

LA MALATTIA CELIACA IN MEDICINA GENERALE

INTRODUZIONE E EPIDEMIOLOGIA

La malattia celiaca, detta anche sprue celiaca o enteropatia da glutine, è una malattia immunomediata scatenata dall'ingestione di glutine che, in soggetti geneticamente predisposti, determina un processo infiammatorio nell'intestino tenue con conseguenti segni e sintomi da malassorbimento e manifestazioni extraintestinali, configurandosi quindi come una vera e propria malattia sistemica.

Fino a non molti anni fa la malattia celiaca era considerata una malattia rara, prevalente nell'infanzia e associata invariabilmente a sintomi da malassorbimento. Lo scenario epidemiologico si è però nel tempo drasticamente modificato con l'introduzione di test sierologici altamente sensibili e specifici come gli anticorpi anti-endomisio (EMA) ed anti-transglutaminasi (TG) che hanno permesso screening di popolazione e la identificazione di **sviate forme di presentazione** della malattia.

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

Secondo il database della SIMG (società italiana di medicina generale) è raddoppiato il numero di diagnosi di celiachia negli ultimi 5 anni con un caso diagnosticato ogni 310 assistiti e la maggior consapevolezza della classe medica nei confronti di questa malattia sta facendo progressivamente venire alla luce la parte sommersa dell'iceberg.

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

È importante riconoscere precocemente la celiachia per un adeguato trattamento che possa prevenire le possibili manifestazioni sistemiche (infertilità, osteoporosi, malattie neurologiche, malattie autoimmuni) e le temibili complicanze (malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa, linfoma intestinale ed altre neoplasie).

MANIFESTAZIONI CLINICHE IN ETÀ PEDIATRICA

La **forma classica** della malattia si manifesta di solito tra i 6 mesi di vita ed i 2 anni, dopo l'introduzione di glutine nella dieta. Sono caratteristici uno scarso accrescimento, diarrea cronica, distensione addominale, astenia, ipotonia muscolare, inappetenza ed irritabilità. La **crisi celiaca**, caratterizzata da diarrea acquosa esplosiva, marcata distensione addominale, disidratazione, diselettrolitemia, ipotensione e letargia, si presenta più raramente al giorno d'oggi.

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

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 (per quel che riguarda l'autismo, sebbene spesso proposta, non è mai stata dimostrata l'associazione tra celiachia e forme autistiche).

La **dermatite erpetiforme**, una malattia vescicolare della pelle, è una variante clinica della celiachia, la cui incidenza in età pediatrica è intorno all'1% delle diagnosi di celiachia.

La **celiachia** è definita **silente** quando la tipica enteropatia glutine-sensibile viene riscontrata in pazienti apparentemente sani identificati come celiaci perché appartenenti soprattutto a gruppi a rischio (vedi Tabella 1) per questa malattia, come i parenti di primo grado di pazienti celiaci o i pazienti affetti da altre malattie autoimmuni, o isolati dalla popolazione generale dopo programmi di screening di massa. Effettuando, tuttavia, una valutazione clinica più approfondita, molti di questi pazienti silenti dimostrano di avere una malattia poco evidente, spesso associata con una ridotto stato di benessere generale. **Nella celiachia silente sono presenti le stesse alterazioni sierologiche ed istologiche dei casi tipici.**

Una **forma potenziale** di celiachia, inoltre, può essere diagnosticata in quei pazienti che presentano una positività degli anticorpi anti-endomisio (EMA) o anti-transglutaminasi tissutale umana (TGA), la tipica predisposizione genetica, alplotipi HLA DQ2 e/o DQ8, ma una mucosa intestinale con architettura normale. La gestione di questa categoria di pazienti, spesso asintomatici e appartenente anch'essi a categorie a rischio (familiari di primo grado o pazienti con patologie autoimmunitarie) è estremamente delicata. Non

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

Tabella1 Situazioni nelle quali è indicato una valutazione sierologica per la celiachia

Condizioni associate	Malattie con aumentata incidenza di celiachia
Parenti di primo grado	Patologie autoimmuni associate (soprattutto diabete tipo 1, tiroidite autoimmune e epatopatie autoimmuni)
Disturbi intestinali cronici (dolore addominale, stipsi, diarrea, meteorismo)	s. di Down
Sindrome del colon irritabile	s. di Williams
Stomatite aftosa ricorrente	s. di Turner
Deficit selettivo IgA sieriche	
Rachitismo	
Osteopenia	
s. di Sjogren	
Dermatite erpetiforme	
Alopecia	
Anomalie dello sviluppo puberale	
Orticaria ricorrente	
Disturbi della fertilità (abortività spontanea, menarca tardivo, menopausa precoce, infertilità)	
Epilessia con calcificazioni endocraniche ed altre patologie neurologiche (atassia, polineurite, etc)	
Disturbi del comportamento alimentare (anoressia nervosa)	

