molti casi però la "latenza" della malattia potrebbe essere solo transiente.

Il meccanismo che causa la severità delle manifestazioni cliniche della malattia è tuttora sconosciuto. Vari lavori hanno dimostrato che né il grado dell'atrofia dei villi, né l'estensione dell'enteropatia valutata mediante videocapsula² correlano con la sintomatologia clinica. Questi dati devono essere supportati da test più accurati quali la morfometria, per quantificare il danno mucosale, e la raccolta ed analisi di biopsie multiple per stabilire l'eventuale presenza di differenze zonali nella severità del danno intestinale. Non c'è accordo sulla relazione tra corredo HLA e manifestazioni cliniche. Non c'è invece dubbio che la dose di HLA condiziona il rischio di sviluppare la malattia e ciò è legato ad una maggiore reattività dei linfociti T³.

Un numero sempre maggiore di studi ha dimostrato che molte condizioni associate alla celiachia, che erano state descritte originariamente negli adulti, possono invece essere osservate

anche nei bambini e negli adolescenti⁴. Alcuni pazienti con celiachia presentano riduzione della massa ossea, proporzionale al grado di malassorbimento, non sempre tuttavia correlata al maggiore rischio di fratture ossee. Nei bambini l'osteoporosi può regredire con la dieta senza glutine e consentire la normalizzazione del picco di densità ossea. Vari disordini autoimmunitari (diabete tipo 1, tiroidite autoimmune, miocarditi autoimmuni, sindrome Sjögren, lupus, epatopatie autoimmuni, alopecia areata, ecc.) presentano una prevalenza aumentata nei celiaci rispetto alla popolazione generale; dati non univoci sono presenti in letteratura sul rapporto tra autoimmunità e età alla diagnosi e quindi durata dell'esposizione al glutine⁵.

Infine, tra i difetti genetici associati alla celiachia, quello più studiato è la sindrome di Down, che presenta un'aumentata prevalenza (5%) di celiachia. Nei bambini con sindrome di Down, la celiachia non è evidenziabile facilmente sulla base dei segni clinici, che spesso, seppur presenti, sono attribuiti alla sindrome stessa. Tuttavia, i dati della letteratura hanno dimostrato che i disturbi gastrointestinali si riducono o scompaiono escludendo il glutine dalla dieta e pertanto l'identificazione ed il

trattamento di questa condizione può migliorare la qualità di vita di questi bambini. Altre condizioni associate alla celiachia nel bambino sono la sindrome di Turner, la sindrome di Williams e il deficit totale di IgA.

Bibliografia

- 1 Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. *Range of neurologic disorders in patients with celiac disease*. Pediatrics 2004;113:1672-6.
- 2 Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. *Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation and response to treatment*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:186-93.
- 3 Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, et al. *The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses*. PNAS 2003;100:12390-5.
- 4 Di Sabatino A, Corazza GR. *Coeliac disease*. Lancet 2009;373:1480-93.
- 5 Ventura A, Magazzù G, Greco L. *Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patient with celiac disease*. Gastroenterology 1999;117:297-303.

KEY MESSAGES

- In età pediatrica esiste uno spettro clinico di presentazione della malattia celiaca molto ampio, con forme ad interessamento intestinale, extra-intestinale o completamente asintomatiche.
- Esiste uno spettro istologico della malattia che può comprendere forme con danno mucosale molto modesto o assente (celiachia potenziale).
- Esistono malattie associate la cui clinica non beneficia usualmente della dieta senza glutine.
- Tutte queste condizioni vanno tenute sempre presenti per un'efficace strategia di *case finding*.

QUANDO SOSPETTARE LA CELIACHIA?

PRESENTAZIONE CLINICA NELL'ADULTO

Maria Teresa Bardella

Centro per la Prevenzione e Diagnosi della Malattia Celiaca, Dipartimento di Scienze Mediche,
Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

Perché pensare alla celiachia in un soggetto adulto?

Perché:

- è frequente (1 caso su 100);
- può esordire a qualsiasi età, anche oltre i 65 anni;
- può presentare sintomi e/o segni molto vari.

Quando quindi sospettare la celiachia in un soggetto adulto?

- In presenza di *diarrea* persistente oltre le 3 settimane, spesso notturna, *steatorrea*, *meteorismo*, dolori addominali, calo ponderale, soprattutto se si associano sintomi/segni di carenze vitaminiche e di oligoelementi quali crampi e/o dolori muscolari e ossei, tetania, edemi periferici: Spesso è identificabile un fattore scatenante (parto, viaggio all'estero, intervento chirurgico, situazione di stress). Non è infrequente che tali soggetti necessitino ricovero ospedaliero e la biopsia intestinale può venir eseguita ancor prima dei test sierologici nell'ambito dell'iter diagnostico del *malassorbimento*. Attualmente circa un terzo dei soggetti ce-

liaci adulti esordiscono in tal modo e di solito rispondono rapidamente ed efficacemente alla dieta priva di glutine: peraltro, i soggetti di oltre 50 anni con una risposta alla dieta non soddisfacente devono essere accuratamente monitorati nel sospetto di una possibile complicità (*sprue refrattaria*, *linfoma intestinale*).

- In presenza di sintomi/segni più aspecifici, che durano nel tempo e non riconoscono una causa evidente. Tra i disturbi gastroenterici da segnalare:

- *dispepsia* – ricordiamo che il 30-40% dei celiaci lamenta *dispepsia* e che nei *dispeptici celiachia* è presente nell'1,4-5,9% dei casi, mentre la *gastroscopia* è negativa in più del 40% dei casi. Sulla base di questi dati ci sembra ragionevole suggerire che di fronte ad un paziente con sintomi *dispeptici* e con età inferiore a 45 anni, senza segni di allarme, soprattutto se femmina, il medico richieda lo *screening sierologico* per celiachia prima di una eventuale *endoscopia*, mentre il prelievo di *biopsie duodenali* dovrebbe essere eseguito di routine, a completamento dell'esame, nei soggetti con età maggiore di 45 anni o che comunque sono sottoposti ad *endoscopia del tratto gastroenterico superiore* e presentano aspetto endoscopico normale;

- *sintomi tipo intestino irritabile (IBS)* – la prevalenza di celiachia varia dallo 0 al 32% nei diversi studi pubblicati. Non c'è accordo circa l'utilità dello screening sierologico nei soggetti con IBS ma poiché il rapporto costo-beneficio sembra essere accettabile per prevalenze intorno all'1%, le linee guida inglesi lo suggeriscono.

Tra i sintomi/segni non gastroenterici da segnalare:

- *Anemia da carenza di ferro* non rispondente a terapia orale – sicuramente il sintomo extraintestinale più frequente in assoluto. Nella casistica personale, composta da circa 2000 celiaci, anemia era presente alla diagnosi nel 50% dei casi, ipoferritinemia nel 70% e nel 20% dei casi l'anemia era l'unico sintomo presente. D'altro canto studi condotti nei soggetti anemici evidenziavano una prevalenza di celiachia variabile dal 6 al 14%, in soggetti senza alcun sintomo gastroenterico.

Pertanto nell'iter diagnostico dell'anemia da carenza di ferro, anche nelle donne mestruate, il dosaggio degli anticorpi specifici per la celiachia riveste un ruolo primario; ricordiamo inoltre che, essendo contemplato nell'iter diagnostico dell'anemia sideropenica l'esame endoscopico, questo dovrebbe essere completato da biopsie gastriche e duodenali quando eseguito per tale indicazione.

- *Anemia macrocitica* – da carenza di acido folico o di vitamina B12.
- *Ipertransaminasemia* – nei soggetti con ipertransaminasemia non virus o alcool correlata (in Italia circa il 10-15% delle ipertransaminasemie sono criptogeniche) è stata riscontrata celiachia in circa il 9% dei casi e pertanto lo screening sierologico per celiachia è da considerare tra gli esami di primo livello nell'iter diagnostico. In questi soggetti è preferi-

bile richiedere il dosaggio degli anticorpi antiendomizio, perché più specifici rispetto agli anticorpi antitransglutaminasi.

- *Osteoporosi* – molte possono essere le cause di osteoporosi ma in presenza di un iperparatiroidismo secondario o in caso di osteoporosi in giovane età o non rispondente ad adeguata terapia di supporto, a maggior ragione se associata a disturbi intestinali o ad anemia, potrebbe essere utile ricercare anche una sottostante celiachia. In questi casi la dieta priva di glutine è di enorme beneficio anche per il problema osseo e anche nei soggetti anziani.
- *Magrezza e/o ipostaturismo, disturbi neurologici* quali polineuropatie o atassia o epilessia con calcificazioni cerebrali, problemi ostetrico-ginecologici quali menarca tardivo o menopausa precoce o aborti ripetuti, possono tutti essere indice di celiachia e vanno tenuti presenti in tutti quei casi per i quali non si individua una causa soddisfacente e di conseguenza una terapia adeguata.

Attualmente quelli sopra citati sono i sintomi di più frequente riscontro, per i quali si pone diagnosi di celiachia in oltre il 50% dei casi. La risposta alla dieta senza glutine è mediamente soddisfacente anche se talora i disturbi non si risolvono completamente pur essendosi negativizzata la sierologia specifica e mostrando l'istologia un netto miglioramento dei villi intestinali.

Un cenno a parte meritano i *familiari di soggetti celiaci*, la *dermatite erpetiforme* e altre *patologie autoimmuni* che si sa essere associate alla celiachia con una frequenza superiore all'atteso.

I *parenti di I grado* dei soggetti celiaci devono essere considerati "a rischio" in quanto la prevalenza della malattia è attorno al 10% e arriva anche al 30% nei fratelli HLA identici.

Al momento viene consigliato lo screening nei familiari di I grado, sintomatici e non.

La *dermatite erpetiforme* è in pratica da considerare la celiachia della cute. È una patologia caratterizzata da lesioni simmetriche eritemato-papulose localizzate sulle superfici estensorie degli arti, capo, glutei, dorso, estremamente pruriginose e rispondenti alla dieta priva di glutine. La biopsia cutanea è indispensabile per la diagnosi e in oltre l'80% dei casi è presente anche alterazione dei villi intestinali.

Altre patologie associate alla celiachia sono il diabete di tipo 1, le tiroiditi autoimmuni, il deficit di IgA, la sindrome di Down e di Turner, le patologie epatiche autoimmuni, l'alopecia aerata, la psoriasi e la vitiligine, la malattia di Sjogren. Se l'associazione sia da considerare una complicanza della celiachia o piuttosto un evento legato al comune substrato geneti-

co delle patologie implicate non è ancora del tutto chiarito.

L'*American Gastroenterological Association* nel 2006 ha consigliato il dosaggio degli anticorpi specifici nei soggetti sintomatici appartenenti ai gruppi a rischio.

Bibliografia di riferimento

Di Sabatino A, Corazza GR. *Coeliac disease*. *Lancet* 2009;373:1480-93.

AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977-80.

Thomas HJ, Ahmad T, Rajaguru C, Barnardo M, Warren BF, Jewell DP. *Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease*. *Scand J Gastroenterol.* 2009;10:1-8.

KEY MESSAGES

- La celiachia è frequente anche nell'adulto e nell'anziano.
- Le manifestazioni cliniche possono essere molto varie, intestinali e non intestinali.
- In caso di sintomi/segni cronici, senza riconosciuta adeguata eziologia, pensare anche alla celiachia.
- Lo screening sierologico è indicato nei familiari di I grado e, per i gruppi "a rischio", nei soggetti sintomatici.

LA DIAGNOSI

LA SIEROLOGIA: UTILITÀ E SIGNIFICATO DEI TEST ANTICORPALI

Umberto Volta

*Dipartimento di Medicina Clinica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna,
Presidente dei Consulenti Scientifici Nazionali dell'Associazione Italiana Celiachia (AIC)*

L'impiego dei test sierologici ha segnato una svolta decisiva nella diagnostica della malattia celiaca, consentendo di identificare i gruppi di pazienti a rischio e di incrementare il numero delle diagnosi. Il ruolo degli anticorpi non è quello di sostituirsi alla biopsia intestinale, ma di identificare i soggetti con sospetta celiachia da confermare con l'indagine istologica¹.

I marker sierici di celiachia comprendono un ampio spettro di anticorpi, alcuni dei quali come gli anticorpi antireticolina R1 (R1-ARA) e gli anticorpi antigliadina (AGA) sono test ormai superati e conservano solo poche indicazioni sul piano pratico, altri come gli anticorpi antiendomio (EmA) ed antitransglutaminasi tissutale (anti-tTG) sono test altamente predittivi ed utilizzati nell'uso di routine, ed altri ancora come gli anticorpi diretti verso i peptidi deamidati di gliadina (DGP-AGA) sono test di recente introduzione con ottime prospettive per il futuro della diagnostica sierologica della celiachia (Tab. I)². Gli anticorpi appartengono alla classe IgA ed IgG, ma in generale solamente gli anticorpi di classe IgA possono essere considerati marker altamente sensibili e specifici per l'intolleranza al glutine. L'impiego dei marker di classe IgG è spesso fuorviante a causa dell'elevata percentuale di falsi positivi ed il loro uso dovrebbe essere limitato ai pazienti con deficit di IgA, condizione strettamente associata alla celiachia³.

Gli R₁-ARA di classe IgA meritano solo un piccolo cenno dal momento che, pur mostrando

una specificità del 100% per la celiachia, sono positivi in meno del 50% dei celiaci. In virtù della loro specificità assoluta, il loro riscontro casuale durante la ricerca per autoanticorpi non organo specifici consente di identificare casi inaspettati di celiachia.

Gli AGA di classe IgA, ricercati sia in immunofluorescenza indiretta (IFL) che in ELISA, mostrano una sensibilità del 73% ed una specificità dell'87% per la malattia celiaca. Falsi positivi vengono ritrovati in una elevata percentuale di pazienti con malattie gastrointestinali ed anche in controlli sani. La loro importanza per la diagnostica della celiachia è diminuita dopo l'identificazione degli EmA ed anti-tTG. Peraltro, gli AGA sono ancora il test più utile per lo screening della celiachia nella prima infanzia, ove la loro sensibilità (97%) sovrasta quella di EmA ed anti-tTG (83%).

Al momento i due test più validi per la diagnostica sierologica della celiachia sono gli EmA e gli anti-tTG. Gli EmA IgA, ricercati in IFL indiretta, consentono di identificare il 94% dei celiaci con una specificità praticamente assoluta. Positività fluttuanti sono stati descritte in parenti di primo grado di celiaci ed in pazienti con diabete mellito autoimmune. Gli EmA sono considerati il "gold standard" sierologico della celiachia nei laboratori di riferimento, mentre risultati deludenti sono frequenti nei laboratori senza esperienza per la lettura dei test in IFL. La sensibilità degli anti-tTG di classe IgA, ricer-

Tabella I. Confronto fra i marker sierologici per la diagnosi di celiachia.

	CARATTERISTICHE DIAGNOSTICHE				CARATTERISTICHE TECNICHE		
	Sensibilità	Specificità	Val. pred.+	Val. pred.-	Riproducibilità	Disponibilità	Metodica
Anti-tTG IgA	97%	91%	91%	97%	Elevata	Illimitata	ELISA (automatizzata)
EmA IgA	94%	100%	100%	94%	Medio-bassa ↑ variabilità interobserver	Limitata Carenza substrati	IFL indiretta (manuale)
AGA IgA	73%	87%	84%	77%	Elevata	Illimitata	ELISA (automatizzata)
DGP-AGA IgA	84%	90%	89%	85%	Elevata	Illimitata	ELISA (automatizzata)
DGP-AGA IgG	84%	99%	98%	87%	Elevata	Illimitata	ELISA (automatizzata)
Anti-actina IgA	30%	99%	99%	56%	Bassa ↑ variabilità interobserver	Illimitata	IFL (manuale)

Anti-tTG: anticorpi anti-transglutaminasi; EmA: anti-endorfio; AGA: anti-gliadina; DGP-AGA: anti-peptidi deamidati di gliadina.

cati in ELISA, è più elevata di quella degli EmA (97 vs. 94%), mentre la specificità è sicuramente inferiore (91 vs. 100%). I falsi positivi per gli anti-tTG, che di solito presentano bassi valori di attività anticorpale (inferiori a 2 volte il valore soglia), vengono ritrovati in pazienti con allergia alimentare, giardiasi, infezioni intestinali virali e batteriche, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa e patologia epatica cronica. In aggiunta alla metodica ELISA, è stato messo a punto un test radioimmunologico per la ricerca degli anti-tTG, ma, anche se tale metodo consente di ottenere ottimi risultati, il suo impiego deve essere scoraggiato perché disponibile solo in pochi laboratori di ricerca. Il confronto fra EmA e anti-tTG mostra chiaramente che, sebbene il primo test sia più specifico, il secondo deve essere utilizzato come esame di prima scelta per lo screening della celiachia per la più elevata sensibilità, riproducibilità e disponibilità di substrato. Nella maggior parte dei laboratori gli EmA vengono attualmente utilizzati come test di conferma per i casi positivi per gli anti-

tTG (Fig. 1). Sono anche disponibili test rapidi, eseguiti su goccia di sangue, per la ricerca degli anti-tTG. L'accuratezza diagnostica dei test rapidi è indubbiamente inferiore a quella dei marker sierologici tradizionali, per cui il risultato di questi test dovrebbe essere sempre controllato con la ricerca degli anti-tTG in ELISA.

La diagnostica sierologica della celiachia si è arricchita recentemente di un nuovo interessante marcatore, rappresentato dai DGP-AGA². La sensibilità di questo test è pari all'84% sia per gli anticorpi di classe IgA che IgG, ma il dato più interessante è indubbiamente l'elevata specificità in particolare per la classe IgG (99%). Il confronto fra questo nuovo anticorpo ed i test tradizionali ha mostrato che i DGP-AGA hanno un'accuratezza diagnostica marcatamente più elevata di quella dei tradizionali AGA; inoltre, sebbene i DGP-AGA mostrino una sensibilità inferiore rispetto agli EmA e agli anti-tTG, la loro specificità per la classe IgG, è così elevata da raggiungere quella degli EmA IgA e da superare quella degli anti-tTG IgA. Può essere prospettata pertanto una futura

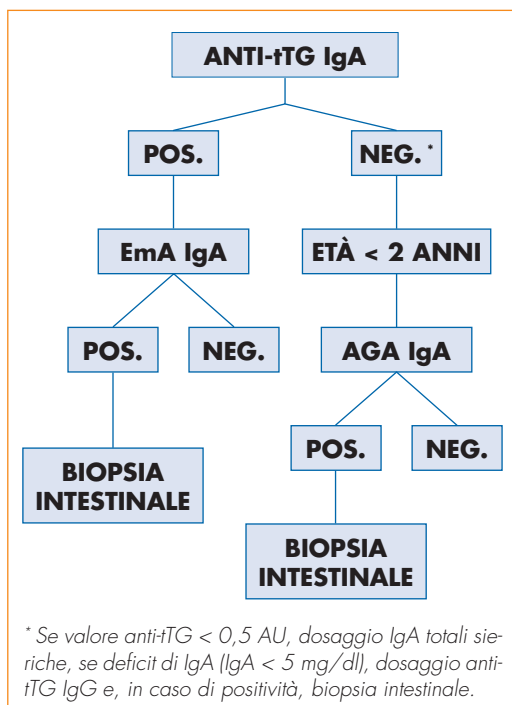


Figura 1. Protocollo attualmente impiegato nella routine diagnostica della celiachia.

strategia anticorpale basata sulla determinazione combinata di anti-tTG IgA e DGP-AGA IgG. In questo modo i DGP-AGA IgG consentirebbero non solo di confermare la specificità degli anti-tTG (9% di falsi positivi), ma anche di identificare la presenza di celiachia nei pazienti con deficit di IgA. Inoltre, i DGP-AGA di classe IgG si sono rivelati un eccellente marcatore anticorpale per identificare i celiaci al di sotto dei due anni di età. La strategia anticorpale basata sulla ricerca combinata di anti-tTG IgA e DGP-AGA di classe IgG consentirebbe di ridurre il numero dei test necessari per lo screening sierologico di celiachia, eliminando in un sol colpo la necessità per EmA IgA, anti-tTG IgG ed AGA IgA (Fig. 2). Un altro test con indicazioni peraltro limitate nella diagnostica sierologia della celiachia è rappresentato dagli anticorpi antiactina di classe IgA, ricercati in IFL⁴. Gli anticorpi antiactina, sono risultati positivi nel 50% circa dei celiaci con severo danno della mucosa intestinale e solo

nel 10% dei pazienti con celiachia con lesioni intestinali minime (sensibilità media 30%), ma sono dotati di elevata specificità per la celiachia. La ricerca degli anticorpi antiactina può essere effettuata anche con la metodica ELISA, con la quale si incrementa la sensibilità del test a scapito della specificità (40% di falsi positivi). Sebbene gli anticorpi antiactina di classe IgA non possano sostituirsi agli EmA e agli anti-tTG come test di screening per la celiachia a causa della loro assai bassa sensibilità, il loro riscontro in soggetti che non possono essere sottoposti alla biopsia intestinale per una severa controindicazione (cardiopatía ischemica severa, gravi coagulopatie, insufficienza respiratoria, ecc.) può essere considerato un ulteriore elemento a supporto della esistenza di un severo danno dei villi intestinali compatibile con una condizione di malattia celiaca.

