

Dossier GASTROENTEROLOGIA

Intolleranza genetica al glutine: la storia, la clinica, le novità.

Irene Berti, Alessandro Ventura, *Giuseppe Maggiore

Dipartimento Clinico di Scienza della Riproduzione e dello Sviluppo dell'Università di Trieste e Dipartimento di * Medicina della Procreazione e della Età Evolutiva dell'Università di Pisa

OBIETTIVI DEL DOSSIER

1. Far conoscere il nuovo volto della celiachia e modificarne il nome, non più celiachia (cioè malattia a elusiva/prevalente manifestazione gastroenterologica), ma intolleranza al glutine geneticamente determinata.
2. Dimostrare che si tratta di una condizione molto frequente.
3. Far luce sulle sue basi genetiche su alcune ipotesi patogenetiche, sulla natura autoimmune della malattia.

CONCETTI CHIAVE

1. La malattia celiaca è una intolleranza al glutine geneticamente determinata, nella cui patogenesi sono operativi i principali fattori di una malattia autoimmune:
 - a) l'antigene scatenante, che è il glutine; b) la genetica predisponente ovvero gli alleli del sistema HLA di classe seconda DQ2 (DQA1*0501-DQB1*02) e DQ8 (DQA1*03-DQB1*0302); c) l'autoantigene, che sappiamo essere l'enzima transglutaminasi tessutale; d) l'autoanticorpo, costituito da IgA e IgG anti-transglutaminasi tessutale (tTG).
2. Esiste una evidenza scientifica che questa condizione permanente di intolleranza al glutine se tardivamente diagnosticata o non trattata correttamente con la dieta senza glutine, si associa ad un aumentato rischio di sviluppare malattie autoimmuni.
3. Il rischio di sviluppare patologia autoimmune non dipende solo dalla condivisione di particolari HLA di classe seconda (DR3,DR7,DR5), ma ci sono forti evidenze che sottolineano il ruolo determinante proprio della durata dell'esposizione al glutine.
4. Dal punto di vista clinico, la caratterizzazione "storica" della celiachia in cui i principali sintomi (la diarrea, la scarsa crescita, la distensione addominale) comparivano con lo svezzamento è stata pian piano sostituita da quella attuale: il volto del paziente celiaco che conosciamo oggi è quello di un bambino di età variabile (o di un adulto) che può presentare più spesso sintomi extraintestinali (anemia ferripriva, difetto isolato di crescita staturale, poliabortività, osteopenia), o può essere persino del tutto asintomatico.

5. La celiachia tra passato e presente.

La malattia celiaca è nota da tempo come una enteropatia glutine dipendente, caratterizzata sul piano clinico da una sindrome da malassorbimento e sul piano istologico da una atrofia dei villi intestinali con ipertrofia delle cripte. Il nome stesso “celiachia” deriva dal greco κελιακος cioè intestino e pone fortemente l’accento sulla natura gastroenterologia del disordine, ma intesa in questa stretta accezione, la malattia è di fatto piuttosto rara e la sua prevalenza è diversa nelle diverse parti del mondo (da 1:1000 a 1:10.000).

Questa idea della celiachia così come ci è stata tramandata è in effetti l’idea di una malattia sporadica e monomorfa sul piano clinico (ben rappresentata nella **figura 1** che mostra un bambino distrofico, con l’addome disteso e le classiche “borse di tabacco” ai glutei), la cui diagnosi risulta complessa e travagliata, necessitando di ben tre biopsie intestinali, una per dimostrare la presenza della tipica enteropatia, una dopo un periodo di dieta senza glutine per verificare la “*restituito ad integrum*” del tessuto, e l’ultima dopo una nuova fase di dieta libera (*challenge*), per avere la certezza della dipendenza della lesione istologica dall’assunzione di glutine.

Anche la patogenesi rappresentava un vero e proprio mistero e alcuni si erano convinti (evidenze epidemiologiche) che la malattia potesse essere “prevenuta” ritardando l’introduzione del glutine nella dieta.

Ma negli ultimi decenni la ricerca nel campo dell’immunogenetica e prima ancora la disponibilità di test sierologici non invasivi per la diagnosi e lo screening della malattia celiaca, hanno permesso di modificare in maniera sostanziale le nostre conoscenze sulla malattia stessa e di ridefinirne epidemiologia e spettro clinico.

La celiachia è frequente. La prevalenza della celiachia è stata in passato diversamente riportata in Europa, con medie oscillanti tra 1:1.000 e 1:4.000 e inspiegabili grosse diversità anche in paesi limitrofi. La stessa ampia variabilità veniva riportata nelle diverse regioni italiane.

E' stata l'introduzione di semplici test per la diagnosi non invasiva della malattia che ha permesso di ridefinirne completamente la distribuzione e di scoprire che si tratta di una **condizione decisamente molto frequente**, con una prevalenza simile in tutti i paesi del mondo (1:100-1:200) e **con uno spettro clinico polimorfo**, in cui le manifestazioni gastrointestinali non solo possono essere marginali, ma anche addirittura assenti. L'impiego dei test sierologici ha consentito la realizzazione di programmi di screening, eseguiti in diverse parti del mondo, grazie ai quali si è appunto riconosciuta la "nuova veste" della celiachia (**Tabella 1**).

I primi marcatori sierici utilizzati a scopo diagnostico sono stati gli anticorpi antigliadina (AGA) di classe IgA e IgG, che però sono gravati da sensibilità e specificità piuttosto basse. In seguito la ricerca degli anticorpi antiendomio (EMA) e negli ultimissimi anni di quelli anti-transglutaminasi (tTG), ha provocato una vera esplosione di conoscenze sulla malattia celiaca, permettendo di capire che la maggior parte dei casi di celiachia si esprime in forma paucisintomatica dal punto di vista gastroenterologico, mentre sono più frequenti i casi che sottendono ("inaspettatamente"?) una intolleranza al glutine dietro segni isolati di malassorbimento (anemia, osteopenia) o altri disordini come malattie autoimmuni o gravidanze patologiche (aborti, neonati di basso peso). Si conoscono oggi anche una serie di malattie genetiche associate all'intolleranza al glutine con frequenza significativamente superiore all'atteso (sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Williams).

In dieta senza glutine, unico reale strumento terapeutico per il celiaco, i marker sierologici si negativizzano e si assiste alla normalizzazione di alcuni dei parametri biochimici eventualmente alterati (anemia, elevazione delle transaminasi...). Il follow up prevede quindi un monitoraggio periodico degli anticorpi anti tTG (ogni 3-

6 mesi all'inizio poi annualmente) e l'esecuzione di altre indagini strumentali (densitometria) e laboratoristiche limitatamente ai casi in cui siano presenti segni di richiamo clinico.

Tra screening e testing: due strategie per identificare i casi di intolleranza al glutine: Abbiamo detto che nell'arco degli ultimi 10-15 anni lo sviluppo di tecniche diagnostiche semplici, poco costose e soprattutto poco invasive ha permesso di eseguire numerosi programmi di screening e di capire che la celiachia, ovunque nel mondo, è molto più frequente di quanto non si pensasse. Grazie agli screening si è appunto passati da una prevalenza che andava a seconda delle regioni studiate da 1:1000 fino a 1:10000, a quella attuale di 1:100-200, senza grosse variazioni geografiche.

Cruciale in questo percorso è stata la crescente consapevolezza che le manifestazioni cliniche della celiachia possono essere molto variabili e diverse da quelle classicamente riconosciute dell'enteropatia celiaca (diarrea, distensione addominale, scarsa crescita). Inoltre ha giocato un ruolo determinante la semplificazione dell'iter diagnostico, non più basato sull'esecuzione delle tre biopsie intestinali ma, come previsto dall'attuale protocollo ESPHGAN, su un solo esame istologico suggestivo, associato ad un'evidenza clinica e/o sierologica (anticorpi) di malattia e al miglioramento dei parametri considerati in dieta senza glutine.

Il primo modello di screening su popolazione asintomatica proposto dal gruppo di Ancona, a cui va dato il merito di aver iniziato quest'era dello screening e di aver aperto la strada alle nuove conoscenze sulla epidemiologia della malattia celiaca, era di tipo trifasico: dosaggio degli anticorpi antiglutine (AGA) a tutti, degli anticorpi antiendomio (EMA) nei soggetti AGA-positivi e biopsia intestinale negli EMA-positivi. Tale schema è stato applicato in vari studi, tra i quali il grosso screening multicentrico italiano che ha coinvolto 17.000 studenti di età compresa tra gli 11 ed i 14 anni, da cui è emersa nella popolazione in esame una prevalenza di malattia celiaca di 1:184, a fronte di una prevalenza prima dello screening pari a 1:1476.

