



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Celiachia
Data 26 febbraio 2006 alle 17:40:00
Autore Cosentino - Giuliano

MALATTIA CELIACA DELL'ADULTO

Rossi:

Da qualche anno a questa parte si parla sempre più spesso della malattia celiaca dell'adulto. Mi ricordo che ai tempi dei miei studi universitari la celiaca era solo una patologia pediatrica. Potreste intanto chiarire di cosa si tratta?

Cosentino-Giuliano:

La malattia celiaca è una intolleranza permanente alle proteine del glutine del grano e alle proteine affini contenute nell'orzo, segale ed avena.

Essa può manifestarsi in soggetti geneticamente predisposti con aplotipo HLA DQ2/DR3 – DQ2/DR7/DR5 (>90 % dei casi) o con aplotipo DQ8/DR4 (5% circa dei casi). L'introduzione di tali proteine comporta l'insorgenza di alterazioni strutturali della mucosa intestinale che in condizioni estreme causa l'atrofia dei villi e quindi i sintomi della patologia da malassorbimento.

Rossi:

Potreste dare qualche cenno di fisiopatologia?

Cosentino-Giuliano:

La Gliadina è la frazione tossica del glutine.

Recentemente sono stati sintetizzati tre peptidi dell'alfa-gliadina corrispondenti ai residui 3.21, 31-49, 202.220; solo il secondo sarebbe considerato l'agente lesivo della malattia celiaca in quanto l'unico ad essere riconosciuto da linfociti gliadina-specifici.

In realtà, solo quando il peptide è sottoposto al processo di deamidazione ad opera dell'enzima transglutaminasi tissutale (tTG) si ottiene in vitro un'ottima stimolazione dei linfociti T.

L'ubiquitarietà della transglutaminasi potrebbe giustificare il coinvolgimento di apparati extraintestinali nella malattia celiaca, con la comparsa di sintomi, erroneamente etichettati come atipici, maggiormente frequenti nel bambino più grande e nell'adulto. Rossi:

Se non ho capito male vi è un substrato genetico. Ma tutti i portatori dell'aplotipo incriminato sviluppano la malattia?

Cosentino-Giuliano :

L'aplotipo DQ2 e DQ8 sono considerati una condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo della malattia celiaca: gli aplotipi HLA DQ2 e DQ8, infatti, sono presenti rispettivamente nel 25% e 32 % della popolazione generale senza che ciò si traduca in una forma franca di celiachia.

Rossi:

Devo ammettere che nella mia pratica professionale non ho molte diagnosi di celiachia. Quanto è frequente la malattia?

Cosentino-Giuliano:

Sino a circa 10 anni addietro dati epidemiologici stimavano la prevalenza della malattia celiaca a 1/1000. Recenti studi ne hanno dimostrato un aumento sino a valori di 1/200. Solo una minoranza dei soggetti presenta segni clinici patognomici di malattia e questo potrebbe spiegare la bassa prevalenza riportata in passato.

La maggior parte dei soggetti presenta la malattia sotto forma "latente" o "silente", oggi più facilmente svelata grazie all'incrementato utilizzo in diagnostica di test anticorpali specifici dotati di elevata sensibilità.

La malattia celiaca è più frequente nel sesso femminile con un rapporto F/M di 3/1; l'esordio può avvenire a qualsiasi età, ma generalmente i sintomi si presentano tra il 6° ed il 15° mese di vita. Esiste un rapporto di familiarità con una prevalenza della malattia del 10% tra i familiari di 1°; del 30% tra fratelli e sorelle HLA identici e del 70% circa tra gemelli monozigoti. Rossi:

Facendo dei calcoli grossolani possiamo dire che un medico di famiglia con 1500 assistiti dovrebbe avere circa 7-8 celiaci. Non è moltissimo ma neppure poco. Sarà bene che riveda i miei schemi diagnostici perché al momento ho solo due pazienti con una diagnosi confermata. Ma quali sono i sintomi che ci possono far sospettare la celiachia?

Cosentino-Giuliano:

La forma tipica è caratterizzata dalla comparsa di diarrea acuta o cronica. A tale sintomo spesso si associa il calo ponderale o l'arresto staturo-ponderale, anoressia, dolori addominali, vomito, alterazioni dell'umore e del carattere con manifestazioni di apatia che possono simulare quadri di tipo autistico.

La forma atipica è caratterizzata prevalentemente da sintomi extraintestinali quali l'anemia sideropenica, l'aftosi recidivante del cavo orale, l'ipertransaminasemia idiomatica, l'osteoporosi precoce, gli aborti ripetuti.