Per quanto riguarda i marker di classe IgG, esclusi i DGP-AGA che, come già detto si sono rivelati un test estremamente specifico per la celiachia, questi anticorpi sono di limitata utilità a causa dell'elevato numero di falsi positivi non solo in pazienti con altre patologie intestinali ed autoimmuni, ma anche in controlli sani (la loro specificità oscilla fra il 60 e l'80%). In generale, comunque, tutti i marker di classe IgG (AGA, EmA, anti-tTG, DGP-AGA) sono utili per identificare la celiachia associata a deficit totale di IgA, verificato mediante dosaggio delle IgA totali sieriche (< 5 mg/dl) o sospettabile quando gli anti-tTG IgA hanno un valore < 0,5 AU.

In conclusione, quali anticorpi devono essere utilizzati nello screening della celiachia? Fermo restando che è importante anche in termini di rapporto costo-beneficio evitare l'esecuzione di test ripetitivi, gli anti-tTG IgA rappresentano il test di prima scelta non solo per la loro più elevata sensibilità, ma anche soprattutto per la loro più elevata riproducibilità in tutti i laboratori. Gli EmA IgA dovrebbero essere impiegati come test di conferma nei casi positivi per anti-tTG, data la loro elevata specificità. Gli AGA IgA dovrebbero essere ricercati solo nei bambini sotto i 2 anni di età, perché la loro ricerca è inutile e talvolta fuorviante nei bambini più grandi e negli

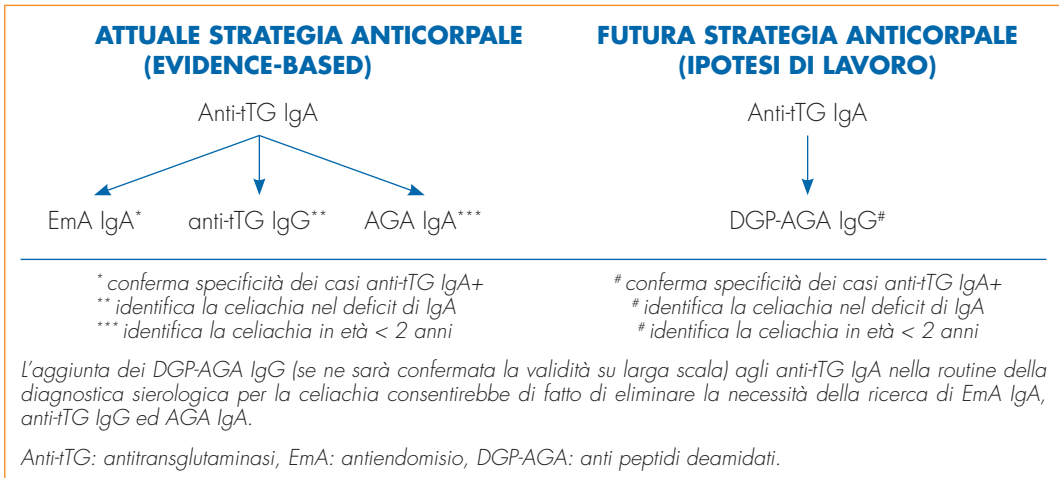


Figura 2. Confronto fra la strategia anticorpale attuale e quella ipotizzabile in un prossimo futuro per la diagnostica sierologica della celiachia.

adulti. L'indicazione alla determinazione degli anti-tTG IgG deve essere rivolta esclusivamente ai pazienti con deficit di IgA. È importante sottolineare che i DGP-AGA di classe IgG sembrano essere un mezzo promettente per lo screening anticorpale della celiachia, ma la validità di questo test deve ancora essere confermata su grandi serie di pazienti.

Un ultimo importante messaggio da applicare nella pratica ambulatoriale è che, se esiste un motivato sospetto clinico di celiachia, fondato ad esempio sulla presenza di una evidente sindrome da malassorbimento, bisogna procedere con la biopsia intestinale anche in presenza di negatività dei marcatori anticorpali di celiachia, dal momento che una percentuale, anche se minima, di pazienti con celiachia presenta una sierologia del tutto negativa.

Bibliografia

- Volta U. *Autoanticorpi nella celiachia: marcatori di malattia e di patologia autoimmune associata.* Ligand Assay 2003;8:89-97.
- Volta U, Granito A, Fiorini E, Parisi C, Piscaglia M, Pappas G, et al. *Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up.* Dig Dis Sci 2008;53:1582-8.
- Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, et al. *Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency.* Gut 2003;52:1567-71.
- Granito A, Muratori P, Cassani F, Pappas G, Muratori L, Agostinelli D, et al. *Anti-actin IgA antibodies in severe coeliac disease.* Clin Exp Immunol 2004;137:386-92.

KEY MESSAGES

- Screening anticorpale per celiachia per identificare i pazienti da sottoporre a biopsia duodenale.
- Anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgA come test di prima scelta per la loro più elevata sensibilità rispetto a tutti gli altri marcatori anticorpali ed anticorpi anti-ndomisio di classe IgA per confermare la specificità della positività per anticorpi anti-transglutaminasi.
- Anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgG utili per identificare la malattia celiaca nei soggetti con deficit di IgA.
- Solo il 3% dei pazienti con celiachia ha una sierologia completamente negativa.

LA DIAGNOSI GENETICA DELLA CELIACHIA

Luigi Greco, Maria Cristina Mazzilli*

Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti (ELFID),
Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II" di Napoli

Il contributo della genetica

La celiachia è una malattia multifattoriale con forte componente genetica. Ciò è dimostrato dal fatto che la concordanza tra gemelli monozigoti è superiore all'85%. Viceversa la concordanza tra gemelli dizigoti (20%) non è significativamente diversa da quella osservata in fratelli non gemelli; ciò suggerisce una moderata partecipazione di fattori ambientali (fatta eccezione per il glutine) nella genesi della malattia¹.

La suscettibilità alla celiachia è determinata in gran parte da molecole di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità, in particolare dagli antigeni HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Le molecole HLA-DQ sono glicoproteine della membrana cellulare codificate dai geni *HLA-DQA1* (catena α) e *HLA-DQB1* (catena β), localizzati nella regione cromosomica 6p21.3. La peculiarità degli eterodimeri DQ2 (*DQA1*05-DQB1*02*) e DQ8 (*DQA1*03-DQB1*0302*) che ne spiega l'associazione con la celiachia è che si legano a peptidi della gliadina, deamidati dalla transglutaminasi tissutale, formando così un complesso HLA-antigene che può essere riconosciuto dai recettori dei linfociti T CD4+ nella mucosa intestinale. Ciò determina attivazione dei linfociti con successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie responsabili delle lesioni istologiche². L'eterodimero DQ2, presente in Italia nel 80-90%

dei celiaci, viene per lo più ereditato in *cis* in blocco alplotipico con *DRB1*03* mentre in un terzo circa di casi i due geni che codificano per le catene DQ2 α e β si trovano in *trans* su due alplotipi diversi, di solito *DQA1*05* con *DRB1*11* e *DQB1*02* con *DRB1*07*³. Un importante effetto dose gene è stato suggerito da studi effettuati nel Nord Europa; questi hanno mostrato che individui con doppia dose di DQ2 hanno rischio più elevato di sviluppare la malattia, poiché viene raddoppiata la capacità dell'HLA di riconoscere peptidi specifici della gliadina e di stimolare cellule T gliadino-specifiche⁴. Studi condotti nella popolazione italiana hanno pure consentito di definire le combinazioni HLA che nei pazienti celiaci sono associate ad un rischio maggiore di presentare la malattia. In particolare sono risultati essere a maggiore rischio i soggetti con due dosi DQ2 e, in misura progressivamente minore, quelli che hanno 1 copia dell'eterodimero o soltanto l'allele *DQB1*02* in assenza di *DQA1*05*^{5,6}. Quasi tutti i pazienti (5-10%) non portatori del DQ2 presentano l'eterodimero DQ8. Esiste, infine, un 5-8% di celiaci che non esprime né il DQ2 né il DQ8, ma la maggior parte di questi presenta una metà dell'eterodimero DQ2, più spesso il *DQB1*02* in linkage disequilibrium con *DRB1*07*.

La tipizzazione HLA ha un valore predittivo negativo pressoché assoluto ma un basso valore

predittivo positivo: pertanto se sia il DQ2 che il DQ8 sono assenti non vi è quasi nessuna possibilità di sviluppare la malattia; viceversa, se sono presenti, la malattia è possibile, ma va ricordato che il 30-35% della popolazione generale e il 60-70% dei familiari di primo grado hanno questi antigeni senza avere la malattia. Infatti l'HLA spiega soltanto il 30-40% del rischio genetico.

Un aspetto importante è cercare di chiarire quali sono quelle condizioni in cui la tipizzazione HLA può essere uno strumento utile nella diagnosi di celiachia. Sicuramente nei casi in cui abbiamo pattern sierologici e/o istologici ambigui; quando non è disponibile una biopsia digiunale, e soprattutto nell'ambito di una strategia di screening per individui asintomatici ma che appartengono a "gruppi a rischio" quali soggetti con sindrome di Turner, sindrome di Down, sindrome di Williams e familiari di primo grado di celiaci. In questi casi l'assenza del DQ2 e DQ8 rende la celiachia altamente improbabile, per cui l'analisi HLA contribuisce a definire una popolazione che non ha più bisogno di eseguire test sierologici nel tempo.

Identificazione dei soggetti a rischio

Un aspetto altamente innovativo è rappresentato dalla possibilità di poter elaborare, attraverso la tipizzazione HLA-DQ, una stratificazione del rischio genetico in modo da individuare, soprattutto nelle categorie già a rischio, quei soggetti che hanno il più alto rischio di ammalarsi. In uno studio recente⁵ è stato dimostrato che il rischio genetico associato all'HLA-DQ2 non è lo stesso per tutti i pazienti, proponendo di stratificare i celiaci in 5 classi di rischio, in base al tipo di DQ, otteniamo così le seguenti classi di rischio di avere la celiachia nella popolazione generale: gruppo 1 (G1) con due copie del DQ2 (rischio = 21%); G2 con una copia del DQ2 costruita in *trans* tra i due alleli (rischio = 17%);

G3 con una sola copia del DQ2 (rischio = 6%); G4 con DQ8 (rischio = 5%); G5 con altri tipi di DQ (rischio = 0,06%). Alla luce di questi risultati, abbiamo recentemente condotto uno studio sui familiari di primo grado di celiaci con l'obiettivo di ottimizzare le informazioni date dalla tipizzazione HLA creando una stratificazione per classi di rischio: il familiare di primo grado DQ2 positivo ha un rischio di circa il 20% di sviluppare la malattia. *Tale rischio supera il 20% nei casi con 2 copie del DQ2; si dimezza nei casi con una sola copia del DQ2; non avere il DQ2 ma il DQ8 porta il rischio dal 10 al 4%⁷.*

È possibile in questo modo identificare i familiari di primo grado di celiaci ad alto rischio sin dalla nascita e pensare ad eventuali strategie preventive.

Quali possibili strategie?

Una volta identificati gli individui con il più alto rischio di malattia, l'obiettivo è quello di adottare misure atte a prevenire, per quanto possibile, i danni della celiachia non diagnosticata.

Ma cosa è l'HLA?

La complessità e il polimorfismo della regione genetica dell'HLA ha reso così inintelligibile la nomenclatura dell'HLA che la maggioranza dei pazienti, e dei medici, semplicemente rifiuta di leggere i risultati delle indagini.

Invece si tratta di un sistema abbastanza semplice. Permettete un *divertissement*?

La cellula ha bisogno, in mezzo ai milioni di molecole che vanno a bussare sulla sua superficie, di distinguere bene gli amici dai nemici: ha imparato infatti ad identificare i nemici, catturarli tra due sentinelle e presentarli ai terribili linfociti capaci di attivare una battaglia contro di loro. Le cellule esposte agli antigeni (esterni, ma anche interni) hanno migliaia di queste coppie di sentinelle sulla loro superficie.

Ogni coppia è formata da due molecole: per *par condicio* una la chiamiamo “Caporale Peppino” (DQB1*02) e l’altra la denominiamo “Soldatessa Carmela” (DQA1*05), questa coppia si chiama DQ2. Peppino e Carmela stanno stretti stretti a guardare cosa accade intorno alla cellula, con le braccia in alto: appena riconoscono un antigene estraneo o potenzialmente pericoloso, lo catturano con le braccia e lo stringono formando un cerchio, incastrandolo bene in modo che non si muova. Con la preda catturata chiamano i gendarmi, i *T-Cell Receptors*, presenti sul terribile linfocita (la prigioniera) e gli consegnano l’antigene ostile, in modo che il linfocita possa provvedere alla distruzione del nemico ed alla attivazione delle misure militari (immunità indotta ed infiammazione) per combattere l’assalto del nemico. Siccome abbiamo due coppie di ciascun gene, ogni cellula può avere diverse combinazioni di Peppino-Carmela: ci possono esse-

re due coppie uguali (doppio DQ2) oppure una sola coppia Peppino-Carmela sullo stesso cromosoma (DQ2 in *cis*), o ancora Peppino sta su di un cromosoma e Carmela sta sul cromosoma opposto: fanno il salto e formano la coppia DQ2 in *trans*.

Ora il mondo non è tutto “Napoli”: c’è un’altra coppia di sentinelle HLA capace di identificare i peptidi della gliadina. Si tratta di Vito (DQB1*0302) e Lucia (DQA1*0301), che fanno la coppia DQ8, hanno meno abilità dei primi due, ma possono fare lo stesso lavoro.

Tutte le altre coppie di HLA (varie decine) non sono capaci di identificare efficacemente i peptidi delle gliadine, per questo senza almeno una di queste coppie di sentinelle non è possibile sviluppare la reazione avversa che porta alla celiachia.

Il rischio genetico dell’HLA è legato alla presenza di queste coppie di sentinelle.

Proviamo a vedere:

PRIMA MOLECOLA	SECONDA MOLECOLA	COPPIA	RISCHIO NELLA POPOLAZIONE	RISCHIO NEI FAMILIARI
Peppino e Carmela	Peppino e Carmela	DQ2-DQ2	20%	28%
Peppino e Carmela	Altre coppie	DQ2 in <i>cis</i>	6%	8%
Peppino e Giuseppina	Tonino e Carmela	DQ2 in <i>trans</i>	17%	24%
Vito e Lucia	Altre coppie	DQ8	5%	7%
Altre coppie	Altre coppie		~0,6%	< 0,01%

Altri geni non-HLA nella celiachia

Da 15 anni stiamo ricercando geni associati alla celiachia, oltre a quelli HLA. Questi infatti non spiegano più del 40% della ereditarietà della malattia e non sono alterati nel celiaco,

ma sono semplicemente le molecole più adatte a riconoscere i peptidi delle gliadine.

Abbiamo utilizzato tutte le procedure “update” con risultati per lo più frustranti. Infatti è ormai chiaro che i celiaci non hanno geni che producono proteine difettose o mancanti, come nelle malattie ereditarie mendeliane, bensì hanno un profilo genomico, com-

posto da geni "normali" ma con procedure di regolazione e funzione che portano a reazione avversa verso un comune antigene alimentare⁸.

In pratica decine, centinaia di geni che sono coinvolti nel riconoscimento degli antigeni e nella risposta immunitaria, hanno alcuni polimorfismi di un singolo nucleotide che non cambiano la struttura del prodotto proteico, ma ne indirizzano funzione e regolazione verso una risposta eccessiva o anomala ad un comune antigene. Dunque non c'è il gene "della celiachia" bensì molteplici polimorfismi che compongono il popolo dei celiaci, in modo simile, con la dovuta scala di proporzioni, a quelli che distinguono un giapponese da un indiano.

Dunque non si tratta più di fare "la caccia al gene" bensì di identificare quelle reti di lavoro (*pathways*) che identificano attività specifiche di cellule e molecole.

Attualmente, specie per i grandi progressi fatti dopo la pubblicazione dell'intera sequenza del Genoma Umano e dei suoi polimorfismi, sono stati identificati, mediante studi di associazione, 20 geni associati al fenotipo "celiachia"⁹.

Tali geni possiamo raggrupparli in 5 grandi classi:

1. geni della differenziazione delle cellule T: IL2, IL21, IL18RAP, IL12A;
2. geni del "signaling" dell'attivazione immunitaria: SH2B3, TAGAP, CTLA4, PTPN2, ICOS;
3. geni dell'immunità e del TNF "signaling": TNFAIP3, TNFSF14;
4. geni delle citochine: CCR1, CCR3;
5. geni dei compartimenti cellulari: LPP, RGS1, SCHIP1, REL, KIAA1109, CUTL1, VIL2.

Essi spiegano soltanto il 3-4% dell'ereditabilità della malattia celiaca, e considerato che i geni HLA contribuiscono per 40% circa, nuovi geni e conseguentemente nuove regioni genomiche dovranno essere ancora esplorate.

Parte dei geni finora identificati sono coinvolti in altre patologie autoimmuni: IL2, IL21

e SH2B3 comuni a celiachia e diabete di tipo I, IL18RAP e PTPN2 con la celiaca e la malattia di Crohn, confermando l'ipotesi di pathways comuni. L'obiettivo è quello di identificare tutti i geni responsabili della malattia e i polimorfismi più frequenti nei soggetti celiaci rispetto ai non celiaci. Gli alleli così identificati verranno impiegati nella genesi di un modello di rischio genetico per la celiachia, che include geni non-HLA, in grado di aumentare le possibilità di identificazione di soggetti ad alto rischio genetico di malattia.

Studi successivi mireranno alla definizione del loro ruolo causale e del contributo al fenotipo "celiachia" di questi nuovi geni, cercando anche di identificare reti comuni ove siano coinvolti la maggior parte di essi.

Bibliografia

- 1 Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. *The first large population-based twin study of coeliac disease*. Gut 2002;50:624-8.
- 2 van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. *Genetics in coeliac disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19:323-39.
- 3 Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. *HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease*. Hum Immunol 2003;64:469-77.
- 4 Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, et al. *The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell response*. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:12390-5.
- 5 Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, et al. *HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease*. Tissue Antigens 2004;63:562-7.
- 6 Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al. *HLA-DQ and*

- risk gradient for celiac disease.* Hum Immunol 2009;70:55-9.
- 7 Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. *HLA related genetic risk for coeliac disease.* Gut 2007;56:1054-9.
- 8 Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S, et al. *Genome search in celiac disease.* Am J Hum Genet 1998;62:669-75.
- 9 Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GAR, Franke L, Bruinenberg M, et al. *Novel celiac disease genetic determinants related to the immune response.* Nat Genet 2008;40:395-402.

KEY MESSAGES

- La celiachia è una malattia multifattoriale con forte componente genetica, più di tante altre malattie autoimmuni. Il rischio di un familiare di primo grado di un paziente è del 10% (circa 10 volte maggiore di quello della popolazione generale).
- Nella celiachia è obbligatoria la presenza di specifici aplotipi dell'HLA di classe II (il DQ2 ed il DQ8), senza i quali non esiste malattia. Ma questi aplotipi spiegano circa il 40% della ereditarietà della celiachia. Essi sono anche presenti nel 40% della popolazione generale.
- Un individuo che ha il DQ2 o il DQ8 ha circa il 2% di rischio di celiachia, ma se ha già un familiare affetto tale rischio sale a circa il 20%.
- Avere il DQ2 su entrambe gli alleli innalza il rischio di malattia fino al 28% in un familiare di celiaco.
- Oltre all'HLA vi sono varie decine di geni coinvolti nel complesso profilo della intolleranza al glutine.

HLA sconosciuto, nessun caso familiare:	1% di rischio
HLA DQ2 e DQ8 assenti:	≈0% di rischio
HLA DQ2 o DQ8 presenti:	2,2% di rischio
Parenti di primo grado, HLA sconosciuto:	10% di rischio
Parenti di primo grado, HLA DQ2 e DQ8 assenti:	≈0% di rischio
Parenti di primo grado, HLA DQ2 o DQ8 presenti:	20% di rischio

LA DIAGNOSI

LA BIOPSIA DUODENALE: È ANCORA IL "GOLD STANDARD" PER LA DIAGNOSI DI CELIACHIA?

