

La celiachia : epidemiologia, clinica, problemi analitici

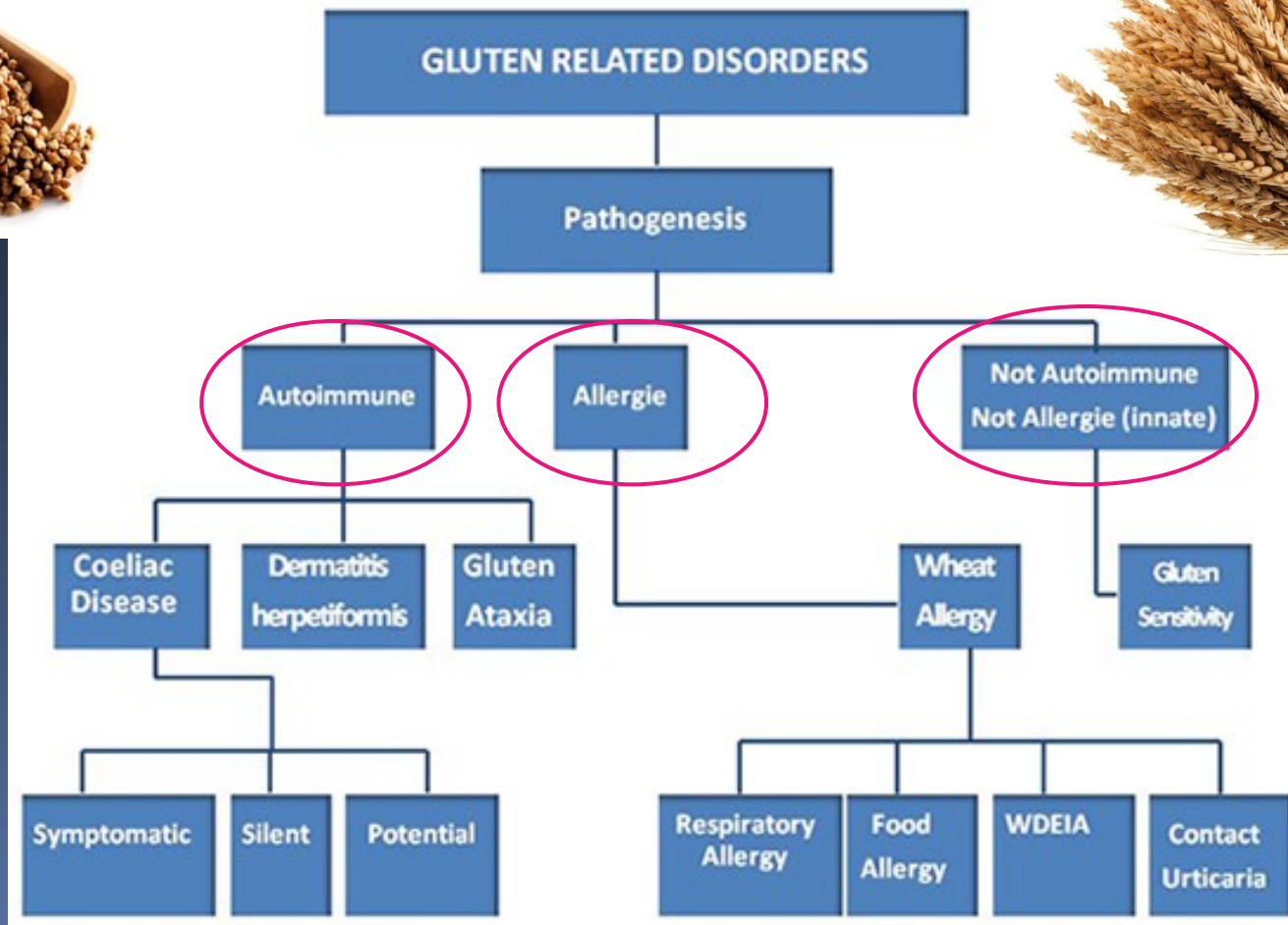


Dott.ssa Maria Grazia Alessio
Laboratorio Analisi Chimico Cliniche
AO Papa Giovanni XXIII-Bergamo

Consensus Conference Londra 2012

Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification.

Sapone et al, BMC Med 2012



Allergia al glutine

Presenza di IgE specifiche verso
grano/glutine

Prick test positivo per grano/glutine



❖ Asma del fornaio : allergia respiratoria da contatto per inalazione della farina; malattia professionale

❖ Forma gastrointestinale: da ingestione di alimenti : rara nell'adulto, nel bambino spesso associata ad altre allergie

❖ Shock anafilattico da sforzo : compare dopo un intenso sforzo fisico, entro 5 ore dall'ingestione di glutine ; spesso difficile la correlazione con alimenti

