



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
SANT'ANDREA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CELIACHIA

Dott.ssa Claudia Pacchiarotti
Specializzanda Livia Lucchini

Sapienza Università di Roma
Facoltà di Medicina e Psicologia
Anno Accademico 2022-2023

Scuola di Specializzazione in Pediatria

Direttore: Prof. Pasquale Parisi

E-mail: pasquale.parisi@uniroma1.it

LA STORIA



Aulo Cornelio Celso (I sec. d.C.)
introdusse per primo il termine
Koiliacos («*Coloro che soffrono negli
intestini*»), e sta a rappresentare
malattie intestinali con diarrea ribelle.

A seguire **Areteo** di Cappadocia
(II sec.d.C.) descrisse una malattia con diarrea
cronica definendola «*diatesi celiaca*»
(alterazione intestinale) che oggi può far
pensare alla celiachia





1888 anno in cui **Samuel Gee**, pediatra britannico, descrisse una malattia definendola «sindrome da malassorbimento intestinale» nei bambini ed affermò che la dieta era l'aspetto principale per una corretta terapia

1950 Willelm Karem **Dicke** dimostrò il ruolo eziologico del glutine, notando una riduzione dei casi di diarrea cronica associata a malassorbimento intestinale nei bambini durante il conflitto mondiale, quando i bambini venivano sfamati con tuberi e banane a causa della carenza delle scorte di farina e frumento

1959 **Van de Kamer** identificò la gliadina come responsabile della malattia celiaca

1986 **O'Farrelly** coniò il termine **ENTEROPATIA**



DEFINIZIONE

La celiachia (MC) è una enteropatia immuno-mediata caratterizzata da alterazioni sierologiche e istologiche specifiche indotte dall'ingestione del glutine in soggetti geneticamente predisposti



EPIDEMIOLOGIA



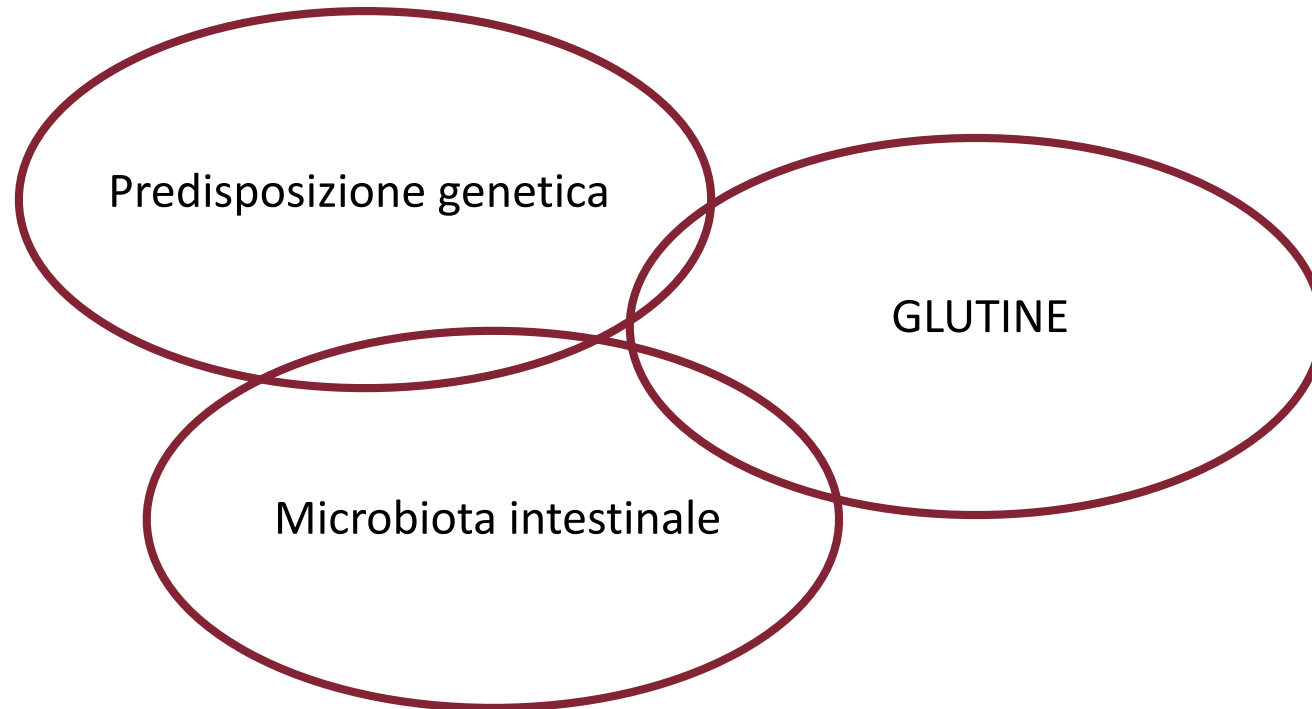
- Prevalenza misurata con la sola diagnosi sierologica: **1.4%**
- Prevalenza misurata con la diagnosi bioptica: **0.7%**
- M:F = 1:2
- Incidenza e prevalenza in costante aumento in tutti i paesi del mondo
- Maggiore consapevolezza della classe medica
- Continuo miglioramento delle tecniche diagnostiche
- Maggior consumo di glutine (globalizzazione)
- Qualità del glutine (varianti del grano)