Vincenzo Villanacci, Stefania Manenti, Emma Drera

2° Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica, Spedali Civili, Brescia

La valutazione morfologica della biopsia duodenale ha rappresentato e rappresenta, ancora oggi, un presidio fondamentale nella diagnostica della malattia celiaca (MC) tuttavia, in questi ultimi anni, alla luce di una serie di nuove acquisizioni soprattutto nel campo della patogenesi e della diagnostica sierologica della malattia si è cercato di introdurre sempre di più il concetto di "multidisciplinarietà" vale a dire l'esistenza di un team, basato su una stretta collaborazione tra gastroenterologo pediatrico o dell'adulto, endoscopista, patologo e laboratorista in cui l'elemento catalizzatore deve essere rappresentato dal clinico l'unico che alla fine dell'iter diagnostico ha il dovere di emettere la diagnosi di MC. Con questa premessa si potrebbe pensare ad una riduzione dell'importanza della biopsia ritenuta ancora fino a poco tempo fa il "gold standard" nella diagnosi della MC¹. In realtà non crediamo sia così, in quanto il ruolo del patologo "il medico che il paziente non vede mai" è quello di fornire una valutazione precisa, della situazione della mucosa intestinale, valutazione che non deve dare adito a dubbi ma essere sicura e riproducibile ovunque. Di seguito procederemo ad esaminare alcuni aspetti della diagnosi istopatologica della MC in modo che il lettore abbia chiaro in mente come si proce-

de, cosa bisogna dare al patologo e anche cosa ricevere in termini diagnostici.

Da questo punto di vista per permettere al patologo di "partire" con il piede giusto è necessario che:

- a. siano fornite adeguate notizie cliniche e laboratoristiche (vedi scheda informativa per gentile concessione prof. U. Volta);
- b. sia effettuato un adeguato numero di biopsie duodenali almeno **4: 2** nel duodeno distale e **2** nel duodeno prossimale;
- c. i prelievi biotipici siano correttamente orientati.

L'**orientamento** è definito come il posizionamento delle biopsie in modo da evidenziare i diversi strati della parete intestinale. Per ottenere delle biopsie orientate, si possono utilizzare dei filtri di acetato di cellulosa sui quali l'endoscopista colloca i prelievi biotipici lungo una linea retta. La Figura 1 mostra un esempio di come debbano essere correttamente posizionate le biopsie. Nel laboratorio di anatomia patologica, i tecnici includono il filtro e le biopsie inviate dall'endoscopista, con una semplice rotazione di 90°. Le sezioni tagliate verranno colorate con ematossilina-eosina e se necessario vengono effettuate ulteriori sezioni per la valutazione immunoistochimica dei linfociti T. Il risultato finale è mostrato nella Figura 2.

SCHEMA INFORMATIVA PER IL PATOLOGO

Nome _____ Cognome _____ Data di nascita _____

Dieta: libera aglutinata

Sospetto Clinico: elevato moderato basso

Specificare i sintomi o le patologie associate che hanno motivato l'esecuzione dell'esame

Sierologia: Ema IgA _____ Anti-tTG IgA _____ AGA IgA anti-tTG IgG _____
(riportare i titoli anticorpali ed i valori di normalità)

Specificare se vi è deficit selettivo di IgA

Genetica (se disponibile):	DQA1*05	pres. <input type="checkbox"/>	ass. <input type="checkbox"/>
	DQB1*02	pres. <input type="checkbox"/>	ass. <input type="checkbox"/>
	DQB1*0302	pres. <input type="checkbox"/>	ass. <input type="checkbox"/>

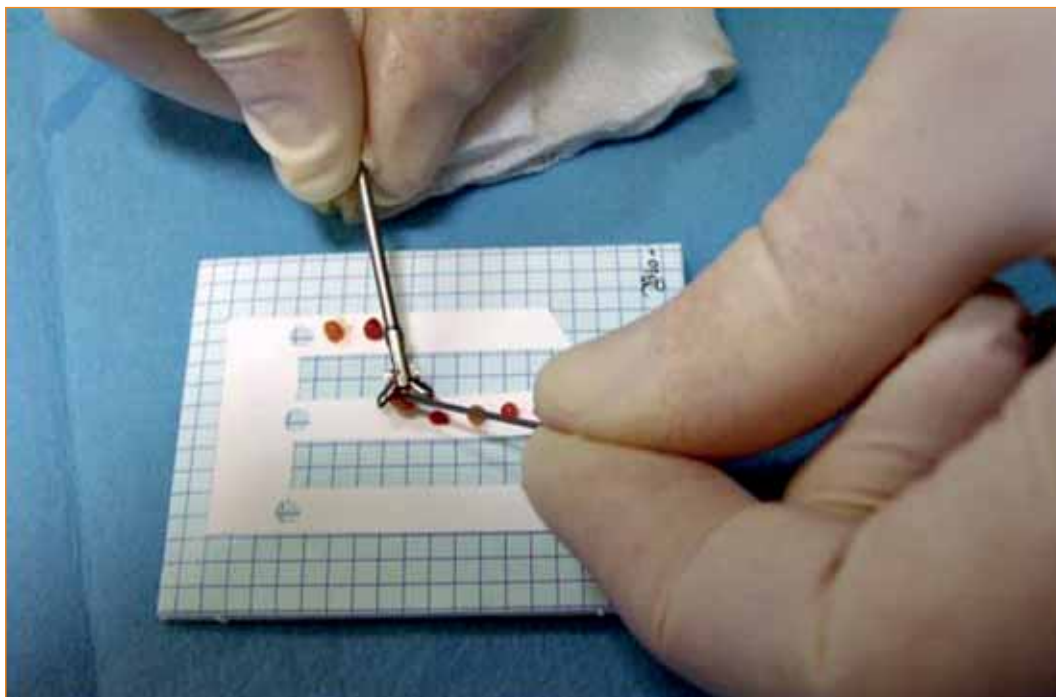


Figura 1. Posizionamento delle biopsie su filtri di acetato di cellulosa.

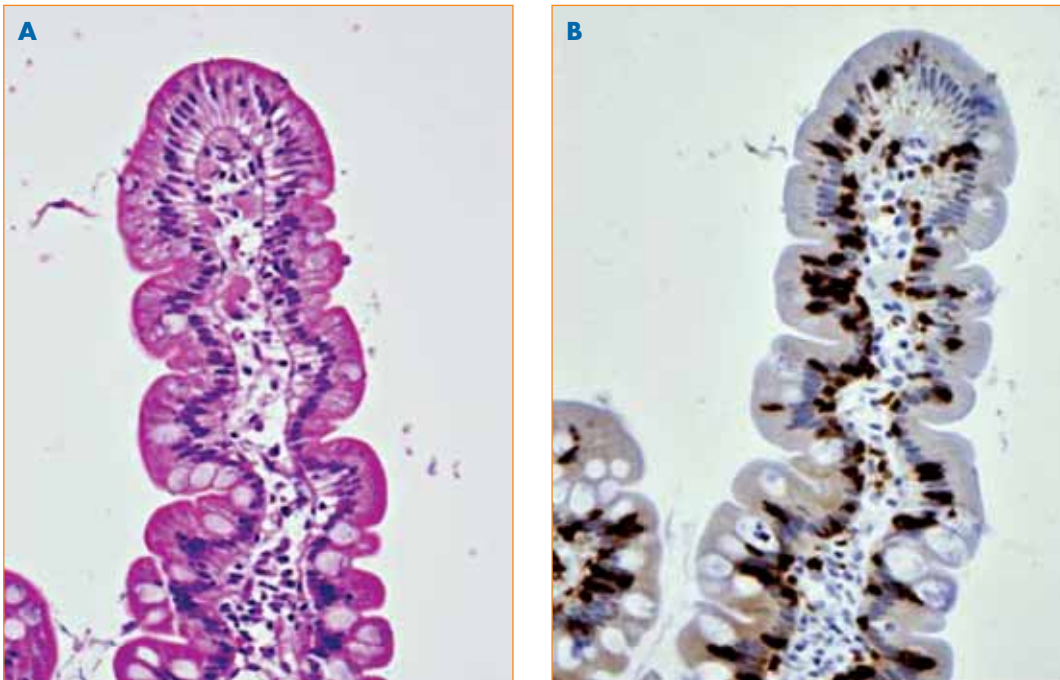


Figura 2. Biopsia orientata H&E x 40 (A) Colorazione immunoistochimica per CD3 (B).

Una volta superato il problema metodologico di approccio alla biopsia duodenale passiamo all'aspetto più propriamente morfologico.

Valutazione della mucosa intestinale

La valutazione istologica della mucosa intestinale permette di:

- a.** diagnosticare o escludere la malattia celiaca;
- b.** graduare la severità del danno;
- c.** identificare le possibili complicanze della malattia.

Per una precisa valutazione istologica della mucosa duodenale all'anatomo-patologo è richiesta la descrizione di ognuno degli elementi morfologici qui sotto elencati che devono essere riportati nel referto istologico:

- **villi:** aspetto e rapporto tra l'altezza dei villi e quella delle cripte (normale 3/1 o più);

- **numero dei linfociti intraepiteliali:** conta che dovrebbe essere sempre associata alla valutazione immunoistochimica con il CD3 (si considera normale, il rapporto di 25 linfociti per 100 cellule epiteliali)²;
- **cripte ghiandolari:** valutare un'eventuale aspetto iperplastico-rigenerativo, evidenziato dall'incremento dell'indice mitotico e dalla riduzione dell'attività mucipara;
- **lamina propria:** valutare tipologia ed entità dell'infiltrato infiammatorio.

Per la diagnosi routinaria della Malattia Celiaca, vengono utilizzate due principali classificazioni: la classificazione di Marsh e la classificazione di Marsh modificata da Oberhuber.

Classificazione di Marsh

La classificazione di Marsh³ identifica tre distinte entità:

- 1. tipo 1 o infiltrativa,** villi normali ma incre-

mento patologico del numero dei linfociti intraepiteliali (> 25/100 cellule epiteliali);

2. **tipo 2 o iperplastica**, in cui all'incremento del numero dei linfociti intraepiteliali si associa anche un'iperplasia delle cripte ghiandolari;
3. **tipo 3 o distruttiva** in cui all'incremento del numero dei linfociti intraepiteliali ed alla iperplasia delle cripte ghiandolari, si associa un'atrofia dei villi di grado variabile.

Classificazione di Marsh modificata da Oberhuber

Oberhuber et al.⁴ hanno proposto una modifica alla classificazione di Marsh proponendo che la lesione di tipo 3 o distruttiva venga ulteriormente suddivisa in tre sottogruppi, in base all'entità dell'atrofia:

1. IIIA con atrofia di grado lieve;
2. IIIB con atrofia di grado moderato;
3. IIIC con atrofia di grado severo.

Classificazione Corazza-Villanacci

Recentemente è stata proposta una nuova versione della classificazione istologica, con lo scopo di semplificare ed uniformare il lavoro degli anatomo-patologi e di facilitare il rapporto tra patologi e clinici; in questa nuova proposta nota come: **classificazione Corazza-Villanacci**^{5,6} le lesioni che caratterizzano la malattia celiaca sono state divise in due categorie: **non-atrofiche (grado A)** e **atrofiche (grado B)** e quest'ultima è stata ulteriormente suddivisa in **grado B1**, nella quale il rapporto villo/cripta è minore di 3/1, con villi ancora individuabili, e **grado B2** in cui i villi non sono più individuabili. La Tabella I mostra i due sistemi classificativi comparati. La Figura 3 uno schema istologico riassuntivo (Tab. I).

Il problema più importante oggi nella diagnosi della celiachia sono le lesioni iniziali vale a dire villi normali ma con incremento patologico dei linfociti T intraepiteliali; tale problematica è opportunamente segnalata nell'ottima review di Brown et al.⁷ in cui la Tabella II riassuntiva, di seguito riportata, evidenzia che al di là della malattia celiaca esistono tutta una serie di condizioni patologiche che morfologicamente hanno lo stesso aspetto della malattia celiaca nelle sue fasi iniziali, vale a dire villi architetturealmente normali ma con incremento patologico degli IELs (> 25/100 cellule epiteliali). Tali condizioni vanno dall'ipersensibilità ad altri fattori alimentari ad infezioni all'impiego di farmaci ad immunodeficienze e, non ultime, malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) o coliti, quali linfocitica e collagenosica. La domanda che ci si pone quindi è: *come si può discriminare tra diverse condizioni patologiche in cui*

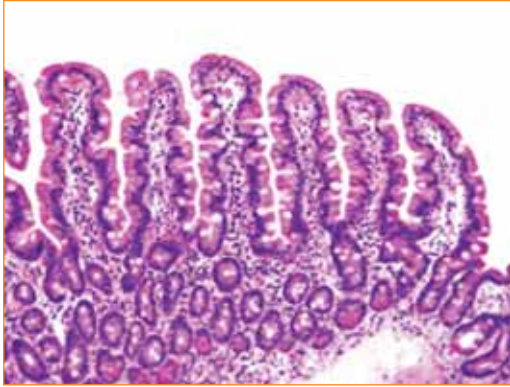
La Tabella I mostra i due sistemi classificativi comparati. La Figura 3 uno schema istologico riassuntivo (Tab. I).

Tabella I. Comparazione dei due sistemi classificativi.

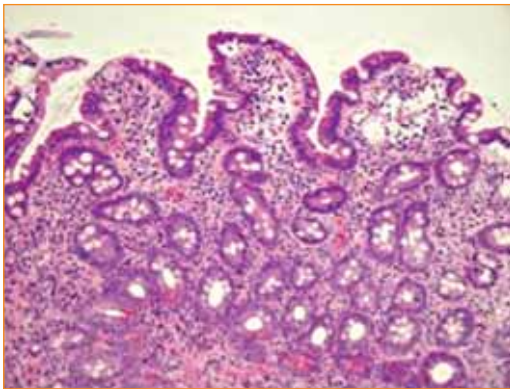
CLASSIFICAZIONE DI MARSH-OBERHUBER		CLASSIFICAZIONE DI CORAZZA-VILLANACCI
Tipo 1	→	Grado A
Tipo 2		
Tipo 3a	→	Grado B1
Tipo 3b		
Tipo 3c	→	Grado B2

il dato morfologico è sostanzialmente sovrapponibile? Fondamentale, a questo punto, è

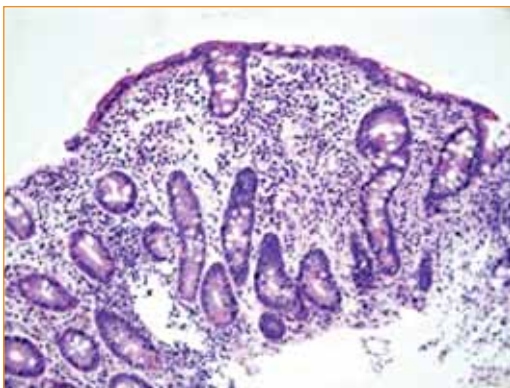
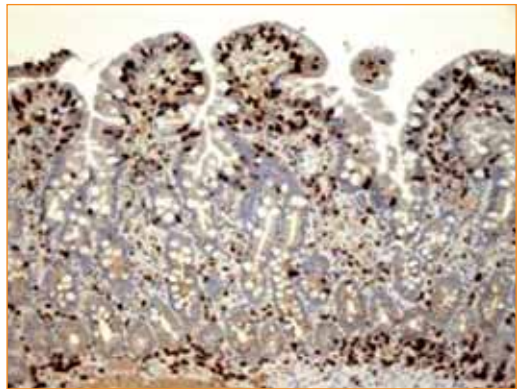
una corretta valutazione clinica alla luce dei dati istologici e di laboratorio. Non dimentiti-



Grado A



Grado B1



Grado B2

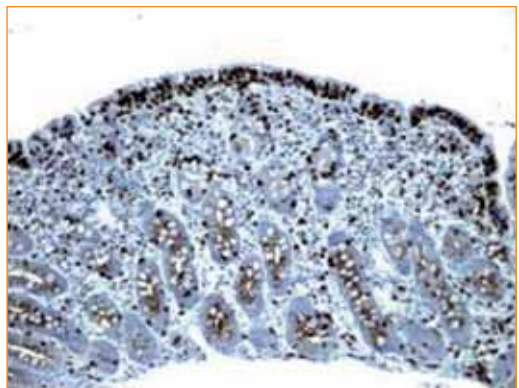


Figura 3. Schema istologico riassuntivo.

Tabella II. *Causes of proximal small intestinal intraepithelial lymphocytosis with normal villus architecture*.*

- *Gluten sensitivity***
- *Nongluten food hypersensitivity (eg, cereals, cow's milk, soy products, fish, rice and chicken)*
- *Infections (eg, viral enteritis, Giardia, Cryptosporidia, Helicobacter pylori)***
- *Bacterial overgrowth*
- *Drugs (eg, NSAIDs)***
- *Immune dysregulation (eg, Hashimoto thyroiditis, rheumatoid arthritis, SLE, autoimmune enteropathy)***
- *Immune deficiency (eg, IgA deficiency, CVID)*
- *Inflammatory bowel disease*
- *Lymphocytic and collagenous colitis*

* NSAIDs indicates nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SLE, systemic lupus erythematosus; IgA, immunoglobulin A; and CVID, common variable immunodeficiency. ** Most common associations.

chiamo che una diagnosi di celiachia è un "marker" che rimane per tutta la vita con ovvie ricadute terapeutiche e comportamentali.

Complicanze obiettivamente istologicamente

Sprue collagena-celiachia refrattaria

La sprue collagena è diagnosticata istologicamente e si caratterizza per la presenza di una spessa banda di collagene sottoepiteliale, meglio evidenziata con la colorazione tricromica. Si manifesta clinicamente con una non-responsività alla dieta aglutinata in un paziente inizialmente responder. La prognosi è frequentemente severa e può portare all'insorgenza di una digiunoileite ulcerativa o di un linfoma. Sullo stesso piano sono le forme di celiachia

refrattaria in cui il patologo può segnalarne la possibilità quando osserva che rispetto alla condizione normale in cui il linfociti T risultano CD3 e CD8 positivi in questa condizione risulta negativa l'espressione del CD8 nei linfociti intraepiteliali.

Digiuno ileite ulcerativa

È una complicanza rara e seria della malattia celiaca che si caratterizza per la presenza di ulcere multiple del piccolo intestino, che portano a peggioramento dei sintomi di malassorbimento, dolore addominale, ostruzione, emorragia e perforazione con possibile peritonite.

Linfoma

Il linfoma enteropatico si caratterizza per la presenza di una neoplasia costituita da grandi cellule linfoidi, che formano infiltrati nella sottomucosa e nella muscolare propria, e che esprimono il seguente fenotipo: CD3+ CD4- CD8-

La diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale va posta con le seguenti entità:

- *parassitarie (Giardia lamblia, Criptosporidium, Microsporidium);*
- *infettive (malattia di Whipple);*
- *virali (citomegalovirus, Herpes virus);*
- *idiopatiche (morbo di Crohn);*
- *neoplastiche.*

Tre condizioni meritano particolare menzione:

1. forme di così detta "enterite autoimmune" possibile in bambini con deficit immunologici (immunodeficienza comune variabile, agammaglobulinemia X correlata) in cui la biopsia intestinale può essere totalmente sovrapponibile al quadro della celiachia;
2. danno da farmaci, esistono sempre più numerose evidenze in letteratura che l'impiego soprattutto di farmaci antiinfiamma-

tori non-steroidi (NSAID) sia in grado di provocare alterazioni morfologiche in tutto e per tutto sovrapponibili a quelle della celiachia;

3. la possibilità che la concomitante infezione da *Helicobacter pylori* nello stomaco possa determinare un quadro morfologico sovrapponibile a quello delle lesioni iniziali della malattia celiaca⁸.

Al termine di questa carrellata sugli aspetti anatomo patologici della malattia celiaca e del rapporto con il clinico appare evidente quanto si possa ricevere in termini diagnostici dal patologo e naturalmente dare una risposta alla domanda iniziale nel titolo ossia *Sì* la biopsia intestinale ha ancora un ruolo fondamentale nella diagnostica della MC nell'ambito di uno stretto rapporto tra differenti specialisti ossia di una *multidisciplinary team* coordinato dal clinico.

Bibliografia

- 1 Antonioli DA. *Celiac disease: a progress report*. Mod Pathol 2003;16:342-6.
- 2 Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. *Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal?* J Clin Pathol 2002;55:393-4.
- 3 Marsh MN. *Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge*. Gut 1990;31:111-4.
- 4 Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185-94.
- 5 Corazza GR, Villanacci V. *Coeliac Disease. Some considerations on the histological classification*. Journal of Clinical Pathol 2005;58:573-4.
- 6 Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. *Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease*. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:838-43.
- 7 Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. *Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa*. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1020-5.
- 8 Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. *Coeliac disease: an update for pathologists*. J Clin Pathol 2006;10:1008-16.

