



Malattia celiaca

G. Malamut, C. Cellier

La malattia celiaca, più comunemente detta celiachia, è una malattia infiammatoria intestinale di tipo autoimmune secondaria all'ingestione di glutine, che si verifica nei pazienti geneticamente predisposti portatori di geni di suscettibilità HLA-DQ2 o, più raramente, HLA-DQ8. La prevalenza della malattia è stimata pari a circa uno su 100 in Europa e in America del Nord, con una maggioranza di casi non diagnosticati. L'espressione clinica della malattia è estremamente poliedrica, con una maggioranza di forme e manifestazioni paucisintomatiche ed extradigestive diagnosticate in età adulta. Lo screening si basa sulla rilevazione di anticorpi sierici specifici (IgA [immunoglobuline A]/IgG antitransglutaminasi) e la conferma diagnostica è fornita dalle biopsie duodenali che mostrano un'iperinfocitosi intraepiteliale e un'atrofia dei villi intestinali. Il trattamento si basa sulla dieta priva di glutine per tutta la vita evitando frumento, segale e orzo. Oltre a migliorare i sintomi, essa aiuta a prevenire le complicanze ossee (osteoporosi) e autoimmuni (tiroidite autoimmune, diabete di tipo I). In caso di fallimento della dieta priva di glutine, è necessaria un'indagine alimentare. In caso di buona compliance, gli esami endoscopici devono essere rinnovati per ricercare una colite microscopica associata o rare complicanze della celiachia che sono le sprue refrattarie e la proliferazione linfomatosa intestinale.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Celiachia; HLA-DQ2/DQ8; Anticorpi antitransglutaminasi tissutale; Dieta senza glutine; Osteopenia; Malattie autoimmuni

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Definizione	1
■ Eziologia, fisiopatologia	2
■ Epidemiologia	2
■ Descrizione clinica	3
■ Diagnosi	3
■ Trattamento: dieta senza glutine	3
■ Follow-up e complicanze	4
■ Conclusioni	4

■ Introduzione

La celiachia o morbo celiaco (MC) è una malattia intestinale autoimmune legata all'ingestione di glutine, il cui ruolo scatenante è stato descritto dagli anni '50 da W.D. Dicke. Mentre, inizialmente, le manifestazioni cliniche della malattia sono state descritte come sintomi digestivi, è ormai riconosciuto che predominano le forme atipiche e grezze, con manifestazioni extraintestinali. La principale causa di fallimento del trattamento è la mancanza di osservanza della dieta senza glutine (DSG). Se i lavori di ricerca attuali lasciano intravedere delle alternative alla

DSG in un prossimo futuro, oggi essa resta il trattamento gold standard e permette di prevenire la comparsa di complicanze, in particolare ossee, autoimmuni e linfomatose.

■ Definizione

La celiachia è un'enteropatia autoimmune secondaria all'ingestione di glutine, che si verifica in soggetti geneticamente predisposti [1]. Si manifesta, istologicamente, con un'atrofia dei villi intestinali con aumento dei linfociti intraepiteliali CD3⁺CD8⁺, che esprimono, inoltre, la molecola CD103 (αEβ7) che favorisce la loro interazione con l'epitelio (rassegna in [1]). Bisogna differenziare la celiachia o intolleranza al glutine dall'allergia al glutine e dall'ipersensibilità al glutine.

L'allergia al glutine è stata descritta principalmente nel contesto delle allergie alimentari dipendenti dallo sforzo fisico (FDEIA - *food dependent exercise induced anaphylaxis*). È aggravata dall'esercizio fisico, che facilita l'assorbimento intestinale degli allergeni. Si tratta di una reazione di ipersensibilità immediata mediata dalle immunoglobuline E (IgE), e sono state rilevate alcune IgE contro gli epitopi delle omega-5 gliadine e glutenine ad alto peso molecolare [2].

L'ipersensibilità al glutine si manifesta con disturbi digestivi funzionali migliorati dalla DSG. Le IgA antigliadina si osservano in meno dell'8% dei pazienti e gli anticorpi antitransglutaminasi, testimoni della risposta immunitaria adattativa nel corion nel corso della celiachia, sono assenti [3].

Non esiste, nei due casi, alcuna atrofia individuabile dei villi intestinali, cosa che invalida la diagnosi di celiachia.