Celiachia

*intolleranza permanente al glutine
geneticamente determinata*

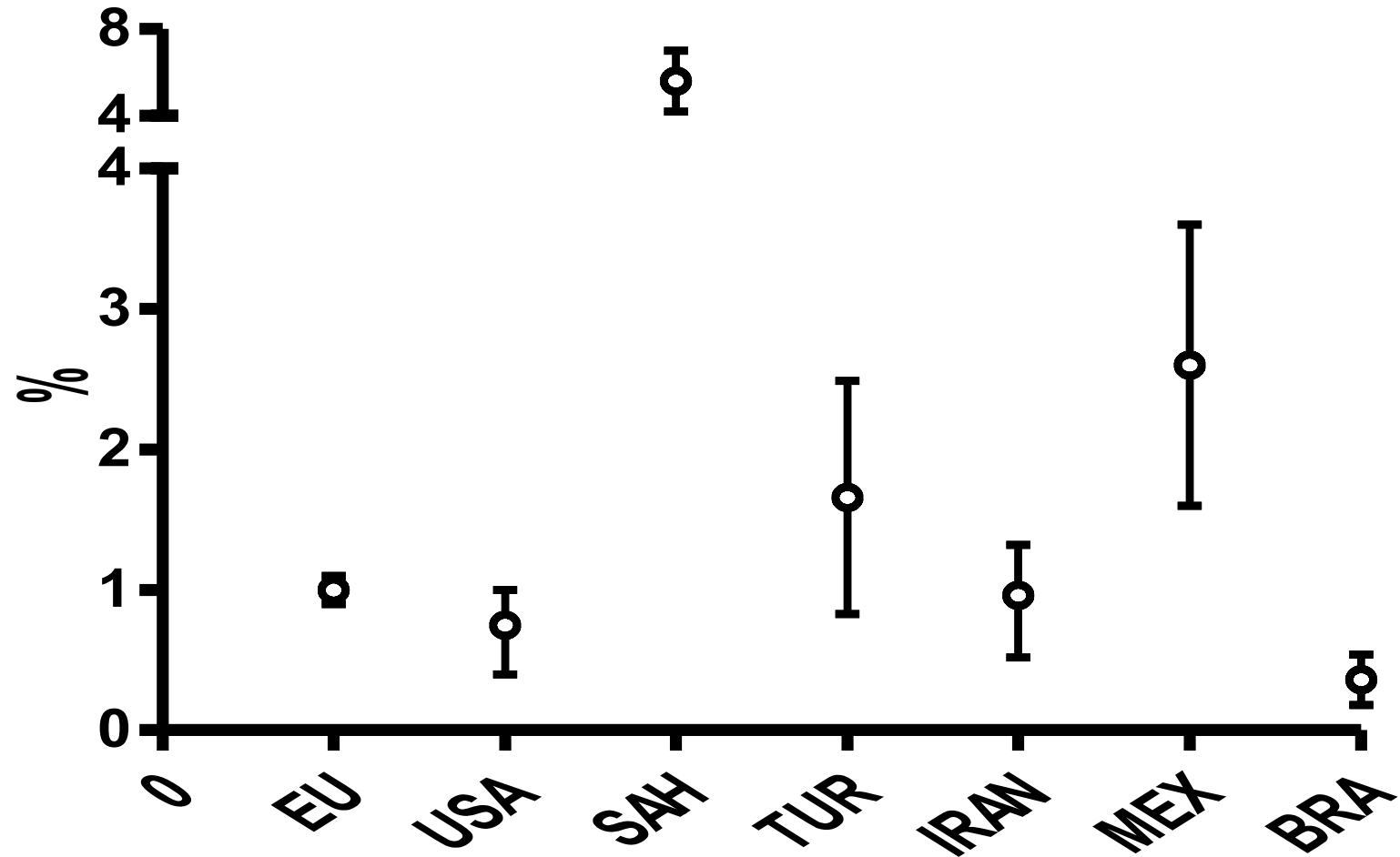
- non è un'allergia
- non è una semplice intolleranza



E' una malattia sistemica, complessa, che puo' interessare molti organi e apparati diversi, con segni e sintomi che possono:

- essere del tutto assenti (**forma asintomatica**)
- interessare prevalentemente l'intestino (**forma classica o intestinale**)
 - colpire in modo anche importante altri distretti corporei (**forma atipica o extra intestinale**)

Prevalenza della MC

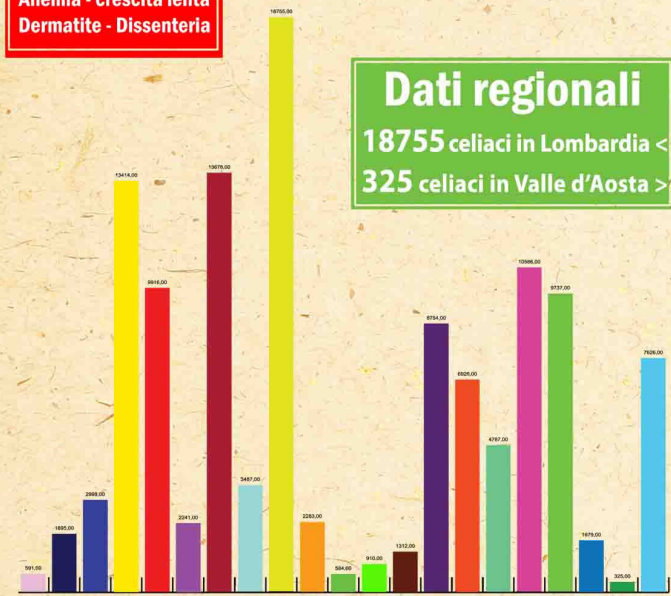


la CELIACHIA in ITALIA



SINTOMI
Anemia - crescita lenta
Dermatite - Dissenteria

Dati regionali
18755 celiaci in Lombardia <
325 celiaci in Valle d'Aosta >



Ministero della Salute
Osservatorio per le Malattie Rare
Relazione annuale al Parlamento 2014



165.000 diagnosticati

Circa 435.000 ancora da diagnosticare

Incremento annuale delle diagnosi 19%

Tempo medio per la diagnosi : 6 anni

La metamorfosi clinica della malattia celiaca



Fig. 2.—Photograph of five cases of coeliac disease showing the general cli

Londra, fine 1800:

Rara malattia pediatrica con severo malassorbimento e malnutrizione; exitus in molti casi.

Solo diagnosi clinica

The Lumleian Lectures ON COELIAC DISEASE.

BY G. F. STILL, M.A., M.D. CANTAB., F.R.C.P. LOND.,
PROFESSOR OF DISEASES OF CHILDREN, KING'S COLLEGE, LONDON;
PHYSICIAN FOR DISEASES OF CHILDREN, KING'S COLLEGE
HOSPITAL; PHYSICIAN TO THE HOSPITAL FOR SICK
CHILDREN, GREAT ORMOND-STREET.



1970-1990 : rara malattia pediatrica, più frequente in Europa e nei paesi industrializzati; se la diagnosi è precoce, riduzione di morbilità e mortalità, **i test di laboratorio sono sempre più di aiuto nella fase diagnostica (AGA)**
Diagnosi clinica + istologica

La terza età della celiachia

Malattia cronica e frequente

Diffusa in tutto il mondo,
elevata prevalenza nei paesi in via di sviluppo

Ogni età, dal neonato all'anziano
Più adulti che bambini

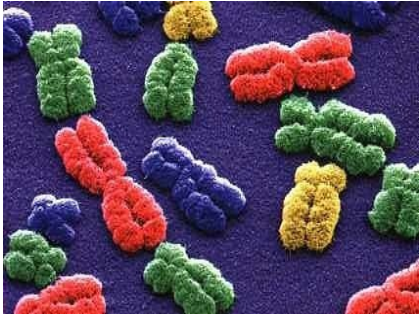
Estremo polimorfismo clinico,
Prevalenza (70%) di forme paucisintomatiche e/o extraintestinali



Ruolo primario del laboratorio nella diagnosi



Le cause della malattia celiaca

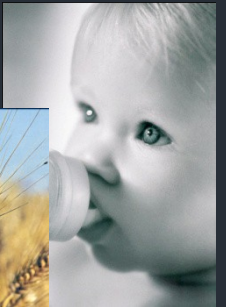
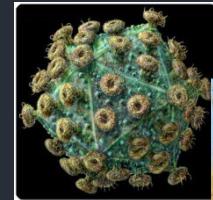


Geni (HLA DQ2-DQ8)



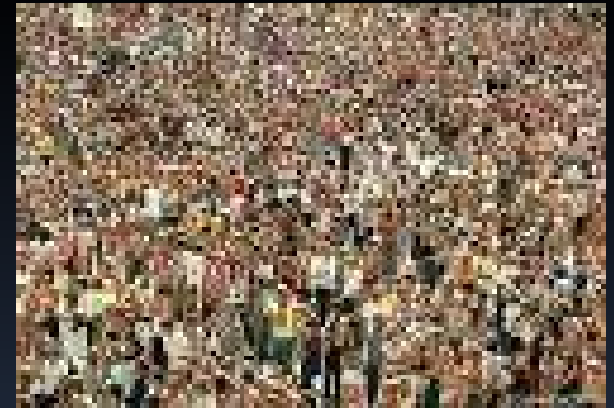
Permeabilità
intestinale

**Malattia
celiaca**



Fattori scatenanti

Celiachia e geni : che affollamento !!!