Questi dati dimostrano che per ogni caso di celiachia diagnosticato clinicamente ce ne sono almeno altri 7 non diagnosticati in assenza di screening.

Successivamente sulla base di convincenti evidenze a favore della superiorità degli EMA rispetto agli AGA nella diagnosi di malattia celiaca, sia dal punto di vista della sensibilità che della specificità, sono stati proposti screening che si servono in prima battuta degli EMA, dai quali è emersa una prevalenza di malattia celiaca ancora superiore. Inoltre se si considera l'elevata predittività degli EMA rispetto allo sviluppo di enteropatia conclamata, e la probabilità che tutti i casi EMA-positivi siano veramente celiaci (anche se la diagnosi non è confermata dalla biopsia, perché non eseguita o apparentemente normale), la reale prevalenza della malattia potrebbe essere estremamente elevata e superiore ad 1:100.

Seguendo questo modello, uno screening di popolazione eseguito negli Stati Uniti su 13.145 individui suddivisi in diverse categorie, ha dimostrato come la celiachia, da sempre considerata rara negli USA, sia molto frequente anche nel nuovo continente, con una prevalenza assolutamente sovrapponibile a quella descritta in Europa in tutti i gruppi considerati (**tabella 2**): popolazione generale o meglio senza un rischio specifico per celiachia e diversi gruppi a rischio (parenti di primo e secondo grado di soggetti celiaci e individui con sintomatologia gastroenterologica compatibile).

Ma non è finita: utilizzando un metodo di screening verosimilmente ancora più sensibile, ovvero gli anticorpi antitransglutaminasi umana (h-tTG), i dati su 3188 bambini delle scuole elementari di Trieste indicherebbero una prevalenza di celiachia, confermata dalla biopsia, di 1:96, ed uno studio che ha coinvolto 1030 bambini brasiliani arruolati nell'Instituto Materno Infantil do Pernambuco (IMIP) a Recife in Brasile, una prevalenza addirittura pari a 1:52 (20 bambini su 1030). Si tratta in questo caso di bambini con sintomi vari, gastroenterici e non, che afferivano ai servizi dell'IMIP proprio in ragione della presenza di una qualche patologia. Le riflessioni possibili su questa elevatissima prevalenza sono molteplici: prima di tutto va senz'altro considerato che si trattava di bambini con sintomi, quindi non "sani". Infatti se parliamo tale risultato con i precedenti studi eseguiti in Brasile su gruppi

molto selezionati come i donatori di sangue, si riscontra una prevalenza molto diversa, pari a 1:600. D'altra parte anche questa apparente discrepanza così marcata potrebbe avere un suo significato, identificando nella malattia celiachia un generico fattore di morbilità, che quando presente favorisce l'insorgenza di altre svariate patologie.

In alternativa allo screening recentemente è stata proposta la cosiddetta strategia del "*testing*", cioè dell'indagine sierologica mirata in soggetti a elevato rischio di celiachia. Questo sistema coinvolge il medico generico e/o il pediatra di libera scelta e al tempo stesso offre loro la possibilità di migliorare la propria capacità di identificare nuovi casi di celiachia, demandando all'ospedale solo le ultime fasi diagnostiche. Il *testing* si sovrappone in parte alla normale attività clinica (i soggetti con difetto di accrescimento ad esempio, rientrano infatti nelle indicazioni classiche per il sospetto di celiachia), però considera in più alcune condizioni, che non necessariamente sono malattie o disturbi, ma che di fatto sono possibili espressioni "atipiche" dell'intolleranza al glutine. Inoltre porta con sé una maggiore attenzione per il problema e favorisce la condivisione di strategie con i colleghi che operano sullo stesso territorio. In pratica il *testing* consiste nell'individuazione di una serie di categorie "a rischio", su cui effettuare il dosaggio dei marker sierologici, non solo sulla base dei vari sintomi gastrointestinali che sappiamo essere tipici della celiachia, ma anche della presenza di alcune condizioni un tempo non considerate, che vanno dall'anemia alla poliabortività, alle varie malattie autoimmuni, alla familiarità per celiachia o per malattia autoimmune, alla sindrome di Down.... Secondo questo schema negli ultimi anni sono stati eseguiti numerosi studi in Italia, sia nella popolazione pediatrica che tra gli adulti. A Vicenza l'esperienza ha coinvolto 26 pediatri di famiglia che hanno arruolato, sulla base di una griglia di criteri di inclusione, 242 bambini tra i 20.200 osservati, dei quali 19 sono risultati EMA positivi (15/19 con conferma bioptica). La prevalenza della malattia tra i bambini testati è risultata essere molto elevata, pari a 1:12 (7.8%) e la prevalenza della celiachia che in quel territorio prima del *testing* era di 1:1870 (10 casi noti su 18.700

bambini) alla fine dello studio era di 1:777. A Milano uno studio analogo ha coinvolto 34 pediatri di libera scelta. Di nuovo i 20.985 bambini assistiti sono stati valutati secondo una scaletta prestabilita di criteri, che ha permesso di selezionarne 577 sui quali eseguire il test, di cui 15 sono risultati positivi (1:38 pari a 2.5%). Prima dello studio la prevalenza della celiachia in questa popolazione era di 1:1122 (23 casi noti su 25.806 bambini), dopo l'identificazione di 15 nuovi casi la prevalenza è risultata essere 1:679. E così via: in Friuli Venezia Giulia si è passati da una prevalenza di 1:827 a 1:687, con 15 nuovi casi su 447 bambini testati (3.3%, 1:30), selezionati secondo i criteri di inclusione a partire da 48.808 assistiti. A Lecce da 1:600 a 1:364 (130 casi selezionati su 10.000 bambini, di cui 12 EMA positivi: 9.2% ovvero 1:10) e a Reggio Calabria si è assistiti ad un raddoppio nella prevalenza della malattia dopo un progetto simile eseguito dai pediatri di libera scelta (da 1:5000 a 1:2400). Ricordiamo infine uno studio eseguito da 75 medici di medicina generale del Friuli Venezia Giulia, che ha coinvolto 70.802 adulti assistiti. In questa popolazione la prevalenza della celiachia era di 1:1506. Con i 22 nuovi casi "smascherati" dal progetto si è arrivati ad 1:1089.

Confrontando queste due strategie, ovvero i programmi di *screening* e la selezione in base ai fattori di rischio, si potrebbe dire che tramite il *testing* non si raggiungono le prevalenze riportate dopo gli screening. Inoltre si potrebbe obiettare che in alcuni casi, come lo studio di Milano o quello del Friuli Venezia Giulia, la probabilità di essere celiaci per i soggetti selezionati con il testing (intorno a 2,5- 3.3%) è solo 2-3 volte maggiore rispetto a quella attesa in base agli screening (attorno all'1%) e che quindi il raggruppamento di rischio non aumenta abbastanza la specificità rispetto allo screening, che ha il vantaggio di includere anche i soggetti asintomatici. C'è da dire però che la strategia del *testing*, oltre ad essere più agevole da applicare, si associa ad una compliance dietetica verosimilmente migliore: i vantaggi della dieta senza glutine sono infatti evidenti nella maggior parte dei casi identificati perché sintomatici, mentre sono in molti a sostenere che la compliance nei soggetti asintomatici identificati per screening è generalmente minore (anche se questa non è

la nostra esperienza diretta). E comunque una buona lista di criteri di inclusione “allargata”, comprendente ad esempio anche i familiari di soggetti con patologia autoimmuni (in particolare diabete insulino-dipendente) e non solo i familiari di celiaci, permette di individuare una larga fetta di casi.

La celiachia è geneticamente determinata. L’alta incidenza di celiachia nei parenti di primo grado di soggetti affetti rispetto alla popolazione generale e l’elevata concordanza della malattia in gemelli monozigoti (80%) suggeriscono la presenza di una base genetica all’origine dell’alterata reattività al glutine. Si può pensare che la “costituzione celiaca” sia scritta nei geni, mentre l’ambiente (epoca dello svezzamento con glutine, quantità di glutine assunto, infezioni gastrointestinali, allergie) intervenga solo sulla modalità di espressione della malattia.