KEY MESSAGES

- La diagnosi di malattia celiaca deve essere considerato il frutto del lavoro di un *multidisciplinary team*.
- L'elemento coordinatore del *multidisciplinary team* è il gastroenterologo, l'unico che alla fine, sulla base dei risultati emessi dai differenti specialisti, pone la diagnosi di malattia celiaca.
- L'istologia rimane un supporto fondamentale della diagnosi ma non è da considerarsi il "gold standard" rappresentato da un clinico degno di questo nome.
- L'istologia permette l'individuazione di lesioni iniziali come pure di complicanze non obiettabili clinicamente, come pure di escludere o confermare altre condizioni patologiche.

LA STRATEGIA DI “CASE FINDING” IN MEDICINA GENERALE

DOVE CERCARE LA CELIACHIA

Alberto Bozzani

SIMG Area Gastroenterologica Nazionale, ASL Monza e Brianza

Introduzione

La celiachia o morbo celiaco o sprue (MC) ha una prevalenza attesa di oltre lo 0,6% in Italia – fino a 7 casi tra gli assistiti di ciascun medico di medicina generale (MMG) – e una prevalenza rilevata di recente nella popolazione assistita di in un campione significativo di MMG in Italia (Health Search) dello 0,32%. Eppure rientra ancora oggi nell’elenco del Ministero della Salute tra le “patologie rare” con decreto 279 del 18 maggio 2001 (codice di esenzione R10060) alla pari ad esempio con l’acalasia e la colangite sclerosante, mentre ad esempio la colite ulcerosa, con una prevalenza inferiore allo 0,1% (1 caso circa per ogni MMG), ha la dignità di patologia riconosciuta con un codice di esenzione specifico.

Il messaggio subliminale, che arrivava quindi al MMG fino a pochissimi anni fa nel nostro Paese, era che la celiachia è una patologia rara che va ricercata solo tra i pazienti che si lamentano per i sintomi tipici di deperimento organico e malassorbimento non diagnosticato in altro modo. Se non fosse stato per il notevole impegno educativo verso i colleghi delle società scientifiche specialistiche e della medicina generale, delle associazioni come la AIC, oltre che della pubblicitica medica, non avremmo assistito negli ultimi 3 o 4 anni

alla emersione di tanti casi diagnosticati (fino al raddoppio della prevalenza in alcune casistiche) per una patologia di cui si suggeriva che ci fossero 7 casi da diagnosticare per ciascuno già noto.

Tuttavia anche in un recente sondaggio il 78% dei pazienti celiaci pensano che il proprio medico di famiglia non abbia ancora le necessarie conoscenze sulla patologia, a cominciare dalla familiarità con le varie forme atipiche, latenti e silenti fino alla gestione della dieta e si rivolgono ad altri professionisti per il counselling.

Riconoscere la celiachia al primo livello di cura

È stato il lavoro del gruppo friulano di Berti e Della Vedova pochi anni fa a richiamare l’attenzione sulla celiachia in Italia¹ e ad indicare la validità e il costo efficacia di una strategia di case finding al primo livello di cure alternativa sia al tradizionale opportunismo legato al sintomo non risolto, sia ad una costosa strategia di screening di popolazione. La strategia si basava sulla ricerca degli anticorpi anti transglutaminasi IgA (h-tTG IgA) e ha consentito di individuare una prevalenza di celiachia del 2,08% nella popolazione studiata, selezionata per la presenza di una o più condizioni di aumentato rischio.

In realtà i primi a muoversi in questa direzione erano stati gli inglesi di Banbury² alla fine degli anni 90 con ottimi risultati, usando come test di screening gli anticorpi anti-endomisio (EMA) e ottenendo il 3% di positività alla biopsia duodenale su 1000 pazienti testati a rischio elevato.

Chi si è mosso invece in Italia recentemente nella direzione dello screening della intera popolazione in una regione come la Liguria, considerata a bassa prevalenza³, è arrivato a diagnosticare la celiachia con l'utilizzo sia dei h-tTG IgA che degli EMA e successiva biopsia duodenale nell'1% della popolazione studiata

Quale test è più indicato?

La valutazione dei vari test diagnostici è affrontata in altra parte di questa pubblicazione, ma di seguito, in maniera sintetica, riassumiamo ciò che è indispensabile sapere per eseguire uno screening o il "case finding".

Il primo test per la celiachia, gli anticorpi anti-gliadina (AGA IgA metodica ELISA) risale agli anni '80 ed ha una sensibilità e specificità inferiori a 90%. Oggi dovrebbe essere utilizzato solo per i bambini, mentre nell'adulto è superfluo se non fuorviante in caso di positività e contemporanea negatività degli altri test.

Alla fine degli anni '90 sono stati introdotti gli EMA IgA con una sensibilità del 95% e soprattutto una specificità vicino al 100% e poco dopo gli anticorpi antitransglutaminasi (h-tTG IgA) oggi preferiti nello screening per una sensibilità leggermente superiore e una specificità quasi simile. È importante conoscere il livello di IgA del soggetto indagato perché sotto una certa soglia (può essere frequente nella celiachia il deficit IgA) occorre cercare la componente IgG di tali anticorpi.

Ultimamente si è definito un ruolo per la ricerca degli HLA DQ2/DQ8, che sono indicati solo per escludere definitivamente la diagnosi nei soggetti negativi allo screening ma con un forte sospetto per sintomi o familiarità.

Opportunismo, screening o "case finding"?

Il semplice opportunismo, vale a dire l'attesa di arrivare ad una eventuale diagnosi alla fine di un complesso iter diagnostico innescato dalla presentazione da parte del paziente di sintomi apertamente suggestivi (deperimento organico, malassorbimento manifesto, sintomi gastrointestinali), pur essendo utile, non determina un risultato evidente dal punto di vista epidemiologico per una patologia nella quale oltre 2/3 dei casi sono atipici o comunque asintomatici.

Lo screening di tutta una popolazione con un test sierologico (il più indicato sarebbe l'h-tTG IgA) risulta piuttosto costoso, soprattutto nelle popolazioni a bassa prevalenza come la nostra, anche se il dato della prevalenza attesa dell'1%³ lo potrebbe rendere applicabile in aree dove si intende fare un investimento finalizzato.

La via che invece si sta affermando è quella del "case finding" al primo livello di cura: la medicina generale ha il vantaggio di essere posizionata in modo assai favorevole per questa attività, potendo valutare longitudinalmente tutta la popolazione assistita avendo già come proprio compito istituzionale una raccolta sistematica di dati clinici che possono rilevare la presenza di una o più delle condizioni associate a rischio più elevato per malattia celiaca (Tab. I).

Oltre ai sintomi tipici di malassorbimento, diarrea cronica, colon irritabile, deperimento organico e astenia cronica lo screening sistematico delle condizioni associate più frequenti come l'anemia sideropenica o macrocitica, l'ipertransaminasemia non spiegata, l'osteopenia e l'osteoporosi, le connettiviti potrebbe anche essere sufficiente, comunque è utile consultare la tabella per memorizzare anche le forme più rare. Può essere interessante conoscere che tra i pazienti con sintomi di intestino irritabile, soprattutto con diarrea, ma anche con stipsi, vi è secondo una recente metanalisi una incidenza di MC 4 volte superiore alla popolazione normale, tra i dispeptici 2 volte superiore, e in un recente studio⁴ si

Tabella I. Le condizioni a rischio aumentato per celiachia nell'adulto.

- 1)** Familiarità per celiachia, pregressa diagnosi non confermata, familiarità per patologia autoimmune
- 2)** Deperimento organico (BMI < 18,5 per pazienti di età superiore ai 18 anni)
- 3)** Dermatite erpetiforme
- 4)** Colon irritabile (criteri di Roma III)
- 5)** Diarrea cronica/malassorbimento
- 6)** Astenia cronica
- 7)** Linfoma non-Hodgkin intestinale
- 8)** Anemia cronica con emoglobina < 11,5 per le donne; < 12,0 per i maschi
- 9)** Osteopenia osteoporosi
- 10)** Ipertransaminasemia non spiegata (ALT > 60); cirrosi biliare primitiva e colangite sclerosante
- 11)** Epilessia resistente al trattamento farmacologico o con calcificazioni intracraniche. Atassia
- 12)** Psoriasi, vitiligine
- 13)** Diabete tipo 1
- 14)** Malattie autoimmuni: tiroidite di Hashimoto; morbo di Graves; morbo di Addison
- 15)** Connettiviti (una delle seguenti: sindrome di Sjogren, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, polimiosite, sclerodermia)
- 16)** Malattie cromosomiche (una delle seguenti: sindrome di Down; sindrome di Turner)
- 17)** Afte ricorrenti, stomatite aftosa
- 18)** Infertilità e/o aborti multipli, menopausa precoce
- 19)** Artralgie ricorrenti o croniche (più di sei mesi)
- 20)** Deficit di IgA
- 21)** Cardiomiopatia dilatativa

afferma che, sorprendentemente, tra gli anziani la prevalenza è quasi 2,5 volte quella attesa nella popolazione generale.

Una buona parte dei software attualmente in uso per la gestione della cartella clinica in Medicina Generale è in grado non solo di raccogliere ma anche di analizzare i dati riguardanti le condizioni cliniche di rischio aumentato. Alcuni software (tra cui il più diffuso in Italia, Millewin) sono anche in grado di creare un algoritmo che possa supportare un audit clinico su questo tema tra MMG di un'area omogenea e di generare un avviso automatico (flash) all'interno della singola cartella che segnali l'opportunità di richiedere l'h-tTG IgA a quel paziente. Si tratta di una tecnica chiamata "suspect case-finding" che prevede una identificazione retrospettiva dei casi a rischio nelle

cartelle cliniche che è già stata applicata con successo in Italia in gruppi spontanei di net-audit. Con questo tipo di approccio potremmo aspettarci di selezionare circa il 22% della popolazione, prevalentemente femminile (Tab. II), una popolazione sulla quale oggi la celiachia è ricercata con test sierologici in meno dell'8% dei casi (Tab. III).

Un nuovo compito per il medico di medicina generale

La celiachia è una patologia che è emblematica dei nuovi compiti del MMG che per la sua posizione peculiare nel Sistema Sanitario

Tabella II. Prevalenza della popolazione con almeno una diagnosi condizione di rischio aumentato per la celiachia al 31/12/2008: distribuzione per fasce d'età e sesso (dati Health Search).

FASCE D'ETÀ	SESSO				TOTALE	
	F		M		N	%
	N	%	N	%		
15-24	5793	16,18%	3425	8,74%	9218	12,29%
25-34	11.382	21,36%	5058	9,64%	16.440	15,54%
35-44	16.332	23,67%	6819	10,23%	23.151	17,07%
45-54	19.170	30,59%	6702	11,09%	25.872	21,01%
55-64	21.432	38,93%	6861	13,03%	28.293	26,27%
65-74	21.451	43,82%	6769	15,91%	28.220	30,84%
75-84	18.527	45,32%	5964	21,35%	24.491	35,59%
85 > =	7665	39,80%	2269	24,71%	9934	34,93%
Totale	121.752	31,63%	43867	12,49%	165.619	22,50%

Tabella III. Popolazione con almeno una diagnosi a rischio aumentato per celiachia e almeno un accertamento Ab anti gliadina, Ab anti endomisio, Ab anti transglutaminasi al 31/12/2008: distribuzione per fasce d'età e sesso (dati Health Search).

FASCE D'ETÀ	SESSO				TOTALE	
	F		M		N	%
	N	%	N	%		
15-24	823	14,21%	442	12,91%	1265	13,72%
25-34	1779	15,63%	533	10,54%	2312	14,06%
35-44	2405	14,73%	614	9,00%	3019	13,04%
45-54	2156	11,25%	480	7,16%	2636	10,19%
55-64	1336	6,23%	305	4,45%	1641	5,80%
65-74	949	4,42%	224	3,31%	1173	4,16%
75-84	478	2,58%	102	1,71%	580	2,37%
85 > =	81	1,06%	29	1,28%	110	1,11%
Totale	10.007	8,22%	2729	6,22%	12.736	7,69%

Nazionale viene chiamato a farsi carico della diagnosi precoce e della co-gestione con lo specialista delle patologie (come questa) di rilevanza epidemiologica e sociale. Questo compito non si esaurisce in pochi mesi, ma nel corso di una intera vita professionale, seguendo longitudinalmente una fascia significativa di assistiti si potrà mano a mano individuare le condizioni a rischio, siano esse cardiovascolari, genetiche, neoplastiche o infettive tenendo conto dei vari dati in suo possesso, della prevalenza attesa e di quella reale nella sua popolazione, attraverso una attività di attivo "case finding".

Ma questa capacità potrebbe ancora non essere sufficiente, perché la vicinanza del MMG al paziente può essere molto utile anche al paziente già diagnosticato che verrà guidato con un counselling informato in maniera coordinata con il centro specialistico. Pensiamo ad esempio all'importanza che il paziente sia consapevole del corretto follow-up della malattia, della compliance alla dieta e ai controlli programmati, monitorati con il dosaggio dell'htTG IgA, e alla prevenzione delle complicanze, e perfino della appropriatezza della dieta: il fatto che sia senza glutine non garan-

tisce che sia invece squilibrata, ipercalorica o iperlipidica, contribuendo all'aumento del rischio cardiovascolare. Pensiamo anche al counselling dei pazienti sintomatici ma risultati negativi o dubbi da ritestare perché possibili forme latenti, a quelli con positività parziali o discutibili (ad esempio solo agli AGA o alle ricerche di IgG anti glutine o frumento oggi disponibili sul mercato).

Bibliografia

- 1 Berti I, Della Vedova R, Paduano R, Devetta M, Caradonna M, Villanacci V, et al. *Celiac disease in primary care: evaluation of a case-finding strategy*. Dig Liver Dis 2006;38:461-7.
- 2 Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. *Celiac disease in primary care: case finding study*. BMJ 1999;318:164-7.
- 3 Menardo G, Brizzolara R, Bonassi S, Marchetti A, Dante GL, Pistone C, et al. *Population screening for celiac disease in a low prevalence area in Italy*. Scand J Gastroenterol 2006;41:1414-20.
- 4 Vilppula A, Collin P, Mäki M, Valve R, Luostarinen M, Krekelä I, et al., *Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study*. Dig Liv Dis 2008;40:809-13.

KEY MESSAGES

- Il medico di medicina generale che ha raccolto in maniera informatizzata e strutturata i dati clinici dei suoi pazienti può con l'aiuto del software individuare la popolazione a rischio aumentato di celiachia (atteso circa il 20%).
- A tale popolazione di assistiti a rischio maggiore può prescrivere la ricerca degli anticorpi antitransglutaminasi IgA e il dosaggio delle IgA totali (atteso 2-4% di positivi).
- I positivi al test vanno inviati al centro di riferimento per gli approfondimenti diagnostici, ai negativi con deficit di IgA va prescritta la ricerca di anticorpi antitransglutaminasi di tipo IgG.

IL PROTOCOLLO PER LA DIAGNOSI COME INCREMENTARE E VERIFICARE LE DIAGNOSI

Antonio Calabrò

Centro di Riferimento Regionale Celiachia dell'Adulto, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi, Firenze

Da quanto esposto nei capitoli precedenti, appare evidente che la malattia celiaca, nonostante l'impegno profuso negli ultimi anni dall'Associazione Italiana Celiachia (AIC), è purtroppo ancora marcatamente sotto-diagnosticata. Attraverso studi di screening condotti non soltanto in Italia ma anche in vari paesi occidentali, è stato infatti stimato che per ogni caso di celiachia noto, ne esistono almeno altri 6 o 7 ancora non diagnosticati. Considerata l'elevata morbilità ed i costi diretti e indiretti generati dal mancato riconoscimento della malattia, obiettivo prioritario è senza dubbio quello di incrementare il numero delle diagnosi, soprattutto delle diagnosi precoci, in grado di prevenire la maggior parte delle complicanze.

Una questione che viene costantemente sollevata a questo proposito è se sia opportuno o meno attuare uno screening di massa della celiachia. Anche se la malattia possiede molti dei requisiti richiesti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità perché possa essere attuato uno screening (elevata prevalenza nella popolazione generale, disponibilità di un test diagnostico accurato e poco costoso, esistenza di una terapia efficace ...), è opinione unanime che questo non sia fattibile, se non altro per il fatto che la celiachia può insorgere anche da adulti: un soggetto risultato negativo ad uno screening iniziale, potrebbe divenire celiaco

successivamente, vanificando quindi l'utilità della prima indagine. Più razionale appare invece una strategia di "case finding", improntata alla ricerca attiva della celiachia nei soggetti a rischio (parenti di primo grado, diabetici di tipo 1, pazienti con anemia ferropriva ...). Un argomento sollevato dai più dubbiosi è l'utilità della diagnosi in celiaci silenti o addirittura affetti da celiachia potenziale: l'utilità della dieta, tuttavia, è stata dimostrata anche in questo caso, se non altro nel migliorare il frequente quadro di osteopenia/osteoporosi.

Non meno importante dell'incremento delle diagnosi appare evitare le diagnosi sbagliate, purtroppo sempre più frequenti: queste, oltre a tradursi in un significativo incremento della spesa sanitaria, "condannano" il paziente ad un trattamento dietetico ingiustificato, spesso inefficace o addirittura dannoso (rischio di squilibri nutrizionali). Purtroppo, anche se la possibilità di certificazione della malattia celiaca è ristretta ai presidi diagnostici ed ai centri di riferimento regionali riconosciuti dal ministero, non sono previsti strumenti per il controllo sistematico delle diagnosi.

Cosa è necessario allora fare per incrementare le diagnosi e limitare il rischio di errori? A nostro avviso occorre innanzitutto che il medico di medicina generale divenga consapevole dell'elevata frequenza della malattia. Una volta acquisite le conoscenze di base relative

alle molteplici modalità di presentazione clinica della celiachia, in presenza di un fondato sospetto è sufficiente, a nostro avviso, seguire le linee guida suggerite dal Comitato Scientifico Nazionale AIC: si tratta di un protocollo estremamente semplice, basato su pochi test essenziali, applicabile su tutto il territorio nazionale ma al tempo stesso in grado di identificare il maggior numero di pazienti celiaci e di ridurre significativamente le diagnosi errate. In sintesi, esso prevede tre diversi percorsi diagnostici a seconda che ci si ritrovi di fronte ad un forte sospetto clinico di celiachia (malassorbimento franco con diarrea e calo ponderale), a pazienti con bassa probabilità di malattia (casi mono-paucisintomatici) o a parenti di I grado di celiaci: per i dettagli relativi ai tre diversi percorsi si rimanda al documento pubblicato sulla G.U. 7 Febbraio 2008, n. 32.

In generale, per quanto riguarda la diagnosi, i saggi di I livello da utilizzare sono i marker anticorpali e la biopsia intestinale (Tab. I). La diagnosi di celiachia dovrebbe sempre passare attraverso queste due indagini perché, se è vero che la biopsia intestinale rimane il "gold standard", la sierologia è altrettanto importante sia in funzione della conferma diagnostica che del successivo follow-up.

Il test anticorpale suggerito è rappresentato dal dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi

tissutale (tTG) di classe IgA. Poiché il 2-4% circa dei soggetti con deficit selettivo di IgA (IgA sieriche < 5 mg/dl) sono affetti da celiachia, si raccomanda in questi casi il dosaggio degli anti-tTG di classe IgG. Quest'ultimo è consigliato anche nel caso in cui il valore degli anti-tTG di classe IgA sia molto vicino allo 0: valori di anti-tTG IgA inferiori a 1 è infatti molto probabile che riflettano un deficit selettivo di IgA non altrimenti noto. La scelta degli anticorpi anti-tTG quale test di screening, in alternativa alla determinazione degli anticorpi antiendomio (EmA) mediante immunofluorescenza, è legata al fatto che la lettura al microscopio di questi ultimi è soggetta ad una non trascurabile variabilità *inter-obsevers*, con evidenti problemi di attendibilità e riproducibilità. Poiché il dosaggio degli anticorpi anti-tTG può fornire risultati falsamente positivi in pazienti con giardiasi, malattie infiammatorie croniche intestinali e autoimmuni (specificità lievemente inferiore a quella degli EmA), nei casi dubbi è comunque consigliabile la determinazione degli EmA come test di conferma.

Infine, il protocollo non prevede l'utilizzo degli anticorpi anti-gliadina (AGA), in considerazione della loro scarsa sensibilità e specificità. Il loro dosaggio è tuttavia ancora consigliabile, in aggiunta alla ricerca degli anti-tTG, nei bambini di età inferiore ai due anni, dal momento che la risposta anticorpale verso la gliadina è cronologicamente la prima a comparire dopo l'introduzione del glutine.