Dal 15.09.2017 la celiachia è stata riqualificata: da
malattia rara (R10060) a **malattia cronica ed
invalidante (059.579)**



EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE





EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE

Predisposizione genetica

- Ricorrenza in parenti di I grado 10-15%
- Concordanza in gemelli monozigoti 75-80%
- Come per altre patologie autoimmuni, rilevante è il ruolo dell' HLA II:

HLADQ2 90%

HLADQ8 5%

HLADQ2.5, DQ2.2, DQ7.5

MA il 35% della popolazione generale

DQ2 + e/o DQ8 +

NON SVILUPPA LA CELIACHIA



EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE

Microbiota intestinale:

Gravidanza, tipo di parto, tipo di allattamento, timing introduzione del glutine

↑ Formicutes e GRAM neg

↓ Bacterioides, Bifidobatteri e lattobacilli

Microbiota intestinale

- Ridotta digestione della gliadina = maggior permeabilità intestinale
- Carezza di SCFA e prod citochine proinfiammatorie = infiammazione intestinale

**Maggior suscettibilità
a sviluppare MC**

Domande aperte:

La disbiosi può influire sulla genesi o è una conseguenza del danno intestinale?



EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE

Le proteine del grano possono essere classificate in :
albumine e globuline (idrosolubili, ATI)
gliadine e glutenine (insolubili) che formano il GLUTINE

