



**PRIMO
PIANO**

celiachia parte 1

Differenti sintomi, spesso extraintestinali, sono il primo campanello d'allarme, che può spingere ad effettuare un test auto-diagnostico. La conferma di celiachia passa però attraverso test sierologici e biopsia intestinale.

Nei prossimi numeri: alimentazione, complicanze e nuovi farmaci in via di sviluppo.

di Chiara Chiodini
farmacista

intolleranza al glutine

Parte I: Malattia, diagnosi e test

RICONOSCERE LA CELIACHIA

La celiachia è un'intolleranza permanente al glutine, una sostanza lipoproteica che si origina dall'unione di due tipi di proteine in ambiente acquoso: le gliadine e le glutenine, presenti principalmente nei cereali quali frumento, orzo, farro, segale e kamut. L'incidenza di questa intolleranza in Italia è stimata approssimativamente in un soggetto ogni 100 persone. Potenzialmente, i celiaci sarebbero quindi 400.000, ma la diagnosi di celiachia, ad oggi, interessa 85.000

italiani. Ogni anno vengono effettuate 5.000 nuove diagnosi e nascono 2.800 nuovi celiaci, con un incremento annuo di malattia di circa il 10%.

Questa intolleranza venne nominata per la prima volta da Areto di Capadocia, che nel 250 d.C. parlava della condizione dei *koiliakos*, ovvero di "coloro che soffrono negli intestini". Nel 1888, Samuel Gee descrisse i sintomi dettagliati della celiachia sia negli adulti che nei bambini, predicendo che l'unico

trattamento consistesse in una dieta adeguata, in cui non fossero compresi gli alimenti derivati dalla farina. Oggi sappiamo che la celiachia è una malattia di origine genetica. L'ingestione, da parte dei soggetti celiaci, di alcune proteine contenute nella pasta, nel pane e nei biscotti determina una risposta immunitaria abnorme a livello intestinale, causata dall'incapacità dell'organismo di digerirle e assorbirle. La risposta immunitaria genera una

infiammazione cronica, danneggia i tessuti dell'intestino tenue e porta alla scomparsa dei villi intestinali, importanti per l'assorbimento di altri nutrienti.

Un celiaco quindi, oltre al danno diretto, subisce un consistente danno indiretto perché non è in grado di assorbire sostanze nutritive e rischia quindi la malnutrizione. Dato il meccanismo con cui si sviluppa, la celiachia è quindi una malattia autoimmune.

Per curare questa patologia, attualmente, occorre affidarsi ad una dieta priva di alcuni fra gli alimenti più comuni, quali pane, pasta, biscotti e pizza.

La malattia celiaca impone di eliminare le più piccole tracce di farina da ogni piatto. Questo implica un forte impegno di educazione alimentare fin dalla prima infanzia.