In caso di positività dei marker sierologici, è poi necessario eseguire una esofagogastroduodenoscopia con biopsie multiple nella II-III porzione duodenale. Le lesioni istologiche vengono abitualmente graduate utilizzando la classificazione di Marsh modificata da Oberhuber. Occorre notare, a questo proposito che la maggior parte delle diagnosi sbagliate sono legate al rilievo di un aumento dei linfociti intraepiteliali (grado 1 di Marsh). Questo elemento è stato per un certo periodo ritenuto patognomonico della malattia celiaca; attualmente è però noto che un aumento dei linfociti

Tabella I. Saggi di I livello per la diagnosi di celiachia.

ANTICORPI*

A. anti tTG umana di classe IgA
(IgG nei deficit di IgA)

BIOPSIA DUODENALE

Classificazione di Marsh modificata da Oberhuber, da inquadrare nel contesto clinico, anticorpale e genetico

* EmA come test di conferma da eseguirsi in Centri di riferimento nei casi dubbi; AGA da ricercarsi solo nei bambini con età minore di 2 anni.

intraepiteliali (> 25/100 enterociti) può essere presente in numerose altre patologie, quali allergia alimentare, giardiasi, s. da sovraccrescita batterica intestinale, immunodeficienza comune variabile, infezione da *Helicobacter pylori* e perfino nella mucosa intestinale di soggetti autistici. Un aumento isolato di questo tipo di cellule, deve pertanto essere valutato nel contesto più generale del quadro clinico e genetico del soggetto esaminato.

Infine, appare superfluo ricordare, essendo stato anche questo tema trattato in precedenza, che l'indagine genetica HLA rappresenta un test di secondo livello, da eseguirsi soltanto in casi dubbi e volto soprattutto ad escludere (nei pazienti DQ2 e DQ8 negativi) più che a confermare una diagnosi di celiachia.

Bibliografia di riferimento

Auricchio S, Calabrò A, Cardì E, Castellazzi AM, De Vincenzi M, Fagioli P, et al. *Documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della malattia celiaca e relative complicanze*. Gazz. Uff. 7 febbraio 2008, n. 32, pp. 3-9.

Hill PG, Forsyth JM, Semeraro D, Holmes GK. *IgA antibodies to human tissue transglutaminase: audit of routine practice confirms high diagnostic accuracy*. Scand J Gastroenterol 2004;39:1078-82.

Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. *Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency*. J Pediatr 1997;131:306-8.

Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185-94.

KEY MESSAGES

- La celiachia è ancora oggi marcatamente sotto-diagnosticata.
- Il numero di diagnosi errate è purtroppo ancora elevato.
- Al fine di incrementare il numero di diagnosi è necessario che il medico di base impari a conoscere le molteplici modalità di presentazione clinica della celiachia.
- Dal punto di vista sierologico è sufficiente il dosaggio degli anticorpi anti-tTG di classe IgA (IgG in caso di deficit selettivo di IgA); il dosaggio degli EmA è comunque consigliato nei casi dubbi, considerata la loro maggiore specificità.
- La biopsia intestinale rimane il "gold standard" della celiachia.
- L'analisi genetica HLA, ai fini della diagnosi rappresenta un esame di II livello, volto più ad escludere (nei soggetti DQ2 e DQ8 negativi) più che a confermare la diagnosi di celiachia.

IL PROTOCOLLO PER IL FOLLOW-UP TIMING E MODALITÀ DEI CONTROLLI

Umberto Volta

Dipartimento di Medicina Clinica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna, Presidente dei Consulenti Scientifici Nazionali dell'Associazione Italiana Celiachia (AIC)

Fino a pochi anni fa non esistevano regole precise per il monitoraggio della celiachia. Alcuni centri (soprattutto quelli pediatrici) eseguivano controlli molto ravvicinati (anche ogni 3 mesi) che talvolta creavano disagio e problemi psicologici ai pazienti ed alle loro famiglie, altri (soprattutto gli ambulatori per la celiachia dell'adulto) non effettuavano alcun follow-up. L'indicazione ad eseguire periodici controlli nei pazienti celiaci viene dalla letteratura che sottolinea la possibilità di insorgenza di patologie associate e di complicanze neoplastiche e non, soprattutto nei soggetti che non rispettano correttamente la dieta o sono stati diagnosticati in età avanzata¹. Il protocollo del follow-up della malattia celiaca, pubblicato sul supplemento della G.U. dello Stato italiano in data 7 febbraio 2008, ha fatto chiarezza sulla necessità di predisporre controlli periodici per seguire il celiaco dopo la diagnosi.

Scopi principali del follow-up sono:

- a.** la verifica di una stretta aderenza alla dieta aglutinata, che tenga conto anche delle introduzioni involontarie di glutine per scarsa od errata informazione del paziente sulle misure dietetiche;
- b.** l'identificazione di patologie autoimmuni associate, in modo particolare la tiroidite autoimmune di Hashimoto sia in forma clinica che subclinica (con positività isolata per anticorpi antitiroidei, presenti fino al 25%

dei celiaci)²;

- c.** lo sviluppo di alterazioni metaboliche (dislipidemia, iperglicemia, steatoepatite non alcolica), in particolare nei soggetti che aumentano significativamente di peso con la dieta senza glutine sia in relazione al miglioramento della funzione assorbente intestinale che al ricco contenuto lipidico dei prodotti dietoterapeutici³;
- d.** la diagnosi precoce dell'insorgenza di complicanze (malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica, linfoma intestinale, adenocarcinoma dell'intestino tenue), in particolare negli adulti diagnosticati dopo i 50 anni con ricaduta positiva sulle prospettive prognostiche grazie ad una tempestiva terapia medica o a un rapido trattamento chirurgico¹.

Per quanto riguarda il timing del monitoraggio si suggerisce di eseguire un primo controllo a 6 mesi dalla diagnosi e successivamente ogni 1-2 anni presso un centro di riferimento per la malattia celiaca. In tale occasione tutti i celiaci dovranno sottoporsi a visita medica con un'accurata intervista dietetica ed ad esami biochimici per verificare il normale assorbimento intestinale (emocromo, assetto marziale con o senza folatemia). Per il monitoraggio della compliance alla dieta aglutinata si consiglia la determinazione degli anticorpi anti transglutaminasi tissutale (anti-tTG) di classe IgA (di clas-

se IgG nei soggetti con deficit selettivo di IgA). Un altro marcatore anticorpale promettente per controllare l'aderenza alla dieta sembra essere l'anticorpo diretto verso i peptidi deamidati di gliadina (DGP-AGA) di classe IgG, utile a tal scopo sia nei soggetti con IgA sieriche normali che con deficit di IgA. Per verificare lo sviluppo di distiroidismo va eseguita la determinazione del TSH e degli anticorpi anti tiroidei (anti-perossidasi ed anti-tireoglobulina).

Nei soggetti che alla visita medica presentano un marcato aumento ponderale è indicata la determinazione di esami bioumorali nell'ambito metabolico (colesterolo, HDL, trigliceridi, glicemia). Si suggerisce di eseguire anche la determinazione delle transaminasi in quanto il celiaco a dieta aglutinata può sviluppare una steatoepatite non alcolica. Le cause di tali alterazioni vanno soprattutto ricercate, come già detto, nella migliorata funzione assorbente intestinale dopo dieta e nella stessa dieta aglutinata, sbilanciata in senso iperlipidico. Particolarmente utili per prevenire e correggere queste alterazioni metaboliche si sono rivelati i corsi di educazione alimentare, predisposti in alcuni centri di riferimento in collaborazione con i servizi di dietetica clinica.

Inoltre, nei casi in cui è già stata accertata alla diagnosi o si sospetta l'insorgenza di patologia autoimmune associata alla celiachia è opportuna la ricerca degli autoanticorpi organo e non organo specifici (anticorpi anti insula pancreatica – ICA, anti acido glutammico decarbossilasi – GAD, anti surrene, anti cellule parietali gastriche, anticorpi anti muscolo liscio – SMA, anti mitocondrio – AMA, anti microsomi di fegato e rene – LKM, anti nucleo – ANA, anti antigeni nucleari estraibili – ENA). È noto che il rischio di patologia autoimmune associata aumenta in rapporto al numero di anni trascorsi dal celiaco a dieta libera.

Fra gli esami strumentali del follow-up della celiachia un posto di primo piano spetta alla biopsia duodenale in corso di esofagogastroduodenoscopia. Pur non essendo più tale esame indispensabile per la conferma dia-

gnostica dal momento che anche per l'adulto, così come già stabilito da tempo per il bambino, il miglioramento clinico e la negativizzazione degli anticorpi sono criteri più che sufficienti per confermare la diagnosi, l'indicazione al controllo istologico andrà posta in tutti quei casi in cui rimangono incertezze sulla diagnosi, sulla compliance alla dieta o sulla risposta alla sottrazione del glutine dalla dieta⁴. Pertanto, il timing e la necessità del controllo biptico andranno decisi in funzione del singolo caso, tenendo presente che nel dubbio è sempre meglio procedere a tale accertamento.

La densitometria ossea, se patologica alla diagnosi, va programmata ogni 18 mesi. È nota la maggior rilevanza di tale problema negli adulti, anche se sono riportati casi di severa osteopenia ed osteoporosi anche in età pediatrica, ove in genere la dieta aglutinata porta a significativi miglioramenti entro il primo anno di esclusione del glutine dalla dieta⁵.

L'ecografia addominale e tiroidea andranno eseguite solo se clinicamente opportuno, così come, limitatamente agli adulti, sono indicate, in caso di sospetta complicità neoplastica (in particolare linfoma intestinale) o non neoplastica (digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica, malattia celiaca refrattaria), indagini strumentali "vecchie" e "nuove" fra cui l'rx clisma (o pasto frazionato) del tenue, l'enteroscopia, la videocapsula, la tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione.

Per quanto riguarda le consulenze specialistiche, non bisogna esitare a ricorrervi se subentrano problemi clinici rilevanti. Infatti, anche se è ampiamente documentato che oltre l'80% dei celiaci non presenterà altri problemi al di fuori dell'interessamento intestinale, i restanti casi possono lamentare problematiche neurologiche, psicologiche, reumatologiche, odontostomatologiche, cardiologiche ed immunologiche, che andranno inquadrate con le relative consulenze da parte di esperti di questi settori. Per far fronte al disagio psicologico, presentato da una percentuale non indifferente

di celiaci (compresa fra il 10 ed il 20%), l'AIC si è attivata per creare una rete di psicologi con esperienza nelle problematiche psicologiche della celiachia, in grado di coprire tutto il territorio nazionale. In alcuni centri di riferimento ed in alcune sedi regionali dell'AIC è già attivo un servizio di consulenza da parte di uno psicologo dedicato per questa intolleranza alimentare.

I criteri che hanno ispirato il protocollo per il follow-up, pubblicato sulla G.U. del 7 febbraio 2008, sono stati la semplicità e l'inclusione degli esami strettamente necessari al fine di contenere anche la spesa sanitaria, senza peraltro venire meno all'esigenza di un attento monitoraggio della celiachia.

In conclusione, questo protocollo ribadisce la necessità di eseguire un follow-up della malattia celiaca, suggerendone la tempistica e le modalità e fornendo ai celiaci quelle indicazioni da tempo richieste al fine di poter affrontare con maggiore serenità il "dopo diagnosi".

Bibliografia

- 1 Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. *Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study.* Lancet 2001;358:356-1.
- 2 Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, et al. *Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study.* Am J Gastroenterol 2001;96:751-7.
- 3 Kupper C. *Dietary guidelines and implementation for celiac disease.* Gastroenterology 2005;128(4 Suppl 1):S121-7.
- 4 National Institutes of Health. *Consensus Development, Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30 2004.* Gastroenterology 2005;128(4 Suppl 1):S1-9.
- 5 Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martelossi S, Not T, Ventura A. *Bone metabolism in celiac disease.* J. Pediatr. 2008;153:262-5.

KEY MESSAGES

- Dopo la diagnosi i celiaci devono sottoporsi a periodiche visite con intervista dietetica presso i centri di riferimento per la malattia celiaca.
- È utile effettuare un primo controllo a 6 mesi dalla diagnosi e successivamente ogni 12-24 mesi.
- Il follow-up della celiachia si propone di verificare la compliance alla dieta aglutinata, la comparsa di patologie autoimmuni associate, il possibile sviluppo di alterazioni metaboliche e l'eventuale insorgenza di complicanze (in particolare malattia celiaca refrattaria e linfoma).

LE COMPLICANZE NEOPLASTICHE E NON NEOPLASTICHE

QUANDO SOSPETTARLE E COME DIAGNOSTICARLE

Gino Roberto Corazza, Antonio Di Sabatino, Laura Rovedatti, Francesca Vidali

Clinica Medica I, Centro per lo Studio e la Cura della Malattia Celiaca, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia

È noto che mentre la mortalità dei celiaci diagnosticati in età pediatrica e da allora in rigoroso trattamento dietetico è uguale a quella della popolazione generale, nei celiaci diagnosticati in età adulta tale mortalità risulta raddoppiata ed aumenta di 6 volte nel caso di frequenti trasgressioni dietetiche. L'aumentata mortalità è sostenuta dall'insorgenza di complicanze preneoplastiche (malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa), neoplastiche (linfoma intestinale, tumori epiteliali) e non neoplastiche (iposplenismo, sprue collagenosica). La prolungata esposizione al glutine, dovuta ad una dieta aglutinata poco rigorosa e/o ad una diagnosi tardiva, rappresenta il fattore che maggiormente condiziona lo sviluppo di tali complicanze. Esse vanno sospettate nel caso di una mancata risposta clinica ed istologica alla dieta o quando, nonostante una dieta rigorosa, ricompaiono sintomi quali dolori addominali, febbre, diarrea, emorragie, anemia. In questi casi bisogna, innanzitutto, rivalutare la diagnosi iniziale di malattia celiaca per essere sicuri che il paziente sia affetto da enteropatia e che essa sia glutine dipendente; successivamente, bisogna assicurarsi che il paziente segua una dieta rigorosa. Chiariti questi aspetti, l'esecuzione di una gastroduodenoscopia con biopsia duodenale è assolutamente indispensabile nel caso di una mancata risposta clinica

alla dieta aglutinata. La normalità o meno della biopsia di controllo ci dirà se siamo di fronte ad una mancata o ritardata risposta clinica o ad una refrattarietà sia clinica che istologica. Nel primo caso è verosimile che i sintomi siano mantenuti da situazioni frequentemente concomitanti, quali l'intolleranza al lattosio, l'intestino irritabile, o la colite microscopica. Nel secondo caso, dovranno essere considerate quelle complicanze a prognosi sfavorevole che condizionano la refrattarietà alla dieta. Va tenuto presente, tuttavia, che la refrattarietà è nella maggior parte dei casi solo apparente, cioè dovuta ad una insufficiente adesione alla dieta aglutinata. Pertanto è stato recentemente proposto un questionario basato su quattro semplici domande che potrebbe rappresentare in mani esperte uno strumento affidabile per verificare la compliance alla dieta.

La *malattia celiaca refrattaria* è da sospettare nel caso di perdita della capacità di rispondere clinicamente ed istologicamente alla dieta aglutinata in un paziente con una diagnosi sicura di malattia celiaca, nel quale cioè era stata documentata una regressione delle lesioni dopo dieta aglutinata. Dal punto di vista istologico, la malattia celiaca refrattaria è caratterizzata da atrofia totale dei villi, iperplasia delle cripte, moderato infiltrato linfocitario della lamina propria e marcato incremento del

numero dei linfociti intraepiteliali. Ad oggi è possibile distinguere due forme di malattia celiaca refrattaria (Tab. I).

La *digiunoileite ulcerativa* è una grave ma rara complicanza della malattia celiaca. È caratterizzata da ulcere trasversali dell'intestino tenue a cui consegue una retrazione cicatriziale frequentemente causa di stenosi del tratto colpito. Istologicamente le lesioni presentano un infiltrato infiammatorio aspecifico ed un'atrofia dei villi di grado variabile. La mortalità supera il 70% ed è dovuta ad occlusioni intestinali, perforazioni ed emorragie.

Il *linfoma intestinale* (Fig. 1) è la complicanza più rilevante per frequenza e gravità. Si tratta di un linfoma a cellule T associato ad enteropatia, ad alto grado, che insorge spesso tra la quinta e la settima decade di vita. Il quadro clinico, nella maggior parte dei casi, è caratterizzato da dolore addominale, calo ponderale

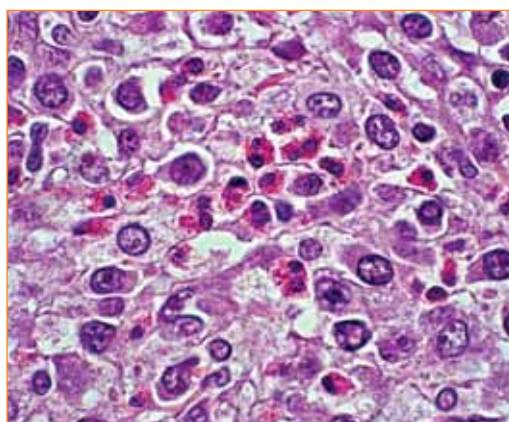


Figura 1. Caratteristiche istologiche del linfoma a cellule T associato ad enteropatia. Cellule linfomatose di medie-grandi dimensioni con nuclei rotondi o poliedrici, nucleoli evidenti ed abbondante citoplasma. Tra le cellule tumorali è presente un marcato infiltrato eosinofilo. Colorazione con ematossilina-eosina.

Tabella I. Classificazione della malattia celiaca refrattaria.

	TIPO I	TIPO II
Atrofia dei villi non responsiva alla terapia	Sì	Sì
Associazione con malattie autoimmuni	Sì	No
Fenotipo aberrante dei linfociti T	≤ 10% dei LIE	> 50% dei LIE
Riarrangiamento clonale del gene del TCR- γ	+	++
Anormalità cromosomiche	No	Sì
Omozigosi per HLA-DQ2	Infrequente	Comune
Associazione con la digiunoileite ulcerativa	Rara	Comune
Responsivo agli immunosoppressori (steroidi, budesonide, azatioprina, tacrolimus, infliximab)	Sì	No
Rischio di sviluppare linfoma a cellule T associato ad enteropatia	Basso	37-60% nei successivi 5 anni
Tasso di mortalità	leggermente aumentato	Sopravvivenza a 5 anni < 50%

LIE = linfociti intraepiteliali; TCR = T-cell receptor.

rale, febbre e diarrea; in altri casi l'esordio è acuto con occlusione o perforazione intestinale. I linfociti intraepiteliali nel linfoma a cellule T associato ad enteropatia presentano sia un fenotipo aberrante sia un riarrangiamento monoclonale a carico dei geni codificanti la catena γ del recettore per l'antigene presente sui linfociti T. Poiché tali caratteristiche si ritrovano anche nella malattia celiaca refrattaria e nella digiunoileite ulcerativa, e poiché gli aspetti clinici di quest'ultima sono simili a quelli del linfoma a cellule T associato ad enteropatia, si ritiene che queste tre complicanze rappresentino momenti diversi di un unico spettro evolutivo a prognosi infausta. I pazienti con malattia celiaca complicata non rispondono alla sola dieta aglutinata e solo una piccola percentuale risponde al trattamento con steroidi o immunosoppressori. Nel caso del linfoma intestinale sono stati tentati numerosi approcci chemioterapici o basati sull'impiego di cellule staminali, ma con scarso successo.

Altre complicanze neoplastiche della malattia celiaca sono il *carcinoma a cellule squamose del faringe e dell'esofago* e l'*adenocarcinoma del tenue*. Il primo si presenta con disfagia, anemia o sanguinamenti e può essere diagnosticato mediante prelievo biotipico in corso di endoscopia. Questo tumore epiteliale non presenta caratteristiche istopatologiche differenti dai tumori epiteliali sporadici delle medesime sedi. Il secondo è considerato un tumore raro e rappresenta circa l'1% di tutti gli adenocarcinomi intestinali. Esiste una stretta associazione tra questo tipo di neoplasia ed una malattia celiaca di lunga durata, in particolare laddove persiste una mucosa piatta all'esame istologico nonostante la dieta aglutinata. Nei pazienti celiaci è stato dimostrato un rischio 40-80 volte più alto rispetto alla popolazione generale di sviluppare adenocarcinomi del tenue. Il principale meccanismo patogenetico sembra essere l'aumentata permeabilità intestinale ai carcinogeni, dovuta al danno mucosale proprio della malattia celiaca. Esso si manifesta con anemia associata a sanguinamento intestina-

le macroscopico od occulto, calo ponderale, dolore addominale, e spesso si complica con occlusione intestinale. Le caratteristiche macro e microscopiche di questi adenocarcinomi non sono differenti da quelle dei tumori del grosso intestino. Il trattamento, laddove possibile, è chirurgico e la prognosi è legata alla presenza di coinvolgimento linfonodale alla diagnosi.