■ Eziologia, fisiopatologia

Il ruolo chiave della predisposizione genetica nella patogenesi della celiachia è stato stabilito dimostrando una correlazione di oltre il 75% tra i gemelli monozigoti, del 20% tra i gemelli dizigoti e del 10% tra i parenti di primo grado (rassegna in [4]). I geni *HLA* di classe II rappresentano circa il 40% della predisposizione genetica della celiachia. L'identificazione dei principali fattori di rischio genetico con i geni codificanti le catene alfa e beta della molecola HLA-DQ2 (o, più raramente, HLA-DQ8) e, poi, la dimostrazione del ruolo di queste molecole espresse dalle cellule dendritiche nell'attivazione dei linfociti CD4⁺ intestinali da parte dei peptidi derivati dal glutine rappresentano delle pietre miliari, stabilendo il collegamento tra il principale fattore genetico di predisposizione e il fattore ambientale scatenante, il glutine (rassegna in [4]).

Le proteine "tossiche" per i pazienti sono le proteine di deposito del frumento, dell'orzo e della segale, insolitamente ricche di residui di glutammina (\pm 15%) e prolina (\pm 30%), da cui il nome di prolamine. La tossicità dell'avena, meno ricca di questi due amminoacidi, è ancora discussa, dal momento che questo cereale è attualmente considerato come ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti. Le prolamine del grano, quelle caratterizzate meglio, sono divise in α , γ e ω -gliadine e in glutenine di peso molecolare alto e basso. Queste proteine formano numerosi ponti disolfuro intracatena e, per le glutenine, intercatena, permettono la formazione di grandi aggregati, ancora stabilizzati da legami idrogeno tra i segmenti ricchi di glutammina. La loro struttura compatta e la presenza di numerose prolina le rendono molto resistenti alla digestione da parte degli enzimi pancreatici e dell'orletto a spazzola che non hanno attività prolil-endopeptidasi. La presenza di unità ripetitive ricche di glutammina e prolina fa delle proteine del glutine un substrato di scelta per la transglutaminasi tissutale 2 (Ttgas). Questo enzima multifunzionale, presente costitutivamente nel corion intestinale, viene attivato durante la distruzione dei tessuti ed è coinvolto nella riparazione, consentendo la formazione di ponti tra proteine (rassegna in [4]). Può legarsi alle prolamine e, pertanto, formare un neoantigene suscettibile di essere riconosciuto dal sistema immunitario. Questa ipotesi potrebbe spiegare la comparsa di autoanticorpi contro la Ttgas nei pazienti esposti al glutine e la loro scomparsa dopo la dieta. Una seconda attività enzimatica della Ttgas è la deaminazione, nel corion, di residui di glutammina in acido glutammico, un'attività particolarmente efficace sulle sequenze glutammina-X-prolina frequenti nelle prolamine. La Ttgas può, quindi, introdurre nei peptidi del glutine delle cariche negative che aumentano la loro affinità per la tasca peptidica delle molecole HLA-DQ2/8 e promuovono la formazione di complessi stabili efficacemente riconosciuti dai linfociti T CD4⁺ (rassegna in [4]).

La risposta immunitaria adattativa richiede il trasporto preliminare del glutine nel corion. L'ipotesi di un guasto della barriera epiteliale che favorisce l'entrata di glutine è di vecchia data. Se l'alterazione della permeabilità paracellulare è stata descritta in corso di celiachia attiva, sembra che l'entrata dei peptidi della gliadina attraverso l'epitelio non avvenga per via paracellulare ma attraverso la via transcellulare e che questo percorso sia alterato nella malattia attiva (rassegna in [4]). In corso di celiachia, i peptidi della gliadina fissati alle IgA sotto forma di complessi IgA-gliadina sono capaci di fissarsi sul recettore della transferrina (CD71) anormalmente espresso nel polo apicale degli enterociti (rassegna in [4]). Nei pazienti celiaci attivi, il traffico intracellulare del CD71 negli enterociti sembra impedire l'ingresso e la degradazione del complesso IgA-gliadina nella via lisosomiale e permette il loro transito rapido e protetto dal lume intestinale nel corion, con il meccanismo facilitato, inoltre, dalla Ttgas2 (rassegna in [4]). In condizioni normali, CD71 è espresso esclusivamente nel polo basolaterale degli enterociti. In corso di celiachia, è sovraespresso e diventa individuabile al polo apicale. Il ruolo esatto di questo meccanismo nell'attivazione della celiachia resta poco chiaro.