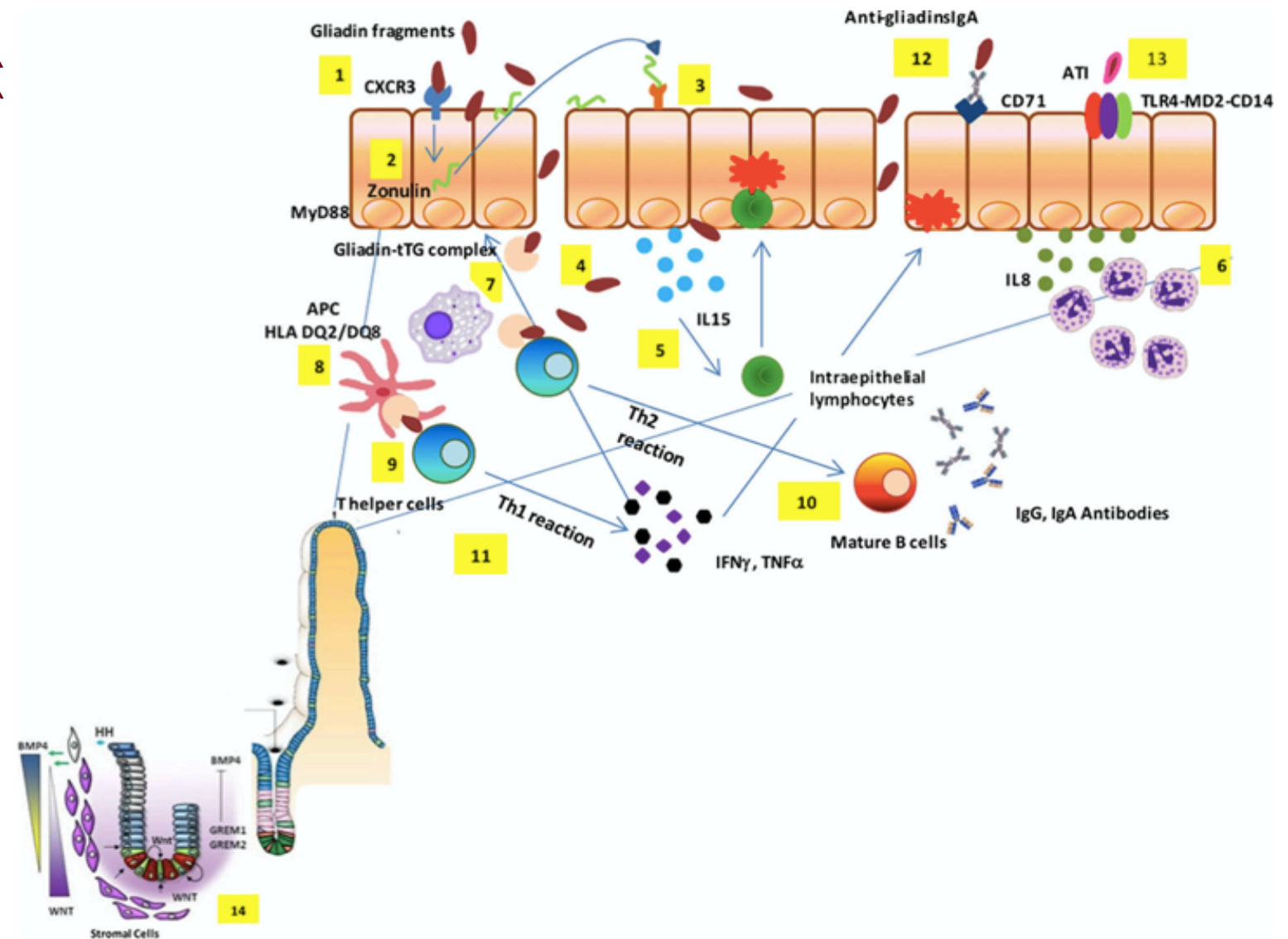


GLUTINE

Glutine :

- Proteina resistente alla digestione intestinale, contenente le gliadine, ossia peptidi complessi ricchi in prolina e glutamina, che innescano una risposta immunitaria nell'ospite
- Proteina presente in vari cereali: grano, orzo, farro, kamut, segale
- Non si trova naturalmente in:
Riso, mais, miglio, grano saraceno, legumi

PATOGENESI





CLINICA

Quando sospettare la malattia celiaca?

➤ **Sintomi gastrointestinali**

- Diarrea cronica o intermittente
- Stipsi cronica che non risponde alle comuni terapie
- Dolore addominale cronico
- Distensione addominale
- Nausea e vomito
- Perdita di peso, scarso accrescimento pondero -staturale