La celiachia è dunque una malattia polifattoriale in cui l’assetto genetico predisponente riguarda i geni del sistema HLA, in particolare alcuni HLA di classe II per i quali esiste una forte correlazione con la malattia. Infatti condizione necessaria per sviluppare la celiachia è la presenza sulla membrana delle cellule immunocompetenti di una molecola HLA di classe II formata da due specifiche catene alfa e beta (il cosiddetto eterodimero HLA), codificate dagli alleli α -0501 e β -0201, in grado di legare con alta affinità peptidi di gliadina e di presentarli agli specifici linfociti T. Quando la tipizzazione HLA veniva effettuata con tecniche sierologiche questa configurazione prende il nome di DQ2. In realtà non sempre al fenotipo sierologico DQ2 corrisponde la presenza dell’eterodimero caratteristico della celiachia. L’eterodimero “celiaco” è sempre presente quando al DQ2 si associa il DR3 (aplotipo DQ2-DR3) e nei soggetti con aplotipo DQ2-DR7/DR5. Nel primo caso, l’analisi di linkage ci mostra che sullo stesso cromosoma sono presenti sia i geni della catena α , A0501, che quelli della β B0201, (configurazione in cis). Nel secondo caso i due geni si trovano su cromosomi diversi (in trans): sul cromosoma che esprime la specificità sierologia DR7 è presente la sequenza B 0201 per la catena beta, mentre sul cromosoma che esprime DR5 la sequenza A 0501 per la catena alfa.

In una minoranza dei celiaci (8%) la predisposizione è legata al DQ8 associato al DR53, ugualmente dotato di alta affinità per la gliadina.

Ma il possedere l'HLA DQ2 o DQ8, che abbiamo detto essere una condizione necessaria nella celiachia e anche di per sé sufficiente a far sì che si sviluppi la malattia? In realtà no, sono sicuramente coinvolti sia fattori ambientali esterni nel determinare l'evoluzione degli eventi, sia altri geni al momento ancora oggetto di studio. Ad ogni modo l'assenza degli HLA tipici ha comunque un elevato valore predittivo negativo nella diagnosi di celiachia.

Per quanto riguarda l'analisi degli altri geni al di fuori dell'HLA, è in corso uno studio coordinato dal Prof. Luigi Greco di Napoli, basato sul polimorfismo di particolari sequenze di DNA dette microsatelliti, distribuite lungo l'intero genoma. Da questa indagine emerge la conferma del ruolo preponderante della regione HLA, localizzata sul cromosoma 6, ma anche un forte interesse per un'altra regione denominata 5q31-33, localizzata appunto sul braccio lungo del cromosoma 5. Essa contiene numerosi geni in via di esplorazione al fine di identificare quelli coinvolti nella patogenesi della celiachia. Per il momento l'analisi del primo *centimorgan* dei 30 che devono essere studiati, ha rivelato dei dati importanti, perché tale regione contiene tutti i geni delle citochine e dei recettori delle citochine, e ha dimostrato che non sussistono differenze tra pazienti celiaci e soggetti sani, permettendo per il momento di dire che nel celiaco la genomica che controlla la risposta attraverso le citochine è uguale alla popolazione normale. Il rapido sviluppo di questo ramo della ricerca porterà verosimilmente in tempi brevi a conoscenze tali sulla genetica della malattia da permetterne una diagnosi (o un'esclusione) con un margine di errore molto piccolo, attraverso la sola indagine sui nostri geni.

Il quadro clinico della celiachia è polimorfo. La sindrome da malassorbimento, con arresto della crescita, diarrea cronica, distensione addominale, va considerata senz'altro il quadro clinico classico della malattia, ma ormai sappiamo che si tratta di una presentazione relativamente rara. Esistono infatti sia celiachie

caratterizzate da quadri gastroenterologici più sfumati (dolori addominali, meteorismo, "intolleranza al lattosio", dispepsia), sia una larga serie di casi contraddistinti principalmente da manifestazioni extraintestinali. Tra queste frequente è il difetto isolato di crescita staturale, situazione potenzialmente confondibile con un più raro deficit di GH, da ricercare qualora venga esclusa un'intolleranza al glutine.

La **tabella 3** schematizza i tre gruppi di espressioni cliniche associate alla celiachia:

a) quelle secondarie al malassorbimento, strettamente glutine dipendenti e non necessariamente accompagnate da diarrea o altri disturbi gastroenterologici (ad esempio l'anemia e in parte l'osteopenia);

b) quelle immunomediate, che comprendono quadri clinici numerosi e molto differenziati, in cui la dipendenza dal glutine è per alcune situazioni accertata e obbligata (dermatite erpetiforme), per altre è perlomeno ipotizzabile, perché occasionalmente descritta (alopecia, connettiviti, emocitopenie, polineuropatie) o suggerita dal risultato di studi clinico epidemiologici, (relazione del rischio di IDDM, tireopatie autoimmuni, linfoma intestinale con la durata di esposizione al glutine);

c) Infine, esistono associazioni della malattia celiaca con cromosomopatie (in particolare la sindrome di Turner, sindrome di Down dove la celiachia è presente in quasi il 10% dei casi) e con malattie geneticamente determinate (ad es. sindrome di Williams), associazioni che potrebbero essere utili per la migliore comprensione della regolazione genetica della malattia.

In ognuno dei tre gruppi prevalgono i casi asintomatici o paucisintomatici dal punto di vista gastroenterologico ma l'associazione è così forte da raccomandare lo screening sierologico della malattia (concetto del *testing*).

Risulta particolarmente interessante che le manifestazioni glutine dipendenti extraintestinali dell'intolleranza al glutine (fa testo la dermatite erpetiforme, ma questa evenienza è possibile anche per altre manifestazioni come lo stesso linfoma) possano comparire anche in assenza della subatrofia della mucosa intestinale. E per quanto riguarda proprio il linfoma, in particolare il non Hodgking del tratto gastrointestinale, ed il rischio di neoplasia in genere, già nel 1989 Holmes suggeriva

una relazione causale tra insorgenza di tumori (cavo orale, faringe, esofago) e durata della dieta, dimostrando che in pazienti celiaci in dieta senza glutine da almeno 5 anni tale rischio non è superiore a quello della popolazione generale.

Approfondimento clinico

- **Anemia:** L'associazione tra anemia e celiachia è ben nota, ma nonostante sia stato ampiamente dimostrato che l'anemia può essere un segno isolato di malattia celiaca, di fronte ad un soggetto con anemia sideropenica resistente alla terapia marziale la diagnosi di intolleranza al glutine viene ancora sottovalutata (quando non del tutto ignorata), sia da parte dei medici generici che degli ematologi. Corazza e coll. hanno documentato che il 5% dei soggetti che si rivolgevano ad un ambulatorio di ematologia per anemia isolata erano affetti da celiachia, e questa percentuale saliva al 8.5% escludendo i casi con anemia macrocitica o quelli che avevano risposto ad un ciclo di terapia marziale per os. Anche in età pediatrica esistono delle evidenze forti tra cui quelle fornite dallo studio eseguito presso il day hospital ematologico della clinica pediatrica di Pisa dove 16 degli 88 (18.18%) bambini presentatisi consecutivamente per definire un problema di sideropenia risultarono EMA positivi ed ebbero successiva conferma biotica della malattia celiaca.

Infine non può essere trascurato il fatto che sia nello screening eseguito sui loro pazienti dai *general practitioner* inglesi, sia in molte esperienze di “testing” ad esempio quella dei pediatri vicentini, l'anemia sideropenica rappresenta il più frequente tra i sintomi di celiachia misconosciuta.