Richiede la presenza di IgA contro il glutine nel lume intestinale. Inoltre, la sovraespressione di CD71 è indotta da una riduzione delle scorte di ferro e/o dall'accelerazione del rinnovamento epiteliale. Il retrotrasporto dei complessi IgA-gliadina potrebbe, quindi, essere secondario e mantenere la risposta immunitaria intestinale contro il glutine. Tuttavia, è interessante osservare che le età elettive di innesco della celiachia (neonato, bambina) corrispondono a periodi della vita in cui le carenze di ferro sono frequenti. Altri fattori ambientali possono essere coinvolti nell'innesco della malattia. Il ruolo di innesco delle infezioni gastrointestinali è una vecchia ipotesi. Il ruolo del mimetismo molecolare tra i peptidi derivati dal glutine e gli agenti patogeni non è stato documentato fino a oggi. La presenza di batteri aderenti alla mucosa è stata osservata nei pazienti attivi, ma tale adesione può essere secondaria all'infiammazione. Un'ipotesi più probabile è la produzione, durante le infezioni intestinali, di citochine proinfiammatorie, inclusi l'interferone alfa (IFN- α) e l'interleuchina 15 (IL-15), in particolare in risposta alle infezioni da virus a RNA (acido ribonucleico) a doppio filamento. A conferma di questa ipotesi, uno studio epidemiologico ha suggerito un'associazione tra le infezioni ripetute da rotavirus e l'insorgenza di celiachia nei neonati (rassegna in [4]). Inoltre, queste due citochine sono prodotte in eccesso nei pazienti celiaci (rassegna in [4]). La somministrazione terapeutica di IFN- α è stata associata all'attivazione della celiachia e l'IFN- α contribuisce a indurre la produzione di IFN- γ da parte dei linfociti T intestinali dei pazienti (rassegna in [4]). Infine, IFN- α e IL-15 possono stimolare reciprocamente la loro produzione e potrebbero favorire la rottura della tolleranza al glutine, stimolando, in concomitanza, la maturazione delle cellule dendritiche e l'attivazione non solo dei linfociti T CD4⁺, ma anche dei linfociti T CD8⁺ (rassegna in [4]). Recenti evidenze suggeriscono, infatti, il ruolo di una collaborazione tra IL-15 e linfociti T CD4⁺ del corion per attivare le cellule T CD8⁺ dell'epitelio intestinale (rassegna in [4]). Nei lavori realizzati ex vivo, l'IL-15 è in grado di attivare l'espressione di marcatori *natural killer* (NK) sui linfociti intraepiteliali (LIE), che possono, attraverso questi recettori NK, lisare le cellule epiteliali che esprimono i loro ligandi (rassegna in [4]). Questo meccanismo, utile durante l'aggressione dell'epitelio intestinale da parte di un agente patogeno per eliminare rapidamente le cellule infette, potrebbe essere alterato nella celiachia a causa dell'aumento cronico della sintesi di IL-15 e condurre a un attacco "auto-immune-like" dell'epitelio da parte dei LIE. Infine, l'IL-15 attiva, nei LIE, dei potenti segnali antiapoptotici, che promuovono l'iperplasia dei LIE in corso di celiachia e anche quella dei LIE trasformati osservati nelle complicanze linfomatose della celiachia, sprue refrattaria clonale e linfoma T intestinale [5].

■ Epidemiologia

Lo sviluppo di test sierologici e il loro utilizzo negli studi epidemiologici di screening hanno rivelato la prevalenza inaspettata di celiachia (0,3-1% in Europa e negli Stati Uniti) e hanno trasformato la celiachia, a lungo considerata una rara malattia del bambino, in una malattia comune che può manifestarsi a qualsiasi età [1]. La frequenza della celiachia è stata a lungo sottovalutata, a causa delle forme silenti, lievemente sintomatiche o atipiche attualmente in maggioranza [1], con molti casi ancora non diagnosticati [6]. La celiachia colpisce i soggetti principalmente caucasici. La celiachia è eccezionale tra i neri africani, i cinesi e i giapponesi [1]. Al contrario, la prevalenza di celiachia in Africa settentrionale è simile a quella osservata in Europa [1].

La celiachia ha due picchi di frequenza, manifestandosi sia durante l'infanzia che in età adulta. Nell'infanzia, l'età di comparsa può dipendere dall'età di introduzione del glutine e dall'allattamento materno [1]; tuttavia, né l'una né l'altro sono stati confermati in un recente studio [7]. La maggior parte delle diagnosi viene attualmente effettuata in età adulta e le forme a insorgenza tardiva sono in costante aumento, con il 20% dei casi diagnosticati dopo i 60 anni. Questa malattia è da due a tre volte più frequente nelle donne [1].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8757762>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8757762>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)