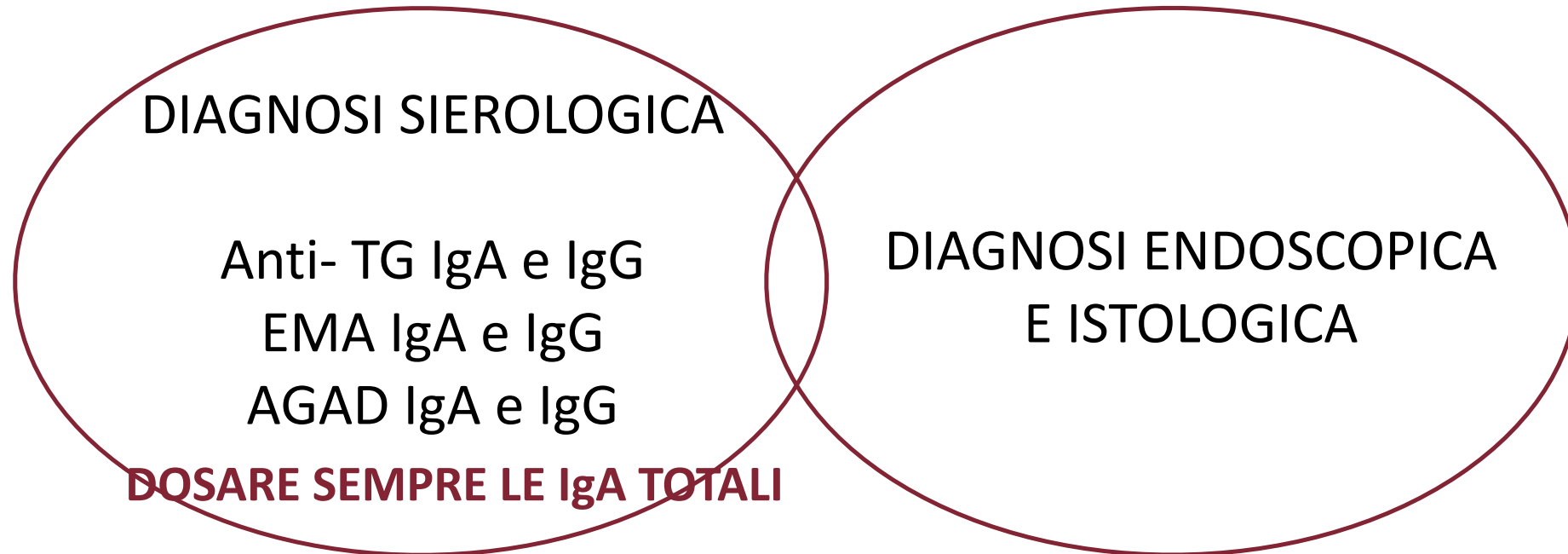
CLINICA

➤ Sintomi extraintestinali

- Bassa statura, Pubertà ritardata, amenorrea
- Irritabilità, astenia (Anemia sideropenica)
- Fratture ricorrenti (Ridotta mineralizzazione ossea - osteopenia/osteoporosi)
- Stomatite aftosa ricorrente
- Difetti dello smalto dentale
- Dermatite erpetiforme
- Cefalea ed alterazioni EEG occipitali
- Artrite, artralgia

➤ Condizioni specifiche

- Condizioni autoimmuni: diabete mellito tipo I, tiroidite, epatite autoimmune
- Sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Williams-Beuren
- Deficit di IgA



NB: ANTI –TG: ALTA SENSIBILITA' (escludono la diagnosi)
EMA: ALTA SPECIFICITA' (confermano la diagnosi)

Nei bambini sotto i 4 anni un incremento ISOLATO degli ANTI-GLIADINA può essere transitorio e reversibile



LINEE GUIDA ESPGHAN 2012

IgA anti-TG > 10 volte i valori di riferimento

EMA IgA

Genetica permissiva (HLA DQ2/DQ8)

Pazienti pediatrici sintomatici

**DIAGNOSI DI CELIACHIA
SENZA BIOPSIA INTESTINALE**



NUOVE LINEE GUIDA ESPGHAN 2019

LINEE GUIDA per la diagnosi di malattia celiaca basata su **10 domande** focalizzate su un approccio clinico e formulate in accordo al PICO format (Population, Indicator, Comparator, Outcome)

Per formulare tali linee , per ogni focus sono stati revisionati lavori retrospettivi e prospettici, analizzando il rischio di Bias e l'applicabilità clinica usando il test QUADAS2.



NUOVE LINEE GUIDA ESPGHAN 2019

1) CHI TESTARE ?

Vanno testati per possibile malattia celiaca tutti i bambini e gli adolescenti con segni e sintomi tipici, atipici e/o fattori di rischio.

2-3) QUALI TEST E CON QUALE SEQUENZA?

In prima istanza vanno chiesti IgA totali e dosaggio delle IgA anti-TG, indipendentemente dall'età.
Se le IgA totali NON sono competenti si raccomandano i test basati sulle IgG (anti-TG, EMA o AGAD)



NUOVE LINEE GUIDA ESPGHAN 2019

4) RUOLO DELL'HLA?

La tipizzazione dell'HLA DQ2/DQ8 non è richiesta nei pazienti con:

- IgA anti-TG elevate (< 10 ULN) che verranno sottoposti a biopsia
- IgA anti-TG > 10 ULN + EMA-IgA positivi in secondo campione

Può essere utilizzata per escludere la celiachia o in casi in cui si sospetti una **CELIACHIA SIERONEGATIVA**

5, 6, 7) QUANDO SI PUO' EVITARE LA BIOPSIA ?

- SI nei pazienti sintomatici con IgA Anti- TG > 10 volte, in un secondo campione, IgA EMA positive
- SI nei pazienti asintomatici , con gli stessi criteri dei sintomatici .

MA CONCORDARE CON I GENITORI TALE PERCORSO!

- NO nei pazienti con IgA totali non competenti SEBBENE con IgG ANTI-TG con valori alti (> 10 ULN)



NUOVE LINEE GUIDA ESPGHAN 2019

8) BIOPSIA: COME, DOVE, QUANDO

- L'esame istologico deve essere eseguito, durante una dieta contenente glutine, su:
 - almeno 4 biopsie del duodeno distale
 - almeno 1 biopsia del bulbo
- Il rapporto villi/cripte <2 è indicativo di lesione mucosale.
- Fondamentale è il corretto orientamento dei villi e la preparazione dei vetrini: SOPs (Standard Operating Procedures) per una corretta stadiazione Marsh-Oberhuber
- Se discordanza tra sierologia (POSITIVA) e istologia (NEGATIVA):
REVISIONE ISTOLOGICA o RIBIOPTIZZARE



DIAGNOSI

	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3			Marsh 4†
				3a	3b	3c	
IEL count*	<30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	<30/100
Crypt hyperplasia	–	–	+	+	+	+	–
Villous atrophy	–	–	–	Mild	Moderate	Total	Total
	Pre-infiltrative	Infiltrative	Infiltrative-hyperplastic	Flat destructive			Atrophic-hypoplastic

IEL, intraepithelial lymphocytes.