- **Osteoporosi/osteopenia:** Anche per quanto riguarda la patologia ossea, l'associazione con la malattia celiaca non riconosciuta e non trattata è nota da lungo tempo. In uno studio relativamente recente, che ha utilizzato gli AGA come metodo di screening, la prevalenza di celiachia in soggetti adulti con osteoporosi è risultata del 3%, contro il 3 per mille della popolazione generale. Ancora più significativi peraltro sono i molteplici studi che nel loro complesso evidenziano che nei soggetti celiaci in dieta libera (alla diagnosi), sia in età pediatrica che in età adulta, la densità minerale ossea è significativamente ridotta rispetto all'atteso e che questa tende a

normalizzarsi con la dieta senza glutine in chiara relazione con una buona compliance e con la normalizzazione della mucosa intestinale. Il malassorbimento non è però l'unico meccanismo coinvolto nella riduzione della densità ossea: infatti un recentissimo studio argentino ha dimostrato che i sieri di soggetti celiaci floridi risultano positivi in immunofluorescenza per la presenza di anticorpi diretti contro strutture ossee fetali di ratto in una elevata percentuale di casi (51.5%) e indipendentemente dalla densità minerale ossea (BMD). Non solo, se tali sieri vengono adsorbiti con la transglutaminasi tissutale, il pattern di fluorescenza si riduce notevolmente fino a sparire, a dimostrare che in realtà gli anticorpi "anti-osso" sono di fatto anticorpi anti tTG. Si può quindi concludere che la demineralizzazione ossea nel celiaco non trattato è verosimilmente effetto di più fattori: il malassorbimento di calcio, il minor apporto per il ridotto consumo di latte dovuto alla possibile intolleranza al lattosio, l'iperparatiroidismo secondario e, in qualche caso, probabilmente un malassorbimento di vitamina D, ma anche la presenza di fenomeni di tipo autoimmuni diretti contro le stesse strutture ossee. Ed è particolarmente interessante sottolineare che la demineralizzazione ossea avviene in egual misura in soggetti sintomatici e non dal punto di vista gastroenterologica, così come la dieta senza glutine è parimenti efficace nel correggere la densità ossea in entrambi i gruppi di pazienti.

E' ben noto che la densità ossea è inversamente correlata al rischio di fratture ed effettivamente una storia di fratture è stata riportata in misura significativamente superiore in cinquantenni celiaci non trattati (21%) che in coetanei di controllo (3%). E' possibile che in età adulta avanzata la dieta senza glutine sia meno efficace nel ripristinare una normale mineralizzazione ossea, motivo in più per ritenere ragionevole l'opportunità di uno screening della malattia celiaca nei soggetti osteopenici.

- **Epilessia e calcificazioni endocraniche.** Si tratta di calcificazioni di origine vascolare a struttura serpiginosa. Prima del riconoscimento definitivo della sindrome

Celiachia-Epilessia-Calcificazioni Endocraniche (CEC) (dovuto in larga misura a un gruppo collaborativo italiano), alcuni casi venivano classificati come sindrome di Sturge-Weber atipica (atipica perché manca l'angioma piano). Dal punto di vista clinico i soggetti presentano quadri di epilessia parziale occipitale, spesso resistente ai farmaci, senza chiari segni anamnestici suggestivi di malassorbimento. La relazione tra sviluppo di calcificazioni e celiachia non è stata compresa, ma anche in questo caso esiste qualche evidenza in favore di una ipotesi autoimmune ("vasculite"). Un severo difetto di folati è presente in quasi tutti i casi ed è stato proposto che svolga un qualche ruolo patogenetico nello sviluppo delle calcificazioni endocraniche (presenti di fatto anche in altre condizioni iatrogene e congenite, caratterizzate da bassa folacidemia). L'evoluzione può essere verso un'encefalopatia epilettogena. C'è più di un'evidenza che la dieta senza glutine modifichi favorevolmente il controllo dell'epilessia e la prognosi a lungo termine, ma solo se iniziata tempestivamente e non oltre l'età della scuola elementare.

- **Atassia:** Nel 1996 un gruppo di neurologi inglesi di Sheffield aveva posto l'attenzione sulla prevalenza sorprendentemente elevata (57%) di malattia celiaca misconosciuta in soggetti con patologia neurologica non precisamente classificabile in sindromi note. La maggior parte di questi soggetti presentavano quadri atassici. Gli stessi autori hanno più di recente perfezionato il loro studio ed hanno definito l'identikit di una condizione che viene definita col termine di atassia da glutine. Si tratta nella totalità dei casi di un'andatura atassica ("gait ataxia"), senza tremori o sintomi extrapiramidali. Spesso è associata ad una neuropatia periferica con segni di atrofia cerebellare (visibili in risonanza magnetica), sempre si riscontrano segni di risposta immunologica al glutine (AGA), con positività per gli antigeni del sistema HLA tipici della celiachia (DQ2 o DR4/DQ8), ma solo nella metà dei casi sono presenti i classici segni istologici a livello della mucosa intestinale o vengono riferiti disturbi gastrointestinali di vario tipo. La durata dell'esposizione al glutine appare

direttamente correlata alla gravità dell'atassia e indirettamente alla efficacia della dieta senza glutine nel far regredire i sintomi.

In pratica si tratta di una evidenza clamorosa che, in soggetti geneticamente predisposti, il glutine può indurre una patologia extraintestinale prima di o separatamente da una enteropatia conclamata.

Alcuni dati pubblicati preliminarmente dagli stessi Autori suggerirebbero che, almeno in alcuni casi, l'atassia da glutine rappresenti l'effetto di autoanticorpi glutine-dipendenti diretti contro le cellule di Purkinje. E anche il nostro gruppo ha dimostrato non solo la presenza di anticorpi anti cellule di Purkinje nel siero di un paziente con atassia da glutine, ma anche la loro scomparsa in dieta senza glutine, associata a remissione del quadro clinico di atassia.

Nuove e vecchie associazioni morbose. Accanto alle manifestazioni cliniche più conosciute eventualmente suggestive di una intolleranza al glutine, esistono alcune nuove associazioni morbose che sono state recentemente evidenziate.

- **Patologia della riproduzione (fertilità e gravidanza).** La relazione tra celiachia non curata e problemi riproduttivi (aborti ricorrenti, infertilità) è nota fin dagli anni '70). Studi successivi hanno confermato che donne celiache non trattate presentano frequentemente un periodo fertile più breve, sia perché il menarca è ritardato, sia per la precocità della menopausa; inoltre hanno un numero medio di figli inferiore e un numero di aborti significativamente superiore. In particolare, nello studio più recente e più esteso per casistica, Ciacci e coll. hanno paragonato la vita riproduttiva di 94 donne celiache non curate con quella di 31 celiache in dieta senza glutine. Il rischio relativo di aborti è risultato di 8.9 volte maggiore nelle non trattate così come il rischio di avere neonati di basso peso, che è aumentato di 5.8 volte. Anche la durata dell'allattamento al seno nelle celiache a dieta libera è stata 2.5 volte più breve rispetto a quelle trattate.

Ci sono inoltre altri studi convincenti che dimostrano in donne celiache messe a dieta senza glutine una drastica diminuzione del rischio di gravidanze ad esito negativo o complicato. In considerazione della prevalenza della celiachia "silente" o "atipica" documentata dagli screening su scolari o donatori di sangue, è prevedibile che circa una donna su 100 che si sottopone a controlli per gravidanza sia celiaca. Se consideriamo da un lato la morbilità in gravidanza della celiachia non riconosciuta e dall'altro l'elevata prevalenza di questa ultima anche in paragone alla rosolia (0.01/per mille) e alla toxoplasmosi (0.5/per mille), sembrerebbe ragionevole che il dosaggio degli EMA sia inserito tra gli screening "obbligatori" per ogni donna almeno alla prima gravidanza.

- **Malattie epatobiliari.** Lo spettro delle malattie epatobiliari presente in corso di malattia celiaca è ampio e comprende di solito lesioni a carattere infiammatorio. Occasionalmente però, altre condizioni quali una steatosi, anche massiva, una cirrosi inattiva o un'epatocarcinoma, possono essere presenti. Nell'ambito delle lesioni infiammatorie, esistono condizioni di lieve entità con scarsa fibrosi e lesioni più severe, tipiche di patologie a carattere autoimmune, come l'epatite autoimmune, la cirrosi biliare primitiva e la colangite autoimmuni.