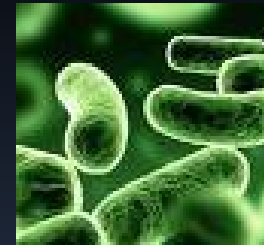


La genetica della malattia celiaca è molto complessa.

Non c'è un gene mancante, non c'è un gene maggiore, ma interazione tra decine di geni comuni (almeno 39) localizzati prevalentemente sui cromosomi 5 e 6.

Polimorfismo genetico = **polimorfismo clinico**

Due genomi paralleli



Genoma Umano
ca 30.000 geni

- Conferisce la predisposizione alla malattia
- Stabile



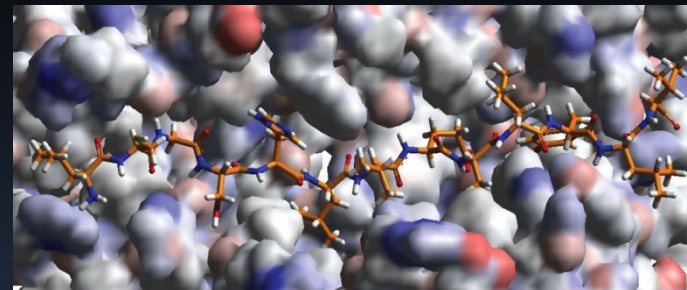
Microbioma

>30.000.000 geni

- Ereditato dalla mamma (se parto naturale) o acquisito dall'ambiente (se parto cesareo)
- Cambia da individuo a individuo e nel tempo

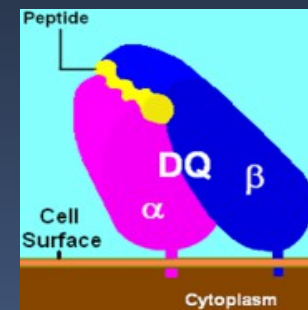
L'interazione tra questi due sistemi potrebbe spiegare da sola la complessità dell'espressione clinica nell'uomo, in quanto l'interazione con il microbioma (o i suoi cambiamenti) potrebbe determinare l'attivazione di alcuni geni umani rispetto ad altri

HLA DQ2-DQ8: un ruolo da protagonista



I geni del sistema HLA coprono solo il 40% dei geni implicati nella celiachia, ma con un ruolo fondamentale in quanto sono **INDISPENSABILI** per lo sviluppo della malattia

Ruolo chiave nell'innescare la reazione immune:
riconoscimento delle molecole di gliadina
deamidate dall'azione della transglutaminasi tissutale

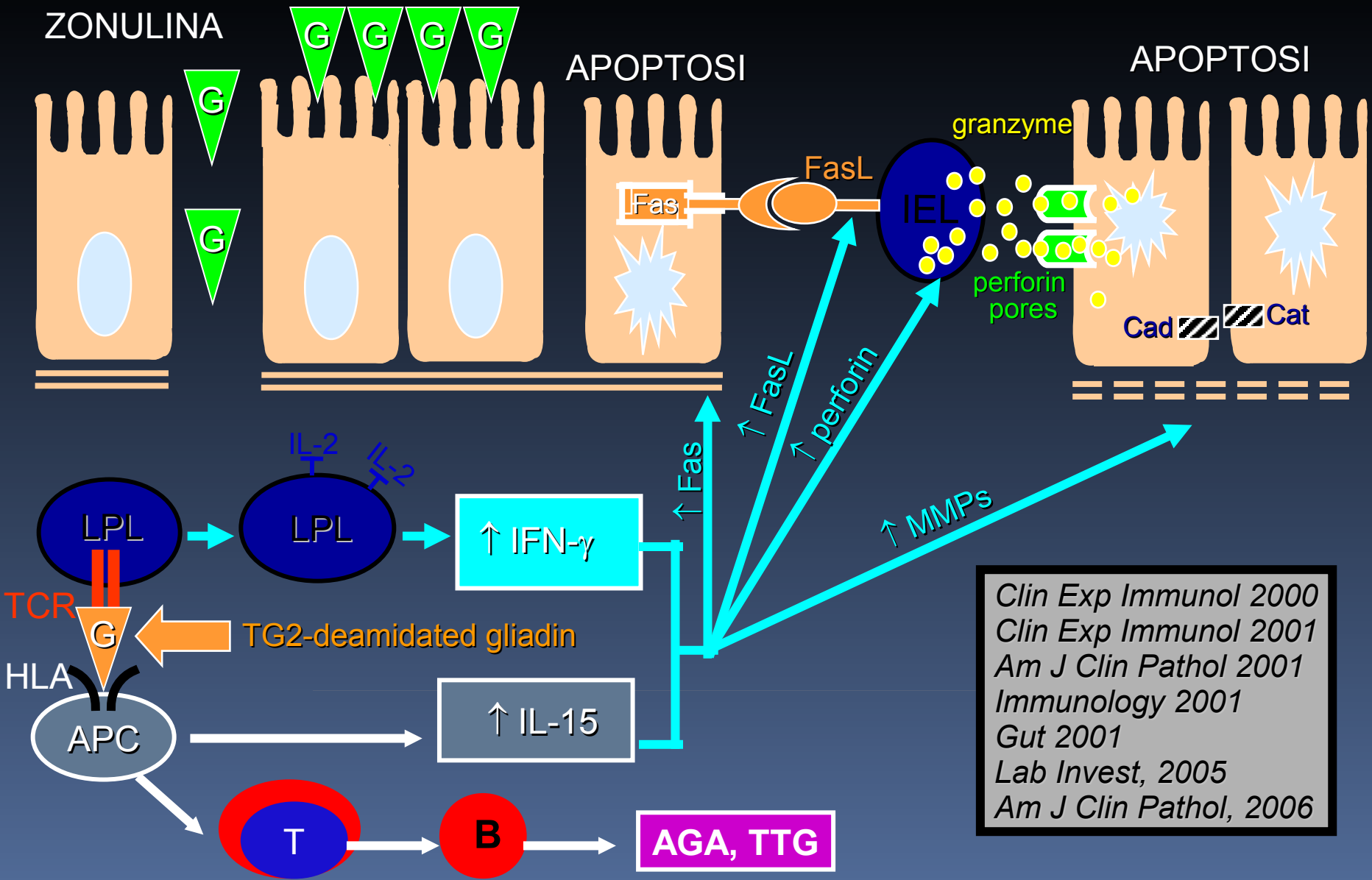


L'assenza di HLA DQ2-DQ8 esclude in modo quasi assoluto la possibilità di celiachia: **alto Valore Predittivo Negativo**

HLA : quando? a chi ?