MANIFESTAZIONI CLINICHE NELL'ADULTO

Circa un terzo dei pazienti adulti si presenta con **sintomi tipici**: **diarrea persistente oltre le 3 settimane, spesso notturna**, steatorrea, meteorismo, dolori addominali, calo ponderale, sintomi/segni di carenze vitaminiche e di oligoelementi quali crampi e/o dolori muscolari e ossei, tetania, edemi periferici. Spesso è identificabile un fattore scatenante (parto, viaggio all'estero, intervento chirurgico, situazione di stress). Solitamente questa categoria di pazienti risponde rapidamente ed efficacemente alla dieta priva di glutine; i soggetti di oltre 50 anni con una risposta alla dieta non soddisfacente devono essere accuratamente monitorati nel sospetto di una possibile complicanza (sprue refrattaria, linfoma intestinale).

Spesso la malattia si manifesta però con **segni e sintomi gastroenterici aspecifici**, persistenti nel tempo e che non riconoscono un'altra causa individuabile quali dispepsia e sintomi tipo intestino irritabile (IBS) per i quali le linee guida inglesi suggeriscono lo screening sierologico.

Tra i **segni e i sintomi non gastroenterici** sono da segnalare:

- *Anemia sideropenia* non rispondente a terapia orale (sicuramente il sintomo extraintestinale più frequente in assoluto). Pertanto **nell'iter diagnostico dell'anemia da carenza di ferro, anche nelle donne mestruate, il dosaggio degli anticorpi specifici ci per la celiachia dovrebbe rivestire un ruolo primario.**
- *Anemia macrocitica*, da carenza di acido folico o di vitamina B12.
- *Ipertransaminasemia*, nei soggetti con ipertransaminasemia non virus o alcool correlata (in Italia circa il 10-15% delle ipertransaminasemie sono criptogeniche). Lo screening sierologico per celiachia è da considerare tra gli esami di primo livello nell'iter diagnostico.
- *Osteoporosi* (in caso di iperparatiroidismo secondario o osteoporosi in giovane età).
- *Magrezza e/o ipostaturismo*
- *Disturbi neurologici* quali polineuropatie o atassia o epilessia con calcificazioni cerebrali.
- **Problemi ostetrico-ginecologici** quali menarca tardivo o menopausa precoce o **aborti ripetuti.**

I **parenti di I grado** dei soggetti celiaci devono essere considerati a rischio in quanto la prevalenza della malattia è attorno al 10% e arriva anche al 30% nei fratelli HLA identici. Al momento viene consigliato lo **screening nei familiari di I grado**, sintomatici e non.

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

LA DIAGNOSTICA SIEROLOGICA

La celiachia è caratterizzata dalla presenza di anticorpi specifici, diretti contro un auto-antigene, ovvero la transglutaminasi di tipo 2 (anti-TG2), e contro la gliadina deaminata (DGP). Gli anticorpi antiendomizio (EMA) sono rivolti contro la transglutaminasi extracellulare. Eccezion fatta per gli anti-DGP, gli anticorpi utili per la diagnosi appartengono alla classe IgA, ma in individui affetti da deficit di IgA è utile ricercare anticorpi di classe IgG. Il ruolo degli anticorpi non è quello di sostituirsi alla biopsia intestinale, ma di identificare i soggetti con sospetta celiachia da confermare con l'indagine istologica

Gli **AGA di classe IgA**, mostrano una sensibilità del 73% ed una specificità dell'87% per la malattia celiaca. Falsi positivi vengono ritrovati in una elevata percentuale di pazienti con malattie gastrointestinali ed anche in controlli sani. La loro importanza per la diagnostica della celiachia è diminuita dopo l'identificazione degli EmA ed anti-tTG. Peraltro, gli AGA sono ancora il test più utile per lo screening della celiachia nella prima infanzia (età < 2 anni), ove la loro sensibilità (97%) sovrasta quella di EmA ed anti-tTG (83%). **Gli AGA IgA dovrebbero quindi essere ricercati solo nei bambini sotto i 2 anni di età, perché la loro ricerca è inutile e talvolta fuorviante nei bambini più grandi e negli adulti.**

Al momento i due test più validi per la diagnostica sierologica della celiachia sono gli EmA e gli anti-tTG. Gli **EmA IgA** consentono di identificare il 94% dei celiaci con una specificità praticamente assoluta. **Gli EmA sono considerati il "gold standard" sierologico** della celiachia nei laboratori di riferimento, mentre risultati deludenti sono frequenti nei laboratori senza esperienza per la lettura dei test in IFL.