Il bambino con malattia celiaca tipica, può presentare alla diagnosi un aumento da lieve a moderato delle aminotransferasi in oltre due terzi dei casi. Quest'aumento, abitualmente reversibile con la dieta priva di glutine, corrisponde ad un quadro istologico di lesioni infiammatorie moderate, scarsamente evolutive, caratterizzate da un infiltrato mononucleato dello spazio portale di lieve entità, segni aspecifici di sofferenza dell'epatocita ed iperplasia delle cellule di Kupffer. Inoltre nel bambino, una malattia epatica apparentemente criptogenica, può svelare una intolleranza al glutine clinicamente silente. Tale condizione è stata descritta prima come singole segnalazioni in età pediatrica ma successivamente due studi retrospettivi nell'adulto hanno definitivamente confermato che circa il 10% dei pazienti con ipertransaminasemia cronica criptogenica e un'istologia di epatite reattiva, ha una

malattia celiaca silente. Questo quadro denominato "epatite celiaca", presenta alcune caratteristiche proprie: l'assenza di epato e/o splenomegalia e/o dei segni clinici tipici di epatopatia cronica; il riscontro occasionale di un aumento isolato delle aminotransferasi di origine epatica di entità variabile; l'assenza di ipergammaglobulinemia e di autoanticorpi circolanti (con l'esclusione della reattività anti-transglutaminasica); la presenza di lesioni infiammatorie epatiche scarsamente evolutive e comunque reversibili con l'esclusione del glutine dalla dieta.

Il meccanismo patogenetico del danno epatico in corso di "epatite celiaca" è poco conosciuto. Potrebbe trattarsi di un effetto tossico diretto della gliadina sul fegato o più verosimilmente di una lesione immuno-mediata nei riguardi di antigeni che superano la barriera mucosa intestinale abnormally permeabile in corso di malattia celiaca. Alternativamente la risposta immune potrebbe essere diretta verso antigeni intestinali che presentano epitopi comuni ad antigeni epatici, normalmente criptici e "smascherati" dalla reazione con la gliadina.

Al di fuori dell'epatite celiaca esistono altre patologie del fegato che presentano una correlazione con la malattia celiaca più frequente che nella popolazione generale. Sono stati descritti inizialmente pazienti per lo più adulti con malattie autoimmuni di fegato a differente meccanismo patogenetico e successivamente anche bambini affetti dalle stesse condizioni morbose: uno studio recente di Volta, che ha confermato osservazioni precedenti, ha identificato una prevalenza di pazienti celiaci (prevalentemente asintomatici) circa 4 volte superiore rispetto all'atteso, attraverso la valutazione sierologica sistematica di 181 pazienti con epatite autoimmune di tipo 1 e 2. Anche nel bambino, la prevalenza di malattia celiaca è risultata tripla rispetto all'atteso in una casistica di 96 bambini con epatite autoimmune. D'altra parte sono stati descritti anche sporadici casi di insufficienza epatica acuta, insorta alcuni mesi dopo l'inizio della dieta priva di glutine, in bambini celiaci sotto i due anni.

Per quanto concerne la cirrosi biliare primitiva (CBP), una malattia autoimmune del fegato esclusiva dell'età adulta, in questi ultimi anni è stata prodotta sempre maggiore evidenza di una stretta associazione tra questa malattia e la celiachia. E' dimostrato

infatti un netto aumento della prevalenza sia di CBP in pazienti celiaci (3%), che di celiachia in pazienti con CBP (6%). Un recente studio scandinavo ha definitivamente confermato questi dati, mostrando una prevalenza di CBP in pazienti celiaci di oltre 20 volte il valore atteso. Questi lavori suggeriscono l'opportunità di una ricerca attiva della malattia celiaca in pazienti con CBP e egualmente di una CBP silente in pazienti celiaci, tramite il dosaggio di aminotransferasi, gammaglutamiltranspeptidasi e degli anticorpi anti-mitocondrio. I meccanismi patogenetici che sottendono questa specifica associazione non sono conosciuti: infatti gli alplotipi HLA tipici dell'intolleranza al glutine non sono quelli della CBP, ma il rischio elevato di sviluppare una condizione autoimmune in relazione alla durata di esposizione al glutine, potrebbe da solo giustificare questa associazione.

Per quanto concerne colangite sclerosante autoimmune e celiachia, esistono invece solo osservazioni aneddotiche di associazioni tra le due condizioni.

Le caratteristiche delle malattie autoimmuni del fegato specificamente associate alla malattia celiaca non sono note: nella maggioranza dei casi la diagnosi di malattia epatica autoimmune è successiva a quella di celiachia, anche se una evidenza di danno epatico è presente, nella quasi totalità dei casi, fin dalla prima osservazione. In una minoranza di pazienti infine, la malattia epatica autoimmune insorge su una condizione di celiachia silente e ancora più raramente in celiaci in dieta.

In tutti i casi si osserva una risposta al trattamento immunosoppressivo, sia di tipo convenzionale (cortisone) che con la ciclosporina. Inoltre la reintroduzione del glutine nella dieta aumenta la possibilità di una recidiva alla sospensione della terapia farmacologica.

Vista la frequente associazione nello stesso paziente tra malattia epatica e celiachia, sembra ragionevole proporre una ricerca crociata delle due patologie, in considerazione anche della recente segnalazione di una elevata prevalenza di celiachia (circa 4%) in pazienti sottoposti a trapianto di fegato per una malattia epatica severa autoimmune. La ricerca crociata potrà essere effettuata con il monitoraggio delle aminotransferasi nei pazienti celiaci e delle anti-transglutaminasi

nei pazienti con epatopatia cronica di natura autoimmune, facendo tuttavia attenzione al rischio di false positività delle anti-tTG di cavia legato alla contaminazione dell'antigene con proteine epatiche. Questo rischio viene annullato dall'uso di anti-tTG umana.

- **Cardiopatía dilatativa idiopática.** La cardiomiopatia dilatativa idiopatica (CMDI) è una patologia complessa, nella cui genesi sembra sia coinvolto il sistema immune. Il meccanismo ipotizzato riguarda la formazione di auto-anticorpi diretti contro l'alfa miosina del muscolo cardiaco, che associata ad una elevata espressione di HLA di classe II sull'endocardio e sul miocardio, sono in grado di favorire il danno muscolare, la conseguente dilatazione delle camere ventricolari e/o atriali e l'ingravescente difetto della pompa.

In considerazione delle osservazioni clinico-epidemiologiche riguardanti l'associazione tra intolleranza al glutine e malattie autoimmuni, un gruppo di cardiologi e pediatri italiani organizzò nel 1999 uno screening della celiachia tra 52 soggetti con CMDI, proprio per la supposta patogenesi autoimmuni della CMDI stessa. L'indagine dimostrò per la prima volta una elevata prevalenza di celiachia tra i soggetti con CMDI (3/52, 5.7%). Successivamente, con l'intento di valutare in maniera più precisa il rischio di malattia celiaca su un campione più numeroso, in collaborazione con il Dipartimento di Cardiologia dell'IRCCS Policlinico "San Matteo" di Pavia è stato organizzato un lavoro retrospettivo basato sul dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi (anti-tTG) di classe IgG e IgA nel siero di 239 soggetti affetti da CMDI (193 F, età media 42 anni, intervallo 18-63), di 28 loro familiari (12 F, età media 56, intervallo 29-73) con iniziali alterazioni elettrocardiografiche (blocco di branca) o ecocardiografiche (dilatazione delle camere ventricolari e/o atriali) e di 393 familiari sani (193 F, età media 25, intervallo 14-48). Gli anticorpi anti-tTG sono risultati positivi in 6 soggetti malati (3 con la forma idiopatica di cardiomiopatia dilatativa, 2 con la forma autosomica, 1 con la forma X-linked del difetto della distrofina) e tutti e 6 sono risultati positivi per l'HLA DQ2-

DQ8. La biopsia intestinale ha mostrato in tutti le tipiche lesioni della malattia celiaca. Due (7%) dei 28 familiari con alterazioni strumentali suggestive per CMDI e tre (0.7%) dei 393 familiari sani sono risultati positivi agli anti-tTG. Tutti e cinque questi casi sono risultati positivi agli HLA DQ2-8, nessuno dei 5 soggetti è stato ancora sottoposto a biopsia intestinale. Dei 200 donatori di sangue usati come gruppo di controllo sano, nessuno è risultato positivo agli anti-tTG.

Questa esperienza conferma una elevata prevalenza di celiachia sia tra i soggetti malati (2.5%) sia tra i familiari con alterazioni strumentali tipiche per CMDI (7%), mentre i familiari sani (0.7%) non sembrano costituire un gruppo particolarmente a rischio.

Nell'ipotesi che l'intolleranza al glutine geneticamente determinata possa essere un fattore nella genesi autoimmune della CMDI (produzione di anticorpi anti-cuore anti- α -miosina, anti-actina), come dimostrato per altre patologie associate alla celiachia, sarebbe importante verificare il miglioramento dell'attività contrattile del cuore durante la dieta senza glutine. Inoltre, vista l'elevata prevalenza di malattia celiaca tra i familiari con alterazioni strumentali specifiche per CMDI, lo screening sierologico potrebbe essere uno strumento adatto a prevenire lo sviluppo della patologia cardiaca, prima che questa possa manifestarsi clinicamente.