Nel sospetto di complicanze neoplastiche o preneoplastiche della malattia celiaca è perentoria l'esecuzione di indagini strumentali mirate alla visualizzazione dell'intero intestino. Uno strumento che permette sia di osservare direttamente le lesioni sia di consentire prelievi biotipici in corrispondenza dei tratti distali dell'intestino tenue è l'enteroscopia "a doppio pallone". La videocapsula endoscopica permette di visualizzare l'intestino tenue in tutta la sua lunghezza, raggiungendo aree intestinali inaccessibili alle tradizionali manovre endoscopiche. Essa dà perciò informazioni più dettagliate su estensione e numero delle lesioni e, pur non consentendo prelievi biotipici, rappresenta un'indagine propeudeutica all'enteroscopia. Il clisma del tenue, invece, permette di individuare le stenosi, evidenza indiretta delle ulcerazioni.

Complicanze non neoplastiche della malattia celiaca sono l'*iposplenismo* (con o senza atrofia della milza) e la *sprue collagenosica*. L'iposplenismo, potenzialmente responsabile di infezioni a decorso fatale, non complica la malattia celiaca dell'infanzia, e nell'adulto la sua incidenza è direttamente correlata con l'età alla diagnosi, cioè con la durata della pre-esposizione al glutine. In pazienti celiaci adulti sono stati riscontrati un rischio di sepsi pneumococcica e una mortalità per cause infettive significativamente aumentati. Ciò porta a concludere che nei celiaci adulti l'iposplenismo dovrebbe essere sempre ricercato e che i pazienti iposplenici vengano sottoposti a vaccinazione antipneumococcica. Un test semplice e poco costoso, indicativo di ipofunzione splenica, consiste nel conteggio delle *pitted cells* (globuli rossi con caratteristiche escavazioni di membrana) nel sangue periferico. Valori supe-

riori al 4% sono diagnostici per ipofunzione splenica. La sprue collagenosica è caratterizzata dalla ricomparsa dei sintomi gastrointestinali, poiché la deposizione di spesse bande di collagene sottoepiteliale ostacola ulteriormente l'assorbimento dei nutrienti. La diagnosi è istologica, la prognosi severa e non esiste al momento un trattamento definitivo.

In conclusione è importante ricordare che nella malattia celiaca la refrattarietà è il più delle volte "falsa", cioè dovuta ad una scarsa o mancata aderenza alla dieta aglutinata, che il medico di medicina generale dovrebbe indagare con un'anamnesi accurata. Poiché una scarsa compliance alla dieta priva di glutine espone il paziente ad un elevato rischio di complicanze e quindi ad una mortalità maggiore rispetto alla popolazione generale, è compito del medico accertarsi che il paziente segua attentamente la dieta. Tuttavia, qualora vi sia il sospetto di una "vera refrattarietà", è importante che il paziente venga indirizzato ad un centro di riferimento, al fine di formulare

una diagnosi precoce ed attuare tempestivamente un trattamento adeguato già nelle fasi iniziali delle complicanze.

Bibliografia di riferimento

Di Sabatino A, Corazza GR. *Coeliac disease*. *Lancet* 2009;373:1480-93.

Meresse B, Ripoche J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. *Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis*. *Mucosal Immunol* 2009;2:8-23.

Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. *Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience*. *Gastroenterology* 2009;136:99-107.

Ludvigsson JF, Olén O, Bell M, Ekblom A, Montgomery SM. *Coeliac disease and risk of sepsis*. *Gut* 2008;57:1074-80.

Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. *A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease*. *Br J Nutr* 2009;102:882-7.

KEY MESSAGES

- Nella malattia celiaca la refrattarietà è il più delle volte "falsa", cioè dovuta ad una scarsa o mancata compliance alla dieta aglutinata.
- L'elevata mortalità associata alla malattia celiaca complicata sottolinea l'importanza di una scrupolosa aderenza alla dieta e di una stretta collaborazione con lo specialista gastroenterologo.

LA DIETA AGLUTINATA COME IMPOSTARLA E SEGUIRLA CORRETTAMENTE

Basilio Malamisura, Graziella Guariso

Centro di Riferimento Regionale Diagnosi e Follow-up della Celiachia, ASL Salerno, U.O. di Pediatria, Ospedale Cava de' Tirreni (SA)

A tutt'oggi, nonostante i numerosi tentativi terapeutici in sperimentazione scientifica, il solo trattamento provato per la celiachia continua ad essere la dieta permanente strettamente priva di glutine. Non esiste infatti una terapia farmacologica della celiachia, anche se supporti farmacologici possono essere complementi utili per il trattamento di alcune manifestazioni cliniche (importante carenza di ferro, ecc.).

Varie sono le motivazioni per le quali il soggetto celiaco deve osservare attentamente la dieta aglutinata. Il rischio di complicanze aumenta nei pazienti in cui viene ritardata la diagnosi e in quelli in cui c'è una scarsa compliance dietetica. Il linfoma non-Hodgkin a localizzazione intestinale è stato dimostrato essere la complicanza più severa in termini prognostici^{1,2}. Comorbidità (diminuzione della densità minerale ossea, disordini autoimmuni, infertilità, isolata ipertransaminasemia) sono strettamente collegate al grado di malassorbimento, al periodo di esposizione al glutine e alla non corretta osservanza della dieta (assunzioni accidentali di glutine).

Dopo la diagnosi di celiachia è indispensabile nella presa in cura del paziente una esauriente informazione sui principi su cui si basa l'alimentazione senza glutine. In questo programma sono coinvolti il personale medico e dietistico dei centri di diagnosi e i medici curanti (medico di medicina generale e pediatra).

L'impostazione del nuovo regime dietetico richie-

de conoscenza degli alimenti che in natura sono naturalmente privi di glutine, dell'attuale legislazione che regola la distribuzione dei prodotti per celiaci da parte delle farmacie e degli esercizi commerciali e dei mezzi a disposizione per riconoscere le fonti nascoste di glutine (etichettatura degli alimenti, prontuario degli alimenti curato dall'Associazione Italiana Celiachia (AIC), mappa delle ristorazioni pubbliche di cui il celiaco può servirsi) (www.celiachia.it).

Nella presa in cura del soggetto celiaco deve emergere come l'aderenza alla dieta aglutinata comporti il raggiungimento di uno stato di salute e di benessere; deve pertanto essere dedicato ampio spazio al colloquio con il paziente e, nel caso di bambini e adolescenti, anche con la famiglia e deve essere assicurato un adeguato supporto dietologico e psicologico.

Quando il celiaco intraprende la dieta senza glutine avverte inizialmente molta confusione su quali siano i cibi consentiti e quali vietati. Quello che andrà, innanzitutto, sottolineato è che i cibi senza glutine sono molti più di quanti si riesca ad immaginare e comprendono, ad esempio, latte e derivati, frutta e verdure fresche, frutta secca, carni in genere, uova, pesce, legumi, e, tra le farine, il mais, il riso e il grano saraceno. I cibi che contengono glutine sono invece il pane, la pasta e i prodotti da forno preparati con cereali vietati quali il frumento, la segale e l'orzo; va però ricordato che è possibile trovare il glutine,

sorprendentemente, anche in altri alimenti quali: condimenti già pronti, salse, marinate, zuppe o stuzzichini salati.

Al momento della diagnosi alcuni pazienti possono manifestare ansietà, paura, tristezza o irritazione per la nuova condizione e questo può determinare una variabile aderenza alla dieta, altri possono esprimere rammarico per il ritardo diagnostico nella convinzione, più o meno fondata, che questo possa compromettere un completo recupero del loro stato di salute. È molto importante considerare l'impatto emozionale e psicologico della diagnosi per ogni singolo paziente per valutare la sua disponibilità al cambiamento del regime alimentare. Coloro che hanno vagato a lungo alla ricerca di una soluzione ai loro problemi saranno sollevati nel ricevere la diagnosi mentre quelli asintomatici o con sintomi lievi potranno sentirne maggiormente il peso ed essere più riluttanti a seguire un regime di stretta aderenza alla dieta aglutinata³ e possono richiedere controlli più ravvicinati.

Soprattutto in età adolescenziale l'accettazione del nuovo stile di vita può comportare problemi psicologici e relazionali e influire negativamente sullo sviluppo psicologico e sull'aderenza alla dieta aglutinata. L'educazione dei pazienti, la stretta supervisione con un regolare counselling nutrizionale e il mantenimento dell'aderenza alla dieta in occasione di viaggi o alimentazione fuori casa, sono cruciali per raggiungere la compliance. I pazienti devono essere incoraggiati a unirsi a gruppi di supporto alla malattia celiaca, come l'AIC, poiché i soci sono più informati e aderenti alla loro dieta rispetto a quelli che non sono membri⁴.

L'educazione dei pazienti a mantenere una buona aderenza alla dieta è di grande importanza, perfino in quelli più motivati, insieme alla raccomandazione, in generale, di evitare una eccessiva restrizione dell'assunzione di nutrienti. Un dietista esperto insegnerà al paziente (e alla sua famiglia) a "manipolare" piuttosto che restringere la dieta. Al riguardo dei pasti con-

sumati fuori casa o in viaggio occorrerà invece consigliare, ove possibile, di affidarsi a locali informati (possibilmente certificati dall'AIC e facenti parte del circuito: "Alimentazione fuori casa") e comunque di abituarsi a parlare sempre con il personale di sala e di cucina dei ristoranti per concordare le precauzioni da avere nella preparazione di un pasto senza glutine.

LE ETICHETTE AIUTANO MOLTO A COMPRENDERE QUALI SONO GLI INGREDIENTI AI QUALI IL CELIACO DEVE FARE ATTENZIONE

SOSTANZE PERICOLOSE!!!

- Frumento, orzo, segale, farine di frumento, di orzo e di segale
- Amido, amido di frumento, amido di "cereali" non specificati
- Malto (d'orzo)

SOSTANZE NON PERICOLOSE

- Farina ed amido di riso, di mais, di soia, di patate, di castagne, di miglio, di grano saraceno
- Maltosio, maltitolo, maltodestrine
- Glutammato ed additivi vari
- Semi di guar, carrube, carragenani

CEREALI, FARINE, AMIDI SENZA GLUTINE	CEREALI, FARINE, AMIDI CON GLUTINE
Patata	Orzo
Mais	Segale
Riso	Frumento
Miglio	Farro
Quinoa	Kamut
Sorgo	Spelta
Teff	Malto
Amaranto	Seitan
Legumi	Couscous
Lupino	Crusca
Grano saraceno	Bulgur
Guar	Avena*
Xanthano	

* Per quanto riguarda l'avena, le evidenze sperimentali indicano che la stragrande maggioranza dei celiaci può tollerarla, tuttavia si preferisce, precauzionalmente, non includerla nella dieta priva di glutine soprattutto per il rischio di contaminazione e la dimostrazione di soggetti celiaci sensibili all'avena⁵⁻⁷.

Cucinare e mangiare senza glutine è divenuto più semplice negli ultimi anni per il continuo aumento del numero e per il miglioramento della qualità dei prodotti senza glutine disponibili sul mercato. Oggi è possibile acquistare alimenti già pronti sia salati che dolci. La disponibilità di cibi "sicuri" senza glutine ha incrementato la possibilità di scelta dei pazienti e la varietà della loro dieta spingendoli a non sentirsi diversi quando mangiano insieme agli altri.

Gli ingredienti comunemente presenti negli alimenti già pronti, senza glutine, sono rappresentati dalla farina e dall'amido di mais e di riso, dalla fecola di patate, anche se spesso possiamo trovare altre farine quali quelle di lupino o di grano saraceno o addensanti come ad esempio le farine di carrube o di guar oppure lo xanthano. Nelle farine prive di glutine però, spesso, risulta più bassa la quota di vitamine del gruppo B e di minerali come il ferro. Peraltro nei prodotti già pronti privi di glutine (i cosiddetti alimenti dietoterapeutici) tende ad essere presente una maggior quota di grassi (quindi di calorie) allo scopo di facilitarne la lavorazione, arricchirne il gusto, migliorarne la palatabilità e quindi l'accettazione da parte dei celiaci che spesso poi lamentano indesiderati aumenti di peso in seguito all'adozione del nuovo regime alimentare.

Per tali motivi i celiaci andrebbero incoraggiati a consumare cereali e ortaggi già in origine privi di glutine come la patata, il mais, il riso, la quinoa, il sorgo, il teff, l'amaranto, i legumi, la frutta fresca, secca e le verdure in genere per assicurarsi adeguate quantità di fibre, vitamine e minerali. Unanime punto di vista è che la dieta senza glutine deve essere la più "stretta" possibile, tuttavia dobbiamo riconoscere che una dieta completamente priva di glutine è difficile da applicare, se non impossibile⁴. La contaminazione con glutine nei prodotti "gluten free" non può essere completamente evitata: così si discute su quale debba essere considerata la soglia di sicurezza accettabile: 20, 100 o 200 parti per milione (ppm). Il 21 gennaio 2009 è stato pubblicato il nuovo regolamento

della CE, in applicazione del *Codex Alimentarius* europeo, relativo alla composizione e all'etichettatura dei prodotti alimentari adatti ai celiaci. Il nuovo regolamento definisce "senza glutine" i prodotti con contenuto in glutine inferiore alle 20 ppm consentendo la definizione "senza glutine" non solo ai prodotti distribuiti attraverso il canale delle farmacie ma anche a quelli destinati al consumatore generale, che rispettino comunque il limite di 20 ppm. Un elemento innovativo introdotto dal regolamento è la definizione "con contenuto di glutine molto basso" per i prodotti dietetici con contenuto in glutine tra 21 e 100 ppm, riconosciuti come idonei ai celiaci. Tale definizione non potrà, però, essere utilizzata per i prodotti destinati al consumo generale.

I risultati di un trial a doppio cieco placebo-controllo hanno fissato a 50 mg/die la quantità di glutine in seguito alla quale compaiono iniziali alterazioni istologiche della mucosa duodenale e a 10 mg/die quella alla quale non se ne verificano: mantenendo a 20 ppm il limite di glutine consentito, il consumo in una giornata di 300 g di alimenti "speciali" apporta appena 6 mg di glutine il che permette di restare ben al di sotto del limite accettato. Di contro, soglie superiori a 20 ppm, in paesi come l'Italia ove si registra un forte consumo di pasta e prodotti da forno a volte > 300 g/die, comportano un'assunzione di glutine molto vicina o addirittura superiore al limite di tollerabilità⁸.

La variabilità individuale tra pazienti, del resto, impedisce di dare direttive uguali per tutti.

Infine, al riguardo delle materie prime consentite per la produzione di alimenti senza glutine, il regolamento europeo ha sancito che possono essere definiti "senza glutine" anche i prodotti ottenuti con l'impiego di materie prime derivanti da cereali vietati all'origine, come l'amido di frumento per il pane, purché si garantisca un contenuto in glutine < 20 ppm nel prodotto finito e ciò è reso possibile dagli attuali progressi della tecnologia alimentare, che permettono l'impiego dell'amido di frumento garantendo il limite dei 20 ppm nel prodotto finito.

Bibliografia

- 1 Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. *Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study*. *Lancet* 2001;358:356-61.
- 2 Peters U, Askling, Gridley G, Ekbohm A, Linet M. *Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort*. *Arch Intern Med* 2003;163:1566-72.
- 3 Di Sabatino A, Corazza GR. *Coeliac disease*. *Lancet* 2009;373:1480-93.
- 4 See J, Murray JA. *Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease*. *Nutr Clin Pract* 2006;21:1-15.
- 5 Garsed K, Scott BB. *Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review*. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:171-8.
- 6 Silano M, Di Benedetto R, Maialetti F, De Vincenzi A, Calcaterra R, Cornell HJ, et al. *Avenins from different cultivars of oats elicit response by coeliac peripheral lymphocytes*. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1302-5.
- 7 Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Scott H, Koning F, Jung G, et al. *The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease*. *Plos Med* 2004;1:e1.
- 8 Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. *A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease*. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-6.
- 9 Sollid LM, Khosla C. *Future therapeutic options for celiac disease*. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:140-7.
- 10 "Relazione Annuale al Parlamento sulla Celiachia anno 2008". Ministero del Lavoro, della Salute delle Politiche Sociali. (www.ministerosalute.it/speciali).

KEY MESSAGES

- Nonostante siano in sperimentazione scientifica alcuni tentativi terapeutici alternativi, l'unico trattamento, ad oggi provato, per la celiachia è rappresentato da una rigorosa e definitiva dieta priva di glutine.
- La stretta aderenza alla dieta aglutinata garantisce il raggiungimento e il mantenimento di uno stato di salute e di benessere, pertanto ampio spazio deve essere dedicato al colloquio con il paziente e con la sua famiglia, assicurando un adeguato supporto dietologico e psicologico, elementi cruciali per raggiungere una soddisfacente compliance.
- La dieta senza glutine non è una dieta "per malati". Gli alimenti senza glutine sono molti più di quanti si riesca ad immaginare e comprendono latte e derivati, carni in genere, uova e pesce, tra le farine, il mais, il riso e il grano saraceno. I celiaci devono essere inoltre incoraggiati a consumare alimenti già in origine privi di glutine come verdure fresche e ortaggi quali patate e legumi ma anche frutta fresca e secca per assicurarsi adeguate quantità di fibre, vitamine e minerali.
- La dieta senza glutine deve essere la più "stretta" possibile, tuttavia è opinione unanime che la contaminazione da glutine, perfino nei prodotti "gluten free", non possa essere completamente evitata: per tale motivo è indispensabile un'attenta lettura delle etichette nutrizionali o la consultazione del prontuario degli alimenti curato da AIC, quando si acquistano prodotti che non recano il marchio "spiga sbarrata".

I FARMACI E LA CELIACHIA

QUANDO VANNO UTILIZZATI ED IL PROBLEMA DEL GLUTINE COME ECCIPIENTE

Italo De Vitis, Riccardo Urgesi*

U.O.C. di Gastroenterologia, Policlinico "A. Gemelli", Complesso Integrato Columbus, Roma;

** U.O.C. di Gastroenterologia, POC Belcolle, Viterbo*

L'assunzione di un farmaco può costituire una fonte d'ansia sia per il celiaco, che deve accertarsi sul glutine eventualmente presente in tutto ciò che ingerisce, che per il medico prescrittore che deve verificare la potenziale pericolosità del prodotto per il suo paziente intollerante al glutine.

La farmacopea europea già a partire dal 1999 ha stabilito che utilizzo dell'amido di frumento come eccipiente nella preparazione di farmaci debba avvenire in misura non superiore allo 0,3%, dunque un quantitativo innocuo per i celiaci. Di recente, inoltre, il Ministero della Salute ha precisato l'opportunità che il foglietto illustrativo dei medicinali contenga indicazioni chiare circa la possibilità per i celiaci di assumere il farmaco. Va sottolineato, tuttavia, che tale normativa vale solo per i farmaci in senso stretto e non per i cosiddetti parafarmaci come gli integratori alimentari o i medicinali omeopatici o i prodotti venduti in erboristeria.

Qualora, il foglietto illustrativo non faccia riferimento al contenuto di glutine è possibile accedere al sito della Federfarma (www.federfarma.it) che è provvisto di un sistema di ricerca in grado, digitando il nome del farmaco, di fornire immediatamente la risposta sull'eventuale contenuto di glutine nello stesso.

Le tipologie di risposte fornite dal sistema sono le seguenti:

- senza glutine: quando l'azienda produttrice ha comunicato l'assenza di glutine;
- potenzialmente senza glutine: quando l'azienda produttrice non è in grado di escludere la presenza di glutine;
- contiene glutine: quando l'azienda produttrice ha comunicato la presenza di glutine.

Qualora, invece, la scheda del farmaco non presenti la voce "glutine", significa che l'azienda non ha voluto fornire informazioni in merito alla presenza o meno di glutine.

Tutte le preparazioni farmaceutiche contengono nella maggioranza dei casi numerosi altri ingredienti oltre al principio "attivo" vero e proprio noti come eccipienti. Gli eccipienti svolgono una serie di funzioni nelle preparazioni farmaceutiche. Nella maggior parte dei casi aumentano la massa, facilitando una distribuzione omogenea del principio attivo nel prodotto finale. Nelle preparazioni orali contribuiscono a conferire aromi gradevoli e colorazioni piacevoli; nelle preparazioni liquide ad esempio, l'aggiunta di eccipienti fa sì che tali preparazioni siano più gradevoli al palato e attraenti alla vista. Sono state pubblicate diverse rassegne sui possibili effetti indesiderati

degli eccipienti va comunque sottolineato che la maggior parte di questi composti è innocua e rari gli effetti indesiderati ad essi attribuiti. In alcuni casi si tratta di complicanze relate alle proprietà intrinseche degli eccipienti, in altri casi invece si possono presentare reazioni di intolleranza o allergia nei confronti di questi componenti, come nel caso appunto dei soggetti affetti da celiachia. Il glutine rientra fra gli *eccipienti di rivestimento*, cioè utilizzati per rivestire i principi attivi nelle formulazioni in compresse. I soggetti con sensibilità al glutine possono arrivare a manifestare sintomi gastrointestinali qualora assumano specialità medicinali contenenti questa tipologia di eccipienti. Ecco perché per andare incontro alle esigenze dei soggetti affetti da celiachia, Federfarma ha chiesto alle aziende farmaceutiche di segnalare se i farmaci prodotti contengono glutine riportando nel foglietto illustrativo una delle tre risposte:

1. "senza glutine";
2. "contiene glutine";
3. "potenzialmente senza glutine", ovvero il produttore non è in grado di escludere con sicurezza la presenza del glutine nel medicinale.