La sensibilità degli **anti-tTG di classe IgA** è più elevata di quella degli EmA (97 vs. 94%), mentre la specificità è sicuramente inferiore (91 vs. 100%). I falsi positivi per gli anti-tTG, che di solito presentano bassi valori di attività anticorpale (inferiori a 2 volte il valore soglia), vengono ritrovati in pazienti con allergia alimentare, giardiasi, infezioni intestinali virali e batteriche, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa e patologia epatica cronica. **Gli anti-tTG IgA rappresentano l'esame di prima scelta per lo screening della celiachia per la più elevata sensibilità, riproducibilità e disponibilità di substrato.** Nella maggior parte dei laboratori gli EmA vengono attualmente utilizzati come test di conferma per i casi positivi per gli anti tTG.

Recentemente è stato individuato un nuovo marcatore: il **DGP-AGA**. La sensibilità di questo test è pari all'84% sia per gli anticorpi di classe IgA che IgG, ma il dato più interessante è indubbiamente l'elevata specificità in particolare per la classe IgG (99%). Il confronto fra questo nuovo anticorpo ed i test tradizionali ha mostrato che i DGP-AGA hanno un'accuratezza diagnostica marcatamente più elevata di quella dei tradizionali AGA; inoltre, sebbene i DGP-AGA mostrino una sensibilità inferiore rispetto agli EmA e agli anti-tTG, la loro specificità per la classe IgG, è così elevata da raggiungere quella degli EmA IgA e da superare quella degli anti-tTG IgA. La determinazione combinata dei DGP-AGA e degli anti-tTG IgA consentirebbe non solo di confermare la specificità degli anti-tTG (9% di falsi positivi), ma anche di identificare la presenza di

celiachia nei pazienti con deficit di IgA. Inoltre, i DGP-AGA di classe IgG si sono rivelati un eccellente marcatore anticorpale per identificare i celiaci al di sotto dei due anni di età. La strategia anticorpale basata sulla ricerca combinata di anti-tTG IgA e DGP-AGA di classe IgG consentirebbe di ridurre il numero dei test necessari per lo screening sierologico di celiachia, eliminando in un sol colpo la necessità per EmA IgA, anti-tTG IgG ed AGA IgA. Da quanto detto, i DGP-AGA di classe IgG sembrano essere un mezzo promettente per lo screening anticorpale della celiachia, ma la validità di questo test deve ancora essere confermata su grandi serie di pazienti.

GENETICA

La suscettibilità alla celiachia è determinata in gran parte da molecole di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità, in particolare dagli antigeni HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Queste molecole sono glicoproteine che si legano a peptidi della gliadina, deamidati dalla transglutaminasi tissutale, formando così un complesso HLA-antigene che può essere riconosciuto dai recettori dei linfociti T CD4+ nella mucosa intestinale. Ciò determina attivazione dei linfociti con successivo rilascio di citochine proinfiammatorie responsabili delle lesioni istologiche.

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

Quando è utile ricorrere alla tipizzazione HLA? Nei casi in cui abbiamo pattern sierologici e/o istologici ambigui; quando non è disponibile una biopsia digiunale, e soprattutto nell'ambito di una strategia di screening per individui asintomatici ma che appartengono a "gruppi a rischio" quali soggetti con sindrome di Turner, sindrome di Down, sindrome di Williams e familiari di primo grado di celiaci. In questi casi l'assenza del DQ2 e DQ8 rende la celiachia altamente improbabile, per cui l'analisi HLA contribuisce a definire una popolazione che non ha più bisogno di eseguire test sierologici nel tempo.

BIPSIA E ISTOLOGIA

La biopsia, eseguita mediante esofagogastroduodenoscopia rappresenta un presidio fondamentale nella diagnostica della malattia celiaca. La valutazione istologica della mucosa intestinale permette di: diagnosticare o escludere la malattia celiaca; graduare la severità del danno, identificare le possibili complicanze della malattia. L'aspetto istologico dell'intestino del soggetto celiaco presenta diversi gradi di severità, andando dall'infiltrazione linfocitaria fino all'atrofia completa dei villi. La descrizione delle lesioni va effettuata in accordo con classificazioni riconosciute a livello internazionale, considerando l'infiltrazione

linfocitaria, l'atrofia dei villi, l'iperplasia delle cripte, il rapporto villi/cripte. Fondamentale è il corretto orientamento della biopsia.

