

# LA CELIACHIA NELL'ETÀ PEDIATRICA E NELL'ADULTO

PER I MEDICI DI MEDICINA GENERALE E I PEDIATRI DI LIBERA SCELTA

Identificare tempestivamente i sintomi della celiachia  
Indirizzare il paziente verso il corretto percorso di diagnosi  
Gestire il paziente diagnosticato



Edito da Spiga Barrata Service – Impresa Sociale Srl  
Promosso da Associazione Italiana Celiachia e Fondazione Celiachia  
Contenuti a cura del Board Scientifico di AIC

**Associazione Italiana Celiachia – ONLUS**

Sede Legale e redazione: Via Caffaro 10 – 16124 Genova  
P. Iva 01581770508  
www.celiachia.it

Vietata la riproduzione, anche parziale e con qualsiasi mezzo,  
se non espressamente autorizzata da AIC.

Copyright © 2018, Associazione Italiana Celiachia Onlus.

Tutti i diritti riservati. All rights reserved.

Ogni diritto sul presente lavoro è riservato ai sensi della normativa vigente.

**Progetto grafico e impaginazione:**

Dejavu – Listen Think Create  
Via Mosè Bianchi 101, 20149 Milano, www.dejavu.it

**Stampa:**

Algraphy s.r.l.  
Passo Ponte Carrega 62/A r, 16141 Genova

**DISCLAIMER**

Tutte le informazioni contenute nel presente lavoro non hanno valenza di parere o consulto medico. La lettura di contenuti di carattere scientifico sulla patologia e sul suo trattamento non può sostituire alcuna specifica valutazione medica o, tanto meno, parere e diagnosi che possono conseguire esclusivamente all'esito di visita alla presenza personale del paziente e, ove occorra, all'esito di colloquio ed esame della documentazione da parte di personale medico a ciò abilitato come per legge.

## INDICE

<b>Prefazione:</b> <i>G. Di Fabio, O. Lovello, M. Silano</i>	4
<b>Epidemiologia:</b> <i>C. Catassi, E. Lionetti</i>	6
<b>Meccanismi patogenetici:</b> <i>A. Di Sabatino</i>	8
<b>Presentazione clinica nel bambino:</b> <i>R. Auricchio</i>	11
<b>Presentazione clinica nell'adulto:</b> <i>G.R. Corazza, F.Biagi</i>	14
<b>Diagnosi:</b> <i>M. Silano, U. Volta</i>	17
<b>Complicanze:</b> <i>F. Biagi</i>	22
<b>Transizione dal bambino all'adulto:</b> <i>T. Not</i>	24
<b>Dieta senza glutine e monitoraggio del paziente:</b> <i>G. Guariso, A. Picarelli</i>	26
<b>Autoimmunità e celiachia:</b> <i>R. Troncone</i>	28
<b>Aspetti psicologici:</b> <i>C. Ciacci, F.Zingone</i>	31
<b>Aspetti normativi:</b> <i>M. Silano</i>	34
<b>Frontiere della ricerca:</b> <i>C. Gianfrani</i>	36

## PREFAZIONE

*G. Di Fabio, Presidente AIC; O. Lovello, Presidente FC; M. Silano, Coordinatore del Comitato Scientifico AIC-FC;*

**AIC Onlus** (Associazione Italiana Celiachia) è l'Associazione pazienti che **da oltre 35 anni si impegna a cambiare in meglio la vita delle persone celiache e delle loro famiglie.**

Nasce nel 1979 su iniziativa di alcuni genitori di bambini celiaci in un'epoca in cui la celiachia era poco conosciuta e considerata solo una malattia legata all'età pediatrica.

AIC Onlus è una Federazione composta da **20 Associazioni territoriali**, presenti in tutte le Regioni italiane e nelle Province autonome di Trento e Bolzano. **La presenza capillare sul territorio è uno dei punti di forza di AIC.**

Oltre ad AIC Onlus, fanno parte del Gruppo AIC la Fondazione Celiachia Onlus, che finanzia la Ricerca Scientifica sulla patologia, e l'impresa sociale Spiga Barrata Service che, dopo accurate verifiche, rilascia in licenza d'uso il Marchio Spiga Barrata sulle confezioni dei prodotti idonei ai celiaci, ed è editore delle pubblicazioni che AIC realizza a favore dei celiaci e delle loro famiglie, come l'house organ Celiachia Notizie, il Prontuario degli Alimenti, la Guida Alimentazione Fuori Casa.

**Oggi l'Associazione conta oltre 40.000 associati e oltre un migliaio di volontari. Grazie a loro è possibile perseguire ogni giorno la mission di AIC.**

Lo scopo di AIC è permettere alle persone affette da celiachia o da dermatite erpetiforme di vivere in modo sereno attraverso il miglioramento del loro stile di vita, il sostegno nell'acquisizione di una piena consapevolezza della propria condizione, la diffusione di una corretta e ampia conoscenza della celiachia e della dermatite erpetiforme nella società.

### **Perché un Booklet su Celiachia e Dermatite Erpetiforme destinato ai MMG e ai PLS?**

Il Booklet **"LA CELIACHIA NELL'ETÀ PEDIATRICA E NELL'ADULTO"** è un'iniziativa di informazione e sensibilizzazione rivolta ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta, generalmente la prima linea di individuazione di quelle persone, adulti e bambini, che ancora non hanno ricevuto una diagnosi di celiachia. Identificare tempestivamente i sintomi della celiachia (spesso non classici ed extra-intestinali), indirizzare il paziente verso il corretto percorso di diagnosi (spesso confrontandosi con gli specialisti), gestire il paziente diagnosticato monitorandone la terapia (la dieta senza glutine) e lo stato di salute mediante esami specifici da eseguirsi periodicamente: questi sono gli obiettivi principali di formazione e informazione del Booklet per il MMG e il PLS.

**In Italia circa 400.000 persone non sanno di essere celiache:** AIC si impegna per far emergere le diagnosi nascoste.

**L'iceberg della celiachia:** In Italia il numero atteso di celiaci è 600.000, l'1% della popolazione.

La celiachia non diagnosticata può portare a problematiche quali fratture spontanee ripetute in uomini e donne, aborti spontanei ripetuti, infertilità, disturbi della gravidanza, carenza di ferro o anemia, fino a complicanze drammatiche tra cui il linfoma intestinale.

**In media sono richiesti ancora 6 anni** dall'inizio dei sintomi per arrivare a una diagnosi.

**L'impegno di AIC per la diagnosi: Ridurre il tempo di diagnosi e il numero dei celiaci non diagnosticati: i pazienti e i medici hanno un ruolo fondamentale nel riconoscere la celiachia nelle sue forme più svariate.**

**Cosa fa AIC in concreto:**

1. sensibilizza i medici e informa i pazienti con linee guida e materiale informativo: Protocollo diagnosi, Guida Donna&Celiachia, la Settimana della Celiachia [www.settimanadellaceliachia.it](http://www.settimanadellaceliachia.it)
2. diffonde il sapere medico e scientifico con il Convegno Nazionale AIC: il più grande evento in Italia sulla celiachia destinato a medici e ricercatori che si tiene ogni anno a novembre
3. sostiene la migliore ricerca scientifica sulla celiachia in Italia: Fondazione Celiachia in 5 anni ha finanziato 20 progetti di ricerca per un totale di 2.267.500 Euro con i Bandi Ricerca annuale

## **PROTOCOLLO PER LA DIAGNOSI E IL FOLLOW-UP DELLA CELIACHIA**

Costituisce un riferimento essenziale del Booklet il PROTOCOLLO PER LA DIAGNOSI E IL FOLLOW-UP DELLA CELIACHIA (pubblicato nella G.U. 191/2015) redatto da un Tavolo di Esperti, voluto dal Ministero della Salute e che ha coinvolto direttamente diversi specialisti del Comitato Scientifico AIC-FC. La pubblicazione del Protocollo in Gazzetta Ufficiale è un passo importante fortemente voluto anche da AIC per uniformare il percorso di diagnosi della celiachia su tutto il territorio nazionale. Il Protocollo definisce la celiachia nelle sue diverse forme attualmente conosciute e contiene i diagrammi di flusso per un corretto percorso di diagnosi e di monitoraggio dei pazienti con celiachia. Uno strumento utile e indispensabile non solo per gli specialisti, ma ancor prima per i MMG e i PLS che per loro ruolo accolgono per primi i potenziali pazienti celiaci e ne seguono poi lo stato di salute. Nel Protocollo è riportata anche l'attuale posizione del Ministero della Salute sulla Sensibilità al Glutine (più recentemente definita anche Sensibilità al Frumento), posizione condivisa dalla maggioranza della comunità scientifica internazionale.

È possibile consultare e scaricare i diagrammi diagnostici, uno per la diagnosi della celiachia in età pediatrica e l'altro per l'età adulta, oltre alle indicazioni su quali esami eseguire durante il follow-up e a quali scadenze, al seguente link: <http://www.settimanadellaceliachia.it/2016/diagnosi.html>

## EPIDEMIOLOGIA

*C. Catassi, E. Lionetti\*, Clinica Pediatrica, Università Politecnica delle Marche, Ancona \*Membro del Board del Comitato Scientifico AIC-FC*

### 1 La malattia celiaca è una malattia rara?

La celiachia (o malattia celiaca) non è una malattia rara, ma, al contrario, rappresenta una delle più frequenti patologie umane permanenti. L'elevata diffusione della celiachia è in primo luogo da riferire alla diffusione ubiquitaria dei suoi fattori causali primari, cioè la predisposizione genetica (HLA-DQ2 e/o DQ8) e il consumo alimentare di prodotti a base di farina di frumento. In passato, in effetti, la celiachia era considerata una malattia rara, tipica dell'età pediatrica nelle popolazioni occidentali. In realtà, nel passato i casi diagnosticati di celiachia includevano solo i casi tipici di malattia ad esordio precoce. L'ampia disponibilità di test sierologici altamente affidabili, a partire dagli anni '80 del secolo scorso, ha consentito di individuare un numero molto maggiore di casi, spesso caratterizzati da sintomi atipici o addirittura assenti.

### 2 Qual è la frequenza di malattia celiaca?

Le stime attuali della prevalenza di celiachia nella popolazione generale basate su test di screening sierologici altamente affidabili, quali la determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi (TG) di classe IgA, indicano una frequenza media dell'1%, con un range variabile, nelle diverse popolazioni, da 0 al 6%. Le indagini disponibili sembrano indicare una maggior frequenza di celiachia nella fascia di età pediatrica rispetto all'adulto, da mettere verosimilmente in correlazione all'incremento della prevalenza di malattia nel corso degli ultimi decenni (vedi risposta al quesito n. 6).

### 3 Ci sono differenze di genere?

La celiachia, come altre patologie su base autoimmune, presenta una maggiore frequenza nel genere femminile rispetto a quello maschile. Il rapporto tra femmine e maschi con celiachia è mediamente pari a 1.5-2:1. Le ragioni di tale diversa frequenza rispetto al genere non sono ancora chiare. Questo dato epidemiologico indica la necessità di una maggiore attenzione diagnostica nelle donne in considerazione delle potenziali ricadute sulla salute femminile di una malattia celiaca non diagnostica (es. infertilità, poliabortività e osteoporosi).

### 4 Ci sono differenze tra le diverse popolazioni nel mondo?

Come accennato in precedenza, sono state riscontrate notevoli differenze di prevalenza della celiachia nel mondo. In ambito europeo la frequenza media di celiachia è pari all'1%, ma varia, per motivi ancora non chiariti, dallo 0.2% in Germania ad oltre il 2% in Scandinavia. In altri continenti sono state osservate variazioni ancora più ampie, che vanno dalla assenza di celiachia in alcune popolazioni dell'Est Asiatico

quali il Vietnam e il Giappone, al 5,6% nella popolazione araba dei Saharawi. In linea di massima, la frequenza di celiachia è direttamente proporzionale al consumo di cereali contenenti glutine nella popolazione generale e, in misura minore, alla frequenza dei genotipi predisponenti alla celiachia.

## **5 Cosa è l'iceberg celiaco?**

In generale, l'immagine dell'iceberg viene evocata quando le dimensioni di un fenomeno sono molto maggiori di quelle apparenti. Questo concetto ben si applica alla celiachia, poiché la reale frequenza di questa patologia è di gran lunga superiore rispetto ai casi clinicamente "visibili", cioè diagnosticati sulla base di sintomi clinici ben definiti. Le indagini di screening della popolazione hanno dimostrato che per ogni caso diagnosticato di celiachia ve ne sono almeno altri 3-5 che sfuggono alla diagnosi, generalmente per l'assenza di manifestazioni cliniche caratteristiche. L'aumento della consapevolezza della variabilità clinica della malattia celiaca da parte soprattutto della classe medica ha portato all'aumento delle diagnosi di celiachia, rendendo in tal modo maggiormente visibile l'iceberg celiaco.

## **6 È vero che la malattia celiaca sta aumentando negli ultimi anni?**

I dati epidemiologici più recenti dimostrano in effetti l'aumento della frequenza totale di celiachia nel corso degli ultimi decenni, soprattutto nei Paesi occidentali. Ad es. in Italia, le indagini praticate negli anni '90 del secolo scorso mostravano una prevalenza di celiachia in età pediatrica di circa lo 0,7%, mentre gli studi attuali indicano una frequenza pressoché raddoppiata nell'arco di meno di 30 anni (circa l'1,5% oggi). Le ragioni di questo preoccupante fenomeno non sono del tutto chiare, ma potrebbero essere correlate a una serie di cambiamenti ambientali rilevanti, quali la varietà dei frumenti utilizzati in alimentazione umana, la quantità di glutine assunto, la modalità di lievitazione dell'impasto panificatorio e altri fattori ancora sconosciuti. In parte, l'aumento dei casi osservati dipende naturalmente dalla migliore performance dei test diagnostici attualmente disponibili e dalla diffusa attenzione diagnostica verso la malattia.

## **7 Quale è la strategia più opportuna per individuare i soggetti affetti da celiachia?**

Attualmente la strategia diagnostica più appropriata, secondo gli esperti, è quella di ricercare attivamente la celiachia in tutti gli individui che presentino fattori di rischio per questa patologia. In dettaglio, è necessario raccomandare la ricerca dei marcatori sierologici di celiachia (es. anticorpi anti-tTG) nelle persone con sintomi tipici o atipici (vedasi capitolo sui sintomi) o nelle situazioni a più alto rischio di malattia, quali la familiarità per celiachia, le malattie autoimmuni e alcune sindromi (es. s. di Down e s. di Turner). Questa strategia diagnostica viene tecnicamente definita come "case-finding".

## MECCANISMI PATOGENETICI

*A. Di Sabatino – Clinica Medica I dell'I.R.C.C.S. Fondazione Policlinico S. Matteo, Università di Pavia*

### 1 Che cos'è il glutine e perché è tossico per i celiaci?

Il glutine è contenuto in cereali ampiamente utilizzati nell'alimentazione umana, quali il grano, l'orzo e la segale. Il glutine costituisce un complesso spettro di proteine, principalmente separate in due frazioni, le gliadine e le glutenine. Alcuni epitopi del glutine sono più immunogenici di altri. In particolare, il peptide immunodominante 33-mer, che consta di 33 aminoacidi della frazione  $\alpha$ -gliadina, è il frammento più immunogenico con sei epitopi DQ2-ristretti parzialmente sovrapposti, dato che contiene numerosi residui di prolina e glutamina. Infatti la prolina conferisce sia una resistenza alla proteolisi sia una conformazione elicale in grado di rafforzare l'affinità di legame con le molecole HLA-DQ2 e HLA-DQ8 espresse dalle cellule presentanti l'antigene. D'altra parte, la glutamina è un substrato preferito per la deamidazione sostenuta dalla transglutaminasi tissutale aumentando così l'immunogenicità del glutine stesso. In questo modo è sostenuta l'attivazione immunitaria dei linfociti T, che conduce alle tipiche lesioni istologiche della malattia celiaca: atrofia dei villi, iperplasia delle cripte e linfocitosi intraepiteliale.

### 2 Fattori diversi dal glutine possono avere un ruolo nel favorire lo sviluppo della celiachia?

Diversi fattori sono stati implicati nello sviluppo della celiachia, diversi dal glutine. Per prima cosa, questa malattia è HLA-ristretta, ovvero solo gli individui HLA-DQ2 e DQ8 positivi possono svilupparla. Almeno 39 varianti geniche (risk loci), diverse dai geni HLA e spesso con funzioni regolatorie dell'immunità, possono aumentare il rischio di sviluppare la malattia. In particolare, sono implicati geni regolatori della maturazione dei linfociti T e geni codificanti per citochine (es. IL-2 e IL-21). Al momento tuttavia non ci sono evidenze sufficienti per indicare uno screening genetico sistematico. Infine, non sono ancora completamente definiti il ruolo di infezioni virali (rotavirus, adenovirus), l'utilizzo di antibiotici, il tipo di parto (naturale vs cesareo).

### 3 Quali sono i meccanismi che si attivano nella mucosa intestinale del celiaco a seguito dell'ingestione di glutine e che portano all'atrofia dei villi?

I peptidi di glutine attraversano l'epitelio intestinale per via paracellulare o tramite retrotransitosi e, giunti nella lamina propria, vengono deamidati dalla transglutaminasi tissutale con conseguente maggiore immunogenicità che ne aumenta la presentazione da parte delle cellule dendritiche ai linfociti T. In seguito ad attivazione questi ultimi producono abbondanti quantità di citochine pro-infiammatorie, quali l'interferone (IFN)- $\gamma$  e l'IL-17A. L'IFN- $\gamma$  sostiene la secrezione di metalloproteasi della matrice, enzimi che degradano la matrice extracellulare e la membrana basale, da parte di miofibroblasti e cellule mononucleate della lamina propria e incrementa la citotossicità dei linfociti intraepiteliali. Questi ultimi a loro volta sostengono l'apoptosi degli enterociti, che è sostenuta dal sistema Fas/Fas ligando, dalla perforina-granzima e dall'interazione fra il recettore NKG2D e il ligando classe HLA I. Infine, l'apoptosi enterocitaria determina l'atrofia dei villi nella mucosa intestinale dei pazienti celiaci.

**4** **Gli anticorpi specifici per la celiachia, che sono comunemente utilizzati nella diagnosi di questa condizione, hanno un significato patogenetico?**

Gli anticorpi utilizzati per la diagnosi di malattia celiaca (anti-tTG/anti-endomisio, EMA) non hanno un ruolo patogenetico diretto, né predominante. La tTG invece ha un importante ruolo nella deamidazione del glutine, rendendolo più accessibile alle cellule presentanti l'antigene. Una volta che il glutine raggiunge la lamina propria, viene infatti deamidato da questo enzima, diventando ricco di residui di glutammato (che hanno carica negativa), aumentando così l'affinità con gli HLA-DQ2 e DQ8. Ci sono poche evidenze in cui si dimostra che gli anticorpi anti-tTG possono attivare: a) le cellule mesenchimali della mucosa intestinale (aumentando la degradazione della matrice extra-cellulare), b) i monociti (inducendo la produzione di citochine) e c) l'angiogenesi a livello del piccolo intestino (portando a una crescita vascolare disorganizzata). Il significato di tutte queste alterazioni però non è ancora stato chiaramente definito.

**5** **È possibile re-indurre la tolleranza al glutine nei celiaci attraverso una modulazione dei meccanismi immunologici che innescano il danno intestinale?**

È attualmente in studio l'utilizzo di un vaccino desensibilizzante (come quelli utilizzati per le malattie allergiche) in grado di riprogrammare la risposta delle cellule T, così da renderle inermi anche se il paziente celiaco entra in contatto col glutine. Tale vaccino contiene le tre componenti peptidiche più immunogeniche del glutine. L'efficacia sull'uomo a lungo termine deve ancora essere verificata e al momento non è disponibile in commercio. Se gli studi confermeranno l'efficacia e la sicurezza di questo prodotto, sarebbe il primo farmaco disponibile per il trattamento della malattia celiaca.

**6** **Quali sono i meccanismi implicati nella evoluzione della celiachia non complicata verso la forma refrattaria o il linfoma intestinale?**

L'interazione fra CD40 e CD40 ligando (CD40L), espressi da cellule dendritiche e dai linfociti T, sembra giocare un ruolo chiave sia nella celiachia non complicata sia nella forma refrattaria. Nei pazienti con malattia celiaca refrattaria il profilo citochinico è dominato da un incremento di IL-6 e del TNF- $\alpha$  a differenza della celiachia non complicata. La citochina pro-infiammatoria IL-15 prodotta dalle cellule epiteliali e dalle cellule dendritiche svolge un ruolo linfomagenetico nella malattia celiaca, nonostante i livelli mucosali dell'IL-15 stessa non siano differenti fra celiachia non complicata e la forma refrattaria. Infatti, l'IL-15 sostiene la citotossicità dei linfociti intraepiteliali contro le cellule epiteliali inducendone l'apoptosi mediata dal sistema perforina-granzima e dall'interazione fra il recettore NKG2D e il ligando classe HLA I. Inoltre, l'IL-15 inibisce l'apoptosi dei linfociti intraepiteliali favorendone l'emergenza di cloni proliferanti, che favoriscono l'insorgenza del linfoma intestinale. Infine, è stata avanzata l'ipotesi che una infezione duodenale dell'Epstein-Barr Virus contribuisca alla linfomagenesi.

**7 Esistono biomarcatori molecolari non-invasivi in grado di identificare la slatentizzazione delle lesioni mucosali nella forma potenziale o di predire l'evoluzione verso il linfoma intestinale nella forma refrattaria?**

Attualmente non esistono biomarcatori molecolari non-invasivi in grado di identificare la slatentizzazione delle lesioni mucosali nella forma potenziale o di predire l'evoluzione verso il linfoma intestinale nella forma refrattaria. Pertanto, i pazienti con malattia celiaca potenziale che rimangono in dieta libera devono sottoporsi a follow-up endoscopici annuali con biopsie duodenali ben orientate. Analogamente i pazienti con malattia celiaca refrattaria devono eseguire annualmente un'eso-fagogastroduodenoscopia con biopsie duodenali ben orientate, caratterizzazione fenotipica dei linfociti intraepiteliali e ricerca della clonalità del recettore T cellulare- $\gamma$ .

**8 Esistono dei bersagli molecolari la cui neutralizzazione terapeutica sia in grado di arrestare la progressione della celiachia complicata?**

La celiachia refrattaria tipo 1 può beneficiare di steroidi, quali il prednisone o la budesonide, combinati o meno con immunomodulatori, quali l'azatioprina, la 6-mercaptopurina o il tacrolimus. D'altra parte, la celiachia refrattaria tipo 2 è molto meno responsiva a steroidi o immunomodulatori. Pertanto, le principali opzioni terapeutiche nella malattia celiaca refrattaria tipo 2 includono la cladribina, l'anticorpo anti-CD52 alemtuzumab, o la chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto di cellule staminali autologhe. Ulteriori bersagli molecolari potrebbero essere il TNF- $\alpha$  e l'IL-15, per cui sia l'anti-TNF- $\alpha$  infliximab sia l'anti-IL-15 sono state ipotizzati come possibili nuove opzioni terapeutiche.

**9 Quali sono i meccanismi fisiopatologici coinvolti nella patogenesi delle principali manifestazioni extra-intestinali della celiachia?**

La dermatite erpetiforme (DE) è la più nota manifestazione extra-intestinale di celiachia. È causata invece dalla deposizione, a livello cutaneo (all'apice delle papille dermiche), di immunoglobuline di tipo A, indotta dall'ingestione del glutine. Questi soggetti presentano le stesse caratteristiche riscontrate nei soggetti celiaci, ovvero la restrizione HLA-DQ2 e DQ8 e la risposta alla dieta priva di glutine. A livello cutaneo, è presente anche un importante infiltrato neutrofilico, indotto dall'incremento dell'IL-8. Infine, sono presenti anticorpi specifici a livello del derma, gli anticorpi anti-tTG 3. Le altre manifestazioni extra-intestinali possono essere correlate al malassorbimento di sostanze, come l'anemia sideropenica (deficit di ferro) e l'osteoporosi (deficit di calcio).

**10 Il microbiota intestinale è alterato nella celiachia?**

Ci sono ancora pochi studi di alta qualità riguardo il microbiota intestinale e la malattia celiaca. Dai dati preliminari, sembra che il microbiota sia differente, rispetto a controlli sani, sia nella malattia celiaca trattata che non trattata. In particolare, i Firmicutes e i Bifidobacteria risultano diminuiti, mentre i

Proteobacteria, Bacteroides, ed E. coli risultano aumentati. Tuttavia, non è noto se queste alterazioni siano causa o conseguenza della malattia celiaca. La stessa dieta priva di glutine spesso è anche povera di fibre, e pertanto potrebbe influenzare la composizione del microbiota.

## 11 Quali sono le differenze patogenetiche tra celiachia e sensibilità al glutine non-celiaca?

La celiachia è sostenuta dall'immunità adattativa e innata innescata dal glutine in individui geneticamente suscettibili. La sensibilità al glutine non-celiaca (NCGS) è stata inizialmente ritenuta una condizione dall'immunità innata, sebbene recentemente non siano stati provati incrementi mucosali delle principali citochine dell'immunità innata. Il limite principale degli studi sta nel fatto che i risultati siano stati condotti in pazienti non sottoposti a un test di challenge orale col glutine in doppio-cieco controllato versus placebo, o in pazienti senza una sintomatologia tale da poter essere definiti affetti da vera ipersensibilità al glutine non-celiaca. Comunque, la patogenesi della NCGS sembra essere molto più eterogenea, dato che il glutine aumenta la fermentazione intestinale, altera la peristalsi intestinale sulla base delle sue caratteristiche oppioidi, e può costituire un effetto nocebo. Al di là del glutine il grano ha altre due componenti che potrebbero innescare la sintomatologia: carboidrati, quali gli oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili, e altre proteine, quali gli inibitori dell'amilasi/tripsina.

## PRESENTAZIONE CLINICA NEL BAMBINO

*R. Auricchio, Dip. Scienze Mediche Translazionali, Sezione di Pediatria e Istituto Europeo per lo Studio delle Malattie correlate ad Alimenti (ELFID), Università Federico II, Napoli*

### 1 Come è cambiato il quadro clinico alla diagnosi negli ultimi 10 anni? L'età di esordio si è modificata?

La celiachia 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 e i 2 anni, poco dopo lo svezzamento, con rallentamento di crescita, diarrea cronica, distensione addominale, astenia, ipotonia muscolare, inappetenza e irritabilità. Raramente però al giorno d'oggi si identifica una franca "crisi celiaca", caratterizzata da diarrea acquosa esplosiva, marcata distensione addominale, disidratazione, diselettrolitemia, ipotensione e letargia. Negli ultimi anni, si è assistito a 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 extra-intestinali, come bassa statura, ritardo puberale, anemia sideropenica, alopecia, stomatite aftosa, difetti dello smalto dentario, aumento delle transaminasi. 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 pediatrica. 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 adolescenti, come riduzione della massa ossea (osteoporosi), che però di solito regredisce facilmente con la dieta senza glutine.

## **2 C'è una correlazione tra quadro clinico e danno intestinale?**

Il danno che si genera a livello intestinale nel bambino celiaco è un processo lento e graduale e 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 videocapsula correlano con la sintomatologia clinica. Questi dati devono essere supportati da analisi istologiche più accurate quali la morfometria, per quantificare il danno mucosale, la conta dei linfociti intraepiteliali CD3+ e la raccolta e analisi di biopsie multiple per stabilire l'eventuale presenza di differenze zonali nella severità del danno intestinale. Un recente lavoro finlandese ha infatti dimostrato che il rapporto altezza villo/profondità cripta, più che il numero di linfociti CD3+ infiltranti l'epitelio intestinale, correla bene con i sintomi gastrointestinali e con i test di laboratorio (anticorpi anti-transglutaminasi) nella diagnosi della malattia.

Inoltre, mentre da un lato non c'è accordo sulla relazione tra corredo HLA e manifestazioni cliniche, dall'altro non sussiste il dubbio che la dose di HLA condiziona il rischio di sviluppare la malattia e ciò è legato a una maggiore reattività dei linfociti T.

## **4 È diversa la clinica dei pazienti diagnosticati mediante screening rispetto a quelli identificati con il case-finding?**

La celiachia è diventata una delle questioni principali di salute pubblica in tutto il mondo, essendo la sua prevalenza aumentata in quasi tutti i paesi negli ultimi 20 anni. Poiché le manifestazioni cliniche sono molto variabili, ancora oggi rimane una considerevole percentuale di pazienti non diagnosticata. Inoltre la disponibilità di test sierologici pratici e attendibili ha fatto più volte mettere in discussione l'utilità di uno screening di massa. I benefici di una simile strategia sono ancora oggi controversi, soprattutto perché ci si chiede quale sarebbe il grado di aderenza alla dieta senza glutine in quei soggetti in cui la diagnosi viene fatta durante lo screening e in assenza di sintomi evidenti. Per cercare di rispondere a questo tipo di domande è stato condotto uno studio che ha confrontato sintomi, sierologia ed istologia alla diagnosi e dopo 3, 6, 12 e 48 mesi di dieta senza glutine in bambini celiaci (i due gruppi non differivano per sesso e per età). Gli autori hanno dimostrato che anche i pazienti diagnosticati tramite screening di massa lamentavano sintomi (51.8%), anche se sfumati, e anemia e ritardo di crescita erano più frequenti in questo gruppo. Nessuna differenza è stata poi rilevata per quanto riguarda sierologia e istologia al momento della diagnosi.

## **5 La celiachia potenziale: quadri clinici diversi? Come trattarli? Fattori di rischio per l'atrofia?**

La celiachia potenziale rappresenta circa il 10% delle diagnosi che vengono effettuate in questo ambito. Nella maggior parte dei casi, sono bambini asintomatici appartenenti a categorie a rischio. Ancora oggi non c'è unanime accordo sulla gestione dietoterapeutica di questi pazienti, se debbano essere messi tutti a dieta senza glutine (10) o solo quelli francamente sintomatici. Coorti prospettiche hanno dimostrato che una percentuale di questi pazienti lasciati a dieta libera, perché asintomatici, sieronegativizza, mentre

un'altra quota, in percentuali diverse se si tratta di bambini o di adulti, sviluppa una franca atrofia nel corso degli anni.

Cercando di identificare fattori di rischio evidenziabili già al momento della diagnosi associati allo sviluppo del danno intestinale, è stato dimostrato che la classe di rischio genetico (in particolare la condizione di omozigosi per il DQ2) e il grado di infiammazione della mucosa duodenale (grado 1 di Marsh) sembrano correlare maggiormente con l'atrofia intestinale.

## **6** È possibile ipotizzare strategie preventive in età pediatrica per i soggetti a rischio?

La prevenzione primaria della celiachia, che eviti completamente la comparsa della malattia, non è ad oggi ancora possibile. Ciò che invece oggi è possibile fare è identificare le categorie di soggetti a rischio di diventare celiaci, mediante un'attenta analisi dei dati che ci vengono forniti dalla letteratura, e fare in modo di anticipare la diagnosi in questi soggetti, prima che la malattia si manifesti clinicamente.

Recenti studi, infatti, su coorti a rischio (neonati con un parente di primo grado con celiachia) seguite prospetticamente dalla nascita hanno chiarito che sia l'allattamento al seno che l'epoca di introduzione del glutine (sia precoce a 5-6 mesi, che tardiva dopo l'anno di vita) non hanno alcun effetto sullo sviluppo della malattia. Dall'altra parte è stato invece confermato che la condizione di omozigosi per il DQ2 e il sesso femminile sono due fattori che aumentano in modo rilevante il rischio di diventare celiaci.

Tra gli altri fattori di rischio chiamati in causa, un ruolo di sempre crescente rilievo sembrano rivestire le infezioni che vengono contratte nei primi anni di vita, e non solo quelle strettamente gastrointestinali. Un recente studio italiano ha infatti dimostrato che avere infezioni respiratorie nei primi due anni di vita, e se il familiare affetto da celiachia è il padre aumenta in maniera considerevole il rischio di poter sviluppare la malattia nei primi anni di vita.

## PRESENTAZIONE CLINICA NELL'ADULTO

*G.R. Corazza, Membro del Board del Comitato Scientifico AIC-FC, , Policlinico San Matteo, Università di Pavia  
F. Biagi, Dipartimento Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico San Matteo, Pavia*

### 1 Come si presenta, di solito, la celiachia?

La celiachia, che fino alla metà degli anni 80 veniva presa in considerazione solo in presenza di sintomi di franco malassorbimento quali diarrea, steatorrea, calo ponderale e deficit nutritivi, oggi come oggi ha una presentazione molto più sfumata e caratterizzata da sintomi gastroenterici più lievi e molto spesso extraintestinali. I sintomi gastroenterici hanno caratteristiche di durata e di intensità che ricordano quelli dell'intestino irritabile tanto che una pregressa diagnosi di quest'ultima condizione rappresenta un'importante causa di ritardo diagnostico. I pazienti possono essere, inoltre, diagnosticati per il riscontro di anemia sideropenica, osteoporosi e altre condizioni e sintomi dovuti al malassorbimento di singoli nutrienti. Pure molto importante è che la diagnosi può essere suggerita anche da una delle molte patologie autoimmuni (e non autoimmuni) che oggi si sa essere associate alla MC (vedi FAQ n. 5). Infine, alcuni pazienti vengono diagnosticati in assenza completa di sintomi. È questo il caso dei soggetti diagnosticati per screening tra i familiari di 1° grado o nella popolazione generale.

### 2 Quando insorge la celiachia?

Come dimostrato da studi eseguiti ormai diversi anni fa, l'età di insorgenza della celiachia nell'adulto ha una modalità di presentazione bimodale. L'età alla diagnosi delle donne è solitamente tra la terza e la quarta decade di vita mentre negli uomini è tra la quarta e la quinta decade. Detto questo, va però subito precisato che un'età più avanzata non è assolutamente un criterio per escludere a priori una diagnosi di celiachia che, anzi, in presenza di un quadro clinico suggestivo, andrà invece sempre attentamente ricercata. È infatti proprio nei pazienti diagnosticati in età avanzata che le complicanze della celiachia, la cui insorgenza peggiora drasticamente la prognosi di questi pazienti, hanno l'incidenza più elevata.

### 3 Cosa vogliono dire celiachia classica/maggiore, celiachia non classica/minore, celiachia silente/asintomatica?

Si parla di celiachia classica/maggiore quando il paziente viene diagnosticato per la presenza di un quadro clinico caratterizzato da diarrea, steatorrea e calo ponderale, i sintomi cioè del franco malassorbimento globale dovuto all'incapacità dell'intestino tenue malato di assorbire gran parte dei nutrienti. Ovviamente questi pazienti potranno poi presentare anche deficit nutritivi dovuti al malassorbimento selettivo di uno o più micronutrienti.

Per celiachia non classica/minore, si intende quella forma di celiachia che viene diagnosticata in presenza di sintomi gastroenterici minori, transitori ed extraintestinali. È questo il caso di pazienti che vengono diagnosticati, per esempio, per il riscontro di anemia sideropenica da malassorbimento di ferro o per

osteoporosi da malassorbimento di calcio. Vengono inoltre considerati affetti da questa forma di celiachia anche tutti i pazienti celiaci che sono stati diagnosticati perché affetti anche da malattie autoimmuni note per essere associate alla celiachia (vedi punto 5).

Si parla, infine, di celiachia silente/asintomatica quando il paziente viene diagnosticato in assenza di sintomi. Questo si verifica, nella maggior parte dei casi, in pazienti diagnosticati per screening di familiari di 1° grado o per screening di popolazione generale.

#### **4 Cosa vogliono dire celiachia potenziale e celiachia latente?**

Per celiachia potenziale si intende una forma caratterizzata da un quadro anatomico-patologico con mucosa duodenale ancora non atrofica (ma con aumento dei linfociti intraepiteliali) e anticorpi anti-endomisio positivi. Il quadro clinico è variabile potendo rientrare tra le forme maggiori, minori o silenti (punto 3). Chi scrive ritiene poi che la presenza degli anticorpi anti-endomisio sia una "conditio sine qua non" per poter porre tale diagnosi. Il riscontro di anticorpi antitransglutaminasi positivi ma anti-endomisio negativi non è infatti sufficiente e, in presenza di una mucosa duodenale non atrofica, va considerato un falso positivo.

La celiachia potenziale è una condizione non rara (10-15% di tutti i pazienti affetti da celiachia) e che pone importanti problemi di gestione dei pazienti. Non è ancora infatti chiaro se è preferibile iniziare subito la dieta aglutinata o se non sia meglio iniziare un follow-up bioptico. Chi scrive ritiene che sia difficile dare delle linee guida valide per tutti i pazienti ma che la decisione vada presa caso per caso. Per questo motivo si tratta di pazienti che vanno inviati a centri di riferimento per la celiachia.

Il termine celiachia latente è stato invece utilizzato con significati diversi. Secondo alcuni autori si intende una condizione caratterizzata dal riscontro di una mucosa duodenale normale in un paziente in dieta contenente glutine in cui in passato era stata dimostrata un'atrofia dei villi. Altri hanno invece utilizzato questo termine per definire retrospettivamente una biopsia duodenale normale in un paziente che aveva o che poi svilupperà una franca atrofia dei villi. In altri casi è stato invece usato come sinonimo di celiachia potenziale, di celiachia silente, di celiachia preceduta da malattie autoimmuni o anche di celiachia non ancora diagnosticata. Il lettore capisce quindi che si tratta di un termine molto confuso, di cui non è semplice capire il significato attribuitogli da chi lo ha scritto e che sarebbe quindi meglio evitare.

#### **5 Quali sono le condizioni patologiche in cui si deve escludere una concomitante celiachia?**

Le condizioni patologiche in cui si deve escludere una concomitante celiachia sono rappresentate da una serie di condizioni autoimmuni e non. È questo il caso di DE, colangite biliare primitiva, alopecia areata, tireopatie autoimmuni, neuropatie autoimmuni, morbo di Addison, atopia, nefropatia da IgA, rettocolite ulcerosa, cardiomiopia dilatativa idiopatica, deficit selettivo di IgA, sindrome di Sjögren, artrite giovanile idiopatica, diabete mellito di tipo I, polimiosite, epatite autoimmune, vasculiti cutanee e sistemiche, colangite sclerosante, sindrome di Down. È importante ricordare che in tutte queste condizioni la celiachia va sempre esclusa, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi gastroenterici. L'inizio di una

rigorosa dieta aglutinata in questi pazienti è importante non solo per la celiachia misconosciuta ma anche per la malattia associata che ha portato alla diagnosi di celiachia, non fosse altro per il miglioramento dell'assorbimento intestinale dei farmaci somministrati per via orale.

#### **6 Posso sospettare la MC in un soggetto senza sintomi gastroenterici?**

La celiachia non può mai essere esclusa su criteri clinici. La presenza di una delle malattie elencate alla FAQ n. 5 o delle altre condizioni che configurano il quadro della celiachia minore o silente (FAQ n. 3) sono più che sufficienti per far porre il sospetto di celiachia e far iniziare un corretto iter diagnostico.

#### **7 Quali sono i pazienti in cui posso escludere clinicamente la MC? I pazienti obesi? I pazienti con stipsi? I pazienti anziani?**

La celiachia non deve mai essere esclusa sul piano clinico. Anche se condizioni come l'obesità, la stipsi e l'età avanzata rendono più improbabile una diagnosi di celiachia, queste, in presenza di altri sintomi suggestivi per celiachia, non permettono di per sé di escluderla. Anche se la celiachia non è certo la prima condizione patologica a cui il medico deve pensare in un paziente che sviluppa stipsi, calo ponderale e anemia, mentre si escludono tutte le patologie neoplastiche intraddominali, questa va comunque esclusa.

#### **8 Come devo comportarmi nei familiari dei pazienti con celiachia?**

I familiari di 1° grado dei pazienti affetti da celiachia hanno un rischio intorno al 15-20% di essere a loro volta affetti da celiachia. Pertanto, ogni qual volta si effettua una nuova diagnosi di celiachia le linee guida del Ministero della Salute indicano di informare di ciò il paziente e consigliare la ricerca degli anticorpi anti-tTG tissutale in tutti i familiari di 1° grado.

È stato anche proposto di sottoporre i familiari di 1° grado a tipizzazione HLA per selezionare i soggetti HLA compatibili con celiachia (cioè DQ2 o DQ8 positivi) da quelli non HLA compatibili. Questo con lo scopo di seguire nel tempo solo quelli a rischio di sviluppare la MC. Considerato che il numero dei familiari DQ2 e DQ8 negativi è necessariamente ridotto (20-30%), che anche il test dell'HLA può avere dei falsi negativi, che l'incidenza della MC nei familiari di 1° grado già risultati negativi agli antitransglutaminasi è molto bassa, chi scrive non è certo che questa costosissima strategia sia preferibile a un semplice dosaggio anticorpale da effettuarsi, in assenza di sintomi, ogni due anni.

## DIAGNOSI

*M. Silano, Coordinatore del Comitato Scientifico AIC-FC, Unità Operativa Alimentazione, Nutrizione e Salute - Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma U. Volta, Membro del Board del Comitato Scientifico AIC-FC, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna*

### **1** Quale è il corretto impiego e come vanno interpretati i test anticorpali nelle varie situazioni cliniche (popolazione generale, gruppi a rischio e malassorbimento franco)?

I marcatori per la diagnosi di celiachia sono gli anticorpi anti-tTG di classe IgA (sensibilità 98%, specificità 90%) e gli EMA di classe IgA (sensibilità 95%, specificità circa 100%). Per l'assoluta specificità gli EMA sono impiegati come test per confermare che la positività per gli anti-tTG sia un'effettiva spia di celiachia. Il terzo marker sierologico è l'anticorpo verso i peptidi deamidati di gliadina (DGP), il quale ha una sensibilità e specificità inferiori rispetto agli anti-tTG ed EMA. Nello screening di massa dovrebbero essere eseguiti gli anticorpi anti-tTG, seguiti dagli EMA nei casi anti-tTG positivi, con biopsia duodenale nei casi con doppia positività anticorpale. Nei gruppi a rischio i pazienti dovrebbero essere testati per anticorpi anti-tTG o EMA e, in caso di positività, essere sottoposti a biopsia duodenale. Infine, nei pazienti con severo malassorbimento la biopsia duodenale va eseguita indipendentemente dall'esito degli anticorpi. In tutti i soggetti, indagati per celiachia, dovrebbe essere escluso mediante ricerca delle IgA totali sieriche, un deficit selettivo di IgA, condizione associata alla celiachia che prevede un approccio sierologico diverso.

### **2** Quali test utilizzare per lo screening della celiachia nei pazienti con deficit selettivo di immunoglobuline A e nella prima infanzia?

Il deficit selettivo di IgA è una condizione associata alla celiachia. L'iter diagnostico per identificare la celiachia nei pazienti con deficit di IgA prevede la ricerca degli anticorpi di classe IgG. Sia gli anticorpi anti-tTG IgG che anti-DGP IgG presentano una elevata sensibilità ( $\geq 90\%$ ) e, in caso di positività di uno dei suddetti test, la diagnosi di celiachia andrà confermata con la biopsia duodenale. Bisogna sottolineare che, in pazienti con deficit di IgA e segni clinici di malassorbimento, la biopsia duodenale va comunque eseguita anche nel caso che gli anticorpi anti-tTG IgG e anti-DGP IgG siano negativi, dal momento che nessuno dei due test è in grado di identificare il 100% dei casi di celiachia in presenza di basse o assenti IgA sieriche.

Il test più valido per la diagnosi di celiachia nei bambini di età < 2 anni sono gli anticorpi anti-DGP di classe IgG. Infatti, questi sono i primi anticorpi che si positivizzano quando si sviluppa la celiachia precedendo la comparsa degli anti-tTG. Pertanto, nei bambini di età inferiore ai 2 anni con sospetta celiachia è consigliabile eseguire gli anticorpi anti-DGP IgG in prima battuta o in ogni caso effettuarne la ricerca anche in caso di negatività degli anti-tTG IgA.

### **3 Quali test sierologici utilizzare nel follow-up della celiachia?**

I test sierologici sono estremamente utili nel percorso diagnostico della celiachia, ma sono di limitata importanza nel follow-up. I due test che vengono utilizzati per monitorare l'aderenza alla dieta senza glutine sono gli anticorpi anti-tTG IgA e anti-DGP IgG. Nei pazienti con deficit di IgA possono essere utilizzati indifferentemente gli anti-tTG IgG o i DGP IgG. La negativizzazione di questi marcatori durante dieta senza glutine non garantisce che la mucosa intestinale si sia normalizzata, mentre la persistenza delle positività anticorpali a titoli elevati è con certezza quasi assoluta espressione di mancata aderenza alla dieta e di persistenza di severe lesioni della parete intestinale.

### **4 La biopsia duodenale: quali pazienti sottoporre a questo esame, in quali sedi eseguire le biopsie, quante biopsie effettuare, quali sono i criteri da rispettare per una corretta preparazione e interpretazione del preparato istologico?**

La biopsia è il gold standard diagnostico. In base alle linee guida ESPGHAN nei bambini/adolescenti sintomatici con elevati titoli anticorpali e genetica positiva la diagnosi può essere effettuata senza la biopsia. La biopsia va effettuata in presenza di marcatori sierologici e, indipendentemente dalla sierologia, in tutti i casi con malassorbimento. Le biopsie vanno fatte in numero non inferiore a 4 (2 nel bulbo, 2 nel duodeno distale). Fondamentale per una corretta valutazione è l'orientamento della biopsia. La classificazione di Marsh-Oberhuber identifica: lesioni non atrofici (grado 1 e 2) con aumento dei linfociti intraepiteliali con o senza iperplasia delle cripte (compatibili con una condizione di celiachia potenziale in presenza di sierologia e genetica positive), e l'atrofia dei villi (grado 3) (con rapporto villi/cripte fino a 1:1), che in base alla severità viene suddivisa in lieve (3a), parziale (3b) e subtotale (3c). Corazza e Villanacci hanno proposto di suddividere le lesioni in non-atrofica (grado A) e atrofica (grado B); il grado B è stato poi suddiviso in B1, in cui i villi sono ancora individuabili e B2, in cui i villi sono del tutto atrofici.

### **5 Quale test genetico eseguire, quando va eseguito il test genetico: indicazioni e interpretazione dei risultati.**

Il test genetico per celiachia consiste nella determinazione della presenza degli alleli del sistema maggiore di istocompatibilità di II classe (o HLA) DQ2 e DQ8. Questi alleli sono i principali e obbligatori determinanti della predisposizione genetica alla celiachia. La positività al DQ2 o al DQ8 non è sufficiente da solo a far porre diagnosi di celiachia. Infatti questi alleli sono presenti nel 30%-40% della popolazione generale a fronte dello sviluppo della celiachia solo nell'1% dei casi. Il test genetico per la celiachia ha un alto valore predittivo negativo. In caso di negatività a entrambi gli aplotipi il rischio di sviluppare celiachia è praticamente nullo, mentre in caso di positività, la diagnosi va accertata con la sierologia ed eventualmente con la biopsia duodenale. Nella pratica clinica, l'esecuzione di questo test va riservata alle popolazioni a rischio quali i parenti di I grado di soggetti celiaci, le persone affette da malattie auto-immuni correlate alla celiachia, i pazienti portatori di anomalie cromosomiche (s.di Down, s.di Turner, s.di Williams), quelli con diagnosi incerta o con diagnosi pregressa da confermare e infine i bambini che ricadono nella popolazione selezionata che può evitare la biopsia duodenale per la diagnosi, secondo le raccomandazioni dell'ESPGHAN.

## **6 Mucosa piatta con sierologia negativa: come impostare la diagnosi differenziale fra celiachia sieronegativa e altre cause di atrofia dei villi non glutine-correlate**

L'atrofia dei villi intestinali con anticorpi anti-tTG ed EMA positivi conferma la diagnosi di celiachia. Tuttavia ci si può imbattere in pazienti che presentano atrofia dei villi con negatività della sierologia. Molti di questi pazienti hanno una celiachia sieronegativa, ma deve essere considerata la diagnosi differenziale con altre condizioni che danno atrofia dei villi, quali malattie infettive, enteropatia autoimmune, immunodeficienza comune variabile, enteropatia da farmaci, sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue, morbo di Whipple, morbo di Crohn, gastroenterite eosinofila e linfoma intestinale. In questa ottica il primo test da fare è la ricerca dell'HLA-DQ2 e -DQ8. Se questo test risulta negativo la diagnosi di celiachia può essere esclusa. In caso di positività della genetica, prima di iniziare la dieta aglutinata è necessario escludere tutte le altre patologie sopraelencate mediante gli opportuni accertamenti. Una volta escluso tutto ciò, il paziente inizierà un trial di dieta senza glutine che confermerà la diagnosi di celiachia in caso di buona risposta sul piano clinico e di ricrescita dei villi nella biopsia eseguita dopo almeno 12 mesi di dieta aglutinata.

## **7 Quale protocollo diagnostico utilizzare nel paziente con severo malassorbimento?**

Una condizione di severo malassorbimento si caratterizza per marcato calo ponderale con ripetute scariche di diarrea. Il paziente che presenta questo quadro clinico lamenta marcata astenia e deficit di assorbimento che interessano sia l'assetto marziale che l'assorbimento di acido folico e vitamina D, tutte sostanze che vengono assorbite a livello dell'intestino tenue. L'iter diagnostico in un paziente con queste caratteristiche è di procedere immediatamente con l'esecuzione di esofagogastroduodenoscopia con biopsie duodenali multiple indipendentemente dall'esito degli esami sierologici, non solo per verificare la presenza di una celiachia, ma anche per fare luce su altre potenziali malattie che determinano malassorbimento e compromissione dello stato generale.

**8** Quale protocollo diagnostico utilizzare nel paziente già a dieta senza glutine senza avere escluso preventivamente la diagnosi di celiachia?

In caso sia necessario confermare la diagnosi di celiachia quando è già stata iniziata una dieta senza glutine, seguire il protocollo di cui al seguente schema:

FASE	ADULTO	PEDIATRICO (fino a 16 anni) <i>evitare la reintroduzione del glutine nel periodo immediatamente prima della pubertà</i>
1	Valutare la genetica. Se il soggetto è DQ2/8 positivo, procedere con gli step successivi	Valutare la genetica. Se il soggetto è DQ2/8 positivo, procedere con gli step successivi
2	3 mesi di dieta libera (almeno 1 porzione di alimenti contenenti glutine - pane, pasta, pizza, biscotti, fette biscottate - ai 3 pasti principali) salvo comparsa di sintomi maggiori	6 settimane di dieta libera (almeno 1 porzione di alimenti contenenti glutine - pane, pasta, pizza, biscotti, fette biscottate - ai 3 pasti principali) salvo comparsa di sintomi maggiori
3	Sierologia (ab anti-tTG)	Sierologia (ab anti-tTG)
4	<b>A.</b> Se sintomi e/o sierologia positiva, eseguire biopsia intestinale.  <b>B.</b> Se la sierologia è negativa, continuare il monitoraggio sierologico e clinico del paziente (ogni 2 mesi nel primo anno e poi ogni 6 mesi) per un periodo di tempo a discrezione del clinico, continuando con una dieta libera.	<b>A.</b> Se sintomi e/o sierologia positiva, eseguire biopsia intestinale.  <b>B.</b> Se la sierologia è negativa, continuare il monitoraggio sierologico e clinico (ogni 2 mesi nel primo anno e poi ogni 6 mesi) del paziente per un periodo di tempo a discrezione del clinico continuando con una dieta libera. La diagnosi di celiachia viene posta se il bambino presenta due dei seguenti: sintomi suggestivi, sierologia positiva, atrofia dei villi.

**9** Quali sono i criteri diagnostici da utilizzare per una corretta diagnosi di celiachia potenziale e qual è l'approccio terapeutico suggerito?

I criteri da rispettare per una corretta diagnosi di celiachia potenziale sono: 1) positività dei marcatori sierologici di celiachia (anticorpi anti-tTG ed EMA); 2) positività del test genetico: HLA-DQ2 e/o -DQ8;

3) mucosa intestinale normale o con aumento dei linfociti intraepiteliali (>25/100) (Marsh 0-1). La celiachia potenziale sul piano clinico può essere sintomatica o asintomatica. In seguito all'esecuzione dello screening sierologico per la celiachia negli ultimi anni si è assistito ad un incremento significativo delle diagnosi di celiachia potenziale che oggi rappresentano circa il 15% delle diagnosi complessive di celiachia. Quale approccio terapeutico va adottato nella celiachia potenziale? Non esistendo linee guida ben definite, un eventuale terapia va decisa caso per caso.

#### **10 Come applicare i criteri ESPGHAN per la diagnosi in età pediatrica per evitare criticità ed errori diagnostici.**

I criteri ESPGHAN prevedono che in una selezionata popolazione pediatrica caratterizzata da riscontro di livelli di anticorpi anti-tTG superiori a 10 volte il cut-off, si possa evitare la biopsia duodenale per la diagnosi di celiachia purché siano presenti, oltre i succitati livelli anticorpali, tutti i seguenti: positività degli EMA, positività del test genetico e, infine, presenza di sintomi suggestivi di celiachia. I criteri ESPGHAN sono specifici per l'età pediatrica e non vanno applicati alla diagnosi nell'adulto, per la quale è ancora obbligatorio l'esecuzione della biopsia duodenale per le problematiche di diagnosi differenziale e per escludere le complicanze della celiachia. In caso i quattro criteri non siano soddisfatti o il Medico curante lo ritenga opportuno in base alla sua valutazione, la diagnosi va confermata con la biopsia duodenale anche in età pediatrica con i criteri ESPGHAN soddisfatti. Anche la persistenza dei sintomi e/o della positività anticorpale dopo la diagnosi e il conseguente inizio della dieta senza glutine è un'indicazione per eseguire la biopsia duodenale anche in presenza di tutti e quattro i criteri sopracitati.

#### **11 Gli anticorpi anti-gliadina hanno ancora un'indicazione?**

Gli anticorpi diretti contro la gliadina nativa (AGA) non hanno più una indicazione per la diagnostica della celiachia in quanto la loro sensibilità e specificità è risultata essere di gran lunga inferiore a quella degli anti-tTG ed EMA. Gli anticorpi AGA hanno perso anche quella indicazione di nicchia relativamente al loro impiego per identificare la celiachia nella prima infanzia in quanto in questo setting clinico sono stati sostituiti dagli anticorpi anti-DGP. Uno dei motivi che ha indotto la comunità scientifica a rinunciare a questo test è la sua scarsa specificità, in quanto gli AGA vengono ritrovati in molte altre patologie intestinali e perfino in una percentuale non trascurabile di controlli sani. Anche se con tutte le limitazioni del caso, il riscontro degli AGA può essere utile per avvalorare il sospetto di sensibilità al glutine non celiaca nei pazienti che presentano sintomi intestinali ed extraintestinali scatenati dall'ingestione di glutine e grano. In questi soggetti gli AGA, qualora positivi a dieta contenente glutine, si negativizzano di pari passo con la risoluzione dei sintomi dopo eliminazione del glutine dalla dieta. Non va mai comunque messo a dieta senza glutine un paziente, senza prima escludere la diagnosi di celiachia.

## COMPLICANZE

*F. Biagi, A. Schieppati, S. Agazzi, Dipartimento Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico San Matteo, Pavia*

### 1 Quali sono le complicanze della celiachia?

Le complicanze più frequenti della celiachia sono rappresentate dalla celiachia refrattaria, nella quale si distinguono un tipo 1 e un tipo 2, dalla digiuno-ileite ulcerativa, dal linfoma enteropatico a cellule T di tipo 1 (EATL), dal linfoma B intra-addominale, e dal carcinoma dell'intestino tenue. Altre complicanze molto più rare, se non aneddotiche, sono rappresentate dalla sprue collagenosica e dal carcinoma faringo-esofageo.

In particolare, per celiachia refrattaria si intende o la mancata risposta clinica e istologica ad almeno 12-15 mesi di rigorosa dieta senza glutine o la ricomparsa di atrofia dei villi, nonostante che la dieta senza glutine sia stata seguita sempre rigorosamente. Il riscontro istologico di una popolazione linfocitaria aberrante e/o di riarrangiamenti genici monoclonali fa poi porre diagnosi di celiachia refrattaria di tipo 2, una condizione che può essere considerata pre-maligna in quanto degenera spesso in franco EATL. Per digiuno-ileite ulcerativa si intende una condizione caratterizzata da ulcere infiammatorie a carico dell'intestino tenue che possono sia stenotizzarsi fino a provocare occlusione intestinale sia ospitare focolai linfomatosi.

### 2 Qual è la frequenza delle complicanze della MC?

Fortunatamente, le complicanze della celiachia sono rare. Un recente studio multicentrico italiano ha infatti dimostrato che l'incidenza annua delle complicanze nei pazienti celiaci è intorno allo 0.2%. Questo stesso studio ha però anche dimostrato che il rischio di sviluppare tali complicanze varia nei diversi tipi di pazienti. Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza fondamentale del mantenere una rigorosa dieta priva di glutine sia nel ridurre le complicanze che la mortalità dei pazienti celiaci. Inoltre, si è visto che il rischio di complicanze è minimo, se non inesistente, nei pazienti diagnosticati prima dei 40 anni e per sintomi lievi mentre diventa molto importante nei pazienti diagnosticati in età più avanzata e per gravi sintomi di malassorbimento. D'altra parte, anche se queste complicanze tendono a insorgere poco dopo la diagnosi di celiachia, non sembra esserci un termine oltre il quale il paziente celiaco è sicuro di non sviluppare tali complicanze.

### 3 Perché sono importanti le complicanze della celiachia?

Numerosi studi hanno dimostrato che la celiachia è una condizione caratterizzata da una mortalità doppia rispetto a quella della popolazione generale. Ebbene, questo eccesso di mortalità è sostenuto proprio dalle complicanze pre-maligne e maligne della celiachia. Più in particolare, la sopravvivenza a 5 anni è tra 80% e il 96% nei pazienti con celiachia refrattaria di tipo 1, ma è solo tra il 40% e il 58% nei pazienti con celiachia refrattaria di tipo 2. Infine, questa crolla tra l'8% e il 20% nei pazienti con celiachia refrattaria che sviluppano EATL.

#### **4 Quali sono i pazienti celiaci a maggior rischio di sviluppare tali complicanze?**

Non bisogna mai dimenticare che i pazienti a maggior rischio di sviluppare complicanze sono i pazienti che non seguono una rigorosa dieta senza glutine. Nei pazienti che seguono una rigorosa dieta aglutinata, il rischio è comunque più alto nei pazienti diagnosticati dopo i 40 anni e per sintomi di malassorbimento maggiore, cioè diarrea, steatorrea, calo ponderale. Lo sviluppo di complicanze in pazienti diagnosticati in assenza di sintomi o per sintomi minori è invece molto più raro se non eccezionale o aneddotico. È ragionevole pertanto pensare che le modalità di follow-up di questi pazienti debbano essere diverse. Pazienti a basso rischio di complicanze potrebbero essere seguiti solo clinicamente; pazienti a rischio elevato vanno seguiti invece ogni 6, 12 mesi con valutazione clinica ed esami biomorali quali emocromo, indici di flogosi (comprendenti la calprotectina fecale) ed albuminemia, indipendentemente da quale che sia il quadro clinico.

#### **5 Quando devo sospettare che un paziente con celiachia stia sviluppando una complicanza?**

Nei pazienti celiaci l'insorgenza delle complicanze va sospettata quando il quadro clinico non risponde alla dieta aglutinata o quando ricompaiono sintomi da malassorbimento maggiore (diarrea, steatorrea, calo ponderale), anemia, incremento degli indici di flogosi nonostante il paziente segua ancora una rigorosa dieta aglutinata. Inoltre, il sospetto di complicanza deve scaturire anche in caso di sintomi quali dolore addominale, febbre, sanguinamento. Questi sintomi non sono infatti tipici della celiachia e la loro presenza al momento della diagnosi o la loro successiva comparsa va considerata con grande attenzione e deve far appunto sorgere il sospetto di complicanze.

#### **6 Quali accertamenti devo richiedere in un paziente celiaco in cui temo l'insorgenza di una complicanza?**

Nel sospetto di complicanze, il paziente celiaco va inviato in un centro di riferimento dove possa essere studiato approfonditamente e in maniera esaustiva. Il punto di partenza è sicuramente rappresentato dalla gastroscopia con biopsie duodenali multiple. Qualora le biopsie evidenzino atrofia dei villi, si dovrà procedere alla ricerca di popolazioni linfocitarie intraepiteliali aberranti e/o di riarrangiamenti genici monoclonali. La videocapsula endoscopica è un esame imprescindibile per studiare adeguatamente tutto il tenue e che fornisce indicazioni propedeutiche all'esecuzione di un'eventuale enteroscopia a doppio pallone. Infine, poiché tra le complicanze annoveriamo anche il linfoma addominale a cellule B e il carcinoma del tenue, complicanze intraddominali in senso lato e che non insorgono nella mucosa dell'intestino tenue, in questi pazienti andranno sempre eseguite anche colonscopia, TC (o RM) addominale e PET.

#### **7 Quali sono le terapie per le complicanze della celiachia?**

La terapia delle complicanze della celiachia varia nelle differenti complicanze. Pazienti con celiachia refrattaria di tipo 1 vengono preferenzialmente trattati con farmaci immunosoppressivi steroidei, in primis

la budesonide. Risultati preliminari ma promettenti sono stati ottenuti con le terapie basate su infusioni di cellule mesenchimali. Anche la celiachia refrattaria di tipo 2 può essere trattata con budesonide o steroidi sistemici ma i risultati sono molto meno soddisfacenti. Il trattamento steroideo, accoppiato quando necessario alla stritturoplastica chirurgica delle stenosi intestinali, è la terapia di scelta della digiunoileite ulcerativa.

Il trattamento dell'EATL è sicuramente il più impegnativo. Le chemioterapie standard a base di CHOP sono state sicuramente le più utilizzate ma i risultati sono deludenti. Il debulking chirurgico seguito da chemioterapia e la chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto di cellule staminali autologhe hanno dato risultati migliori ma in un numero molto ristretto di pazienti. Inoltre, si tratta di trattamenti così aggressivi che sono pochi i pazienti che, al momento della diagnosi di EATL, possono essere candidati a questo tipo di terapie.

## LA TRANSIZIONE DELL'ADOLESCENTE DAL PEDIATRA AL MEDICO DELL'ADULTO

*T. Not, Membro del Board del Comitato Scientifico AIC-FC, IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste - Dipartimento di Diagnostica avanzata e sperimentazioni cliniche*

### 1 Chi coordina la transizione?

Il Centro che ha formalizzato la diagnosi dovrà coordinare la transizione con una relazione scritta contenente le informazioni che riguardano il paziente, con particolare attenzione ai criteri adottati per la diagnosi (es. diagnosi con o senza biopsia intestinale), allo svolgimento della dieta senza glutine (es. buona o cattiva aderenza alla dieta-terapia), alla ricaduta clinica e biologica della terapia dietetica (es. assenza di sintomatologia riferibile a corretta esecuzione della dieta, valutazioni periodiche degli anticorpi anti-transglutaminasi), alla presenza e gestione di malattie associate (es. diabete mellito tipo 1).

### 2 A chi viene affidato l'adolescente o il giovane adulto celiaco?

La transizione andrà sempre concordata con il paziente e anche con la famiglia, in caso di un adolescente (14-17 anni). Il riferimento medico potrà essere il medico di medicina generale con esperienza assistenziale riguardante la diagnosi e il follow-up della celiachia o il medico gastroenterologo dell'adulto.

### 3 Come organizzare la transizione?

La transizione dell'adolescente o giovane adulto con celiachia dovrebbe prevedere il contatto con un medico dell'adulto (vedi punto 2) e l'organizzazione della prima visita da parte del pediatra (o da chi aveva in cura l'adolescente). Dove possibile, la prima visita andrebbe condivisa nello stesso ambulatorio tra pediatra, medico dell'adulto e paziente. Almeno per il primo anno dalla transizione e solo su richiesta del

paziente, il pediatra (o chi aveva in cura l'adolescente) dovrebbe offrire la propria disponibilità a rivedere il soggetto con celiachia.

#### **4 L'adolescente o il giovane adulto che fa transizione è veramente celiaco?**

Come al punto 1 ricordiamo che va sempre preparata una relazione su come è stata formalizzata la diagnosi: sono state rispettate le linee guida? È stata eseguita l'endoscopia e l'esame istologico della biopsia intestinale? E se no, perché? Se è stata eseguita la biopsia, che grado di lesione istologica è stata riscontrata? Era compatibile con la diagnosi di celiachia? È importante rivalutare la diagnosi anche con la biopsia intestinale e dopo esposizione al glutine:

- se non sono state rispettate le linee guida diagnostiche;
- se l'adolescente ha ripreso la dieta contenete glutine e, non avendo sintomi, ha messo autonomamente in dubbio la diagnosi.

#### **5 Cosa valutare durante il colloquio con l'adolescente?**

- la sua autonomia nella gestione della dieta e la sua conoscenza in merito alla celiachia;
- la consapevolezza dei rischi che corre a non seguire la dieta senza glutine;
- il concetto di contaminazioni (es. il concetto è troppo rigido e per questo rinuncia a una vita sociale, oppure, viceversa, commette trasgressioni frequenti senza avere consapevolezza dei rischi che corre?);
- la reale aderenza alla dieta senza glutine può essere valutata anche con questionari di intervista (es. questionari ad hoc) o con diari personali dietetici per valutare la reale aderenza alla dieta senza glutine in presenza o assenza dei genitori.

## DIETA SENZA GLUTINE E MONITORAGGIO DEL PAZIENTE

*G. Guariso, Membro del Board del Comitato Scientifico AIC-FC, Università degli Studi di Padova. A. Picarelli, Membro del Board del Comitato Scientifico AIC-FC, Dip. Medicina Interna e Specialità Mediche, Università La Sapienza, Roma*

### 1 Quali cibi sono da evitare nella dieta senza glutine?

- Frumento (grano), orzo, segale, farro, monococco, grano khorasan (di solito commercializzato come Kamut®), spelta, triticale.
- Prodotti a base e/o contenenti i cereali vietati e farine, amidi, semole, semolini, creme, fiocchi, crusca, malto dei cereali vietati.
- Avena (tranne quella presente come ingrediente nei prodotti presenti nel Registro Nazionale del Ministero della Salute).
- Altri alimenti, es.: bevande a base di cereali vietati e prodotti impanati o infarinati o miscelati con pangrattato.

Per ulteriori approfondimenti, consultare l' "ABC della dieta del celiaco" sul sito [www.celiachia.it](http://www.celiachia.it).

### 2 Quali cibi sono permessi nella dieta senza glutine?

- Mais, riso, miglio, grano saraceno, quinoa, amaranto, teff, sorgo, patate, manioca tal quali.
- Prodotti sostitutivi presenti nel Registro Nazionale del Ministero della Salute.
- Carne, pesce, uova, prosciutto crudo, latte, formaggi, yogurt naturale, panna, verdure, legumi, funghi, frutta, caffè, tè, vino, miele, zucchero, burro, oli vegetali tal quali.
- Prodotti considerati "a rischio" (es. farine, fecole e amidi da cereali permessi, gelati, marmellate, sughi) che riportano in etichetta il claim "senza glutine".

Per ulteriori approfondimenti, consultare l' "ABC della dieta del celiaco" sul sito [www.celiachia.it](http://www.celiachia.it).

### 3 Quali precauzioni nutrizionali si devono seguire per una corretta alimentazione senza glutine?

La dieta senza glutine deve essere varia ed equilibrata, integrando prodotti trasformati e naturalmente senza glutine. I fabbisogni nutrizionali del celiaco non differiscono da quelli del soggetto sano (dieta bilanciata secondo i fabbisogni per fasce di età. LARN 2014). Non è necessario assumere integratori di particolari nutrienti, se si segue una dieta senza glutine varia ed equilibrata.

#### **4 Quali altre precauzioni si devono seguire ?**

L'AIC ha emesso un documento sulle contaminazioni da glutine, che può essere utile, e ha in essere un progetto sull'alimentazione fuori casa senza glutine. È opportuno mantenere un approccio equilibrato nei confronti del paziente, specie nelle fasce di età più sensibili come l'adolescenza. Oltre alla corretta selezione degli alimenti, è necessario escludere dalla dieta anche piccoli quantitativi di glutine che possono essere presenti a causa delle cosiddette "contaminazioni accidentali". È dunque importante per i celiaci, oltre conoscere le tipologie di alimento che potrebbero contenere glutine e per cui è necessario verificare l'etichetta, prestare attenzione nella preparazione degli alimenti in cucina, seguendo alcune semplici regole, e nella scelta dei pasti fuori casa.

I celiaci possono assumere, se necessario, tutti i farmaci presenti sul mercato, anche se contengono come eccipiente amido di frumento.

#### **5 Dopo la diagnosi di celiachia, quali esami di controllo devono essere prescritti al paziente celiaco e con quale periodicità?**

Alla diagnosi è importante venga effettuata un'educazione alla dieta gluten free da parte di un dietista esperto, che la comunicazione sia adeguata all'età, alle abitudini culturali e sociali del paziente. Un supporto continuo nel tempo favorisce l'aderenza alla dieta senza glutine.

Un controllo entro 6-12 mesi dalla diagnosi e successivamente ogni 1-2 anni (salvo complicanze) è sufficiente per verificare la compliance alla dieta senza glutine, verificare la comparsa di malattie autoimmuni e/o alterazioni metaboliche (che possono comparire anche in soggetti celiaci trattati) e diagnosticare precocemente la comparsa di complicanze.

Ad ogni controllo il soggetto celiaco dovrebbe essere sottoposto a: visita medica, valutazione dietetica, controllo dell'emocromo, dosaggio anticorpi sierici antitransglutaminasi di classe IgA (o IgG se vi è deficit delle IgA) e TSH. Altri esami strumentali e specialistici, come gli anti TPO, vanno effettuati se la valutazione clinica lo consiglia. Nell'adulto, la densitometria ossea andrebbe eseguita di routine una volta almeno, e ripetuta se necessario.

#### **6 Come comportarsi se il paziente presenta altre patologie associate?**

Va sempre mantenuta una dieta senza glutine equilibrata. Se necessario, vanno assunti i farmaci prescritti per la patologia associata e vanno eseguiti gli esami richiesti per il follow-up. Per i pazienti che presentano celiachia e diabete tipo 1 (la prevalenza di celiachia è del 5-10% tra i pazienti con diabete di tipo 1) va posta attenzione all'indice glicemico dei cibi, anche prevedendo nel pasto alimenti ricchi di fibre o cereali naturalmente senza glutine integrali, dove possibile.

## AUTOIMMUNITÀ E CELIACHIA

*R. Troncone, Membro del Board del Comitato Scientifico AIC-FC, Dip. Scienze Mediche Traslazionali e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti (ELFID), Università degli Studi Federico II, Napoli*

### 1 È la celiachia una malattia autoimmune?

La celiachia è ormai considerata dalla maggioranza dei ricercatori una malattia autoimmune ancorché con caratteristiche peculiari. L'evidenza più forte in favore di una sua natura autoimmune è data dalla presenza nel siero dei pazienti di autoanticorpi. In realtà gli anticorpi anti-tTG, che tanto rilievo hanno nella diagnosi della malattia a causa della loro elevata sensibilità e specificità, non sono i soli. Sono presenti infatti anticorpi anti-actina, che pure hanno trovato spazio nella diagnostica essendo elevati soprattutto in quei pazienti con grave danno della mucosa, ma anche anti-cellule del Purkinje, anti-calreticolina, anti-zonulina, anti-gangliosidi, anti-enolasi ed altri ancora. La seconda evidenza è data dall'associazione della celiachia con altre condizioni cliniche indiscutibilmente a patogenesi autoimmune (vedi dopo). Depone infine a favore della sua natura autoimmune, l'associazione con geni comuni ad altre condizioni autoimmuni e la condivisione con queste, principalmente con il diabete di tipo 1, dei meccanismi patogenetici. La peculiarità della celiachia nell'ambito delle malattie autoimmuni, e ciò che fa di questa un modello unico per lo studio dell'autoimmunità, è il chiaro ruolo svolto dal glutine come fattore scatenante, e ancora più importante, la reversibilità del processo autoimmune e la possibilità di spiegarlo con l'eliminazione del glutine dalla dieta.

### 2 Qual è il ruolo del glutine nello scatenamento dell'autoimmunità?

Certamente gli anticorpi anti-tTG, ma anche altri autoanticorpi (anti-actina, anti-cellule del Purkinje) sono glutine-dipendenti, in altri termini tendono a scomparire con l'eliminazione del glutine dalla dieta. È anche interessante notare come non siano state dimostrate avere un ruolo le cellule T specifiche per la tTG. L'ipotesi oggi più accettata per spiegare la glutine-dipendenza della produzione di anticorpi anti-tTG è che i complessi tTG-gliadina vengono riconosciuti e processati da cellule B tTG-specifiche le quali ricevono poi da cellule T gliadina-specifiche il necessario segnale per la produzione degli anticorpi anti-tTG. Studi in vitro suggeriscono poi la capacità di peptidi della gliadina di attivare la produzione di interferoni di tipo primo, molecole coinvolte nella protezione da infezioni virali, ma anche nell'attivazione dell'autoimmunità. In realtà, analogamente a quanto ipotizzato per il diabete tipo 1, anche virus sono stati chiamati in causa nel processo che porta all'attivazione dell'autoimmunità. Esistono evidenze di risposte anti-rotavirus e più recentemente anti-reovirus nei pazienti celiaci più elevate rispetto a soggetti controllo. Studi clinici non hanno ancora fatto completamente luce sul rapporto tra durata dell'esposizione al glutine e rischio di sviluppare altre malattie autoimmuni. Resta da comprendere se l'accertata associazione con queste sia legata ad un ruolo attivo del glutine nel promuovere autoimmunità in generale, o alla semplice condivisione di geni che rendono suscettibili allo sviluppo di processi autoimmuni.

### 3 Quali sono le presentazioni cliniche riferibili ad autoimmunità e quali le malattie autoimmuni associate alla celiachia?

La celiachia è caratterizzata da manifestazioni cliniche proteiformi, dalla classica sindrome da malassorbimento a manifestazioni extraintestinali. Per le prime la patogenesi è certamente legata al grave danno mucosale che, limitando la superficie dell'intestino, limita anche l'assorbimento di nutrienti con il conseguente sviluppo di sindromi carenziali. Esistono tuttavia altre manifestazioni cliniche che non appaiono immediatamente giustificate dal malassorbimento. Tra queste le manifestazioni articolari, quelle neurologiche, le miocardiopatie per offrire solo alcuni esempi. Per queste sono stati ipotizzati meccanismi autoimmuni. Questi possono coinvolgere gli stessi anticorpi anti-tTG che sono stati dimostrati depositarsi nei tessuti incluso quello nervoso, ma anche altri autoanticorpi, ad esempio quelli verso le cellule del Purkinje possibilmente responsabili della sintomatologia atassica mostrata da alcuni pazienti con celiachia. Da segnalare in questo contesto la presenza di autoanticorpi specifici del tipo di manifestazione clinica: ad esempio l'aumento di anticorpi anti-tTG 6 nei pazienti con manifestazioni neurologiche e quello di anticorpi anti-tTG 3 nei pazienti con DE.

Per quanto riguarda le malattie autoimmuni associate alla celiachia molte di queste sono endocrinopatie, prime tra tutti il diabete mellito tipo primo, la tiroidite di Hashimoto e la malattia di Addison. Da segnalare anche l'associazione con la sindrome di Sjogren, la psoriasi, l'artrite reumatoide, l'epatite autoimmune, la colangite sclerosante, l'alopecia areata.

### 4 Come affrontare la diagnosi di celiachia in bambini con diabete tipo primo?

L'associazione tra celiachia e diabete tipo 1 è la più documentata e studiata. Recenti metaanalisi che hanno raccolto fino a 11000 casi affetti da diabete tipo 1 indicano che la prevalenza di celiachia in questi è di circa 3-7%. È stata molto dibattuta l'opportunità di sottoporre a screening per celiachia questi pazienti e oggi la maggior parte delle società scientifiche raccomanda questa procedura resa efficace dall'elevata sensibilità e specificità dei test sierologici in particolare del dosaggio delle IgA anti-tTG. Le linee guida ESPGHAN per i casi asintomatici (quali sono in grandissima maggioranza quelli affetti da diabete tipo 1) prevedono come primo passo la tipizzazione HLA per identificare coloro a rischio da seguire poi nel tempo. Una serie di lavori pubblicati negli ultimi anni hanno giudicato questa pratica inutilmente costosa essendo la maggioranza dei pazienti diabetici HLA-DQ2 o DQ8 positivi. Resta la necessità di sottoporli a dosaggio delle IgA totali e delle IgA anti-tTG. Un ulteriore problema può essere rappresentato da soggetti con titoli solo marginalmente elevati di questi anticorpi. In questo, per discriminarli da "falsi positivi", utile avere anche il riscontro della positività degli EMA, noti avere maggiore specificità per la diagnosi di celiachia. La loro positività impone comunque l'esecuzione della biopsia intestinale. Un ultimo punto ancora discusso è la frequenza dello screening (ogni quanto testare i pazienti) e quanto a lungo questa procedura debba essere condotta. A questo proposito dati della letteratura indicano che l'80% sieropositivizza entro i primi 5 anni dalla diagnosi di diabete tipo primo e solo il 5% è atteso sviluppare gli auto-anticorpi dopo il decimo anno.

## 5 Va introdotta la dieta senza glutine nei casi di malattia autoimmune affetti da celiachia "silente" e quale è l'effetto della dieta senza glutine sulla patologia autoimmune associata?

La discussione intorno all'opportunità o meno di sottoporre a screening per celiachia i soggetti con diabete tipo 1 verte soprattutto sui benefici che questi possono trarre dall'instaurarsi della dieta senza glutine. Come già accennato molti dei pazienti risultati positivi allo screening per celiachia sono asintomatici. In questi tuttavia studi recenti prospettici e randomizzati hanno dimostrato un indubbio beneficio non solo sull'istologia intestinale, ma anche su altri parametri tra cui la percezione dello stato di salute e il benessere psicologico. Obiettivamente è documentato anche in soggetti apparentemente asintomatici un significativo miglioramento dello stato nutrizionale. Probabilmente l'aspetto più importante è dato dalla protezione della salute dell'osso. Soggetti con diabete e celiachia non trattata con la dieta hanno una densità ossea molto inferiore rispetto a soggetti che rispettano la dieta senza glutine. Tutto ciò spinge a prescrivere la dieta senza glutine in soggetti nei quali sia stata documentata un'atrofia della mucosa intestinale, anche se asintomatici. Studi prospettici randomizzati sono tuttavia in corso dai quali si spera ottenere evidenze più forti e definitive. Ancora incerto è il comportamento da tenere nei caso di celiachia potenziale (soggetti sierologicamente positivi, ma con mucosa intestinale normale): si rimanda ai precedenti capitoli per l'approfondimento di questa tematica.

Se la dieta senza glutine sembra avere un significativo beneficio su crescita e stato nutrizionale sembra al contrario incidere poco sulla gestione del diabete. Ciò è comune ad altre patologie autoimmuni (tiroidite, epatite) nelle quali, una volta instauratosi il danno di organo, questo risulta non reversibile dalla dieta di eliminazione.

## ASPETTI PSICOLOGICI

*C. Ciacci, F. Zingone, AOU S.Giovanni e Ruggi d'Aragona, Università di Salerno*

### 1 Perché mi sento sempre stanca, anche al mattino?

L'astenia, più comunemente riportata dai pazienti come stanchezza, è frequente nella celiachia, sia prima di iniziare la dieta che, talora, anche se meno intensa e frequente, dopo. Le cause sono sconosciute, ma la sensazione di malessere generale quando la celiachia non è ancora diagnosticata, o la progressiva riduzione dell'attività fisica, le carenze di vitamine e minerali e anche un diffuso stato depressivo possono tutti essere fattori che contribuiscono alla astenia. Ci sono pochi studi che dicono quale sia il trattamento più efficace in questi casi. Nella pratica clinica però, una buona dieta senza glutine, e anche un progressivo allenamento fisico (iniziando con pochi minuti di ginnastica o una breve camminata al giorno) possono essere risolutivi.

### 2 Perché dormo male?

I disturbi del sonno sono frequenti in tutte le malattie croniche. La celiachia non fa eccezione. I disturbi del sonno prima della diagnosi sono in relazione al malessere generale, al dolore corporeo e muscolare, agli stati di umore alterato (ansia, depressione). Purtroppo, però, nell'adulto i disturbi del sonno possono persistere, verosimilmente anche per l'alterato bioritmo acquisito prima della diagnosi. Per migliorare la qualità del sonno i consigli da dare sono quelli per qualunque insonnia: pasti leggeri e non troppo vicini all'ora del sonno, poco computer e telefonino nelle due ore precedenti l'orario di coricarsi, poca tv se tende a tenere sveglio il paziente, una tisana o tecniche di rilassamento del corpo e della mente.

### 3 Perché provo un senso di rabbia se penso alle limitazioni che mi impone la celiachia?

La diagnosi di celiachia cambia la vita delle persone. Anche se i benefici sono evidenti e chiari a tutti e se la disponibilità di buon cibo senza glutine rende meno faticosa la dieta, la limitazione non si può negare. Per qualcuno che per lavoro viaggia e mangia spesso fuori, ad esempio, o per le persone che cucinano per tutti gli altri componenti della famiglia, più frequentemente le donne, si tratta di resistere a tentazioni tutti i giorni. Insomma, si tratta di una reazione tutto sommato normale e, se la rabbia è controllata e poco influisce sulla qualità di vita, con il proseguire della dieta senza glutine e l'adattamento alla nuova vita diminuirà. Se questo invece non dovesse avvenire sarebbe meglio consigliare una consulenza psicologica.

### 4 So che non dovrei ma mi capita, perché sgarro con la dieta?

La celiachia, a differenza delle allergie alimentari, può non causare una sintomatologia immediata e grave all'assunzione di glutine, per questa ragione soggetti a dieta senza glutine, in particolar modo se giovani e asintomatici o paucisintomatici alla diagnosi, tendono ad assumere occasionalmente piccole quantità di glutine proprio perché apparentemente "non succede nulla" nell'immediato. In realtà, se pur la singola

assunzione non scatena alcuna sintomatologia, la ripetizione del tempo di "sgarri" porta a una ricomparsa del danno intestinale e alla positivizzazione anticorpale tale da rendere nulli tutti i sacrifici che il paziente ha condotto fino a quel momento, oltre ad aumentare il rischio di sviluppare complicanze.

**5 Ho paura di mangiare fuori perché il mio cibo potrebbe essere contaminato, è giusto che ne abbia?**

La paura è giustificata in quanto siamo "circondati da glutine" tuttavia, grazie alle campagne di informazione e alla sempre maggiore diffusione della conoscenza della celiachia da parte dei ristoratori, i rischi della contaminazione tendono ad essere nulli. Sarebbe assolutamente sbagliato evitare le uscite e i rapporti sociali a causa della celiachia, in quanto questo comporterebbe ripercussioni psicologiche che devono essere evitate, quindi se il paziente segue una dieta ferrea tra le mura domestiche, fa sempre presente ai ristoratori della celiachia e predilige prodotti "naturalmente privi di glutine" si può godere l'uscita al ristorante.

**6 Ho paura di avere problemi di salute perché sono celiaca, è giusto che ne abbia?**

Alla diagnosi i pazienti celiaci possono presentare una vasta varietà di sintomi/segni gastroenterologici come disturbi dell'alvo e dolore addominale e non gastroenterologici come anemia e osteopenia, che tendono a migliorare sino a scomparire con l'inizio della dieta senza glutine. Vi sono tuttavia patologie autoimmuni associate come ad esempio la tiroidite di Hashimoto, la vitiligine o il diabete di tipo 1 che sono poco influenzati dalla dieta e che possono insorgere anche successivamente l'esclusione del glutine. Le complicanze neoplastiche più temute ma anche rare sono il linfoma intestinale e il carcinoma digiunale, che generalmente compaiono in tempi ravvicinati alla diagnosi, ma un follow-up attento ne consente una precoce diagnosi. La dieta senza glutine rappresenta ad oggi l'unica terapia della celiachia e l'unico mezzo per evitarne le complicanze associate, l'unica preoccupazione da parte del paziente deve essere quello di seguire una dieta corretta e seguire un follow-up nei tempi richiesti.

**7 Mi sento spesso demotivata e rallentata, il mio medico dice che sono depressa. Che relazione c'è con la celiachia?**

La depressione è associata alla celiachia e tende a persistere anche se in misura minore a dieta senza glutine potendo influire anche sull'aderenza alla dieta. Se presente bisognerebbe consigliare un supporto psicologico. Le cause della depressione prima della diagnosi possono essere la sensazione di malessere cronico spesso non spiegabile ma anche deficit vitaminici e patologie autoimmuni associate alla celiachia mentre le limitazioni correlate alla dieta possono essere causa della sua persistenza nel post-diagnosi.

**8 Penso di non riuscire ad avere una vita normale a causa della mia malattia. È giusto?**

La celiachia ben curata e soprattutto diagnosticata per tempo consente una vita normale in tutto e per tutto. Alcune informazioni scientifiche, soprattutto nel passato, riguardo alla possibilità di sviluppare un

tumore o patologie invalidanti sono oggi state riviste alla luce dei nuovi dati epidemiologici della malattia. Oggi studi collaborativi eseguiti in Italia ci dicono che la frequenza di complicanze è piuttosto rara.

### **9 Sbaglio a pensare che non ci siano terapie alternative alla dieta senza glutine?**

Ad oggi una terapia alternativa alla dieta senza glutine è oggettivamente piuttosto lontana. Questo per qualche paziente può rappresentare un motivo di depressione, di sfiducia nel futuro. Dobbiamo sempre pensare che la dieta senza glutine è una terapia perfetta, senza effetti collaterali. È difficile riuscire a ottenere un farmaco che sia altrettanto efficace. Tuttavia, in tutto il mondo la ricerca va avanti e si stanno studiando strategie alternative al trattamento dietetico.

### **10 Sbaglio a pensare che è difficile viaggiare o fare lunghe escursioni a causa della mia malattia?**

È uno sbaglio pensare che lunghi viaggi siano troppo difficili da organizzare. Certo, bisogna avere un minimo di organizzazione pre-partenza. Internet aiuta molto e l'esistenza di associazioni pazienti come l'AIC in tanti altri paesi può essere una valida risorsa. Ma oggi crociere e tour operator, alberghi, villaggi turistici offrono la scelta del senza glutine già in fase di prenotazione.

## ASPETTI NORMATIVI

*M. Silano, Coordinatore del Comitato Scientifico AIC-FC, e Direttore del Reparto Alimentazione, Nutrizione e Salute - Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

### **1 Che differenza c'è tra i claim "senza glutine - adatto ai celiaci" e "senza glutine - appositamente formulato per celiaci"?**

La dicitura senza glutine è un claim nutrizionale volontario, presente in etichetta per quegli alimenti trasformati industrialmente per i quali il produttore garantisce una presenza di glutine inferiore ai 20 ppm (o mg/kg). Il claim senza glutine NON può essere utilizzato per gli alimenti naturalmente privi di glutine, venduti tal quali senza aver subito una trasformazione industriale.

Il claim senza glutine va seguito, come previsto dal Reg. CE 828/2014, dalla dicitura "- adatto ai celiaci" se si tratta di un alimento prodotto evitando contaminazioni con filiere produttive di alimenti che contengono glutine e/o evitando l'aggiunta di additivi contenenti glutine. La dicitura "- appositamente formulato per celiaci" segue il claim senza glutine in etichetta di quei prodotti succedanei degli alimenti che per l'uso corrente hanno come ingrediente predominante o unico un cereale contenente glutine e che sono stati prodotti utilizzando cereali naturalmente privi di glutine o cereali deglutinati.

### **2 In cosa consiste l'erogazione gratuita mensile dei prodotti senza glutine appositamente formulati per celiaci? Come si ottiene ?**

Ogni persona affetta da celiachia ha diritto a ricevere un'esenzione, la cui entità economica varia secondo l'età e il sesso, per l'acquisto di prodotti senza glutine appositamente formulati per celiaci e che siano presenti nel Registro Nazionale degli Alimenti. Per avere l'esenzione, la persona celiaca, dopo aver ricevuto la diagnosi presso un Presidio di Rete o Centro di Riferimento per la diagnosi di celiachia della Regione di appartenenza, deve recarsi presso la propria Azienda Sanitaria Locale con la documentazione che certifichi la diagnosi. La ASL consegna quindi al celiaco 12 buoni mensili (in formato cartaceo o elettronico, a seconda dell'organizzazione regionale) per l'acquisto dei prodotti alimentari appositamente formulati per celiaci, corrispondenti alla somma a cui ha diritto. I buoni per l'esenzione, al momento di andare in stampa, possono essere utilizzati in tutti i canali di commercializzazione dei prodotti senza glutine (farmaceutico, parafarmaceutico, negozi specializzati e grande distribuzione organizzata) solo in alcune Regioni e Province Autonome; in quelle dove ciò non è consentito, l'unico canale in cui è possibile utilizzare l'esenzione è quello farmaceutico.

### **3 Cosa sono i Livelli Essenziali di Assistenza? Perché riguardano anche la celiachia?**

Il Titolo V della Costituzione sancisce che la Sanità è materia di legislazione concorrente da parte delle Regioni e Province autonome. I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) sono le prestazioni diagnostiche e terapeutiche che ogni Servizio Sanitario Regionale è obbligato a erogare, indipendentemente dalla propria

autonomia legislativa nel campo. L'erogazione di una prestazione presente nell'elenco dei LEA non è necessariamente gratuita, ma può avvenire anche dietro pagamento di una quota del costo da parte del cittadino, detta ticket. I LEA rappresentano un elenco minimo, le Regioni e PA (se non sono in regime di rientro dal deficit) possono integrare tale elenco con ulteriori prestazioni e servizi o identificare modalità di erogazione delle prestazioni che siano comunque migliorative per l'assistito, rispetto a quanto previsto dai LEA, utilizzando risorse finanziarie e strutturali proprie. I LEA riguardano la celiachia, in quanto questa condizione è presente nell'elenco delle malattie croniche, che automaticamente comporta la presenza nei LEA di tutti gli esami previsti per il follow-up e monitoraggio. Anche la diagnosi della celiachia è tutelata dai LEA, in quanto gli esami diagnostici (dosaggio anti-tTG ed EmA, esecuzione del test genetico per il DQ2/8 e biopsia duodenale) sono presenti nell'elenco della diagnostica ambulatoriale.

#### **4 Le mense pubbliche sono obbligate a erogare pasti senza glutine a chi ne faccia richiesta? È un servizio gratuito?**

L'articolo 4 comma 3 della legge 123/2005 sancisce il diritto per le persone affette da celiachia di ricevere pasti senza glutine nelle mense pubbliche, scolastiche e ospedaliere, ogni qual volta ne facciano richiesta. Questo servizio è gratuito, in quanto nulla in più è dovuto dal celiaco rispetto al costo del corrispondente pasto con glutine. I pasti senza glutine possono essere composti da alimenti naturalmente privi di glutine e/o prodotti impacchettati etichettati "senza glutine"; comunque in ogni caso deve essere assicurato un contenuto di glutine inferiore ai 20 ppm (o mg/kg). Il già citato art. 4 della legge 123/2005, al comma 4 prevede che le Regioni e PA (Province Autonome) ricevano annualmente dei fondi per le modifiche strutturali alle mense pubbliche, affinché siano rese idonee alla preparazione ed erogazione dei pasti senza glutine e per la formazione del personale che lavora nelle mense pubbliche su come erogare in sicurezza pasti senza glutine. La Relazione al Parlamento sulla celiachia riporta il numero e la distribuzione geografiche delle mense pubbliche, scolastiche e ospedaliere nel territorio nazionale.

#### **5 I prodotti che riportano in etichetta "a basso contenuto di glutine" possono essere consumati dai celiaci?**

Il Regolamento Europeo 828/2014 prevede (allegato A) che la dicitura «senza glutine» sia consentita solo laddove il contenuto di glutine dell'alimento venduto al consumatore finale non sia superiore a 20 ppm o mg/kg e che la dicitura «con contenuto di glutine molto basso» sia consentita solo laddove il contenuto di glutine dell'alimento venduto al consumatore finale non sia superiore a 100 mg/kg. La dieta senza glutine prevede l'utilizzo di prodotti naturalmente senza glutine o recanti la dicitura senza glutine, che quindi assicurano una concentrazione di glutine inferiore ai 20 mg/kg. Gli alimenti con contenuto di glutine molto basso sono di difficile reperimento in Italia, non vi è indicazione a favorirne il consumo a scapito di quelli senza glutine, trattandosi di prodotti né inediti per tipologia, né più palatabili, né più economici. Non sono di per sé vietati al celiaco, che comunque dovrebbe consumarli in quantità inferiore rispetto ai prodotti equivalenti "senza glutine".

## FRONTIERE DELLA RICERCA

*C. Gianfrani, Istituto di Biochimica delle Proteine, CNR, Napoli*

### **1 Considerando i risultati della ricerca scientifica dell'ultimo decennio, è ancora attuale parlare di terapie alternative alla dieta senza glutine?**

Certamente la ricerca ha fatto passi da gigante negli ultimi dieci anni nella comprensione dei meccanismi della lesione scatenata dal glutine nei soggetti con celiachia. Più si va avanti nel capire come il glutine scatena l'infiammazione a livello della mucosa intestinale, più aumentano le possibilità di intervenire e bloccare questo processo. Diciamo che si va quasi a braccetto. Se da un lato i ricercatori di base identificano e mettono insieme i vari pezzi del complesso meccanismo infiammatorio, altri scienziati (talvolta anche gli stessi) studiano in laboratorio il modo ottimale per antagonizzare ogni singolo processo lesivo. Alcuni esempi: sappiamo che l'elevato contenuto di due aminoacidi, la glutammina e prolina, conferisce alle proteine del glutine una notevole resistenza alla digestione da parte dei succhi gastro-intestinali, con il rilascio a livello della mucosa intestinale di grossi frammenti ad alto potenziale infiammatorio. Conosciamo la natura di questi frammenti e la via di attraversamento della barriera intestinale, e come poi questi peptidi vengono modificati dall'enzima tTG, particolarmente abbondante nella mucosa del celiaco. Gli studiosi hanno messo insieme i vari pezzi del complicato mosaico della patologia celiaca e questo ha reso possibile, ad oggi, più di 15 possibili terapie farmacologiche diverse, alcune delle quali già al vaglio della sperimentazione clinica.

### **2 Che caratteristiche deve avere una terapia farmacologica tali da poter sostituire, in modo sicuro ed efficace, la dieta senza glutine?**

La dieta priva di glutine è attualmente l'unica terapia disponibile per il trattamento della celiachia. È sicura, non ha effetti collaterali sulla salute generale del paziente, e consente il ripristino della normale morfologia e funzionalità dell'intestino. Tuttavia va detto che, anche dopo molti anni di dieta scrupolosa, non si ottiene il recupero della tolleranza al glutine, e i sintomi ricompaiono quasi immediatamente con la reintroduzione del glutine nell'alimentazione. È intuitivo che un nuovo farmaco dovrebbe garantire un'efficacia di trattamento e sicurezza paragonabili alla dieta senza glutine. Una terapia alternativa dovrebbe proteggere dall'assunzione quotidiana e prolungata di cibi a base dei farinacei che fanno parte di una regolare alimentazione. Molte sono ancora le domande a cui dare una risposta certa, e che riguardano prevalentemente: 1) la quantità massima di glutine per pasto che può essere assunta durante ogni trattamento, e 2) la durata della protezione alla dieta libera. Molti gruppi di ricerca si stanno ponendo come obiettivo primario di sviluppare farmaci in grado di dare una protezione per un'esposizione accidentale, o saltuaria, di glutine. Di certo, questo sarebbe già un grande passo avanti.

### **3 A che punto è la ricerca sulle terapie farmacologiche, le cosiddette "pillole"?**

Di trattamenti farmacologici della celiachia da assumersi per via orale (la cosiddetta pillola) se ne contano

diversi in corso di studio. Di pillola curativa se ne è parlato in Italia per la prima volta nel 2005, proprio al convegno internazionale organizzato dall'AIC. Si tratta di una piccola molecola, messa a punto da Alessio Fasano dell'Università di Harvard, che impedirebbe il passaggio del glutine nella mucosa intestinale, bloccando l'apertura dei canali intestinali, e in tal modo l'innescò della reazione immunitaria. La molecola (nota come Larazotide o Larazotide INN-202) è stata sperimentata per la sua efficacia anche su volontari celiaci in diversi studi clinici negli Stati Uniti. Se da un lato questi studi hanno dimostrato una totale assenza di tossicità ed effetti collaterali (prerequisito fondamentale di ogni farmaco prima di valutarne l'efficacia), dall'altro è emersa solo una parziale azione protettiva sui danni indotti dal glutine. Un'altra frontiera terapeutica è rappresentata dalle pillole a base di glutenasi, enzimi che hanno un'elevata efficacia nel degradare le proteine del glutine, in particolare a condizioni acide che si osservano nel primo tratto digerente.

#### **4 Qual è il meccanismo specifico su cui si basa l'azione protettiva delle glutenasi?**

Come detto precedentemente, una delle peculiarità delle proteine del glutine è la notevole resistenza alla digestione da parte dei succhi gastro-intestinali. Ciò comporta il rilascio a livello della mucosa del primo tratto intestinale di frammenti peptidici ad alto potenziale infiammatorio. Le glutenasi sono enzimi proteolitici che tagliano preferenzialmente il legame tra prolina e glutammina, e quindi, altamente efficaci nel digerire il glutine (da cui il nome di glutenasi o anche prolilendopeptidasi). Diverse aziende farmaceutiche, sia in Europa sia negli Stati Uniti, stanno investendo nel produrre da microrganismi in laboratorio delle glutenasi molto resistenti alle condizioni di elevata acidità dello stomaco. Centri di ricerca sia del mondo accademico che di aziende farmaceutiche hanno messo su dei modelli sperimentali di stomaco ed intestino per riprodurre in laboratorio le condizioni di digestione del glutine. Questi studi in vitro hanno dimostrato che le glutenasi, prodotte in alcune specie di batteri e funghi, possono degradare il quantitativo di glutine contenuto in un panino a base di hamburger in poche ore, quindi risultati estremamente promettenti.

#### **5 La pillola a base di glutenasi, qualora disponibile, consentirà una totale tolleranza o conferirà solo una parziale protezione, ad esempio verso un'accidentale contaminazione di glutine?**

Questa è una domanda chiave, da cui dipenderà il successo terapeutico delle nuove pillole glutenasiche. L'orientamento attuale del mondo scientifico è di prudenza, i ricercatori stanno lavorando a un uso delle glutenasi che garantisca una protezione sicura verso un consumo occasionale e/o involontario del glutine, che non sostituisca completamente la dieta senza glutine. Va però detto che una delle maggiori difficoltà del celiaco è come seguire la dieta sicura durante i viaggi o gli eventi sociali. Avere una terapia che consenta la totale protezione verso ingestioni occasionali di glutine sarebbe, a mio avviso, un grande traguardo. Su questo orientamento, ovvero sul prevenire le lesioni da un'esposizione sporadica al glutine, sta lavorando il team di ricerca coordinato dal Dr Robert Anderson di Boston, che ha formulato il vaccino per la celiachia, un'altra promettente strategia terapeutica nel panorama delle terapie alternative.

## **6 Su cosa si basa il vaccino anti-glutine? A che punto è la sperimentazione clinica sui pazienti?**

Si tratta di un farmaco desensibilizzante, disegnato per indurre tolleranti, e quindi inoffensivi, i linfociti T pro-infiammatori responsabili dell'infiammazione nella celiachia. Il Nexvax2, nome del vaccino, è una molecola composta da tre grossi frammenti del glutine, risultati tra i più attivi immunologicamente, e formulato per iniezioni sottocutanee. La potenzialità curativa del trattamento risiede proprio nella peculiare strategia di somministrazione, la cute e non la via orale. I ricercatori hanno dimostrato che la somministrazione nel derma dei peptidi del glutine attiva cellule regolatorie che producono sostanze inibitorie (in particolare IL-10) che bloccano i linfociti T reattivi intestinali. Il vaccino ha superato con successo la fase 1 della sperimentazione clinica per la verifica della sicurezza del farmaco. Del tutto recentemente, sono stati resi noti i risultati della sperimentazione di fase 2, eseguita su pazienti australiani e zelandesi. È stata determinata la dose massima tollerata (0.150 mg di farmaco e due iniezioni settimanali) e la durata (2 mesi) del trattamento, inoltre non sono stati osservati né sintomi, né particolari danni alla mucosa intestinale.

In attesa di ulteriori approfondimenti, ovvero la valutazione dell'effetto protettivo sull'assunzione di glutine sia delle glutenasi che del vaccino c'è un discreto ottimismo nel mondo scientifico sulla possibilità di avere a breve terapie alternative alla dieta agglutina o a diete basate su grani detossificati sperimentalmente.

## **7 Cosa si intende per grano detossificato e quali sono le strategie di detossificazione più promettenti scientificamente?**

Per grani detossificati intendiamo quei cereali non tollerati dal celiaco (frumento, orzo, e segale) che subiscono in laboratorio dei processi enzimatici o biochimici che neutralizzano la tossicità immunologica del glutine. I procedimenti tecnologici alla base della detossificazione riguardano un pre-trattamento della farina prima che questa venga ingerita, e si tratta di ricerche "made in Italy". Il gruppo di ricerca coordinato da Marco Gobetti, microbiologo dell'Università di Bolzano, ha messo a punto una metodica che prevede un trattamento degli impasti di farina con lattobacilli e funghi i quali rilasciano enzimi proteolitici che digeriscono il glutine al di sotto della soglia accettata per il senza glutine. Le farine pre-digerite sono già disponibili per la dieta del celiaco. L'altro approccio tecnologico, messo a punto da Mauro Rossi, del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), si basa sulla conoscenza del meccanismo di azione della transglutaminasi, enzima chiave nella celiachia. L'innovativa tecnologia utilizza una transglutaminasi microbica e un aminoacido modificato, la lisina metilata. Attraverso la reazione di transamidazione viene bloccata la capacità del glutine di essere riconosciuto dai linfociti T. Alcuni trials clinici su volontari celiaci hanno dimostrato una ridotta tossicità delle farine transamidate rispetto alle farine controllo. Si attendono ulteriori conferme per l'ottenimento del bollino verde per l'alimentazione del celiaco.

**8 La disponibilità sul mercato di farine "detossificate" consentirebbe a chi è affetto da celiachia un regime alimentare libero, o è necessario sempre attenersi al consumo di prodotti controllati a base di farine trattate?**

Le farine pre-trattate rientrano nei prodotti dietoterapici per i celiaci, quindi nell'ambito di un regime terapeutico basato su alimenti dietetici. La disponibilità di farine detossificate non consente la libera assunzione di prodotti a base di farine che non abbiano preventivamente subito un procedimento di detossificazione certificato, o che siano naturalmente prive di glutine.

**9 Esistono grani naturalmente detossificati adatti alla dieta del celiaco?**

Se parliamo di grano (o frumento) della segale o dell'orzo, la risposta è assolutamente negativa. Tuttavia esistono specie di grani che per loro natura contengono un glutine con una ridotta capacità infiammatoria. Tra questi, il monococco (anche noto come piccolo farro) sta richiamando l'interesse dei ricercatori. È un grano che ha origini molto lontane che risalgono a diecimila anni fa, e ha costituito la base della dieta delle popolazioni agricole per migliaia di anni, sostituito poi in gran parte dal grano tenero e duro, più produttivi e di facile trebbiatura. Il monococco ha un genoma più semplice rispetto agli altri grani, buone proprietà panificatorie e pastificatorie ed è ricco di micronutrienti. Recentissime ricerche, coordinate dalla sottoscritta e dal Mamone del CNR di Avellino, hanno evidenziato che questo grano antico possiede un glutine la cui struttura primaria viene degradata maggiormente dagli enzimi digestivi e, di conseguenza è più digeribile rispetto al grano duro o tenero. Attraverso un processo che mima la digestione gastrointestinale, seguita da analisi proteomica e della tossicità su cellule linfocitarie di celiaci, è stato osservato che la parte proteica del glutine responsabile della tossicità immunologica è in parte distrutta nel monococco durante il processo di digestione.

**10 Questi grani antichi, caratterizzati dall'aver un glutine più digeribile, anche se non sicuri per i celiaci, possono prevenire la celiachia nei soggetti con predisposizione genetica?**

Da qualche anno l'interesse dei ricercatori è rivolto non solo a trovare una cura alternativa alla dieta aglutinata, ma anche alla prevenzione della celiachia, soprattutto in coloro che hanno un alto rischio di ammalarsi, quali i portatori dei geni HLA di rischio e familiari di primo grado di celiaci. Molte sono ancora le domande senza risposte per pensare a prevenire la celiachia. Non è affatto nota quale sia la soglia di glutine per indurre la patologia. Inoltre, questa soglia è diversa nei soggetti ad alto rischio rispetto alla popolazione generale? Se la ricerca darà risposte certe a questi quesiti, sarebbe interessante sperimentare se una dieta con un glutine più digeribile, e con un minore contenuto di sequenze tossiche, possa mantenere i livelli di attivazione immunitaria al di sotto della soglia richiesta per scatenare la patologia anche nei soggetti ad alto rischio.









5 X 1000 AIC

Federica Stufi, pallavolista in Serie A, celiaca.

**IO STO CON AIC.**

**PERCHÉ OGNI  
5X1000 CI RENDE PIÙ FORTI.**

Con il 5x1000 finanzia la ricerca sulla celiachia, promuovi la corretta informazione e sostieni i diritti dei celiaci di oggi e di domani.

Unirti a noi non costa nulla e rende la nostra voce più chiara.

Firma anche tu e inserisci il codice fiscale AIC:

1	1	3	5	9	6	2	0	1	5	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

5X1000.CELIACHIA.IT

DAL 1979 CAMBIA IN MEGLIO  
LA VITA DELLE PERSONE CELIACHE.

**AiC**  Associazione  
Italiana  
Celiachia