L'informazione relativa alla presenza o meno di glutine è attualmente disponibile per più di 4.000 farmaci presenti in commercio. Per quanto concerne la legislazione attualmente in vigore, con il documento pubblicato nel febbraio 2004 il Ministero della Salute accogliendo la nostra richiesta su "Medicinali e celiachia" ha confermato di attuare le Norme Europee in materia. A tale proposito il documento afferma e conferma *che i limiti imposti attualmente dalla Farmacopea Europea consentono di considerare adatti ai soggetti affetti da celiachia (ovvero intolleranti al glutine) anche i medicinali contenenti amido di frumento*. Ricordiamo, in primo luogo, che quando nella composizione del farmaco sono presenti eccipienti come l'amido pregelatinizzato, carbosimetilamido, amido sodio glicolato oppure

amido di frumento, essi non rappresentano un pericolo per il soggetto celiaco. In particolare, il suddetto documento afferma inoltre che anche la quantità di glutine presente in alcuni farmaci come eccipiente non rappresenta un problema, considerando che l'amido di frumento può contenere al massimo 0,3% di proteine totali di cui circa il 40% corrisponde alla gliadina in 100 mg di amido di frumento ci sono 0,3 mg di proteine totali delle quali 0,12 mg di gliadina ($0,3 \times 40\% = 0,12$) pertanto una compressa da 1 g può arrivare a contenere al massimo 0,156 mg di gliadina (Tab. I), quantità che è notevolmente inferiore a quella che potrebbe essere assunta con i prodotti dietoterapeutici. È necessario invece tener presente che, contrariamente a quanto detto per i soggetti celiaci, tutte queste considerazioni non valgono invece per gli "allergici" all'amido di frumento.

Tabella I.

PESO COMPRESSA IN MG	GLIADINA IN MG
100	0,0048-0,0156
300	0,0144-0,0468
500	0,0240-0,0780
1000	0,0480-0,156

In conclusione, sottolineiamo che il glutine presente come eccipiente nelle quantità previste nei farmaci del commercio non rappresenti un reale problema per il celiaco soprattutto quando il prodotto viene assunto occasionalmente o per brevi periodi. Tuttavia, in accordo con quanto già affermato in passato dal CSN AIC, precisiamo come in caso di somministrazione cronica di farmaci, l'eventuale ipersensibilità individuale debba essere valutata caso per caso e che comunque è preferibile l'utilizzo di prodotti che a parità di principio attivo non contengano glutine come eccipienti.

Bibliografia di riferimento

Kumar A. *Effetti indesiderati da eccipienti farmaceutici*. Adverse Drug Reaction Bulletin 2003;155:619.

Crowe JP, Falini NP. *Gluten in pharmaceutical products*. Am J Health Syst Pharm 2001;58:396-401.

Sdepanian VL, Scaletsky IC, de Morais MB, Fagundes-Neto U. *Assessment of gliadin in pharmaceutical products – important information to the orientation of celiac disease patients*. Arq Gastroenterol 2001;38:176-82.

Duffull SB, Gaudin JR. *The relevance of gluten in pharmaceutical products*. N Z Med J 1993;106:344-5.

KEY MESSAGES

- Tutte le preparazioni farmaceutiche contengono nella maggioranza dei casi numerosi altri ingredienti oltre al principio "attivo" vero e proprio noti come eccipienti.
- I soggetti con sensibilità al glutine possono arrivare a manifestare sintomi gastrointestinali qualora assumano specialità medicinali contenenti determinati eccipienti.
- La quantità di glutine presente in alcuni farmaci come eccipiente non rappresenta un problema, considerando che l'amido di frumento può contenere al massimo 0,3% di proteine totali e che pertanto una compressa da 1 g può arrivare a contenere al massimo 0,156 mg di gliadina.
- In caso di somministrazione cronica dei farmaci, meglio ricorrere se possibile a preparati privi di glutine o – quando non realizzabile – valutare caso per caso l'eventuale "sensibilità" individuale alla quota di glutine presente.

TERAPIE DELLA MALATTIA CELIACA

ALTERNATIVE ALLA DIETA PRIVA DI GLUTINE

Alessio Fasano

Center for Celiac Research, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Introduzione

Il trattamento di elezione della malattia celiaca è l'aderenza a vita alla dieta strettamente priva di glutine e, quindi, dei cereali che ne sono fonte. C'è però da tener presente che i prodotti a base di glutine sono estremamente diffusi (ed in molti paesi nemmeno identificati da un'etichettatura dei prodotti) nella dieta quotidiana, rappresentando perciò un grosso *challenge* per i pazienti celiaci. I prodotti privi di glutine non sono sempre disponibili su larga scala di distribuzione e sono molto più costosi della loro controparte di prodotti contenenti glutine. L'aderenza alla dieta è in genere non ottimale, fallendo in più del 50% dei pazienti¹. Inoltre, anche quando l'aderenza alla dieta non rappresenta un problema, un'alta percentuale di pazienti celiaci a dieta priva di glutine che non hanno sintomi e la cui sierologia è negativa presentano un danno intestinale autoimmune persistente.

La terapia della celiachia si basa sulla totale eliminazione dalla dieta dei cereali che contengono glutine (grano, segale, orzo). Tale dieta, che deve essere mantenuta per tutta la vita, richiede una accurata educazione dei pazienti e dei loro familiari da parte del medico e del dietista. Esiste in commercio una vasta gamma di prodotti alimentari (pasta, pane, biscotti, ecc.), nei quali l'assenza del glutine

è garantita da un apposito contrassegno sulla confezione (spiga sbarrata). Ciò nonostante, l'esclusione totale del glutine dalla dieta del celiaco non è facile, poiché tracce di questo composto possono essere presenti a causa di:

- 1.** contaminazione nel processo di lavorazione da parte di cereali contenenti glutine. Questo avviene, ad esempio, frequentemente nella lavorazione dell'avena o di altri cereali in origine privi di glutine;
- 2.** impiego promiscuo di utensili domestici;
- 3.** impiego del glutine come additivo industriale negli alimenti (es. come addensante nella maionese, salse, ecc.).

In molti Paesi sono state fondate associazioni di pazienti che hanno ormai un ruolo importante nella gestione dei vari aspetti quotidiani della celiachia.

Nuove terapie potenziali: un futuro senza glutine?

La combinazione delle difficoltà e dei limiti suddetti riguardanti la dieta priva di glutine con i recenti progressi sulle conoscenze della patogenesi della malattia celiaca a livello cellulare e molecolare hanno aperto strade per sviluppare possibili terapie alternative alla dieta¹.

Terapie enzimatiche

È da tempo noto che l'alto contenuto di prolina che caratterizza la gliadina rende questa proteina estremamente resistente alla digestione da parte di enzimi pancreatici e del *brush border* intestinale. Pertanto è stato proposto l'uso di prolil-endopeptidasi batteriche che sarebbero in grado di digerire completamente la gliadina, distruggendone così gli epitopi tossici riconosciuti dalle cellule T. Quello che rimane da stabilire è se questo supplemento enzimatico in vivo è capace di digerire completamente e, quindi detossificare, peptidi gliadinici particolarmente tossici che sono presenti in grandi quantità nell'intestino prossimale nella fase immediatamente post-prandiale. In alternativa, questi enzimi supplementari batterici potrebbero essere usati per pre-trattare il glutine utilizzato per la preparazione di cibi a base di grani potenzialmente tossici per i celiaci che risulterebbero più economici e palatabili dei prodotti correnti a base di cereali alternativi naturalmente non contenenti glutine. A tal proposito sono già state utilizzate con successo proteasi isolate da lattobacilli.

Ingegneria genetica dei grani ed uso di peptide gliadinici inibitori

Programmi di incrocio genetico di grani e/o tecnologia transgeniche potrebbero portare allo sviluppo di frumento in cui le sequenze tossiche della gliadina siano state eliminate. È stato anche proposto anche di generare mutazioni puntiformi del frumento senza cambiarne le sue caratteristiche organolettiche, ma questo approccio è reso difficile dal grosso numero e dalle molte ripetizioni di queste sequenze tossiche. L'identificazione di epitopi specifici potrebbe anche fornirci un bersaglio specifico per l'immunomodulazione di antigeni peptidici. A seconda della natura degli aminoacidi presenti nella posizione che interagisce con specifici recettori delle cellule T, il riconoscimento peptidico potrebbe portare ad un'atti-

vazione cellulare (peptidi agonisti), ignoranza a riconoscere il peptide (peptidi null), o addirittura alla mancata risposta nota anche come anergia (peptidi antagonisti). Ovviamente, le possibilità di successo con l'uso di peptide analoghi per modulare la risposta immunitaria specifica potrebbe essere minata dalla grande eterogeneità degli epitopi gliadinici che interagiscono con le cellule T finora identificati. Pertanto sarà importante studiare la gerarchia degli epitopi gliadinici tossici per poter impostare una terapia mirata basata sull'ingegneria genetica di questi peptidi.

Strategie immunomodulatorie

L'enzima autoantigene tTG è prevalentemente espresso nella lamina propria intestinale e la sua espressione è aumentata da molti stimoli, inclusi lo stress meccanico ed infezioni batteriche e/o virali, in corso di malattia celiaca attiva. L'enzima catalizza la transamidazione tra un residuo di glutamina di una proteina glutamino-donatrice ed una lisina di una proteina glutamino-accettrice, unendo queste proteine ed aumentandone il loro tasso di fagocitosi da parte di cellule presentanti antigene. Sebbene i dettagli molecolari di questa interazione rimangano elusivi, inibitori selettivi della tTG intestinale potrebbero rappresentare una strategia potenziale per bloccare la risposta immunotossica ai peptidi gliadinici in corso di celiachia. Comunque, l'efficacia di possibili effetti collaterali di un approccio di questo tipo rimangono da stabilirsi. Il ruolo cruciale dell'HLA rende questo bersaglio un altro approccio possibile per interventi terapeutici che blocchino la presentazione peptidica da parte del DQ2 o DQ8. Inoltre altri target di tipo immunomodulatorio, compreso l'IL10 potrebbero rappresentare delle alternative valide per indurre tolleranza. C'è però da tener presente che si cominciano da accumulare evidenze abbastanza solide che la tossicità al glutine non solo dipende da una risposta T-mediata, ma anche dal coinvolgimento di una risposta

immunitaria di tipo innato. Pertanto trattamenti con anticorpi anti-IL15 sono stati proposti, soprattutto nella celiachia refrattaria, in considerazione del ruolo di questa citochina nell'attivare i linfociti intraepiteliali. Ciò nonostante, bisogna tener conto del fatto che una celiachia in remissione è una condizione tutto sommato benigna e che il trattamento dietoterapeutico, per quanto difficile e strenuo, è scevro di effetti collaterali. Pertanto, qualsiasi approccio terapeutico di tipo immunomodulatorio dovrebbe avere un profilo di "safety" quanto meno equivalente a quello della dieta, ma con il vantaggio di una compliance migliore.

Correzione del difetto di barriera intestinale

Tradizionalmente, le funzioni primarie del tratto gastrointestinale sono state considerate essere limitate dalla digestione ed all'assorbimento di nutrienti ed elettroliti ed all'omeostasi dell'acqua. Comunque, un'analisi più attenta dell'organizzazione anatomica e funzionale del tratto gastrointestinale ci suggerisce che la sua funzione barriera e l'abilità di regolare il traffico di macromolecole tra ambiente (lume intestinale) ed ospite (sottomucosa e circolo ematico) sono funzioni altrettanto importanti di quest'organo. In concerto con il tessuto linfoide intestinale ed il network neuroendocrino, la barriera epiteliale intestinale con le sue *tight junctions* (tj) intercellulari controlla l'equilibrio tra tolleranza e risposta immunitaria verso antigeni non-self. Quando questo traffico di macromolecole controllato così attentamente viene a perdersi in soggetti geneticamente predisposti, si possono sviluppare malattia infiammatorie ed autoimmunitarie che possono colpire sia l'intestino che organi extra-intestinali. Questo nuovo paradigma sovrage le classiche teorie sull'autoimmunità basate sul "molecular mimicry" ed il "bystander effect", suggerendo che il processo autoimmunitario potrebbe essere arrestato se si previene l'intergioco tra geni e fattori scatenanti ambientali attraverso un ripri-

stino della funzione barriera intestinale^{1,2}.

In base a queste evidenze, è possibile ipotizzare che la rimozione di uno qualsiasi dei tre elementi necessari allo sviluppo di immunità (predisposizione genetica, esposizione allo stimolo ambientale, o correzione del difetto di barriera intestinale) (Fig. 1) potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica. Poiché l'eliminazione dei geni predisponenti non è proponibile e poiché la rimozione dell'antigene scatenante (un'opzione disponibile solo per la celiachia) ha i suoi problemi intrinseci (vedi sopra), la correzione dei difetti di barriera intestinale associato ad un'alterazione del sistema della zonulina³ potrebbe rappresentare una terapia innovativa alternativa. L'uso del larazotide acetato, un inibitore della zonulina che corregge i difetti di barriera intestinale, è stato già usato con successo in un modello animale di autoimmunità⁴ e più recentemente in una serie di trial clinici doppio cieco nell'uomo che ne hanno provato tollerabilità, mancanza di effetti collaterali ed efficacia clinica. Finora più di 300 soggetti sono stati esposti al larazotide acetato senza riportare un aumento di effetti collaterali quando paragonati al gruppo placebo. Circa il 70% di pazienti celiaci in remissioni esposti ad una dose singola di glutine hanno registrato un'aumentata permeabilità intestinale, mentre non si sono osservati cambiamenti nei soggetti che avevano ricevuto, oltre al glutine, anche il farmaco⁵. In un successivo trial doppio cieco in cui pazienti celiaci in remissione sono stati esposti per 6 settimane a dosi giornaliere di 2,5 g di glutine hanno riportato un aumento dei sintomi gastrointestinali tipici della celiachia, associati ad un aumento significativo della comparsa di anticorpi anti-TG ed all'aumento della produzione di citochine infiammatorie, incluso IFN- γ . L'assunzione concomitante di larazotide acetato ha significativamente ridotto la frequenza di sintomi gastrointestinali ed ha prevenuto l'aumento degli anticorpi anti-TG e della produzione di citochine infiammatorie.

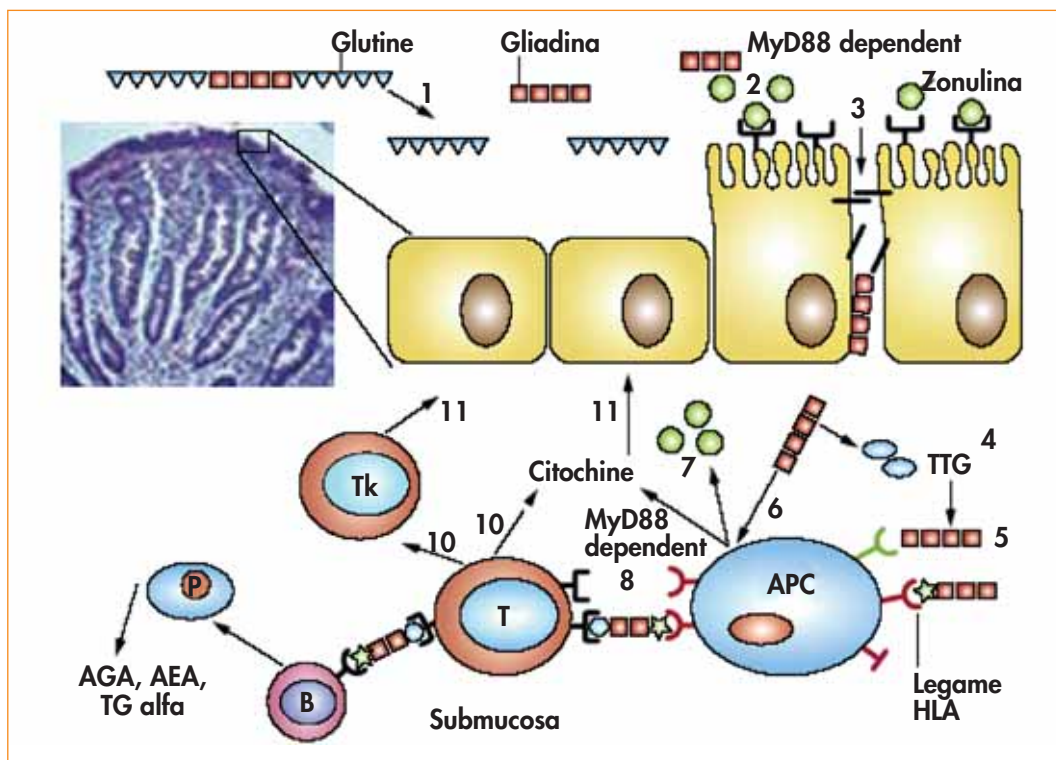


Figura 1. Meccanismi patogenetici della celiachia. Una volta ingerito, il glutine viene digerito in frammenti tossici (gliadina) e non tossici (1). La gliadina induce rilascio di zonulina (2) che causa un aumento della permeabilità intestinale con successivo passaggio della gliadina nella lamina propria (3) dove viene deamidata (4) con successivo legame alle molecole HLA DQ2/DQ8 presente sulla superficie delle *antigen presenting cells* (5). Alternativamente la gliadina può causare rilascio della zonulina e produzione di citochine indipendentemente dal legame HLA (6, 7). Le APC presentano la gliadina alle cellule linfocitarie T (8), con successiva produzione di cellule B e plasmacellule producenti gli autoanticorpi tipici della celiachia (9). Allo stesso tempo la cellula T causa attivazione delle cellule T killer e la produzione di citochine (10) responsabili del danno intestinale mucosale (11).

Conclusioni

Nonostante i notevoli progressi registrati in questi ultimi anni, molti aspetti rimangono ancora da chiarire, per cui la ricerca in tema di celiachia è particolarmente attiva. Questa condizione rappresenta, tra l'altro, l'unico esempio di malattia autoimmune di cui sia noto il fattore ambientale scatenante (il glutine). Sebbene la dieta priva di glutine sia da considerare il solo trattamento effettivo al momento disponibile per i pazienti celiaci, è ormai accettato che

la sua implementazione è spesso difficoltosa e non ottimale. Una comprensione migliore della complessità delle interazioni geni/ambiente responsabile per lo sviluppo della celiachia apre la strada a strategie terapeutiche alternative alla dieta. Dal punto di vista delle terapie alternative, sarà fondamentale individuare le sequenze tossiche della gliadina, primo passo verso lo sviluppo di una prevenzione primaria della celiachia attraverso una modulazione della risposta immune (cosiddetto "vaccino") o la selezione, tramite ingegneria genetica, di va-

rietà di grano contenenti glutine detossificato. Un futuro che sta diventando già realtà è l'uso di alcuni enzimi che possano completamente digerire frammenti di gliadina normalmente resistenti alla digestione e di inibitori della zonulina che sono al momento il rimedio terapeutico alternativo alla dieta priva di glutine più avanzato dal punto di ricerca clinica, poiché sono già al vaglio di trial clinici umani.

Bibliografia

- 1 Fasano A. *Surprises from celiac disease*. *Sci Am* 2009;301:54-61.
- 2 Fasano A, Shea-Donohue T. *Mechanisms of Disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases*. *Nat Clin Prac Gastro & Hepatol* 2005;2:416-22.
- 3 Tripathi A, Lammers KL, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, et al. *Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2*. *Proc Acad Sci USA* published online before print September 15, 2009, doi:10.1073/pnas.0906773106.
- 4 Watts T, Berti I, Sapone A, Gerarduzzi T, Not T, Zielke R, et al. *Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type 1 diabetes in BB diabetic-prone rats*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2916-21.
- 5 Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. *The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:757-66.

KEY MESSAGES

- Nonostante i notevoli progressi registrati in questi ultimi anni, molti aspetti della malattia celiaca rimangono ancora da chiarire, per cui la ricerca in tema di patogenesi e trattamenti alternativi è particolarmente attiva.
- La celiachia rappresenta l'unico esempio di malattia autoimmune di cui sia noto il fattore ambientale scatenante (il glutine). Pertanto, questa condizione è un modello ideale per studiare i meccanismi intimi di autoimmunità e trovare soluzioni che possono essere applicate ad altre malattie autoimmunitarie, come il diabete, la sclerosi multipla e l'artrite reumatoide, che sono ancora orfane di trattamenti efficaci.
- Una ricerca multidisciplinare ed integrata, in cui molti esperti lavorano in concerto e con supporti economici adeguati, è l'unica strada percorribile per tradurre una possibilità teorica in una tangibile realtà.