Una seconda biopsia va considerata in caso di pazienti che pur essendo a dieta senza glutine rimangono sintomatici, mentre non è necessaria, almeno per quanto riguarda i pazienti in età pediatrica, nei celiaci a dieta senza glutine che presentano risoluzione della sintomatologia e negativizzazione della sierologia.

LA DIETA SENZA GLUTINE

Una scrupolosa e permanente dieta senza glutine (DSG) è l'unico trattamento ad oggi disponibile per la malattia celiaca. Con termine glutine si comprende in origine il complesso proteico alcol-solubile solo del grano (composto da gliadine e glutenine), ma in considerazione dell'omologia di sequenze e della simile tossicità per i soggetti celiaci, questo termine è stato esteso per identificare le omologhe proteine dell'orzo (ordeine) e della segale (secaline). Quindi i soggetti celiaci **devono evitare cibi a base di grano (tutto il gruppo Triticum, compresi farro e spelta), segale ed orzo**; inoltre queste persone devono prestare attenzione a tutti quei prodotti alimentari trasformati e/o confezionati, nei quali in glutine viene aggiunto durante i processi industriali come additivo.

I cereali che non contengono glutine, e che quindi sono liberamente permessi in un DSG sono mais, riso, sorgo, miglio e teff. Inoltre gli pseudo-cereali, tra i più diffusi **quinoa, grano saraceno e manioca**, sono privi di glutine. Riguardo all'inclusione dell'avena nella DSG, persistono tuttora delle perplessità; sebbene sia tollerata dalla maggior parte dei soggetti celiaci; alcuni pazienti celiaci trattati mostrano comunque una risposta immune ed inoltre vi è ancora incertezza riguardo la tossicità delle diverse varietà di avena nella malattia celiaca (vedi Tabelle 3 e 4)

La DSG è efficace nel determinare la remissione nel soggetto celiaco, dei sintomi e segni dipendenti dalla malattia, la normalizzazione dei livelli plasmatici degli auto-anticorpi glutine-dipendenti e delle lesioni della mucosa duodenale. La DSG inoltre, è uno strumento efficace nel prevenire le complicanze associate alla celiachia, alcune delle quali a prognosi estremamente sfavorevole.

La compliance alla DSG deve essere rigorosa, nell'ambito di questo regime dietetico va evitata l'assunzione volontaria di glutine (trasgressioni), anche saltuariamente e in piccole dosi e anche qualora non si scatenassero sintomi e/o segni propri della malattia celiaca nell'immediato dopo l'assunzione di glutine. Riguardo alle contaminazioni (presenza non voluta di tracce di glutine in alimenti che ne sono naturalmente privi in seguito al passaggio accidentale durante processi di conservazione e preparazione domestica e/o nella ristorazione collettiva), l'atteggiamento da tenere deve essere di attenzione, evitando comportamenti troppo restrittivi. La DSG prevede il consumo, oltre di alimenti naturalmente privi di glutine (sopra descritti), di prodotti alimentari appositamente formulati per celiaci. Questi sono succedanei di alimenti di

uso comune in cui la presenza di cereali contenenti glutine è caratterizzante e prevalente, se non esclusiva e che sono stati prodotti con materie prime prive di glutine o private del glutine. Tali prodotti possono riportare in etichetta l'indicazione nutrizionale volontaria "senza glutine". La stessa dicitura è permessa per gli alimenti confezionati e/o lavorati che pur non essendo caratterizzati dalla sostituzione di cereali contenenti glutine con quelli che ne sono privi, sono stati prodotti evitando l'aggiunta di glutine come additivo. Per poter riportare l'indicazione "senza glutine" in etichetta, un prodotto alimentare deve avere un contenuto di glutine inferiore a 20 parti per milione.

Gli individui celiaci in trattamento dietetico presentano a regime un intake inferiore alle quantità raccomandate di fibre, calcio, folati e vitamina B12, mentre non ci sono evidenti differenze tra la dieta libera e la DSG riguardo all'apporto di energia e di macronutrienti. La carenza di fibre è dovuta alla difficoltà di inserire nella dieta cereali integrali. Non è comunque necessario assumere integratori di particolari nutrienti, se si segue una DSG varia ed equilibrata.