La forma silente non presenta sintomi specifici ed è associata a patologie o gruppi a rischio quali: parenti di 1°; diabete mellito insulino dipendente; tireopatie autoimmuni. Tali pazienti presentano all'esame istologico lesioni della mucosa intestinale tipiche di malattia celiaca.

La forma latente caratterizzata da assenza di sintomi, mucosa intestinale normale, positività ai marcatori anticorpali. Tali pazienti a distanza di tempo presenteranno se non diagnosticati e trattati per tempo un'atrofia della mucosa intestinale.



La metà circa dei pazienti adulti affetti non ha alcun sintomo specificatamente correlabile all'intestino. In uno studio condotto su 252 pazienti celiaci adulti la forma atipica/silente era presente in 108 pari al 43% dei casi. In particolare la forma atipica era presente in 88 casi (81%) e rappresentata prevalentemente da: anemia sideropenica (27.27%); alopecia (11.36%); dermatite erpetiforme* (11.36%); osteoporosi (6.81%); stomatite aftosa (5.68%); epilessia/calcolazioni cerebrali (3.40%); ipertransaminasemia idiopatica (2.27%); malattie infiammatorie croniche dell'intestino(3.40%). Nel gruppo con malattia celiaca in forma silente il 30% era rappresentato da parenti di 1° grado, il 25% aveva il morbo di Basedow ed il 20% il diabete mellito insulino-dipendente. Rossi: Mi conviene allora prendere nota e cominciare a pensare alla celiachia in presenza di quadri clinici che vediamo con una certa frequenza come anemia sideropenica, ipertransaminasemia apparentemente sine causa, alopecia, osteoporosi, stomatiti ricorrenti. Ma possiamo ad esaminare altri aspetti di questa patologia misconosciuta. Vi sono malattie associate alla celiachia?

Cosentino-Giuliano:

La malattia celiaca è presente in percentuali differenti nell'ambito delle seguenti malattie dell'adulto: diabete mellito di tipo 1 (2-7.8%); tireotossicosi (5-8%); deficit selettivo IgA (2-2.6%); sindrome di Sjogren (3.3%); cirrosi biliare primitiva (3%); osteoporosi (3.3%); epilessia (2.3%); disordini neurologici non definiti (17%). Non si conosce l'esatta prevalenza delle neoplasie poiché non tutti i pazienti diagnosticati per tale patologia sono sottoposti ad indagine di screening specifica. Le neoplasie più frequentemente riportate sono il linfoma a cellule T, l'adenocarcinoma del tenue, il cancro faringeo ed esofageo. La correlazione tra glutine e neoplasie è stata dimostrata in uno studio di coorte ove nei pazienti a dieta priva fu osservata una riduzione statisticamente significativa, rispetto a chi non la seguiva in maniera rigorosa. Dai dati presenti in letteratura la prevalenza delle neoplasie nei celiaci è compresa tra il 3% ed il 21 %, mentre quella del linfoma tra lo zero e il 9%.

Rossi:

Una volta sospettata la celiachia come deve comportarsi il clinico pratico? Qual è il corretto iter diagnostico?Cosentino-Giuliano:

Il corretto iter diagnostico parte dallo screening anticorpale con il dosaggio plasmatico degli anticorpi IgA IgG per glutine (AGA), endomisio (EMA) e trans-glutaminasi tissutale (tTG) tenendo presente che un celiaco su cinquanta presenta un deficit selettivo di IgA.

Gli AGA hanno una specificità del 80-100% ed una sensibilità oscillante tra il 66 ed il 90%; gli AGA IgA sono utili nella diagnosi di malattia in fase attiva e nel monitoraggio dopo dieta priva di glutine (DFG); gli AGA IgG sono un marker più sensibile ma meno specifico.

Gli EMA presentano una specificità e sensibilità rispettivamente del 100% e 99%.La sensibilità non arriva al 100% in relazione alla possibile presenza di carenza congenita di IgA o al basso titolo.Sono ricercati generalmente gli anticorpi di classe IgA, più sensibili rispetto a quelli di classe IgG. Gli svantaggi di questo test sono in relazione alla scarsa disponibilità del substrato antigenico, da cui dipende l'elevato costo, ed alla difficoltà di standardizzazione, poiché l'interpretazione del risultato dipende dall'esperienza dell'operatore. Infatti, uno degli errori più comuni è quello di confondere la positività degli EMA con quella dell'anticorpo muscolo liscio (ASMA)

La tTG è l'autoantigene maggiore verso cui sono rivolti gli EMA. Il rilievo degli anticorpi tTG (A-tTG) tramite test di seconda generazione (tTG umana ricombinante) presenta una specificità e sensibilità sovrapponibili agli EMA. A differenza degli EMA, questi anticorpi sono specifici per l'antigene transglutaminasi, ma come gli EMA sono falsamente negativi nella carenza di IgA. Nei casi positivi o borderline vanno sempre eseguiti gli EMA. La metodica è di facile standardizzazione in quanto procedura ELISA automatizzata non operatore-dipendente. Di recente è stato commercializzato un test "rapido" su goccia di sangue che consente di eseguire il test in ambulatorio.Rossi: Se ho ben capito il test di screening dovrebbe essere il dosaggio degli anticorpi anti tTG IgA associato al dosaggio delle immunoglobuline per evidenziare un eventuale deficit di IgA che potrebbe darmi un falso negativo. Il dosaggio degli EMA IgA dovrebbe essere riservato per confermare gli anti tTG positivi o borderline. Per la diagnosi è sufficiente il laboratorio?

Cosentino-Giuliano:

Alla presenza di una negatività sierologica (AGA, EMA ed A-tTG) in contrasto con il dato clinico oppure per avere la certezza diagnostica in caso di test positivi si ricorre alla coltura di tessuto intestinale dopo biopsia. La presenza degli EMA nel terreno di coltura della biopsia intestinale può confermare il sospetto di M. celiaca, anche quando la biopsia intestinale non mostra alterazioni conclamate a carico dei villi intestinali.

Rossi:

Vi sono altri esami che ritenete utile citare?

Cosentino-Giuliano:

Sì, ci sono altri esami che possono risultare utili, come il Breath test, il test di permeabilità intestinale, il clisma del tenue. La determinazione HLA ed il rilievo di positività per DQ2 o DQ8 accerta la predisposizione per la malattia e risulta di notevole importanza nei casi dubbi in cui bisogna escludere definitivamente la malattia celiaca. Risulta di elevato costo e pertanto non può essere indicato come test di screening o di conferma.Rossi: Qual è l'importanza della biopsia duodenale?

Cosentino-Giuliano:



L'endoscopia con biopsia duodenale rappresenta il gold standard diagnostico in quanto svela e/o conferma la malattia quando è sub-clinica e stabilisce il livello istologico di compromissione mucosa. In corso di malattia celiaca sono riscontrabili alcuni Markers endoscopici tipici: perdita del normale disegno plicale, aspetto a mosaico del rivestimento mucoso, pliche duodenali festonate.

Tali markers presentano una specificità di circa il 100% ed una sensibilità oscillante dal 50 al 100%. Essi sono, infatti, presenti anche nella gastroenterite eosinofila, nell'Enteropatia Autoimmune, nel linfoma intestinale, in alcuni casi di Allergia alle proteine del latte, in corso di infestazione da Giardia Lamblia.

Rossi:

Credo che dopo una così brillante ed approfondita esposizione non si possa far altro che ringraziarvi. Sicuramente chi la leggerà troverà molte cose che non sapeva e introdurrà anche la celiachia nei suoi schemi diagnostici mentali. Bibliografia

1. Auricchio S., Troncone R., Maurano F.: Ital J Gastroenterol Hepatol..1999 ; 31: 773-80
2. Bottaro G., Castaldo F., Rotolo N., Spina M., Corazza GR. :Am.J.Gastroenterol 1999; 94:691-96
3. Vajro P., Fontanella A., Mayer M.: J.Pediatr. 1993;122: 416-19
4. Ventura A., Magazzù G., Greco.:Gastroenterology 1999;117(2):297-03
5. Cook HW. Et al. Gastroenterology and Hepatology 2000; 15:1032-36
6. Fabiani E., Catassi C.: Europ.J.Gastroenterology and Hepatology. 2001;13:659-65
7. Hill PG., Lloyd CA., West J., Holmes GK.: 2001 Proceedings ACB National Meeting
8. Feighery : Eur.J.Gastroenterol Hepatol 1991;3:119-24
9. Corazza Gr., Andreani ML., Venturo N.: Gastroenterology 1995;109:333-37
10. Holmes GKT.: Diabetic Medicine 2001; 18: 169-77
11. Fasano A.: Acta Paediatric Suppl.1996 ;412:20-24
12. Bardella MT. Et al. Am.J.Gastroenterol 1997 ;92(9):1524-26
12. Freeman HJ., Can.J.Gastroenterol. 1997;11(1):77-81
13. Volta U. et al. Dig.Dis.Sci. 1998 - 43(10):2190-95