PREVENZIONE DELLA CELIACHIA

IMPORTANZA DELL'EPOCA DI INTRODUZIONE DEL GLUTINE ED ALTRI FATTORI RILEVANTI

Carlo Catassi, Giuseppe Iacono*

*Istituto di Scienze Materno-Infantili, Università Politecnica delle Marche, Ancona e Center For Celiac Research, University of Maryland School of Medicine, Baltimore (USA); * Divisione di Gastroenterologia Pediatrica, Ospedale pediatrico "Di Cristina", Palermo*

Fino a qualche anno fa, l'ipotesi di una prevenzione primaria della celiachia sarebbe apparsa del tutto fantascientifica. Alla luce delle recenti acquisizioni sui meccanismi fisiopatogenetici di questa malattia questa possibilità, per quanto ancora "in embrione", appare invece più realistica. Per comprendere le possibili strategie di prevenzione della celiachia, occorre considerare la complessità delle cause che conducono allo sviluppo di questa condizione patologica. La celiachia è infatti una patologia causata dalla interazione di numerosi fattori di predisposizione genetica ed ambientale, questi ultimi rappresentati, per quanto è dato sinora di sapere, dalla quantità e dalla qualità del glutine assunto, dalla tipologia dell'alimentazione in generale, specie nelle prime epoche della vita, e dalle infezioni a livello intestinale. Obiettivo della prevenzione primaria è quello di ridurre il rischio di sviluppare la celiachia attraverso interventi, a livello di popolazione generale o di soggetti a rischio, sui fattori ambientali che favoriscono lo sviluppo di celiachia.

In Italia ed in altri paesi europei il consumo di glutine è molto elevato, pari all'incirca a 10-20 g al giorno per persona. Poiché esiste un rapporto diretto tra la quantità di glutine assunta ed il rischio di sviluppare la celiachia¹, una possibilità preventiva sarebbe quella di mirare ad una riduzione dei consumi di glutine a livello di tutta la popolazione. Al momento attuale questa strategia appare di difficile attuazione, poiché vi è semmai la tendenza diffusa all'aumento

dei consumi dei prodotti ricchi di glutine, quali pasta e pizza, sia nei paesi occidentali che in quelli in via di sviluppo.

Un'altra ipotesi riguarda l'impiego, a fini alimentari, di cereali meno "tossici", per quanto riguarda la capacità di indurre celiachia, rispetto a quelli utilizzati attualmente. Come è noto, le varietà di frumento di maggiore consumo sono quello tenero (utilizzato per panificare) e quello duro (utilizzato soprattutto per fare la pasta). Dati sperimentali recenti suggeriscono che le frazioni più tossiche del glutine, soprattutto il cosiddetto 33-mero (peptide costituito da 33 aminoacidi con notevoli capacità immunogeniche), siano maggiormente rappresentate nel grano tenero, cioè la varietà che da sola costituisce ben il 90% dei consumi globali di grano. Varietà "primordiali" di frumento, quali ad es. esempio il monococco (Einkorn), avrebbero una ridotta capacità di indurre la malattia celiaca poiché contengono una quantità di peptidi tossici notevolmente inferiore rispetto al grano tenero. Non è pertanto fuori luogo ipotizzare che la frequenza della celiachia nella popolazione generale potrebbe diminuire qualora vi fosse una sostituzione, almeno parziale, delle varietà di frumento attuali con altre meno tossiche. A tal fine è interessante notare come la coltivazione di monococco, pressoché scomparsa nel passato, sta "riemergendo" in Italia ed in altri paesi europei.

Attualmente l'interesse dei ricercatori è focalizzato sui rapporti tra la alimentazione durante

le prime epoche della vita ed il rischio di sviluppare celiachia. Numerosi dati indicano che l'allattamento al seno, specie se prolungato fino all'età di almeno 6 mesi, eserciti una funzione protettiva nei confronti dell'intolleranza al glutine, riducendone il rischio di circa il 50%. Studi svedesi suggeriscono che piccole quantità di glutine andrebbero preferenzialmente introdotte quando il bambino è ancora allattato completamente al seno². Meno chiaro è invece il possibile ruolo dell'età al momento del divezzamento, quando generalmente vengono introdotti i primi cereali contenenti glutine. La pratica attuale è quella di introdurre le prime pappe ed il biscottino attorno all'età di 6 mesi. Studi prospettici suggerirebbero che l'introduzione precoce (prima dei 4 mesi compiuti) o tardiva (dopo i 6 mesi) di glutine possano entrambe favorire la comparsa di celiachia³. Tuttavia non è ancora stato chiarito quale possa essere l'effetto di una introduzione fortemente posticipata dei cereali contenenti glutine, ad es. a partire dai 12 mesi, quando la barriera intestinale è più efficace nell'impedire l'assorbimento dei peptidi potenzialmente "tossici". Questa ipotesi è attualmente al vaglio della ricerca, attraverso una indagine multicentrica italiana promossa da AIC e sviluppata su lattanti a rischio familiare di celiachia. I risultati di questo lavoro multicentrico italiano, avviato nel 2004, saranno disponibili fra qualche anno.

Le infezioni intestinali potrebbero giocare un ruolo nel favorire il rischio di sviluppare la celiachia. Di recente è stato evocato un possibile intervento del Rotavirus, uno degli agenti più comuni di gastroenterite nel bambino e nell'adulto, largamente diffuso sia nei paesi occidentali che in via di sviluppo. Sembra che gli anticorpi che il sistema immunitario produce in risposta alla infezione da Rotavirus possano reagire anche contro altre proteine dell'organismo (cross-reazione), quali l'enzima transglutaminasi, causando infiammazione ed aumento della permeabilità intestinale⁴.

In tal modo sarebbe innescato il meccanismo autoimmunitario che determina, in ultima analisi, l'enteropatia tipica della celiachia. La vaccinazione anti-Rotavirus potrebbe pertanto esercitare un effetto protettivo non solo nei confronti dell'enterite causata da questo agente infettante, ma anche del rischio di celiachia. Questa ipotesi è tuttavia ancora al vaglio della ricerca, poiché non è chiaro se la risposta immunitaria nei confronti del vaccino sia protettiva verso la possibile risposta autoimmunitaria indotta da questo agente. In conclusione, abbiamo passato sinteticamente in rassegna le possibili strategie, di tipo alimentare o di altra natura, la cui applicazione, a livello della popolazione generale o dei soggetti a rischio, potrebbe determinare una riduzione consistente della frequenza di celiachia. Anche in campo preventivo è auspicabile che il continuo progresso della ricerca individui nuove strade da perseguire, quali ad es. la "vaccinazione" dei soggetti a rischio di malattia.

Bibliografia

- 1 Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. *A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease.* Am J Clin Nutr 2007; 85:160-6.
- 2 Olsson C, Hernell O, Hörnell A, Lönnberg G, Ivarsson A. *Difference in celiac disease risk between Swedish cohorts suggests an opportunity for primary prevention.* Pediatrics 2008; 122:528-34.
- 3 Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. *Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of celiac disease.* JAMA 2005;293:2343-51.
- 4 Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, et al. *In coeliac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes.* PLoS Med 2006;3:358.

KEY MESSAGES

- Tra i fattori ambientali che influenzano il rischio di celiachia figurano la quantità e la qualità del glutine introdotto, lo schema alimentare durante il primo anno e le infezioni precoci.
- L'allattamento al seno protegge in parte dallo sviluppo di celiachia.
- Sono in corso studi per chiarire quale sia il ruolo del divezzamento ed in particolare dell'epoca di introduzione di glutine rispetto al rischio di celiachia.

GLI ASPETTI LEGISLATIVI DELLA CELIACHIA IN ITALIA

Elisabetta Tosi, Caterina Pilo*

Presidente AIC; * Direttore Generale AIC

L'Associazione Italiana Celiachia nasce nel 1979, in un contesto sociale di totale assenza di tutele per i celiaci e le loro famiglie. Il numero esiguo di diagnosi, la scarsa conoscenza della patologia rendevano "invisibili" i celiaci alla collettività ed alle istituzioni. Il quadro normativo attuale può sintetizzarsi in quattro temi: l'erogazione gratuita degli alimenti, la celiachia malattia rara o cronica e, infine, i diritti introdotti dalla L. 123/05. Il primo impegno dell'AIC si rivolse alla tutela ed al sostegno della famiglia, chiedendo alle istituzioni l'erogazione gratuita dei prodotti. Con D.M. del 1 luglio 1982¹ i celiaci ottengono la gratuità degli alimenti.

Il cosiddetto decreto Veronesi², abrogando il D.M. del 1982, introduce:

1. l'inserimento dell'erogazione dei prodotti destinati ad un'alimentazione particolare nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA);
2. il calcolo dei tetti di spesa sulla base del fabbisogno calorico totale e la quota da soddisfare con i prodotti senza glutine, fissata nel 35% del totale;
3. l'incremento del 30% del tetto per tenere conto di particolari esigenze nutrizionali;
4. i "buoni" di valore pari ai tetti di spesa attraverso i quali i celiaci ritirano i prodotti presso "fornitori convenzionati", che sono i centri di riferimento, presidi delle ASL, le farmacie convenzionate e "altri fornitori incaricati" (che includono anche la GDO Grande Distribuzione Organizzata e i negozi specializzati);

5. il "Registro Nazionale dei Prodotti destinati ad un'alimentazione particolare" erogati poi dalle regioni

L'erogazione gratuita viene confermata, con veste di "diritto", dalla legge 123/05 e successivo decreto del 4 maggio 2006, con il quale il Ministero della Salute conferma i tetti di spesa del decreto Veronesi del 2001.

Nel maggio 2001, in attuazione al decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124, è adottato il "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle *malattie rare* e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie".

Per definizione, si intende rara in Europa una patologia con una prevalenza di 5 malati su 10.000 individui, negli Usa 7,5 su 10.000, in Giappone 4 su 10.000. Altra condizione per la definizione di malattia rara è la difficoltà di diagnosi. La celiachia, secondo i più recenti dati di diagnosi diffusi, non può, quindi, più definirsi rara. Il testo del DCPM (Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri) per i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) del SSN non ha ad oggi avuto approvazione, ma nella bozza redatta nell'aprile del 2008, contenente l'elenco delle prestazioni e servizi erogati dal SSN, il nomenclatore tariffario dei presidi, delle protesi e degli ausili, oltre che i nuovi elenchi delle malattie croniche e delle malattie rare esentate dal pagamento del ticket, la celiachia veniva

¹ D.M. 1 luglio 1982, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 9 agosto 1982, n. 217 concernente l'assistenza sanitaria integrativa relativa ai prodotti dietetici destinati ad un'alimentazione particolare per persone affette da malattie metaboliche congenite, morbo celiaco e dermatite erpetiforme e da fibrosi cistica.

² Decreto del Ministero della Sanità, 8 giugno 2001, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 154 del 5 luglio 2001.

riportata nell'elenco delle malattie croniche. Allo stato attuale, comunque, e fino ad approvazione del decreto, sono attivi i codici di esenzione ed i diritti previsti dalla regolamentazione delle malattie rare:

1. i presidi, che costituiscono la rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, devono essere accreditati e sono preferibilmente ospedalieri. Tra i presidi sono individuati i centri interregionali per le malattie rare;
2. il Registro Nazionale delle malattie rare, che raccoglie i dati anagrafici, anamnestici, strumentali, e di laboratorio dei pazienti, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (art. 2 comma 5);
3. l'erogazione in regime di esenzione delle prestazioni finalizzate alla diagnosi, comprese le indagini genetiche sui familiari dell'assistito con sospetto diagnostico formulato da medico specialista del SSN (art. 4).

Il traguardo normativo più importante, oltre che più recente, è la *Legge 123/05*, una norma quadro che stabilisce diritti inediti e fondamentali al celiaco, in un panorama di principi generali che, adeguatamente attuati, garantiscono le fondamentali tutele. La legge definisce la celiachia "malattia sociale" e rimanda al Ministro della Salute il compito di modificare la normativa vigente (art. 1) per sancire l'ingresso della celiachia tra le patologie ugualmente definite.

Punti fondamentali della norma sono:

1. effettuare la diagnosi precoce della malattia celiaca e della dermatite erpetiforme;
2. migliorare le modalità di cura dei cittadini celiaci;
3. agevolare l'inserimento dei celiaci nelle attività scolastiche, sportive e lavorative attraverso un accesso equo e sicuro ai servizi di ristorazione collettiva;
4. migliorare l'educazione sanitaria della popolazione, celiaca e non, sulla malattia celiaca;

5. provvedere alla preparazione e all'aggiornamento professionali del personale sanitario;

6. predisporre gli opportuni strumenti di ricerca. Per garantire l'osservanza del primo degli obiettivi indicati, in collaborazione con AIC, è stato realizzato un protocollo per la formazione, approvato in Conferenza Stato Regioni. Inoltre, come strumento per garantire la diagnosi, si fa espresso riferimento all'adozione "di specifici protocolli concordati a livello nazionale". Ciò avvalorava il Protocollo di diagnosi e follow-up³, elaborato con la partecipazione dell'Associazione Italiana Celiachia, proprio in attuazione della norma, ruolo di linea guida per la diagnosi.

L'art. 4 introduce il diritto forse più rilevante dell'intera 123/05: il diritto al pasto senza glutine "nelle mense delle strutture scolastiche e ospedaliere e nelle mense delle strutture pubbliche". L'art. 5 sancisce il diritto all'informazione, facendo un esplicito, quanto inutile, a dir il vero, riferimento al "foglietto illustrativo dei prodotti farmaceutici" che "deve indicare con chiarezza se il prodotto può essere assunto senza rischio dai soggetti affetti da celiachia". Come noto, secondo quanto previsto da relativa direttiva della Farmacopea Europea del 1999⁴, il glutine nei farmaci non rappresenta un rischio per i celiaci. Conseguentemente, la linea guida della Commissione Europea relativa alle informazioni da riportare su etichettatura e foglietto illustrativo, ha dato istruzioni per l'avvertenza relativa all'amido di frumento⁵. All'art. 5 si disciplina la "l'inserimento di appositi moduli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionali rivolte a ristoratori e ad albergatori", riconoscendo l'importanza della conoscenza della celiachia e delle modalità di preparare alimenti senza glutine anche in ristoranti, pizzerie e strutture alberghiere, in ogni esercizio, quindi, fruibile dal celiaco fuori dal contesto familiare.

³ Pubblicato nella G.U. del 7 febbraio 2008.

⁴ La Farmacopea Europea dal 1999 ha imposto per l'amido di frumento presente come eccipiente un contenuto proteico totale, il cui quantitativo massimo è stato limitato alla misura dello 0,3%.

⁵ Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use – ENTR/F2/BL D (2003).

LA FONDAZIONE CELIACHIA

LA RICERCA AIC: DALLA SUA NASCITA AD OGGI

Adriano Pucci

Presidente Fondazione Celiachia

AIC ha iniziato ad occuparsi direttamente di ricerca dal 1995, anno in cui ha costituito la task force ricerca (TFR) "liberi dal glutine", coordinata da Franco Lucchesi.

Il compito della TFR era di attivarsi nella raccolta fondi e gestione degli stessi, definendo le modalità per assicurare la massima trasparenza possibile.

Nel 1996: fu nominato il 1° Comitato Scientifico per la Ricerca, composto dai professori:

- Salvatore Auricchio, Napoli;
- Gino Roberto Corazza, Pavia;
- Annamaria Giunta, Milano;

La prima e più grande campagna di raccolta fondi fu lanciata nel 1995 e, grazie all'impegno di tutti i nostri soci, circa 8000 in quell'anno, venne raccolta la cifra di 1.080.000.000 lire (un miliardo e 80 milioni di lire pari a ca. 560 mila euro) a cui si sono poi aggiunti 360 milioni di Telethon per la ricerca genetica.

Con la TFR-AIC furono finanziati progetti in tre aree diverse:

genetica

- identificazione dei geni responsabili dell'intolleranza;
- investimento di 200 milioni di lire;
- il lavoro finanziato dall'AIC fu ritenuto da Telethon meritevole di nuovi suoi investimenti pari a 360 milioni di lire;

immunologica

- sviluppo di un sistema d'induzione della tolleranza alla gliadina;
- investimento di 600 milioni lire;

clinica

- identificazione di nuove forme cliniche di celiachia.

Fondazione Celiachia

Nel dicembre del 2005, in applicazione del DPR n. 135 del 20 marzo 2003, che vieta alle ONLUS la possibilità di sostenere la ricerca compito permesso alle sole Fondazioni, AIC costituisce la Fondazione Celiachia (FC), con l'obiettivo di raccogliere fondi da destinarsi alla ricerca scientifica.

FC diventa, di fatto, il braccio operativo d'AIC per la ricerca scientifica.

Nella fondazione è confluito il comitato scientifico per la ricerca, in passato organo AIC, che diventa il primo Comitato Scientifico della Fondazione (CSR) e composto da:

- prof. S. Auricchio (Presidente);
- dr.ssa M. T. Bardella;
- prof. G.R. Corazza;
- prof. A. Fasano;
- prof. R. Troncone;
- prof. U. Volta che rappresenta AIC.

Nell'aprile 2009, a seguito del rinnovo di tutte

le cariche AIC e FC è nominato il nuovo CSR, che, opportunamente allargato, comprende molte università italiane e risulta così composto:

- prof. S. Auricchio (Presidente Onorario), Università di Napoli;
- prof. G.R. Corazza (Presidente), Università di Pavia
- prof. C. Catassi, Università di Ancona;
- prof. Luigi Greco, Università di Napoli;
- dott. T. Not, Università di Trieste;
- dott. Antonio Picarelli, Università di Roma;
- prof. U. Volta, Università di Bologna (che rappresenta AIC).

Sempre entro il 2009, grazie alla prima raccolta fondi del 5x1000, che ha visto AIC piazzarsi tra le prime 6 associazioni di volontariato per numero di preferenze raccolte, partirà un nuovo finanziamento della ricerca con 2 temi già individuati e di grandissimo interesse della comunità celiaca, che a grandi linee possono essere così riassunti:

1. *prevenzione della malattia celiaca*: lo scopo principale è quello di definire il tempo ideale per iniziare lo svezzamento con glutine. Attualmente i pediatri consigliano di iniziare l'introduzione di glutine al 6° mese. Vi sono, però, due linee di pensiero che richiedono d'essere entrambe validate scientificamente, la prima di anticipare al 4° mese con un'introduzione molto graduale, la seconda di posticipare al 12° mese;
2. *complicanze della malattia celiaca*: com'è noto, la diagnosi tardiva di celiachia aumenta il rischio della comparsa di complicanze fra cui la celiachia refrattaria, caratterizzata da mancata risposta alla dieta aglutinata, la digiunoileite ulcerativa ed il linfoma intestinale, e altre neoplasie a livello del tubo digerente e di altri apparati. Fra l'altro è noto che la celiachia refrattaria

deve essere considerata una condizione pre-neoplastica con frequente evoluzione in linfoma intestinale. La valutazione dell'impatto delle complicanze della celiachia mediante la verifica di tali diagnosi estesa su tutto il territorio nazionale potrà contribuire a chiarire qual è la reale prevalenza della celiachia refrattaria e delle altre complicanze nel nostro Paese, dato attualmente non disponibile ed inficiato dall'elevato numero di diagnosi "errate" di complicanza, in particolare di refrattarietà alla dieta, poste in modo affrettato e senza rispettare i criteri basati sull'evidenza.

Altri progetti di ricerca potranno presto essere avviati nell'ambito delle seguenti tre aree, da tempo individuate e via via confermate dai vari CSR:

1. individuazione di strategie terapeutiche alternative alla dieta senza glutine;
2. definizione dei meccanismi di lesioni della malattia celiaca;
3. individuazione di possibili modelli animali.

Il numero e l'importanza dei progetti di ricerca che la Fondazione Celiachia potrà sostenere e finanziare dipenderanno essenzialmente dalle risorse disponibili che saranno reperite essenzialmente dall'impegno e dalla generosità dei celiaci, soci e non d'AIC, che vedono nella ricerca l'unica via per liberarsi dalla schiavitù del glutine, in particolare con la scoperta del vaccino e/o della pillola, la quale permetterà l'alimentazione "libera" almeno in momenti particolari, come gite, pranzi di nozze ecc., dove non è possibile assumere pasti completamente senza glutine.

Questi obiettivi, che fino a qualche anno fa sembravano sogni o utopie, si possono ora considerare alla portata della ricerca grazie alle recenti conoscenze conseguite in particolare nella genetica.