A fronte di un sospetto clinico l'ipotesi diagnostica di celiachia va approfondita attraverso le indagini sierologiche (anti-tTG, EMA) e biotiche prima che il paziente inizi la dieta senza glutine. **La semplice valutazione clinica dell'effetto della dieta impedisce nei fatti di porre o di escludere la diagnosi con certezza basandosi su elementi obiettivi, comporta un elevato rischio di errore, sia nel senso della sottovalutazione che della sopravvalutazione della diagnosi, esponendo il paziente al rischio di sottoporsi a lungo termine a una restrizione dietetica non necessaria o al contrario a quello di non ricevere la diagnosi di certezza di celiachia in tempi brevi.**

Tabella 3-4

LE ETICHETTE AIUTANO MOLTO A COMPRENDERE QUALI SONO GLI INGREDIENTI AI QUALI IL CELIACO DEVE FARE ATTENZIONE	CEREALI, FARINE, AMIDI SENZA GLUTINE	CEREALI, FARINE, AMIDI CON GLUTINE
SOSTANZE PERICOLOSE!!!	Patata Mais Riso Miglio Quinoa Sorgo Tef Amaranto Legumi Lupino Grano saraceno Guar Xanthano	Orzo Segale Frumento Farro Kamut Spelta Malto Seitan Couscous Crusca Bulgur Avena*
SOSTANZE NON PERICOLOSE	* Per quanto riguarda l'avena, le evidenze sperimentali indicano che la stragrande maggioranza dei celiaci può tollerarla, tuttavia si preferisce, precauzionalmente, non includerla nella dieta priva di glutine soprattutto per il rischio di contaminazione e la dimostrazione di soggetti celiaci sensibili all'avena ⁵⁷ .	

CELIACHIA E FARMACI

La farmacopea europea già a partire dal 1999 ha stabilito che utilizzo dell'amido di frumento come eccipiente nella preparazione di farmaci debba avvenire in misura non superiore allo 0,3%, dunque un quantitativo innocuo per i celiaci. Di recente, inoltre, il Ministero della Salute ha precisato l'opportunità che il foglietto illustrativo dei medicinali contenga indicazioni chiare circa la possibilità per i celiaci di assumere il farmaco. Va sottolineato, tuttavia, che tale normativa vale solo per i farmaci in senso stretto e non per i cosiddetti parafarmaci come gli integratori alimentari o i medicinali omeopatici o i prodotti venduti in erboristeria. Qualora, il foglietto illustrativo non faccia riferimento al contenuto di glutine è possibile accedere al sito della Federfarma (www.federfarma.it) che è provvisto di un sistema di ricerca in grado, digitando il nome del farmaco, di fornire immediatamente la risposta sull'eventuale contenuto di glutine nello stesso.

Le tipologie di risposte fornite dal sistema sono le seguenti: senza glutine: quando l'azienda produttrice ha comunicato l'assenza di glutine; potenzialmente senza glutine: quando l'azienda produttrice non è in grado di escludere la presenza di glutine; contiene glutine: quando l'azienda produttrice ha comunicato la presenza di glutine.

Per quanto concerne la legislazione attualmente in vigore, con il documento pubblicato nel febbraio 2004 il Ministero della Salute ha confermato di attuare le Norme Europee in materia. A tale proposito il documento afferma e conferma che i limiti imposti attualmente dalla Farmacopea Europea consentono di considerare adatti ai soggetti affetti da celiachia (ovvero intolleranti al glutine) anche i medicinali contenenti amido di frumento. Quando nella composizione del farmaco sono presenti eccipienti come l'amido pregelatinizzato, carbossimetilamido, amido sodio glicolato oppure amido di frumento, essi non rappresentano un pericolo per il soggetto celiaco. In particolare, il suddetto documento afferma inoltre che anche la quantità di glutine presente in alcuni farmaci come eccipiente non rappresenta un problema, considerando che l'amido di frumento può contenere al massimo 0,3% di proteine totali di cui circa il 40% corrisponde alla gliadina in 100 mg di amido di frumento ci sono 0,3 mg di proteine totali delle quali 0,12 mg di gliadina ($0,3 \times 40\% = 0,12$) pertanto una compressa da 1 g può arrivare a contenere al massimo 0,156 mg di gliadina, quantità che è notevolmente inferiore a quella che potrebbe essere assunta con i prodotti dietoterapeutici. In caso di somministrazione cronica dei farmaci, meglio ricorrere se possibile a preparati privi di glutine.

FOLLOW-UP

Scopi principali del follow-up sono:

- la verifica di una stretta aderenza alla dieta aglutinata, che tenga conto anche delle introduzioni involontarie di glutine per scarsa od errata informazione del paziente sulle misure dietetiche;
- l'identificazione di patologie autoimmuni associate, in modo particolare la tiroidite autoimmune di Hashimoto sia in forma clinica che subclinica (con positività isolata per anticorpi antitiroidei, presenti fino al 25% dei celiaci);
- l'identificazione dello sviluppo di alterazioni metaboliche (dislipidemia, iperglicemia, steatoepatite non alcolica), in particolare nei soggetti che aumentano significativamente di peso con la dieta senza glutine sia in relazione al miglioramento della funzione assorbente intestinale che al ricco contenuto lipidico dei prodotti dietoterapeutici;
- la diagnosi precoce dell'insorgenza di complicanze (malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica, linfoma intestinale, adenocarcinoma del- l'intestino tenue), in particolare negli adulti diagnosticati dopo i 50 anni con ricaduta positiva sulle prospettive prognostiche grazie ad una tempestiva terapia medica o a un rapido trattamento chirurgico.