*Number of intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes.

†This category is principally included for historic purposes.



NUOVE LINEE GUIDA ESPGHAN 2019

9) MARSH 0 o 1 : CHE FARE?

- Solitamente il Marsh 0 - 1 NON SONO associati ad incremento degli anti TG o a positività degli EMA
- Tuttavia, SE PRESENTE BASSO TITOLO anticorpale:
 - a) Escludere errori diagnostici dovuti
 - Ridotta introduzione del glutine
 - Mancato rispetto delle SOPs
 - b) pensare alla **CELIACHIA POTENZIALE - MCP (10%)**
 - Marsh 1 >> Marsh 0 : evoluzione in celiachia franca
- Pazienti Sintomatici: dieta aglutinata per 1 anno e successiva rivalutazione
- Pazienti asintomatici: wait and see



NUOVE LINEE GUIDA ESPGHAN 2019

10) RISCHIO DI PERDERE ALTRE DIAGNOSI EVITANDO LA BIOPSIA?

- Il rischio di perdere altre diagnosi nei pazienti in cui venga posta diagnosi di celiachia SOLO con positività dello screening sierologico e SENZA biopsia E' MINIMO
- Spesso le altre condizioni che vengono riscontrate facendo la biopsia si risolvono con la dieta priva di glutine
- In tutti i pazienti celiaci (sia con diagnosi sierologica che con diagnosi istologica) QUALORA vi fosse la persistenza di sintomi gastrointestinali o la positività degli anti-TG, nonostante la dieta priva di glutine eseguita correttamente VA RIPETUTA LA BIOPSIA



ESGHAN 2012

Se la diagnosi di MC viene fatta senza effettuare le biopsie nei bambini con sospetto clinico e con alti livelli di anticorpi specifici, va eseguita la tipizzazione d HLA DQ2/DQ8 per dare maggior forza alla diagnosi

I bambini asintomatici devono comunque eseguire la biopsia

Nei gruppi a rischio lo screening va iniziato con la tipizzazione HLA DQ2/DQ8.

AGAD IgA e/o IgG devono essere usate per i pazienti negativi per gli altri anticorpi ma che abbiano un forte sospetto clinico di MC, specialmente sotto i 2 anni

ESPGHAN 2019

La tipizzazione HLA DQ2/DQ8 non è indicata nei pazienti con IgA anti-TTG >10 o se incremento >10 che devono effettuare la biopsia.

La diagnosi di MC può essere fatta senza biopsia nei bambini asintomatici, con gli stessi criteri usati per quelli sintomatici

Il test iniziale per lo screening della MC è il dosaggio delle IgA totali e degli anti-TG IgA

Incremento isolato degli AGAD IgA può essere transitorio e reversibile



DIAGNOSI

Sospetto clinico di MC

Gruppo a rischio di MC

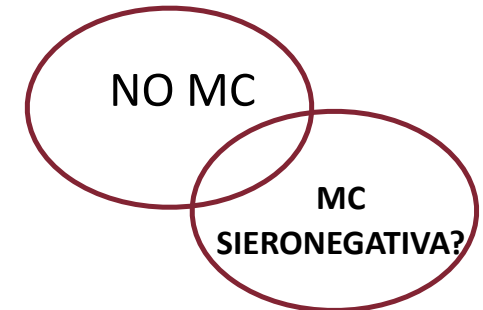
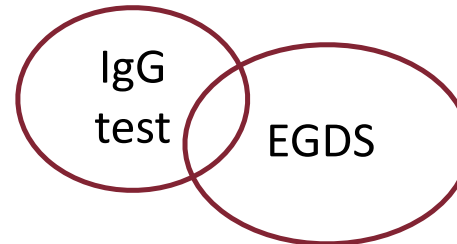
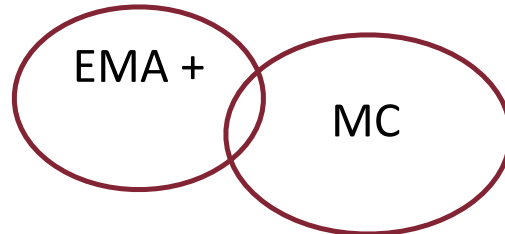
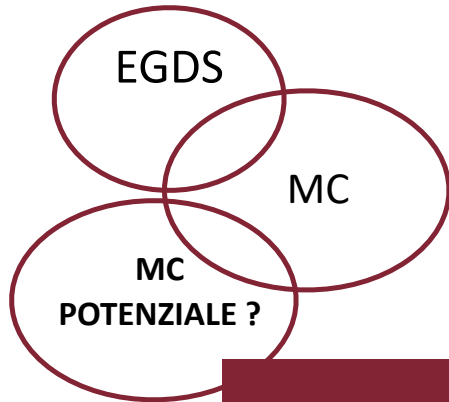
Dosaggio delle IgA totali e delle IgA anti-TG