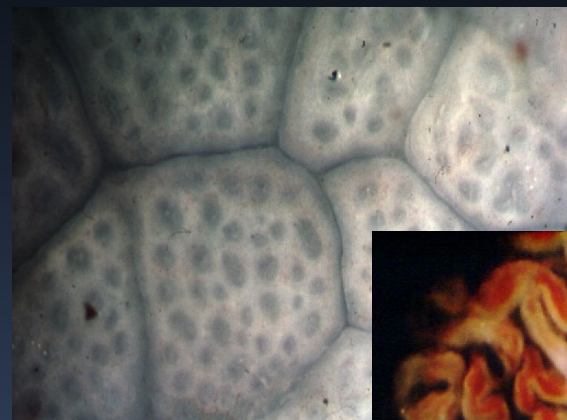
ogni qualvolta possa essere utile escludere la celiachia come possibile causa di un quadro clinico.

in soggetti appartenenti a categorie a rischio, tra cui **i familiari di primo grado** degli affetti, per decidere se continuare il follow-up



Clin Exp Immunol 2000
Clin Exp Immunol 2001
Am J Clin Pathol 2001
Immunology 2001
Gut 2001
Lab Invest, 2005
Am J Clin Pathol, 2006

Evoluzione del pattern mucosale nella malattia celiaca



Gluten free diet

Gluten

Classificazione istologica di Marsh-Oberhuber

Tipo I Infiltrazione di linfociti Tgd (CD3+ CD4- CD8-) intraepiteliali >40/100

cellule intraepiteliali

Tipo II + iperplasia delle cripte intestinali

Tipo III + atrofia dei villi

a lieve

b moderata

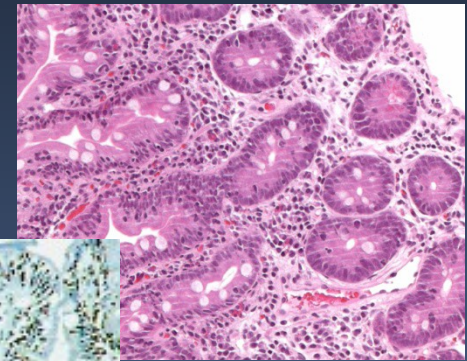
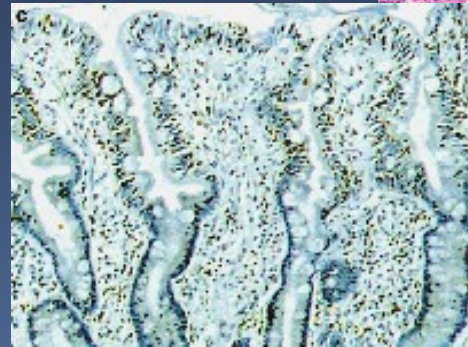
c totale

Classificazione Corazza Villanacci

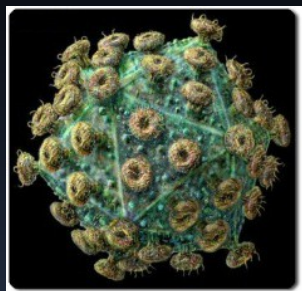
Grado A Tipo I e II

Grado B1 Tipo 3° e 3B

Grado B2 Tipo 3c



Fattori scatenanti



Virus

Stress emotivi



Alimentazione prima infanzia

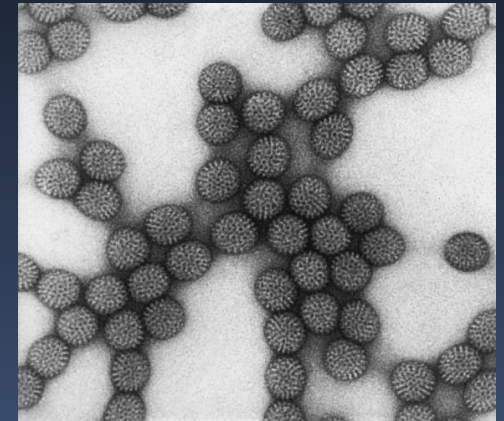
Qualità del grano



A subset of anti-rotavirus antibodies directed against the viral protein VP7 predicts the onset of celiac disease and induces typical features of the disease in the intestinal epithelial cell line T84.

[Dolcino M¹](#), [Zanoni G](#), [Bason C](#), [Tinazzi E](#), [Boccola E](#), [Valletta E](#), [Contreas G](#), [Lunardi C](#), [Puccetti A](#)

- Esistono evidenze circa il possibile ruolo di Rotavirus come trigger di malattia celiaca in soggetti geneticamente predisposti
- Un subset di anticorpi anti tTG IgA è in grado di riconoscere il peptide VP7 del Rotavirus
- Questi anticorpi erano presenti in 26/32 sieri (81%) di bambini affetti da Diabete Tipo I e malattia celiaca (MC), ed in in 10/37 sieri (27 %) di bambini con diabete di tipo I e senza MC (p= 0.0001)
- In 6/8 bambini con diabete e celiachia, valutati prima e dopo la comparsa della malattia, gli anticorpi anti VP7 erano presenti mesi prima della comparsa di MC e degli anticorpi specifici; negli altri due casi, uno è rimasto negativo ed uno si è positivizzato dopo la comparsa della malattia

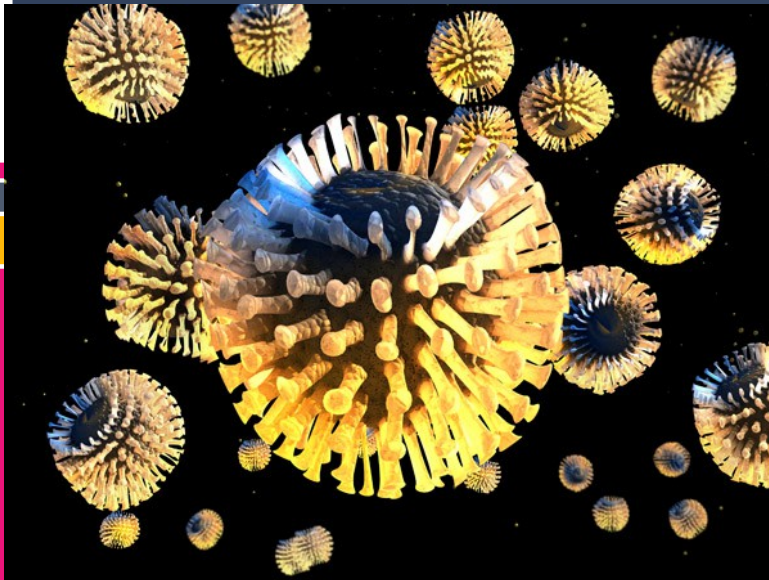


Anti VP7 predittivi di malattia in HLA predisposti??