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 (DSG), verificare la comparsa di malattie autoimmuni e/o alterazioni metaboliche (che possono comparire anche in soggetti celiaci trattati) e soprattutto, 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 serici anti-transglutaminasi (per verificare la compliance alla dieta) di classe IgA (o IgG se vi è deficit delle IgA) e TSH per verificare lo sviluppo di distiroidismo.

Un altro marcatore anticorpale promettente per controllare l'aderenza alla dieta sembra essere l'anticorpo diretto verso i peptidi deamidati di gliadina (DGP-AGA) di classe IgG, utile a tal scopo sia nei soggetti con IgA sieriche normali che con deficit di IgA.

Altri esami strumentali e specialistici vanno effettuati se la valutazione clinica lo consiglia. Nell'adulto, la densitometria ossea andrebbe eseguita di routine una volta almeno, dopo 18 mesi di dieta senza glutine e ripetuta periodicamente su indicazione del curante, solo se patologica o vi sono indicazioni cliniche.

L'ecografia addominale e tiroidea andranno eseguite solo se clinicamente opportuno, così come, limitatamente agli adulti, sono indicate, in caso di sospetta complicanza neoplastica (in particolare linfoma intestinale) o non neoplastica (digiunoileite ulcerativa, sprue colla- genosica, malattia celiaca refrattaria),

indagini strumentali “vecchie” e “nuove” fra cui l’rx clisma (o pasto frazionato) del tenue, l’enteroscopia, la videocapsula, la tomografi a assiale computerizzata ad alta risoluzione.

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

LE COMPLICANZE

Si tratta di rare situazioni che occorrono in circa il 5% dei pazienti e che peggiorano, in misura spesso irreversibile, il decorso clinico della malattia. È opportuno chiarire che, nella quasi totalità dei casi, riguardano la forma dell'adulto, cioè adulti diagnosticati in età adulta e non pazienti in età pediatrica o pazienti adulti diagnosticati in età pediatrica e da allora in dieta aglutinata. A conferma, solo per la forma dell'adulto è stata ripetutamente riportata una mortalità significativamente superiore a quella della popolazione generale. Fattori predisponenti allo sviluppo di complicanze sono rappresentati da una diagnosi tardiva e/o da una insufficiente compliance alla dieta aglutinata. Le complicanze principali sono rappresentate da:

- **Celiachia refrattaria:** è caratterizzata da una mancata risposta istologica, e quindi clinica, dopo 12 mesi di esclusione del glutine dalla dieta. La persistenza o la ricomparsa, dopo dieta, dei soli sintomi non è indicativa di celiachia refrattaria. La presenza di diarrea, ad esempio, può dipendere dalla frequente associazione alla malattia di altre condizioni, quali deficit di lattasi, colite microscopica, insufficienza pancreatica, diabete, che, poiché non glutine-sensibili, non rispondono alla dieta aglutinata. Il marker della forma refrattaria è, invece, costituito dalle lesioni intestinali, ma anche in loro presenza la refrattarietà può essere solo apparente e simulata da (i) una scadente aderenza (consapevole o inconsapevole) alla dieta aglutinata, da (ii) un miglioramento tardivo e pertanto non evidente dopo un anno di dieta, da (iii) un errore nell'interpretazione della prima biopsia legato ad artefatti tecnici o all'aver scambiato la malattia celiaca con altre condizioni non glutine- sensibili, ma anch'esse caratterizzate da atrofia dei villi, quali l'enteropatia autoimmune, l'enteropatia da Olmesartan, l'immunodeficit comune variabile o, meno frequentemente, la giardiasi o l'enteropatia da HIV. In queste condizioni la negatività degli anticorpi propri della malattia celiaca, la positività di esami particolari, quali gli anticorpi antienterocita nel caso dell'enteropatia autoimmune, e la raccolta di un'attenta storia clinica consentono la loro differenziazione dalla MC refrattaria. Ad oggi è possibile distinguere due forme di malattia celiaca refrattaria (Tabella2).