Celiachia e autoimmunità. Una aumentata prevalenza di malattie autoimmuni tra i soggetti celiaci, così come di celiachia (di regola misconosciuta) tra i soggetti con malattie autoimmuni (in particolar modo, ma non solo, il diabete insulino dipendente e le tireopatie autoimmuni) è nota da tempo. La associazione tra malattie autoimmuni e celiachia viene usualmente attribuita alla condivisione di fattori genetici predisponenti, principalmente di alcuni antigeni del sistema HLA. Peraltro, esiste una larga serie di evidenze che lasciano pensare che lo spettro dell'autoimmunità glutine dipendente sia decisamente più ampio di quanto fino ad oggi ritenuto e che, nel soggetto celiaco, la comparsa di manifestazioni autoimmuni, al di là della genetica e dell'enteropatia, possa dipendere anch'essa dalla assunzione

di glutine, tanto da suggerire di per sé l'opportunità dello screening della malattia celiaca in tutti i soggetti con malattia autoimmune.

Alcuni anni fa un largo studio multicentrico italiano ha dimostrato che la prevalenza di malattie autoimmuni in adolescenti celiaci è effettivamente molto più elevata che nella popolazione coetanea generale (13.6% contro 5.2%, $p < 0.000001$), ma ancora più interessante, che tale prevalenza dipende dall'età alla diagnosi, vale a dire dalla durata dell'esposizione al glutine. Infatti, i celiaci esposti al glutine per meno di due anni non sembrano avere una prevalenza di malattie autoimmuni significativamente superiore a quella dei controlli, mentre il rischio sale (proporzionalmente con l'età alla diagnosi) fino ad oltre il 25%, nella popolazione di celiaci esposta al glutine per più di 10 anni. Un fatto emerso dallo studio che merita una sottolineatura per la sua importanza pratica, è l'evidenza che l'esposizione protratta al glutine anche per fini diagnostici (come all'epoca della seconda e terza biopsia.....) comporta un aumento del rischio di sviluppare malattie autoimmuni. Nel complesso, in un soggetto geneticamente predisposto, l'incremento di questo rischio è calcolabile nell'ordine dell'1.1% per anno di esposizione al glutine.

Per tornare al ruolo del glutine “nell'induzione” di autoimmunità, indipendentemente dalla presenza di lesioni intestinali, paradigma di questo modello è la **Dermatite erpetiforme**, patologia ad espressione extraintestinale, glutine dipendente, che può sopravvenire anche in assenza di enteropatia conclamata e che guarisce in dieta senza glutine. Lo stesso **difetto di IgA** (presente in un celiaco su 50), potrebbe essere in qualche caso un evento immunologico (autoimmunità contro cellule T-B implicate nella produzione di IgA) secondario all'assunzione di glutine, piuttosto che un fattore predisponente. In un largo studio epidemiologico collaborativo italiano che ha raccolto 54 casi di celiachia associata a difetto di IgA, in 7 casi c'è stata la normalizzazione delle IgA sieriche con la dieta senza glutine. In caso di difetto selettivo di IgA peraltro, la sensibilità degli anticorpi antiendomisio e anti trasglutaminasi disponibili in commercio è ovviamente minore, essendo questi anticorpi proprio di classe IgA. L'inconveniente, che veniva “aggirato” dosando oltre

agli EMA e/o tTG anche gli AGA IgA-IgG e le IgA totali in caso di positività isolata per gli AGA IgG, oggi può essere superato con la ricerca degli anticorpi anti-tTG di classe IgG, eseguibili in alcuni laboratori dedicati.

E' inoltre interessante notare come la prevalenza di una celiachia silente dal punto di vista gastroenterologico aumenti significativamente nel caso in cui più malattie autoimmuni siano associate nello stesso individuo e come la stessa sia più elevata non solo nei soggetti affetti da malattie autoimmuni ma anche nei loro parenti di primo grado. Di converso, in un nostro recente studio (finalizzato primariamente a evidenziare come le malattie autoimmuni siano più frequenti dell'atteso nei familiari di celiaco) abbiamo documentato una prevalenza del 24% di malattia celiaca silente tra i familiari di celiaco affetti da malattie autoimmuni a fronte di una prevalenza del 3.9% in familiari "asintomatici".

L'esistenza di un ampio spettro clinico di autoimmunità glutine dipendente è suggerita anche dall'esistenza di una serie altrettanto ampia di autoanticorpi glutine dipendenti. Nei soggetti celiaci, altri autoanticorpi, diversi dagli EMA (come quelli correlati al diabete insulino dipendente o alle tireopatie autoimmuni o lo stesso fattore reumatoide) possono essere presenti con frequenza variabile e, cosa che appare più interessante, correlati all'assunzione di glutine. *In particolare, uno studio prospettico su 90 bambini celiaci diagnosticati sulla base dei classici sintomi gastrointestinali, della positività degli EMA e della subatrofia della mucosa intestinale, 11 presentavano alla diagnosi anticorpi correlati al diabete (ICA e/oGAD e/o AII), e in tutti i casi questi autoanticorpi si sono negativizzati con la dieta senza glutine.*

Il meccanismo che ipotizziamo essere in grado di scatenare una larga serie di reazioni autoimmuni in soggetti geneticamente predisposti è verosimilmente il seguente: sappiamo che il contatto con il glutine può indurre due diversi fenomeni, da un lato un'enteropatia precoce con sintomi conclamati e in tal caso la diagnosi sarà facile con inizio tempestivo della dieta senza glutine e prevalenza di malattie autoimmuni non diversa dalla popolazione generale. Se però per qualche ragione l'enteropatia rimane silente o latente, la diagnosi di malattia

celiaca viene ritardata o addirittura non viene posta, l'assunzione di glutine si prolunga e l'individuo rimane esposto al rischio di una larga serie di malattie autoimmuni. Questo è il motivo per cui, la diagnosi precoce (eseguita anche attraverso screening) potrebbe essere in grado di prevenire una ampia fetta della patologia umana.

La patogenesi è autoimmune?

A prescindere dal meccanismo secondo cui nel celiaco il glutine è in grado di indurre l'insorgenza di altre manifestazioni autoimmuni, qual è il meccanismo patogenetico che sta alla base della celiachia stessa, ovvero di questa risposta anomala nei confronti del glutine?

L'alta predittività degli autoanticorpi diretti verso l'endomisiolo (e non di quelli diretti contro la gliadina) nella diagnostica della celiachia ha suggerito che l'enteropatia celiaca potesse essere mediata da una risposta autoimmune o che in ogni caso questi anticorpi fossero il marcatore di un processo significativo nella patogenesi della malattia. L'importanza della risposta autoimmune nella malattia celiaca è suggerita anche dal fatto che la mucosa intestinale di soggetti celiaci, incubata con gliadina, produce autoanticorpi (EMA) in maniera assolutamente costante e precoce, mentre la produzione di anticorpi antigliadina (AGA) è un fenomeno incostante e tardivo. Non possiamo comunque dimenticare le evidenze sperimentali che suggeriscono un danno mucosale prevalentemente mediato dall'azione di linfociti T ed è pertanto su queste cellule che dovrebbe spostarsi l'attenzione, anche perché non è ancora stato dimostrato un ruolo patogenetico degli EMA, pur esistendo prova di una capacità da parte del siero di celiaci di inibire la differenziazione di cellule intestinali in vitro.

Un passo decisivo per la comprensione della patogenesi della celiachia è stato effettuato dopo l'identificazione dell'antigene contro cui sono diretti gli autoanticorpi antiendomisiolo, ovvero la transglutaminasi tessutale (tTG), che è un enzima Ca-dipendente in grado di catalizzare legami crociati tra proteine. La gliadina rappresenta un substrato ad alta affinità per la tTG e legandosi all'enzima stesso, potrebbe indurre una modificazione strutturale seguita da una risposta

autoanticorpale diretta contro la tTG, non più riconosciuta come “antigene self”, oppure identificata come bersaglio per la formazione di neo-epitopi (figura 3).