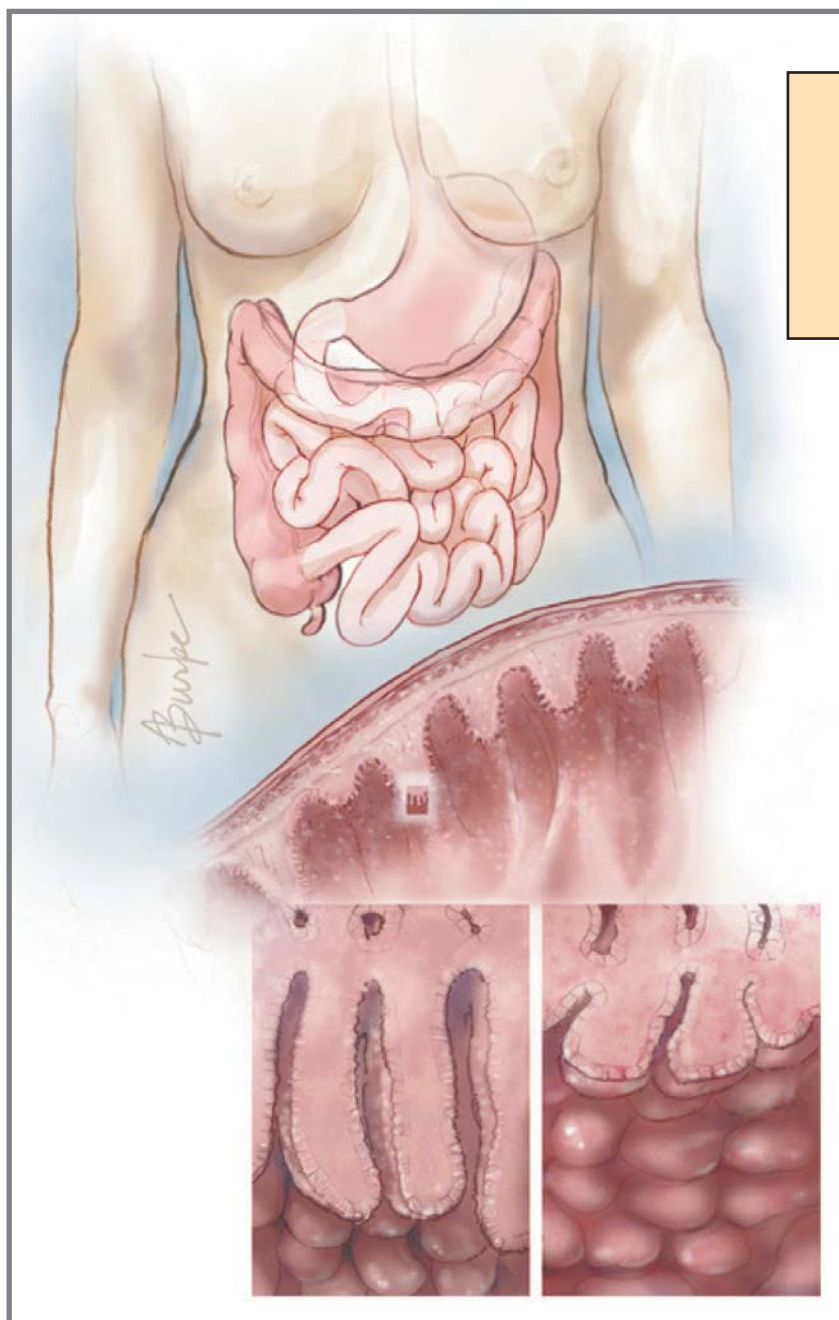
L'assunzione di glutine in questi pazienti, anche in piccole dosi, può infatti procurare seri danni alla salute. Secondo le più recenti evidenze, la dieta senza glutine, condotta con rigore, è l'unica terapia in grado di garantire al paziente celiaco un perfetto stato di salute.

Come riconoscere la celiachia

La manifestazione clinica della malattia celiaca presenta una notevole variabilità individuale ed è strettamente correlata all'età. Classicamente, la celiachia si manifesta nei primi due anni di vita accompagnata da una riduzione della crescita, malnutrizione, diarrea e dolori addominali. Questa sintomatologia rappresenta la punta di quello che viene comunemente definito, in gergo medico, l'"iceberg della malattia celiaca".

Diversamente rispetto all'esordio clinico complesso che può manifestarsi nella prima infanzia, molti pazienti affetti dalla malattia celiaca presentano una sintomatologia lieve e tardiva che ritarda la diagno-





Rappresentazione di villi intestinali normali in un individuo sano (a sinistra) e di villi intestinali danneggiati in un paziente affetto dalla malattia celiaca (a destra).

Huan J. Chang et al., JAMA. 2009

viene diagnosticata in una percentuale variabile fra il 2 e l'8% dei ragazzi che si sottopongono a una visita medica specialistica per la valutazione della bassa statura. Secondo recenti evidenze mediche, una volta escluse le cause endocrine responsabili della bassa statura, la possibilità che il soggetto sia affetto dalla malattia celiaca aumenta dalle due alle quattro volte.

L'analisi dei dati di crescita in base all'età del soggetto in esame può essere potenzialmente la metodica migliore per differenziare fra un ritardo costituzionale della pubertà e la presenza di condizioni patologiche quali la celiachia

si della patologia. I sintomi gastrointestinali includono solitamente diarrea o stitichezza, gonfiore addominale e flatulenza. Inoltre, è possibile che il paziente manifesti un forte deficit vitaminico causato da un cattivo assorbimento dei grassi. Se la malattia non viene diagnosticata per lungo tempo, è possibile che i soggetti presentino un notevole deficit di vitamina D che potrebbe

essere responsabile di rachitismo o ipocalcemia; inoltre, si potrebbe manifestare una coagulopatia secondaria ad un deficit di vitamina K. È possibile osservare anche una anemia secondaria a una deficienza di ferro e/o folato.