A subset of anti-rotavirus antibodies directed against the viral protein VP7 predicts the onset of celiac disease and induces typical features of the disease in the intestinal epithelial cell line T84.

[Dolcino M¹](#), [Zanoni G](#), [Bason C](#), [Tinazzi E](#), [Boccola E](#), [Valletta E](#), [Contreas G](#), [Lunardi C](#), [Puccetti A](#)

- Anticorpi anti VP7 sarebbero in grado di **modulare l'espressione di alcuni geni delle cellule intestinali**, coinvolti nei processi di apoptosi, infiammazione ed alterazione dell'integrità della barriera intestinale



Ruolo degli anticorpi
anti VP7
nella patogenesi
della malattia celiaca ??

Segni e Sintomi : la forma classica

- ❑ 30 % delle presentazioni
- ❑ più frequente nel bambino e nell'anziano
- ❑ diagnosi differenziale con :
 - intolleranza al glutine
 - allergia al grano/glutine
 - sindrome del colon irritabile
 - gastrite da *Helicobacter Pilory*



Segni e Sintomi : la forma classica

✓ Disturbi intestinali :

gonfiore addominale e meteorismo
diarrea
stipsi

✓ Disturbi digestivi :

pirosi
digestione lenta
dolore/senso di peso in sede epigastrica
eruttazioni

✓ Anemia da carenza di ferro

✓ Stanchezza cronica

✓ Aumento inspiegato delle transaminasi

✓ Segni di malassorbimento (carenza ferro, Vit D, B12, ac folico)

✓ Calo ponderale

✓ Stomatite aftosa ricorrente

✓ Disturbi dell'umore (ansia, irrequietezza, depressione, agitazione)



Segni e sintomi : la forma extraintestinale

- Obesità
- Epilessia con calcificazioni
- Polineurite
- Atassia cerebellare
- Alterazione dello smalto dentale
- Afte ricorrenti
- Infertilità
- Poliabortività
- Parto prematuro
- Baso peso neonatale
- Osteoporosi e osteopenia
- Artrite
- Psoriasi
- Alopecia
- Ridotta crescita staturale
- Ritardo puberale
- Menarca tardivo
- Proctite
- Ansia
- Depressione
- Difficoltà di concentrazione
- Reflusso gastroesofageo



Dermatite erpetiforme

Negli ultimi anni è stato dimostrato che la **transglutaminasi epidermica (TG3)** rappresenta l'autoantigene verso cui si sviluppa la reazione autoimmune nella dermatite erpetiforme.

La presenza di anticorpi anti-TG3 è stata riscontrata nel siero di questi pazienti con frequenza variabile (dal 50 al 94%)



Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N.

Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* 2002; 195:747-57.

Hull CM, Liddle M, Hansen N et al.

Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Clin Lab Invest* 2008; 159:120-124

Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR et al.

IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. *J Invest Dermatol.* 2009; 129:2728-2730. Epub 2009 Jun 11.

Segni e sintomi : glutine e sistema nervoso

Sintomi :

- Epilessia con calcificazioni
- Atassia cerebellare**
- Polineurite
- Disturbi dell'umore

Ruolo della tTG neuronale (tTG6)

Ma dati interessanti su correlazione con glutine per :

- Schizofrenia
- Autismo
- Sclerosi Multipla



Nuove linee guida internazionali (ESPGHAN 2012 e ACG 2013)

CLINICAL GUIDELINE

JPGN Volume 54, Number 1, January 2012

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Celiac Disease

*S. Husby, †S. Koletzko, ‡I.R. Korponay-Szabó, §M.L. Mearin, ||A. Phillips, ¶R. Shamir,
#R. Troncone, **K. Giersiepen, ††D. Branski, ‡‡C. Catassi, §§M. Lelgeman, ||||M. Mäki,
¶¶C. Ribes-Koninckx, ###A. Ventura, and ****K.P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on
Celiac Disease Diagnosis, on behalf of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2013 May ; 108(5): 656–677. doi:10.1038/ajg.2013.79.

AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY CLINICAL GUIDELINE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CELIAC DISEASE

Alberto Rubio-Tapia, MD¹, Ivor D Hill, MD², Ciarán P Kelly, MD³, Audrey H Calderwood,
MD⁴, and Joseph A Murray, MD¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

²Department of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina

³Celiac Center, Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center & Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

⁴Gastroenterology, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Linee Guida Gruppo di Studio Autoimmunologia

Riv Ital Med Lab (2015) 11:76–95
DOI 10.1007/s13631-015-0086-2



RASSEGNA

Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca. Revisione 2015

Guidelines for laboratory and histological diagnosis of celiac disease. Revision 2015

Brunetta Porcelli¹ · Maria Grazia Alessio² · Danilo Villalta³ · Nicola Bizzaro⁴ ·
Marcello Bagnasco⁵ · Giampaola Pesce⁵ · Renato Tozzoli⁶ · Marilina Tampoia⁷ ·
Danila Bassetti⁸ · Antonio Antico⁹ · Stefan Platzgummer¹⁰ · Martina Fabris¹¹ ·
Daniela Visentini¹² · Ignazio Brusca¹³ · Vincenzo Villanacci¹⁴ · Marianna Salemmè¹⁴ ·
Elio Tonutti¹² .

Gruppo di Studio in Autoimmunologia della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio

IgA Totali

Test di prima scelta - da richiedere in abbinamento con tTG –
per individuare i soggetti con deficit assoluto di IgA (**IgA totali < 10 mg/dl**)

Le linee guida più recenti ammettono l'utilizzo di AGA DGP IgG
in abbinamento con tTG IgA, ma la sua sensibilità nei deficit non è assoluta

Anticorpi Anti Transglutaminasi IgA

Test automatizzato e standardizzato
Test con la massima sensibilità.
Ridotte performance nella prima infanzia.

**Test di prima scelta
per lo screening**



**Esami cardine degli
attuali algoritmi**

Tutti gli accertamenti a dieta libera!!

Anti Transglutaminasi Reflex (TTG reflex)

tTG IgA + IgA totali

(DRG 2313 del 01/08/2014)

Incompatibile e con esenzioni

**Anti Transglutaminasi IgA negativa
No deficit di IgA totali**

Deficit di IgA totali

**Transglutaminasi IgA positiva o dubbia
No deficit di IgA totali**

ADULTO

ETA' < 2 ANNI

**Anti
Endomisio**

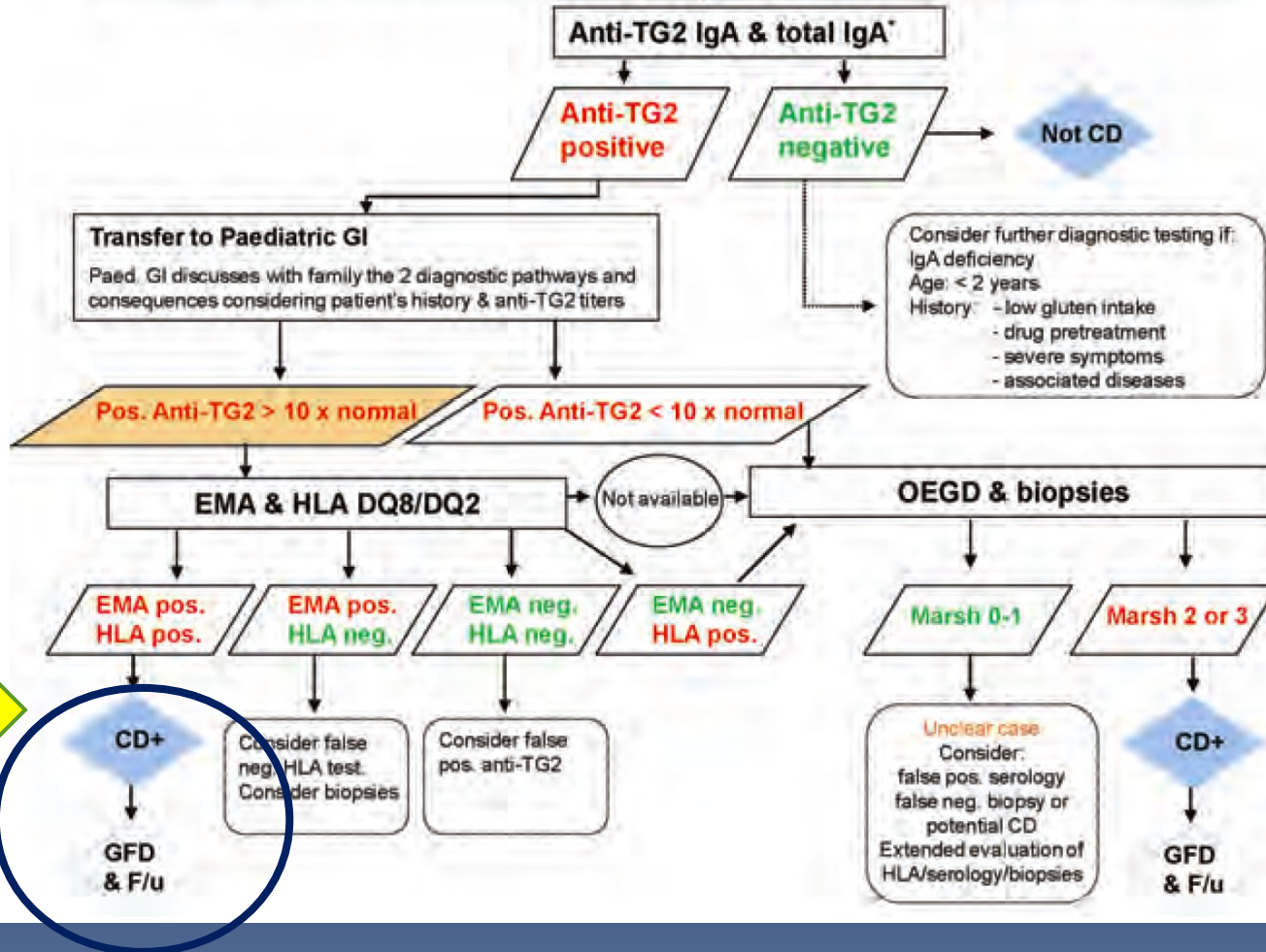
**Anti Transglutaminasi
IgG +
Anti Gliadina DGP IgG**

STOP

**Anti Gliadina
Deamidata
IgA + IgG**

**Algoritmo di laboratorio
Protocollo Regione Lombardia**

Child / Adolescent with Symptoms suggestive of CD



Ruolo preponderante del laboratorio

Scoring system per la diagnosi di MC

Sintomi

- sindrome da malassorbimento 2
- altri sintomi rilevanti presenza di diabete di tipo I familiare di I° grado
- assenza di sintomi 0

Sierologia*

- EMA positivo anti tTG > 10 volte il cut off 2
- positività tTG a basso titolo positività isolata di AGA DGP 1
- Sierologia non disponibile 0
- Sierologia effettuata ma negatività di tutti gli anticorpi celiachia- specifici -1

HLA

- Presenza di HLA DQ2 (*in cis o trans*) DQ8 1
- HLA non disponibile presenza di mezzo DQ2 (solo HLA DQB1 0202) 0
- HLA assente -1

Istologia

- Marsh 3 b 3 c 2
- Marsh 2 3a Marsh 0-1 più dimostrazione dei depositi intestinali di IgA anti tTG 1
- Marsh 0 1 biopsia non disponibile 0

* Test IgG se deficit di IgA

Diagnosi di MC con 4 punti

NCGS Non Celiac Gluten Sensitivity

- sensibilità al glutine non celiaca
- sindrome caratterizzata da molteplici sintomi intestinali e/o extraintestinali che si manifestano in breve tempo dopo l'assunzione di glutine e che migliorano o scompaiono dopo l'eliminazione del glutine
- esclusa la diagnosi di celiachia sulla base della negatività della sierologia e/o della dimostrazione di una mucosa intestinale normale,
- esclusa la diagnosi di allergia al grano mediante negatività di IgE e Prick test specifici per il grano/glutine.
- HLA può essere assente o presente (50% circa)

Celiac
Disease

Gluten
Intolerance

Condizione estremamente frequente
(stima : 6-10% della popolazione generale)

Malattia
celiaca

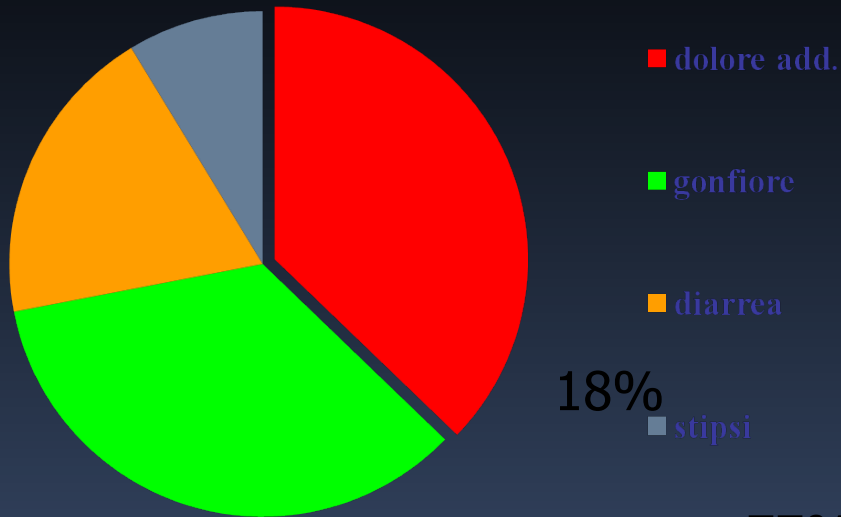
Celiaca
potenziale

Celiaca
latente

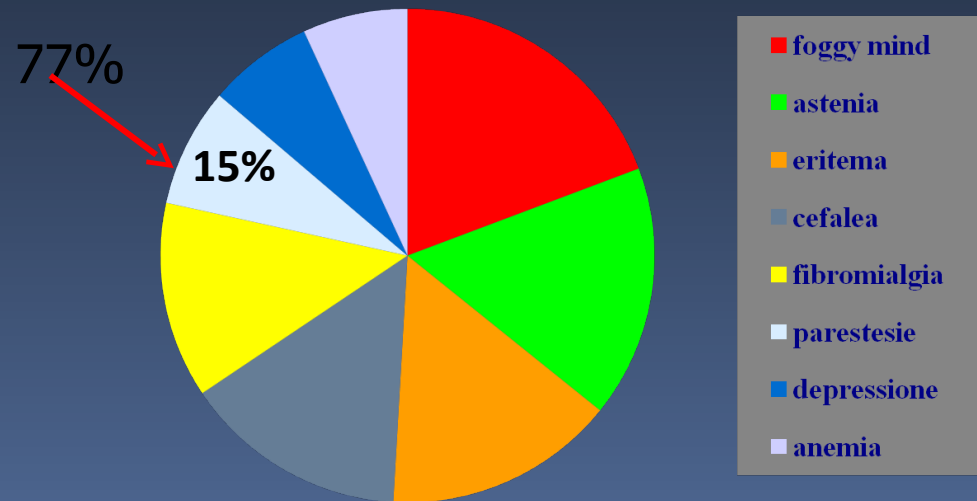
La faccia sommersa
dell'iceberg celiaco ???

Gluten Sensitivity

SINTOMI GASTROINTESTINALI NELLA
GLUTEN SENSITIVITY*:
CASISTICA (78 casi)

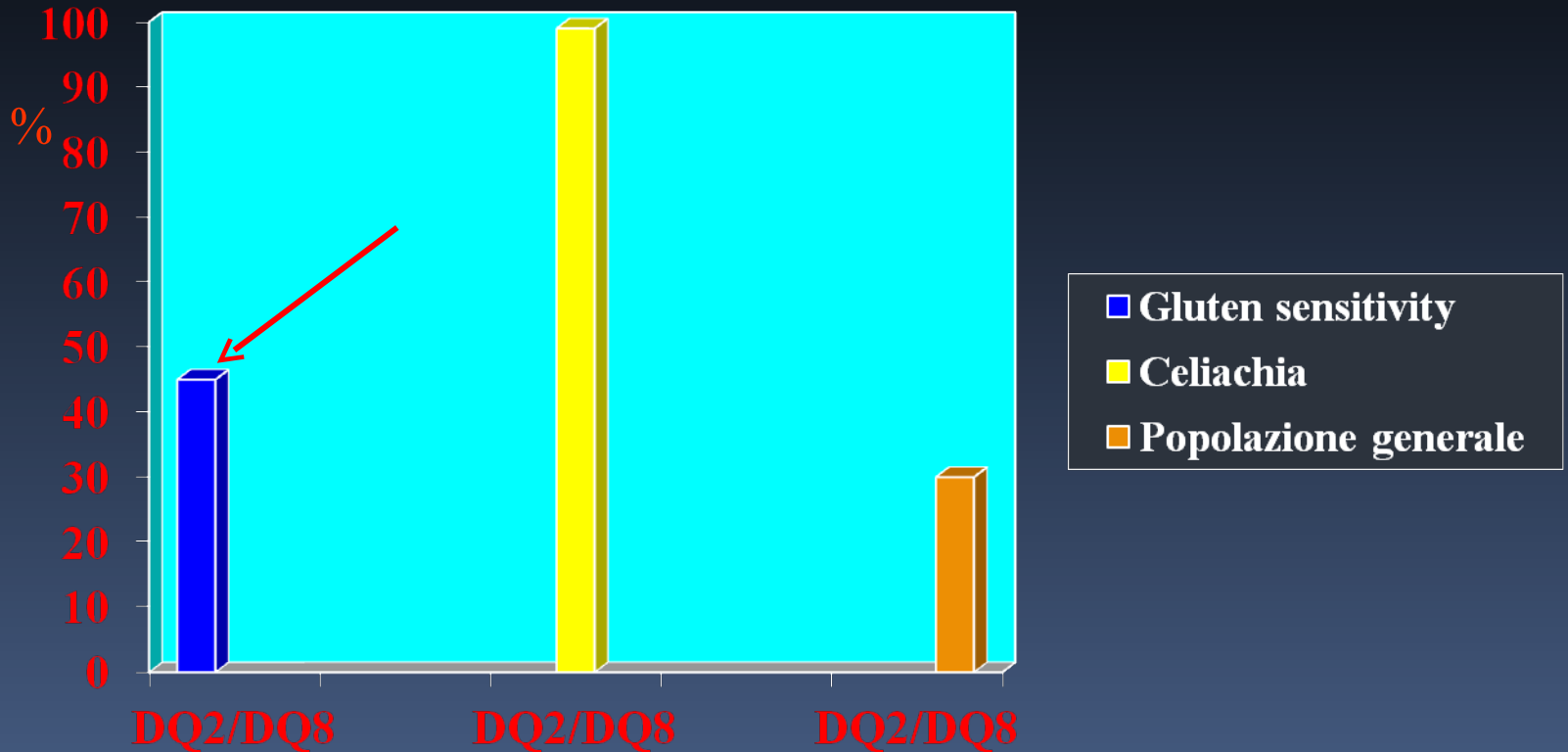


SINTOMI EXTRAINTESTINALI NELLA GLUTEN
SENSITIVITY*:
CASISTICA (78 casi)



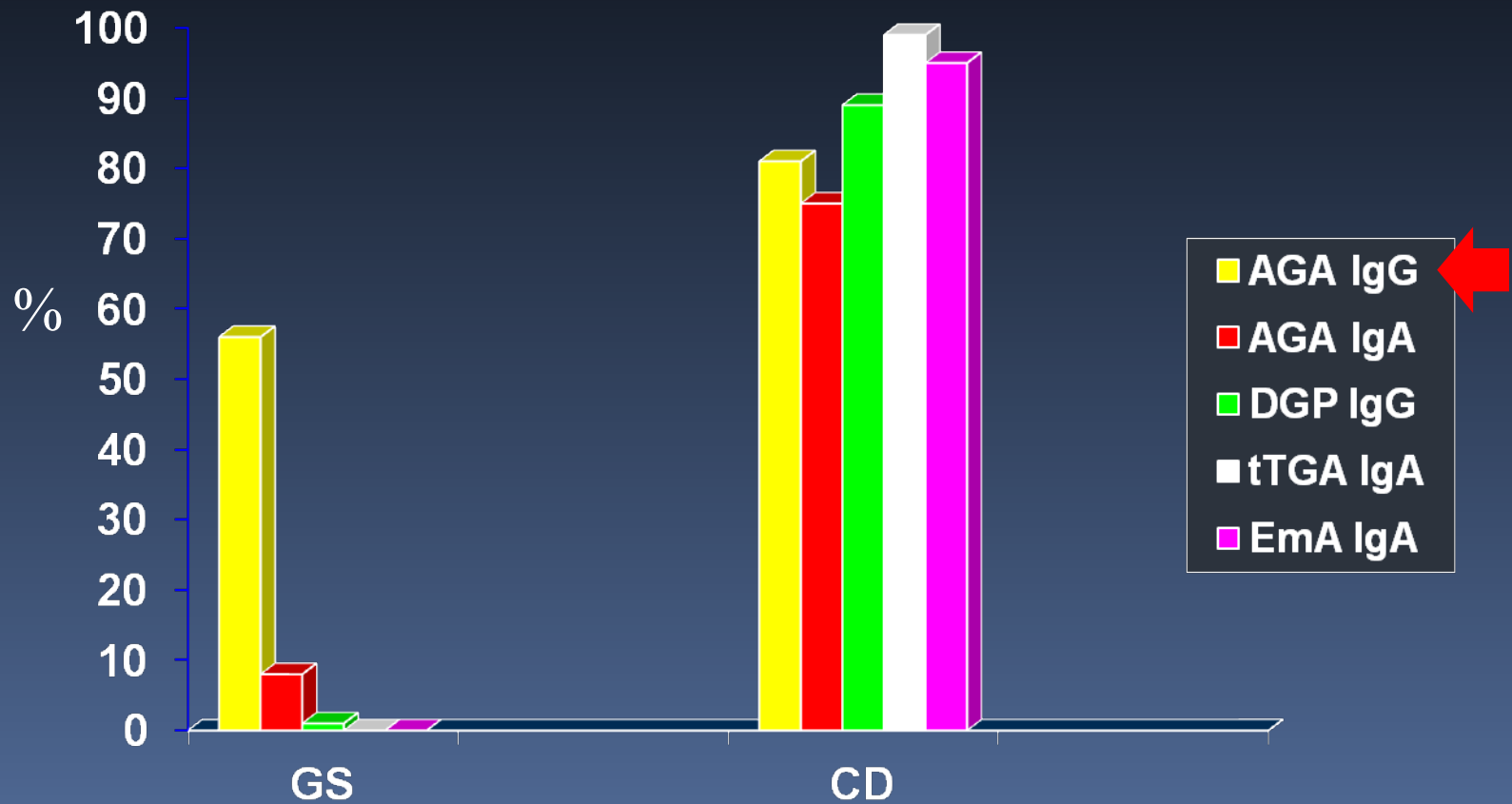
* La maggioranza dei pazienti presentava 2 o 3 sintomi

Genetica nella Gluten Sensitivity



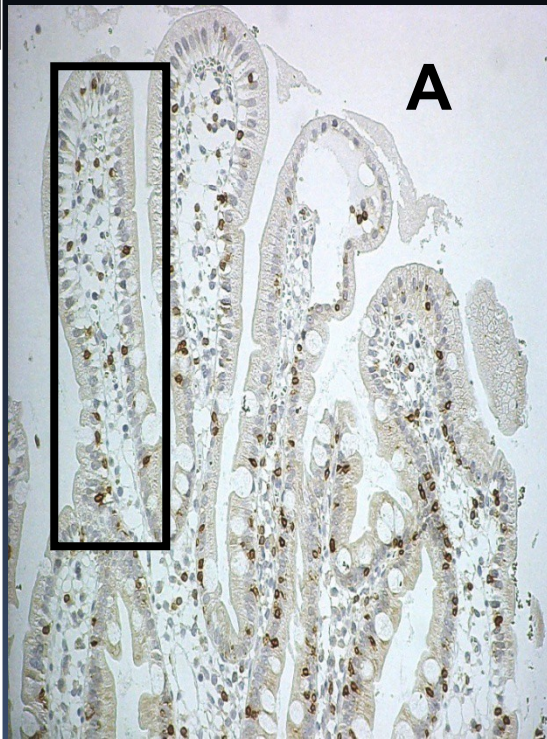
Assenza di correlazione fra Gluten Sensitivity
e HLA-DQ2 e/o -DQ8

Confronto fra il pattern anticorpale della gluten sensitivity (GS) e della celiachia (CD)



Ricerca marker sierologici di malattia

Istologia nella Non Celiac Gluten Sensitivity



A= Controllo sano: IEL < 25/100 cellule epiteliali

B= Gluten Sensitivity: IEL >25 e <40/100 cellule epiteliali

C= Malattia celiaca attiva: IEL >40/100 cellule epiteliali

IEL: linfociti intraepiteliali

Pazienti quasi sempre
fortemente
sintomatici



Spesso hanno già individuato la causa dei loro problemi e hanno
già iniziato una dieta senza glutine o povera di glutine



**PROBLEMI DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA CELIACHIA E NCGS
UTILITA' DI HLA DQ2-DQ8 SOLO SE NEGATIVO**



Grazie per l'attenzione e..
.....Buone Feste a tutti !!