IgA totali nella norma
IgA anti-TG <10xULN

IgA totali nella norma
IgA anti-TG negative

IgA totali nella norma
IgA anti-TG ≥10xULN

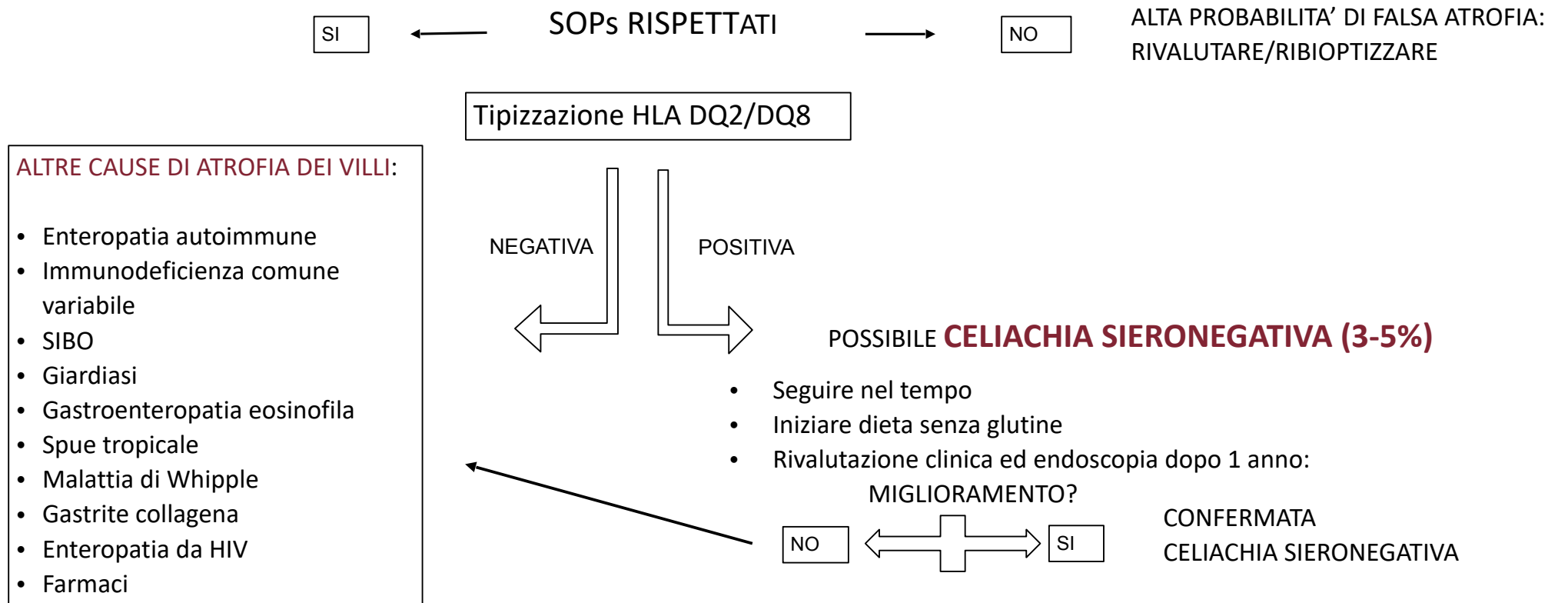
IgA totali assenti
o basse





CASI PARTICOLARI

ATROFIA DEI VILLI SIERONEGATIVA



Not all that flattens villi is celiac disease: a review of enteropathies
Bmayo Clin Proc 2018; 93: 509-517