I bambini e gli adolescenti affetti da celiachia presentano solitamente bassa statura e ritardo costituzionale della pubertà. La malattia celiaca

I bambini celiaci, infatti, presentano un brusco arresto della crescita, correlato a una diminuzione della crescita percentile; contrariamente, i bambini che manifestano un ritar-

do costituzionale, presentano una velocità di crescita limitata ma costante.

Il 50% degli adulti celiaci, invece, manifesta la diarrea come sintomo maggiore, a volte accompagnata da anemia od osteoporosi. Gli adulti possono rimanere sintomatici per anni prima di pervenire alla diagnosi corretta. Inizialmente, infatti, la celiachia potrebbe essere scambiata per un'altra patologia largamente diffusa: la sindrome dell'intestino irritabile.

I pazienti identificati dallo screening genetico a causa della presenza di fattori di rischio sono spesso asintomatici o lievemente sintomatici.

Manifestazioni extra-intestinali

La definizione "manifestazioni extra-intestinali" si riferisce a tutte le condizioni associate alla malattia celiaca che sono almeno parzialmente responsive a una dieta priva di glutine.

L'artrite, ad esempio, è una condizione riportata dal 25% dei pazienti che manifestano la malattia celiaca. L'artrite viene descritta come acuta e non erosiva e si risolve spontaneamente con una dieta priva di glutine. Anomalie nello smalto dentario, quali

la presenza di superfici irregolari e/o incisioni, possono essere presenti nel 20-70% dei pazienti affetti da celiachia. La prima diagnosi di celiachia, pertanto, potrebbe essere formulata dal dentista attraverso l'osservazione di una eventuale ipoplasia dello smalto dentario.

La presenza di stomatiti ricorrenti nel paziente celiaco, invece, può essere attribuita alle deficienze nutrizionali e generalmente si risolve attraverso una dieta priva di glutine.

Anomalie nei valori delle transaminasi epatiche sono osservabili in circa il 40% dei pazienti e la risoluzione si ottiene sottoponendo i pazienti a trattamento farmacologico.

DATI EPIDEMIOLOGICI

Le conoscenze riguardanti la celiachia si sono notevolmente evolute negli ultimi decenni con l'avvento dei test sierologici per la patologia celiaca. Inizialmente, la celiachia era considerata una patologia rara, con una percentuale di prevalenza nella popolazione pari a un malato ogni 5.000 soggetti sani. Questi dati si ricavano dal quadro sintomatologico standard della patologia, attualmente considerato solo come una delle forme con cui tale malattia si può manifestare; la maggior parte dei pazienti celiaci, infatti, presenta un esordio di malattia più lieve e meno insidioso rispetto a quanto ipotizzato.

Le conseguenze cliniche di una celiachia non diagnosticata potrebbero tradursi in uno sviluppo precoce dell'osteoporosi, e portare all'infertilità e al rischio di sviluppo di linfomi intestinali.

Appurato che attualmente la celiachia colpisce un paziente ogni 100 soggetti sani, alcune popolazioni possono manifestare un incremento del rischio pari al 5-10% rispetto alla popolazione generale. In particolare, questa condizione si verifica per i pazienti colpiti dal diabete di tipo I, dalle patologie tiroidee autoimmuni (compreso iper e ipotiroidismo), dalla presenza di parenti di primo grado che hanno precedentemente sviluppato la malattia, e in presenza delle sindromi di Turner e di Down.

I NUMERI DELLA MALATTIA CELIACA

Prevalenza nella popolazione della malattia celiaca

Donatori di sangue 1:100-1:300
Popolazione generale:

- presentazione classica della malattia 1:3000-1:5000
- pazienti sintomatici 1:400-1:2000
- pazienti asintomatici identificati allo screening 1:100

Popolazione ad alto rischio

- diabete di tipo I 5-10%
- malattie tiroidee autoimmuni 8%
- sindrome di Down 7-16%
- sindrome di Turner 4-6%
- pazienti con parenti di primo grado affetti da malattia 3.2%

Jennifer M. et al., Adv Pediatr. 2008

I pazienti celiaci possono manifestare disordini neurologici e psichiatrici, inclusi la depressione, l'ansia, l'irritabilità, la neuropatia periferica, l'atassia e l'emigrania.