E' possibile peraltro che, nel soggetto celiaco, la transglutaminasi sia solo uno degli autoantigeni coinvolti a catena nella reazione autoimmune glutine dipendente. Altri autoantigeni, normalmente "criptici", possono essere resi riconoscibili e innescare una risposta immunologica autoaggressiva, a seguito del processo infiammatorio primariamente innescato dalla gliadina.

Sul ruolo della gliadina ed in particolare di uno specifico frammento dell' α -gliadina, merita la nostra attenzione un recentissimo lavoro di Shan et al. incentrato proprio sul possibile ruolo patogenetico dei linfociti T gliadina-specifici, sull'azione della tTG e sui meccanismi che portano alla attivazione di questi cloni T. Nell'articolo viene appunto descritto un peptide dell' α -gliadina di 33 aminoacidi (a partire dall'aminoacido 266) che, a differenza dei molti altri frammenti ottenibili, pur sottoposto all'azione degli enzimi digestivi gastrici, pancreatici e anche di quelli presenti nel “brush border” del piccolo intestino, rimane intatto per tempi molto lunghi (più di 15 ore), dimostrando una forte resistenza alla digestione enzimatica. L'interesse per questo peptide risiede in alcune sue caratteristiche ovvero la sua altissima specificità come substrato per la transglutaminasi e l'osservazione sperimentale che dimostra la sua forte capacità di attivare cloni di linfociti T derivanti dalla mucosa intestinale di soggetti celiaci, in un contesto HLA DQ2 ristretto. La resistenza agli enzimi gastro-intestinali del peptide è verosimilmente legata alla sua ricchezza in residui di prolina e studi preliminari dimostrerebbero *in vitro* una sua suscettibilità all'azione di “prolin endopeptidasi” di derivazione batterica, aprendo un'interessante filone di ricerca e terapia sul possibile utilizzo di queste sostanze come “detossificanti” della gliadina. In altre parole la somministrazione di endopeptidasi contestualmente all'ingestione di glutine potrebbe “neutralizzare” la tossicità derivante dal questo peptide nei soggetti celiaci.

Considerazioni conclusive

La malattia celiaca è quindi un'enteropatia autoimmune che si sviluppa in individui geneticamente suscettibili, legata ad una inappropriata attivazione della risposta immune T-cellulare principalmente nei confronti di alcuni peptidi del glutine e rappresenta un modello unico di malattia autoimmune in cui sono noti i fattori ambientali responsabili della attivazione della risposta immune. Le sue manifestazioni cliniche sono proteiformi e variano da una completa assenza di sintomi a quadri tipicamente gastrointestinali, ma specialmente a manifestazioni extraintestinali quali l'anemia sideropenica, l'osteopenia, l'atassia o a condizioni associate quali l'ipotiroidismo e il diabete mellito. La disponibilità di alcuni marcatori sierologici sensibili e specifici ha significativamente facilitato l'orientamento diagnostico anche se a tutt'oggi la conferma istologica della lesione intestinale continua a rappresentare il cardine diagnostico della malattia. L'eliminazione "a vita" del glutine dalla dieta controlla i sintomi della malattia quando presenti, previene le sue complicanze a medio e a lungo termine e rappresenta in sostanza la base del trattamento di questa condizione.

Bibliografia essenziale

1. Shuppan D. Current concepts on celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-42
2. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of Celiac disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51
3. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, et al. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996;91:718-722
4. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:153-156
5. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992;340:439-443
6. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582-1585
7. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1253-7
8. Sugai E, Chernavsky A, Pedreira et al. Bone-specific antibodies in sera from patients with celiac disease: characterization and implications in osteoporosis. *J Clin Immunol.* 2002 ; 22 :353-62
9. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303
10. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. *Arch Dis Child.* 2002 ; 87:293-6.

Tabella 1: Prevalenza della malattia celiaca in diverse aree geografiche, prima e dopo lo screening.

Area geografica (popolazione)	Prevalenza per diagnosi clinica	Prevalenza per screening (AGA-EMA-biopsia)	Prevalenza per screening EMA-Biopsia
Italia (bambini)	1:1000-4500	1: 184 (1:170)*	
Sardegna (bambini)		1:94 (1:73)*	
Friuli Venezia Giulia (donatori di sangue)	1:2000		1:250
Trieste (bambini)	1:1000 (1:670)**		1:96°
Norvegia (donatori sangue)	1:675	1:340 (1:290)*	
Danimarca (adulti)	1: 10000	1:500	
Svezia	1:330 (bambini)		1:190 (adulti) 1:177 (bambini)
Finlandia (adulti)	1:1000		1:130
Irlanda (adulti)	1:300		1:112 (1:89)*
Germania (bambini e donatori di sangue)			1:500 (bambini) 1:540 (donatori di sangue)
Svizzera (bambini-adolescenti)	1:1000		1:132
Paesi Bassi (bambini)	1:4500	1:330 (donatori di sangue)	1:198 (1:82)*
Ungheria (bambini)	1:3941		1:184
S. Marino (adulti)			1:500
Spagna (adulti)	1:1420		1:389
Svezia	1:330 (bambini)		1:190 (adulti)
USA	1:10.000	1:250* (donatori di sangue)	1:133* (pop. generale) 1:105* (adulti) 1:320* (bambini)
Israele (donatori di sangue)			1:157
Australia occidentale (adulti)			1:430 (1:251)*
Nuova Zelanda (adulti)	non nota		1:90
Argentina (adulti)		1:200	1:142
Brasile	non nota	1:681 (donatori di sangue)	1:52 (bambini ospedalizzati)
Saharawi (bambini)	non nota		1:18
Libia (bambini)			1:14 (bambini ospedalizzati)

Legenda:

* prevalenza globale degli EMA positivi, considerando anche i casi non sottoposti a biopsia o con biopsia morfologicamente normale.

** prevalenza dopo screening clinico della displasia dello smalto dentario.

° screening scolastico con anticorpi anti h-tTG.

AGA: anticorpi antiglutine; EMA anticorpi antiendomizio; h-tTG: transglutaminasi umana

Tabella 2: risultati dello studio di popolazione in USA

SOGGETTI	N	EMA POSITIVI	PREVALENZA
Parenti di I grado	4508	205	1:22
- adulti	3214	151	1:21
- bambini	1294	54	1:23
Parenti di II grado	1275	33	1:39
- adulti	662	14	1:47
- bambini	613	19	1:32
Adulti con sintomi	1910	28	1:68
Bambini con sintomi	1326	53	1:25
Popolazione generale adulti	2845	27	1:105
Popolazione generale bambini	1281	4	1:320

Tabella 3. Manifestazioni cliniche che possono sottendere una malattia celiaca anche in assenza della classica sintomatologia gastroenterologica.

Effetto del malassorbimento	Glutine dipendenza *,#,^o per meccanismi diversi dal malassorbimento (ad es. autoimmunità)	Associazioni
Anemia ferripriva Anemia mista normocitica (compenso tra difetto di ferro e di folati) Difetto isolato di crescita staturale Osteopenia Poliabortività Steatosi epatica Dolore addominale/meteorismo	Dermatite erpetiforme* Difetto dello smalto dentario* Atassia da glutine* Alopecia * Ipertransaminasemia isolata * Diabete Insulino Dipendente ^o Tireopatie autoimmuni ^o Epatite autoimmune ^o Cirrosi biliare primitiva Malattia infiammatoria cronica dell'intestino S. di Sjogren ^o M. di Addison ^o Stomatite aftosa recidivante# Miastenia Grave Gastrite atrofica autoimmune Pericarditi recidivanti# Emocitopenie autoimmuni ^o # Psoriasi ^o # Polineuropatie/Miopatie ^o # Epilessia (con o senza calcificazioni endocraniche)* Vasculiti # Ipo/Iperparatiroidismo # Miocardiopatia dilatativa Difetto di IgA #?	S. di Down S. di Turner s. di Williams Cardiopatie congenite Difetto di IgA ?

Dipendenza dall'assunzione di glutine certa* o dimostrata in un numero variabile di casi #

^oEsistono dati epidemiologici suggestivi per l'ipotesi che l'intolleranza al glutine non riconosciuta, e quindi non trattata, favorisca l'insorgenza della malattia.

Il simbolo “?” indica che è incerta la collocazione del difetto di IgA tra le due categorie dove viene riportato.

Figura 1: il classico bambino celiaco e la sua mucosa intestinale, caratterizzata da marcata atrofia dei villi e iperplasia delle cripte

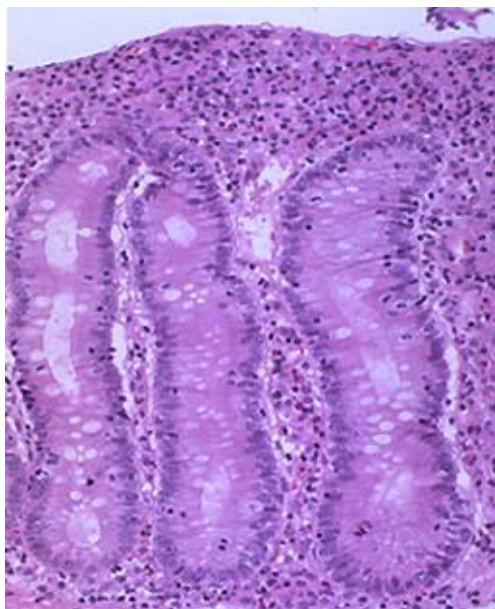
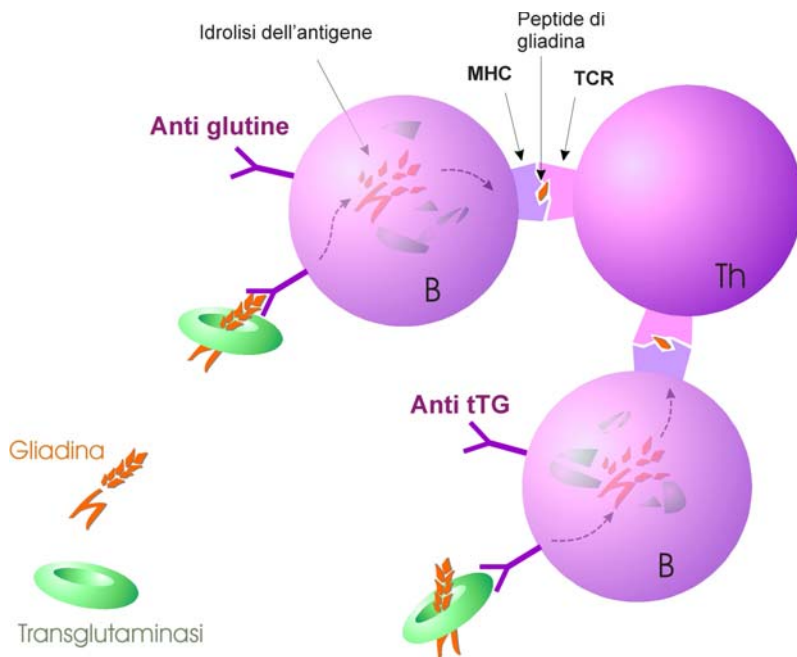


Figura 2: Ipotesi riguardante la produzione di anticorpi anti tTG, dopo interazione tra l'enzima e la gliadina. Peptidi derivanti dalla gliadina vengono presentati ai linfociti T specifici che si attivano stimolando la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B anti-gliadina ma anche da parte di quelli anti-tTG.



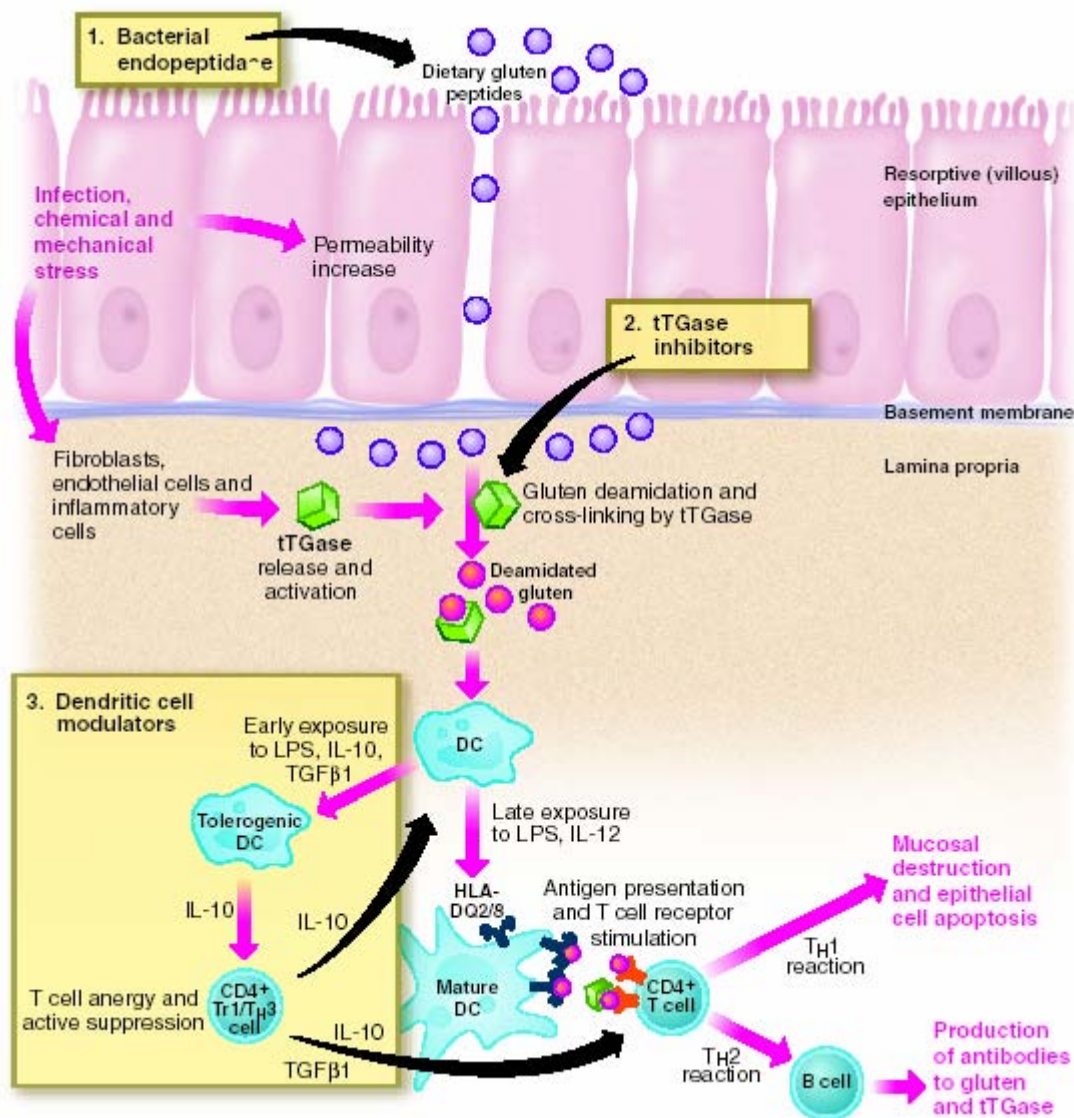


Figura 3. Nella figura sono rappresentati gli eventi chiave nella patogenesi della malattia celiaca a partire dall'ingestione del glutine. Sono inoltre descritte tre possibili strategie terapeutiche che interferiscono nella sequenza di eventi patogenetici e potrebbero costituire un'alternativa alla dieta senza glutine nel trattamento della malattia.

In un individuo geneticamente predisposto per la presenza dell'HLA DQ2 o DQ8, il glutine raggiunge la lamina propria intestinale dove viene sottoposto all'azione della tTG. I peptidi derivanti dall'interazione con l'enzima vengono esposti sulla superficie delle antigen presenting cells in un contesto HLA ristretto, e portano all'attivazione dei linfociti T specifici.

Le tre possibili strategie di intervento sono:

- 1) l'assunzione con la dieta di endopeptidasi batteriche in grado di distruggere le sequenze maggiormente immunogene del glutine (come il peptide di 33 aminoacidi resistente alle proteasi gastrointestinali), ottenendo un effetto "detossificante".
- 2) Il trattamento con inibitori della tTG per interferire nel processo di deamidazione della gliadina che porta alla formazione di peptidi particolarmente attivi nella stimolazione dei linfociti T.
- 3) La precoce esposizione delle antigen presenting cells all'azione di mediatori (IL-10, TGF- β o il lipopolisaccaride) in grado di indirizzare la differenziazione dei linfociti T in senso anergico o tolleritogeno invece che pro-infiammatorio.