Celiac disease: a comprehensive current review
BMC Medicine, Caio G et al. 2019; 17-142



DIETA PRIVA DI GLUTINE (GFD)



OBIETTIVO:
RISOLVERE L'INFIAMMAZIONE
IMMUNO-MEDIA
INDOTTA DAL GLUTINE

Scomparsa dei sintomi

Monitorare i sintomi
(vecchi e nuovi)

Raggiungere la guarigione
della mucosa

Monitorare la
guarigione mucosale

Limitare l'insorgenza
di complicanze

Screening delle
complicanze
Screening familiare



DIAGNOSI

3-6 MESI

ANNUALMENTE

- Esame obiettivo con BMI
- Counselling e formazione sulla MC
- Counselling dietetico
- Raccomandazione di screening familiari
- Esami di routine: emocromo, sideremia, ferritina, folato, vitamina B12, vitamina D, fosfato, calcio, funzionalità epatica e tiroidea

- Miglioramento clinico
- Misure antropometriche
- Qualità della vita
- Aderenza alla dieta senza glutine con progressiva normalizzazione degli anticorpi
- Esami di routine
- Funzionalità tiroidea con autoimmunità

A differenza dell'adulto, nel bambino non vi è indicazione a ripetere EGDS di routine nel follow-up (solo casi particolari)



COMPLICANZE RELATIVE ALLA DIETA

Carenze/squilibri nutrizionali:

Ridotta introduzione di fibre, vitamina D e calcio

Ridotta assunzione di folato, magnesio, zinco e ferro

Maggior consumo di alimenti ad elevato indice glicemico e di grassi

Gli alimenti naturalmente privi di glutine (come pseudocereali, verdure verdi, legumi e pesce) dovrebbero essere preferiti rispetto ai prodotti confezionati senza glutine.



Osteopenia/Osteoporosi

- Frequente nei pazienti celiaci, migliora con la dieta senza glutine
- Scarso beneficio della dieta se diagnosi tardiva
- Peggioramento della densità ossea nonostante la dieta suggerisce una ripresa di malattia
- Densitometria ossea entro i 30-35 anni
- Supplementazione di calcio e vitamina D

Iposplenismo e sepsi:

Più frequente nell'adulto, se diagnosi tardiva o con celiachia refrattaria

Infezione da streptococcus pneumoniae, Neisseria Meningitidis, Haemophilus influenzae

Raccomandare vaccinazioni, anche per COVID e influenza

Infertilità:

- ritardo dello sviluppo puberale
- oligospermia negli uomini
- insorgenza di aborti spontanei

L'inizio della dieta senza glutine risolve questi problemi.

Linfoma intestinale
Adenocarcinoma

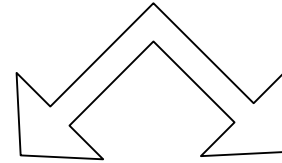


FOLLOW -UP

PERSISTENZA DEI SINTOMI

MALATTIA ATTIVA

- Continua esposizione al glutine (volontaria o accidentale) 35-50%
- Supersensibilità al glutine (20ppm)
- Lenta risposta alla dieta senza glutine
- **CELIACHIA REFRATTARIA -MCR**



CONDIZIONI ASSOCIATE ALLA CELIACHIA

- IBS
- SIBO
- Intolleranza al lattosio
- Morbo di Crohn
- Insufficienza pancreatica
- Enteropatia indotta da farmaci

GIP

Gluten Immunogenic peptides



URINE, 1-2 giorni

FECI, 3-4 giorni



CELIACHIA REFRATTARIA (MCR)

Persistenza dell'atrofia dei villi e dei segni/sintomi di malassorbimento nonostante la stretta aderenza alla dieta senza glutine per almeno 12 mesi e l'esclusione di altre diagnosi

Prevalenza: 0,3-10% dei soggetti con celiachia, in riduzione.

Sono più a rischio:

- Gli anziani al momento della diagnosi
- Gli individui di sesso femminile
- I soggetti sieronegativi al momento della diagnosi



MCR I TIPO

I linfociti intraepiteliali hanno un normale fenotipo e le cellule T vengono convertite in cellule simil-killer attivate da linfochine, che danneggiano la mucosa per citotossicità indipendente dal T cell receptor.
Prognosi buona, 80-100% a 5 anni

→ Dieta restrittiva che elimina ogni alimento che può potenzialmente essere contaminato dal glutine (Test non invasivi GIP)

→ Budesonide (9mg/die), Azatioprina, INF, Tioguanina

MCR tipo II

Anomala espansione dei linfociti intraepiteliali (>40%), con perdita del CD3 e del CD8 di superficie e monoclonalità del T cell receptor.
La prognosi è infausta (sopravvivenza del 50% a 5 anni) per frequente sviluppo di linfoma a cellule T associato ad enteropatia (EATL).