Test sierologici

La formulazione corretta di malattia celiaca è la risultante della necessaria interazione tra il clinico e il laboratorista.

Il primo effettua la diagnosi avvalendosi della biopsia, che rimane il "gold standard" nella diagnostica di questa malattia, e valutando i dati anamnestici e la storia familiare del paziente. Il secondo lo supporta con i dati di laboratorio ricercando i marcatori sierologici più specifici e sensibili.

In particolare, i test sierologici sono fortemente consigliati nei pazienti per i quali si sospetta una diagnosi di celiachia, per coloro che presen-

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DEI TEST SIEROLOGICI NEI PAZIENTI CELIACI		
Anticorpo	Sensibilità	Specificità
Anti-gliadina	79-90%	82-95%
Anti- endomisiale	85-98%	97-100%
Anti-tissue transglutaminase (IgA)	95-98%	94-95%

Jennifer M. et al., Adv Pediatr. 2008

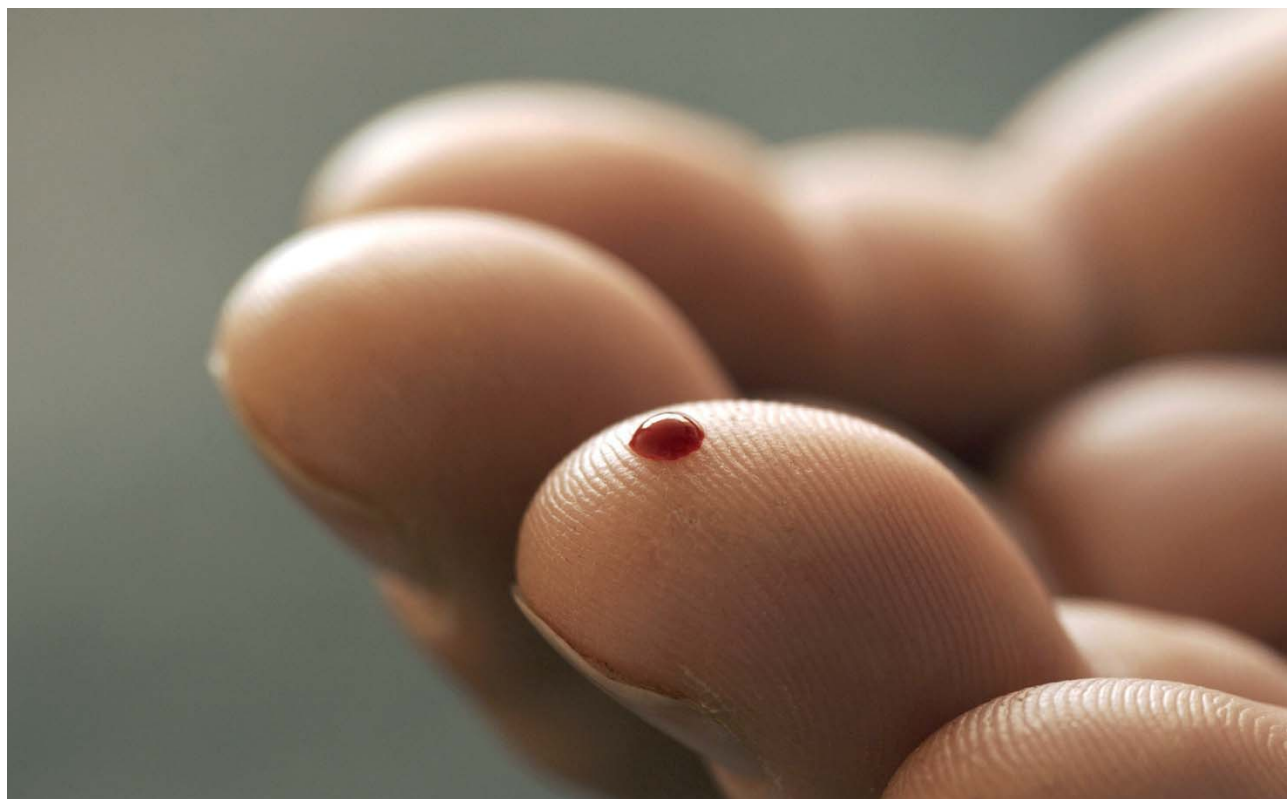
tano un cattivo assorbimento intestinale e una deficienza conclamata di vitamine e minerali, osteoporosi, infertilità o altra sintomatologia clinica confrontabile, ma anche per monitorare la risposta alla terapia e la "compliance" della dieta.

Essi rappresentano, d'altra parte, uno strumento d'ausilio a volte decisivo cui il clinico fa ricorso per orientarsi tra le diverse manifestazioni della malattia.

Grazie all'utilizzo dei test sierologici sono stati evidenziati alcuni indivi-

di che rimanevano asintomatici nonostante la biopsia intestinale mostrasse i segni evidenti della malattia. Inoltre, sono noti casi in cui l'ingestione di glutine in individui geneticamente suscettibili ha indotto la malattia clinica senza evidente danno mucosale.

Numerosi sono gli anticorpi che si possono ritrovare nella malattia celiaca, ma gli autoanticorpi endomisiali (EMA) e TG IgA sono i più sensibili e specifici. Gli anticorpi anti-tTG IgA, in particolare, compa-



iono solo nella malattia celiaca e hanno una specificità quasi totale. Anche gli EMA e gli anti-reticolina IgA (ARA1) hanno una specificità quasi del 100% e compaiono unicamente nella celiachia e nella dermatite erpetiforme che è ormai considerata un sintomo di questa.

Minore è la specificità degli AGA IgA (80-95%) mentre molto aspecifici sono gli AGA IgG, che sono presenti anche nei casi di intolleranza alle proteine del latte vaccino, nella giardiasi, nelle enteriti severe e in alcuni casi di malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

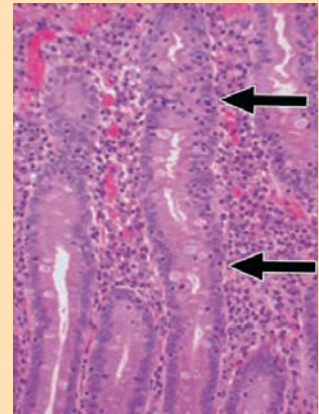
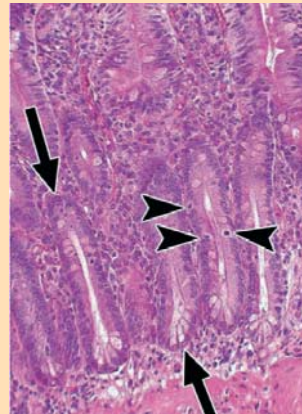
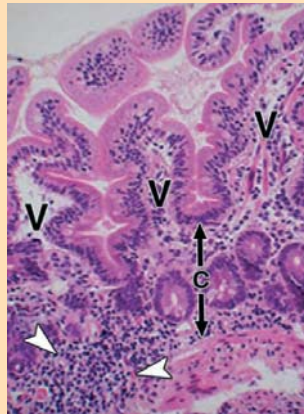
Attualmente, gli autoanticorpi TG vengono dosati con un saggio radioimmunoistologico o con un test ELISA. Tali anticorpi presentano valori elevati in presenza di malattia celiaca evidenziata dalla biopsia intestinale.

I valori tendono a diminuire in seguito al trattamento farmacologico nella quasi totalità dei pazienti. Generalmente tali anticorpi presentano una diminuzione consistente se la dieta è priva di glutine ma possono intercorrere anche due anni fra l'instaurarsi di una terapia adeguata e una consistente diminuzione degli autoanticorpi nel sangue.

Test auto-diagnostici

In Italia, è stato recentemente introdotto in commercio un kit autodiagnostico, acquistabile in farmacia, in grado di rilevare la presenza degli anticorpi IgA e IgG associati alla malattia celiaca. Utilizzando poche gocce di sangue ottenute attraverso una puntura al dito, con una metodologia del tutto simile alla misurazione domestica della glicemia, il soggetto può effettuare il test per la celiachia

COME VARIANO I VILLI



Soyer P et al., AJR 2008

1. Reperto istologico ottenuto durante una biopsia duodenale. L'immagine mostra lesioni di Marsh di tipo 1, consistenti in numerosi linfociti intraepiteliali, evidenziati dalle punte di freccia, in assenza di lesioni atrofiche. V = villi intestinali di dimensioni normali e privi di segni atrofici; C = iperplasia non è evidenziabile.

2. Reperto istologico ottenuto durante una biopsia duodenale. L'immagine mostra lesioni di Marsh di tipo 2. Le lesioni sono iperplastiche e mostrano un elevato numero di mitosi, evidenziato dalle frecce.

3. Reperto istologico ottenuto durante una biopsia duodenale. L'immagine mostra lesioni di Marsh di tipo 3 C, caratterizzate dalla totale atrofia dei villi e dalla presenza di numerosi linfociti intraepiteliali che presentano un profilo distorto e componenti granulari evidenziati dalle frecce.

direttamente a casa. Tale test ha una sensibilità del 90-95% e si effettua in 10 minuti.

Anche il Canada ha recentemente permesso l'immissione in commercio di un kit autodiagnostico del tutto simile a quello commercializzato in Italia. Tale test è in grado di identificare gli anticorpi tTG presenti nel sangue dei pazienti affetti da celiachia. Il tTG endogeno, contenuto nei globuli rossi, infatti, viene rilasciato per emolisi ed è in grado di formare complessi con le classi di anticorpi IgA specifiche per tTG. Il legame antigene-anticorpo può essere visto attraverso una reazione che determina un cambiamento di colore della soluzione. Il limite

nella commercializzazione di tale kit deriva dal fatto che, nonostante sia stato approvato dalle autorità sanitarie, non ha ancora ottenuto l'approvazione da parte dell'FDA, l'ente americano preposto all'immissione in commercio dei farmaci e dei presidi medico-chirurgici. Il test ha dimostrato, infatti, di possedere una buona sensibilità e specificità, ma i risultati ottenuti sono da interpretare sempre con cautela e non comportano una diagnosi certa: né la positività né la negatività possono infatti essere considerate definitive, ma servono solo per dare indicazione sui successivi passi da seguire, che devono sempre essere concordati con il proprio medico.

Biopsia intestinale

In questi ultimi anni si è fatta strada la certezza che la lesione intestinale indotta dal glutine non sia caratterizzata solo dalla scomparsa dei villi intestinali ma viene riconosciuta, oltre a una variabilità dell'espressione clinica della malattia, anche una variabilità dell'espressione del danno intestinale e di conseguenza del danno valutabile morfologicamente. Esiste infatti uno spettro di lesioni dipendenti dal glutine che va dall'aumento dei linfociti in una mucosa normale fino all'atrofia totale della mucosa.

Il test istologico consiste in una biopsia intestinale che permette di verificare il danneggiamento e l'atrofia dei villi intestinali

Attualmente, il personale medico si indirizza verso un esame endoscopico da effettuarsi a qualsiasi età, esame che permette di esplorare anche ulteriori distretti anatomici dell'apparato gastro-enterico. La biopsia viene sempre effettuata nella prima e seconda porzione

duodenale; si consigliano almeno quattro biopsie, due per ogni settore menzionato. Le lesioni istologiche vengono classificate in tre gruppi principali in accordo con i criteri di Marsh. La tipologia 1 corrisponde alle lesioni infiltrative infiammatorie con una architettura villica normale; la tipologia 2 è caratterizzata da lesioni iperplastiche nascoste; la tipologia 3, infine, corrisponde a un aumentato numero di linfociti intraepiteliali con iperplasia non clinicamente rilevabile in associazione con una lieve atrofia dei villi intestinali (tipo 3 A), con moderata atrofia (tipo 3 B), o con una atrofia totale (tipo 3 C).

FARMALABOR
Farmacisti Associati

La qualità aziendale è riconosciuta dalle certificazioni EN ISO 9001:2000 EN ISO 14001:2005



Materie prime per uso farmaceutico, cosmetico, alimentare

Una società di farmacisti al servizio dei farmacisti

ORDINI TELEFONICI E INFO
0883 611 301

www.farmalabor.it • info@farmalabor.it
Stabilimento: via Pozzillo, Zona Industriale - 70053 Canosa di Puglia (Ba)

FAX VERDE ORDINI
800 085 708