- **Digiunoileite ulcerativa:** è una grave ma rara complicanza della malattia celiaca. È caratterizzata da ulcere trasversali dell'intestino tenue a cui consegue una retrazione cicatriziale frequentemente causa di stenosi del tratto colpito. Istologicamente le lesioni presentano un infiltrato infiammatorio aspecifico ed un'atrofia dei villi di grado variabile. La mortalità supera il 70% ed è dovuta ad occlusioni intestinali, perforazioni ed emorragie.
- **Linfoma intestinale:** è la complicanza più rilevante per frequenza e gravità. Si tratta di un linfoma a cellule T associato ad enteropatia, ad alto grado, che insorge spesso tra la quinta e la settima decade di vita. Il quadro clinico, nella maggior parte dei casi, è caratterizzato da dolore addominale, calo ponderale, febbre e diarrea; in altri casi l'esordio è acuto con occlusione o perforazione intestinale.
- Altre complicanze neoplastiche: il **carcinoma a cellule squamose del faringe e dell'esofago** e **l'adenocarcinoma del tenue**.
- **Iposplenismo:** potenzialmente responsabile di infezioni a decorso fatale, non complica la malattia celiaca dell'infanzia, e nell'adulto la sua incidenza è direttamente correlata con l'età alla diagnosi, cioè con la durata della pre-esposizione al glutine. In pazienti celiaci adulti sono stati riscontrati un rischio di sepsi pneumococcica e una mortalità per cause infettive significativamente aumentati. Ciò porta a concludere che nei celiaci adulti l'iposplenismo dovrebbe essere sempre ricercato e che pazienti iposplenici vengano sottoposti a vaccinazione antipneumococcica.
- **Sprue collagenosica:** è caratterizzata dalla ricomparsa dei sintomi gastrointestinali, poiché la deposizione di spesse bande di collagene sottoepiteliale ostacola ulteriormente l'assorbimento dei nutrienti. La diagnosi è istologica, la prognosi severa e non esiste al momento un trattamento definitivo.

Tabella 2 Classificazione della malattia celiaca refrattaria

	<i>Tipo I</i>	<i>Tipo II</i>
Atrofia dei villi non responsiva alla dieta	Sì	Sì
Malattie autoimmuni associate	Sì	No
Fenotipo aberrante dei linfociti T intraepiteliali (CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺)	≤ 10%	> 50%
Riarrangiamento monoclonale del TCR-γ	+	++
Anomalie cromosomiche	No	Sì
Omozigosi dell'HLA-DQ2	Non comune	Comune
Digiunoileite ulcerativa associata	Rara	Comune
Risposta agli immunosoppressori (steroidi, budesonide, azatioprina, infliximab)	Sì	No
Rischio di sviluppare un linfoma T	Basso	37-60% entro 5 anni
Tasso di mortalità	Leggermente aumentato	Sopravvivenza a 5 anni <50%

COSA NON È CELIACHIA?

Allergia al glutine

L'allergia al glutine ha le caratteristiche di tutte le altre allergie ad alimenti e si presenta con reazioni acute di tipo anafilattico (orticaria, angioedema, asma, dolore addominale con o senza vomito e diarrea esplosiva, shock) in stretta correlazione temporale (minuti) con l'ingestione di glutine. Queste reazioni sono mediate da anticorpi anti-glutine di classe IgE, anticorpi che sono facilmente dimostrabili con i test cutanei (prick test) o sierologici (RAST). Si tratta di una allergia non particolarmente frequente e che a volte può manifestarsi solo nel caso l'assunzione del glutine venga seguita a breve distanza da uno sforzo fisico (Food dependent exercise induced anaphylaxis). I soggetti con allergia al glutine non sono esposti ad un aumentato rischio di celiachia.

FPIES (Food Protein Intolerance Enterocolitis Syndrome) glutine dipendente

Si tratta di una forma di allergia alle proteine alimentari che può presentarsi nel bambino fino ai due-tre anni di vita. La sintomatologia è classicamente caratterizzata dal vomito incoercibile, con o senza diarrea, che segue l'assunzione dell'alimento di una-due ore, si accompagna ad intensa leucocitosi neutrofila e può portare il paziente in un marcato quadro di prostrazione tanto da essere non di rado scambiata per uno stato settico o per una emergenza di tipo chirurgico. Pur se acute, le manifestazioni cliniche non sono mediate da anticorpi di tipo IgE (la reazione allergica è attribuita alla liberazione massiva di TNF alfa da parte dei linfociti sensibilizzati) e la diagnosi viene posta solo su base clinica. Il glutine (il frumento) è tra i cinque alimenti più frequentemente in causa. Anche in questi casi non vi è un rischio aumentato di malattia celiaca rispetto alla popolazione generale.

La sensibilità al glutine (Gluten sensitivity)

Con il termine NCGS (Sensibilità al Glutine Diversa dalla Celiachia) si definisce una sindrome caratterizzata dalla presenza, in rapporto all'ingestione di alimenti contenenti glutine, di sintomi intestinali ed extra intestinali in pazienti in cui malattia celiaca ed allergia alle proteine del frumento siano già state escluse. Pazienti con tali caratteristiche sono noti da anni ma è bene premettere che, nonostante un numero crescente di essi riferisca quadri di questo tipo, l'esistenza stessa della sindrome è ancora messa in dubbio da numerosi esperti. Più in particolare, il fatto che i disturbi (quasi tutti soggettivi!) migliorino all'esclusione del glutine e peggiorino alla sua reintroduzione viene considerato come legato al ben noto effetto placebo e nocebo delle diete da eliminazione e provocazione. D'altra parte studi "in cieco" sono resi difficili e scarsamente affidabili dalla riconoscibilità (mai adeguatamente testata "a priori") del glutine quando aggiunto o mescolato ad altri alimenti.

Tutti, pertanto, concordano sul fatto che i risultati finora ottenuti si riferiscono a pazienti presunti, ma non sicuramente portatori di tale sindrome, e sulla necessità di studi ulteriori e più approfonditi. Sul piano clinico è fondamentale combattere l'autodiagnosi ed evitare che, il paziente abbia già escluso il glutine prima ancora di un consulto medico. Tale comportamento impedisce l'accertamento di una celiachia vera, con tutte le conseguenze del caso, e rende assolutamente necessaria la riesposizione al glutine. In accordo con la definizione di NCGS, la prima cosa da fare è escludere un'allergia alle proteine del frumento attraverso la ricerca delle IgE specifiche mediante metodica di "ImmunoCAP" e, soprattutto, la malattia celiaca attraverso la ricerca degli anticorpi. Come si è già accennato, non esistono algoritmi minimamente standardizzati e validati per la diagnosi positiva di NCGS.

CONCLUSIONI

Nonostante i notevoli progressi registrati in questi ultimi anni, molti aspetti rimangono ancora da chiarire, per cui la ricerca in tema di celiachia è particolarmente attiva. Questa condizione rappresenta, tra l'altro, l'unico esempio di malattia autoimmune di cui sia noto il fattore ambientale scatenante (il glutine). Sebbene la dieta priva di glutine sia da considerare il solo trattamento effettivo al momento disponibile per i pazienti celiaci, è oramai accettato che la sua implementazione è spesso difficoltosa e non ottimale. Una comprensione migliore della complessità delle interazioni geni/ambiente responsabile per lo sviluppo della celiachia apre la strada a strategie terapeutiche alternative alla dieta. Dal punto di vista delle terapie alternative, sarà fondamentale individuare le sequenze tossiche della gliadina, primo passo verso lo sviluppo di una prevenzione primaria della celiachia attraverso una modulazione della risposta immune (cosiddetto "vaccino") o la selezione, tramite ingegneria genetica, di varietà di grano contenenti glutine detossificato. Un futuro che sta diventando già realtà è l'uso di alcuni enzimi che possano completamente digerire frammenti di gliadina normalmente resistenti alla digestione e di inibitori della zonulina che sono al momento il rimedio terapeutico alternativo alla dieta priva di glutine più avanzato dal punto di ricerca clinica, poiché sono già al vaglio di trial clinici umani.

BIBLIOGRAFIA

1. Ubaldi E. *L'iceberg sta emergendo*, in Umberto Volta, Enzo Ubaldi (a cura di) *La celiachia in medicina generale*, Ospedaletto (Pisa), Pacini Editore, 2009.
2. Auricchio R., Troncone R., *Quando sospettare la celiachia. Presentazione clinica in età pediatrica*, in Umberto Volta, Enzo Ubaldi (a cura di) *La celiachia in medicina generale*, Ospedaletto (Pisa), Pacini Editore, 2009.
3. Bardella M. *Quando sospettare la celiachia. Presentazione clinica nell'adulto*, in Umberto Volta, Enzo Ubaldi (a cura di) *La celiachia in medicina generale*, Ospedaletto (Pisa), Pacini Editore, 2009.

4. Malamisura B., Guariso G. *La dieta aglutinata come impostarla e seguirla correttamente*, in Umberto Volta, Enzo Ubaldi (a cura di) *La celiachia in medicina generale*, Ospedaletto (Pisa), Pacini Editore, 2009.
5. Ministero della Salute. Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e della nutrizione. *Documento di supporto scientifico al protocollo per la diagnosi e il follow-up della celiachia 2015*.
6. National HInstitute for Health and Care Excellance. *Coeliac disease: recognition, assessment and management 2015*.