→ Possono beneficiare della Cladribina ma questa non previene lo sviluppo di EATL.
NO AZA



TERAPIA FUTURA

ALV003 o latiglutenasi: proteasi specifica del glutine, costituita da una cistina proteasi ed una prolina endopeptidasi. Somministrata per os, protegge la mucosa intestinale dal danno indotto dal glutine degradando il glutine prima che venga assorbito.

Attualmente gli studi sono in fase II di sperimentazione.

AT-1001 o larazotide acetato: antagonista della zonulina, regolatore delle giunzioni strette a livello dei villi, ottenuto da una tossina del V. Cholera che migliora la permeabilità a livello dell'intestino tenue, aumenta l'attività dei macrofagi, riducendo così il danno infiammatorio indotto dal glutine.

Attualmente in fase III di sperimentazione.

Anticorpi monoclonali anti-IL15 o PRV-015: bloccano la risposta immunitaria innata che si attiva con il consumo di glutine, sono usati anche nella celiachia refrattaria.

Attualmente in fase II

NexVax2 è un vaccino desensibilizzante per i peptidi della gliadina. Vomito e dolore addominale sono gli effetti collaterali maggiormente descritti.

Attualmente in fase I



GLUTEN SENSITIVITY

- Disturbo NON AUTOIMMUNE, di natura NON ALLERGICA, caratterizzato da sintomi intestinali o extraintestinali causati dall'ingestione di alimenti contenenti glutine in soggetti che NON SONO CELIACI né ALLERGICI AL GRANO
- NON c'è un biomarcatore sensibile o specifico (AGA? ZONULINA SIERICA?)
- NON c'è correlazione con aplotipo HLA DQ2/DQ8
- La struttura dei villi è normale

Prevalenza: 2% nella popolazione generale, 0.2-0.3% nella popolazione pediatrica

Criteri di SALERNO:

- IgA anti-TG e EMA negativi
- IgE per grano negative
- Challenge (8g/die per 7 giorni) con variazione della sintomatologia del 30%

Altre componenti del grano: ATI, Fruttani (FODMAP), WGAs (Wheat germ agglutinines)



ALLERGIA AL GRANO

Prevalenza: 0.1-1%

IgE per grano POSITIVE

IgA anti-TG e EMA negativi

Sintomi intestinali che insorgono rapidamente
dopo l'ingestione del grano





BIBLIOGRAFIA

Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):63-75. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.098. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32950520.

Schiepatti A, Sanders DS, Baiardi P, Caio G, Ciacci C, Kaukinen K, Lebwohl B, Leffler D, Malamut G, Murray JA, Rostami K, Rubio-Tapia A, Volta U, Biagi F. Nomenclature and diagnosis of seronegative coeliac disease and chronic non-coeliac enteropathies in adults: the Paris consensus. *Gut*. 2022 Nov;71(11):2218-2225. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326645. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35676085; PMCID: PMC9554081.

Kulkarni A, Patel S, Khanna D, Parmar MS. Current pharmacological approaches and potential future therapies for Celiac disease. *Eur J Pharmacol*. 2021 Oct 15;909:174434. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174434. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34418405.

Rej A, Aziz I, Sanders DS. Coeliac disease and noncoeliac wheat or gluten sensitivity. *J Intern Med*. 2020 Nov;288(5):537-549. doi: 10.1111/joim.13120. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32573000.

Chetcuti Zammit S, Sanders DS, Sidhu R. Refractory coeliac disease: what should we be doing different? *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 May;36(3):215-222. doi: 10.1097/MOG.0000000000000628. PMID: 32073508.

Tye-Din JA. Review article: Follow-up of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Jul;56 Suppl 1(Suppl 1):S49-S63. doi: 10.1111/apt.16847. PMID: 35815829; PMCID: PMC9542881.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497. PMID: 31568151.

Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, Raucci U, Parisi P. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Jul 13;11(7):1588. doi: 10.3390/nu11071588. PMID: 31337023; PMCID: PMC6683263.

Scuola di Specializzazione in Pediatria
Direttore Prof. Pasquale Parisi
Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma Sapienza
Anno Accademico 2022-2023

Grazie per la Vostra Attenzione!



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA