

GIORNATE PEDIATRICHE DI AGGIORNAMENTO

Autoimmunità e celiachia



Dott. Pietro Di

Stefano
Direttore U.O. di Pediatria e Talassemia
Az. Osp. S. Antonio Abate
Trapani

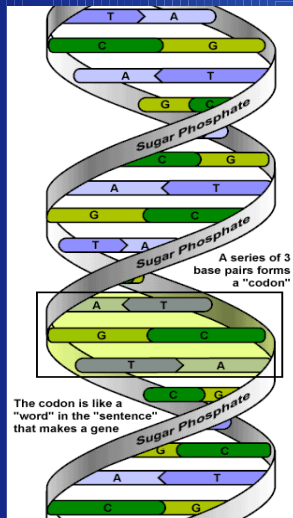
*La celiachia è un'intolleranza permanente al glutine del
frumento
ed altri cereali ad esso correlati, come orzo, segale
e avena,
che si determina con un meccanismo autoimmune in
persone geneticamente predisposte*



La celiachia, modello particolare di malattia autoimmune, offre dal punto di vista diagnostico e terapeutico, tre fattori fondamentali:

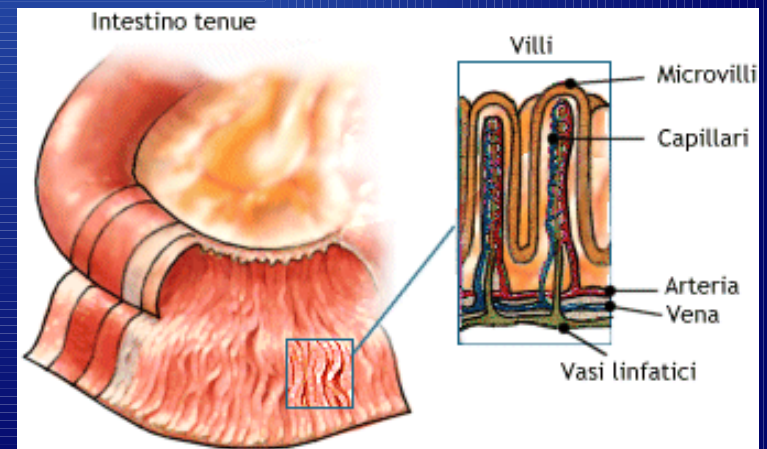
un fattore ambientale conosciuto e pertanto controllabile e rimuovibile

(glutine)



un background genetico noto che conferisce suscettibilità alla malattia

un organo bersaglio identificato e facilmente raggiungibile con opportune procedure diagnostiche



Il glutine è una proteina con prevalente funzione strutturale, ma di scarso valore nutrizionale ed energetico contenuta nei cereali.

La sua frazione tossica è la componente alcool solubile:

GLIADINA



Glutine del
frumento



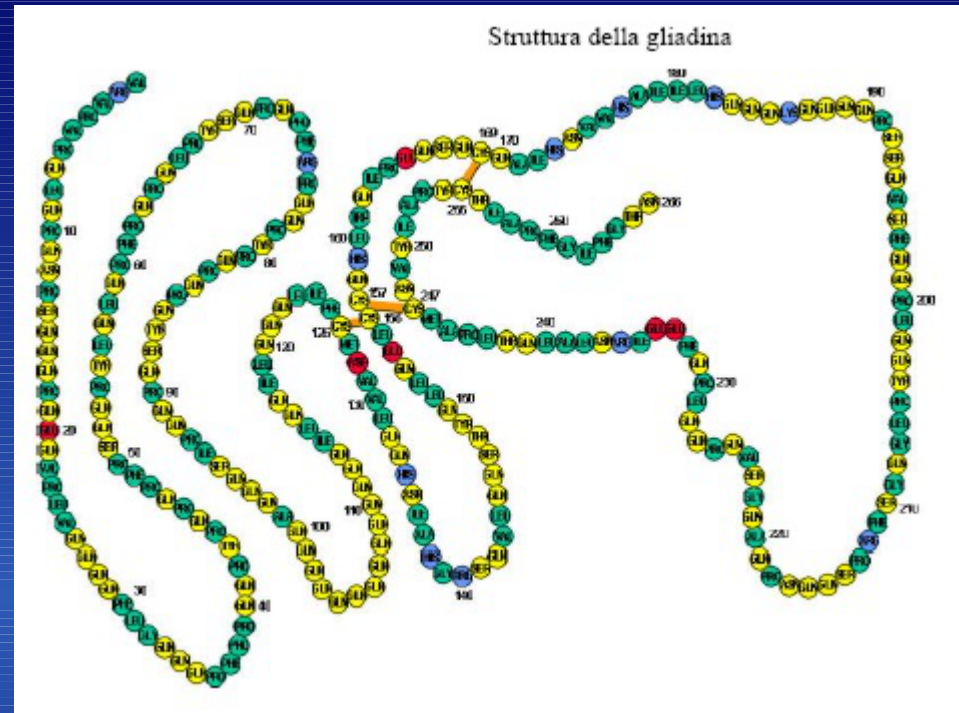
PROLAMINE



Glutine di orzo
(ordeina)
segale
(secalina)
avena
(avenina)

La **gliadina** è una miscela complessa di polipeptidi

È ricca di **glutammina** e **prolina** e povera di amminoacidi basici.



Con la separazione elettroforetica si ottengono 4 frazioni: **alfa, beta, gamma e omega.**

La forma **alfa (sequenza peptidica 31.49)** sembra la responsabile della tossicità, e perché lo sia è necessario che sia intatta la sua struttura primaria (la sequenza amminoacidica caratteristica)

Predisposizione genetica

La malattia celiaca si può manifestare solo se possiedono gli alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA di classe II) necessari, codificanti gli eterodimeri

DQ2 DQ8

Questi codificano glicoproteine espresse sulle cellule presentanti l'antigene, mediante le quali i peptidi antigenici della gliadina vengono presentati ai linfociti T_H della mucosa intestinale

Il 90% dei celiaci presenta l'aplotipo DQ2, codificate dagli alleli DQA1* 0501 o DQA1* 0505 – DQB1* 0201 o DQB1* 0202, in posizione cis o trans

mentre i celiaci DQ2 negativi sono per la maggior parte positivi per il DQ8 che esprime l'allele DQA1* 0301 con DQB1* associato al DR4.

L'assenza di questi aplotipi HLA ha un elevato valore predittivo negativo nella diagnosi

MARCATORI SIERICI

- ANTICORPI ANTI-GLIADINA (AGA)
- ANTICORPI ANTI-ENDOMISIO (EMA)
- ANTICORPI ANTI-TRANSGLUTAMINASI (tTGA)



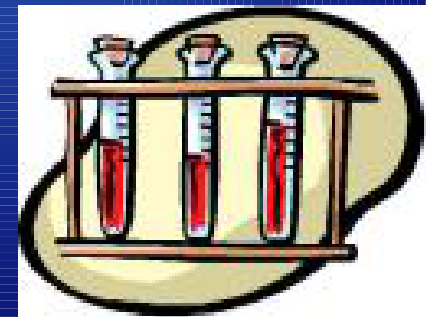
TIPIZZAZIONE HLA

SENSIBILITA', SPECIFICITA' DEI TEST SIEROLOGICI NELLA DIAGNOSI DELLA MC

Da: Fasano A et al. Gastroenterology 2001	sensibilità	specificità
AGA IGA	66 - 90%	80 - 100%
AGA IGG	86 - 94%	70 - 87%
EMA IGA	99%	89-100%
tTGA Guinea pig	90%	95%
tTGA human	98,5%	98%

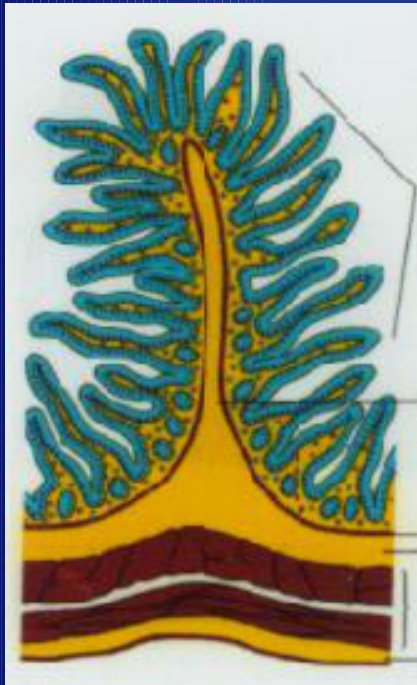
ricombinant

Gli anticorpi Ema e anti-tTG sierici hanno elevato potere diagnostico ma non correlano con il grado di atrofia della mucosa intestinale;

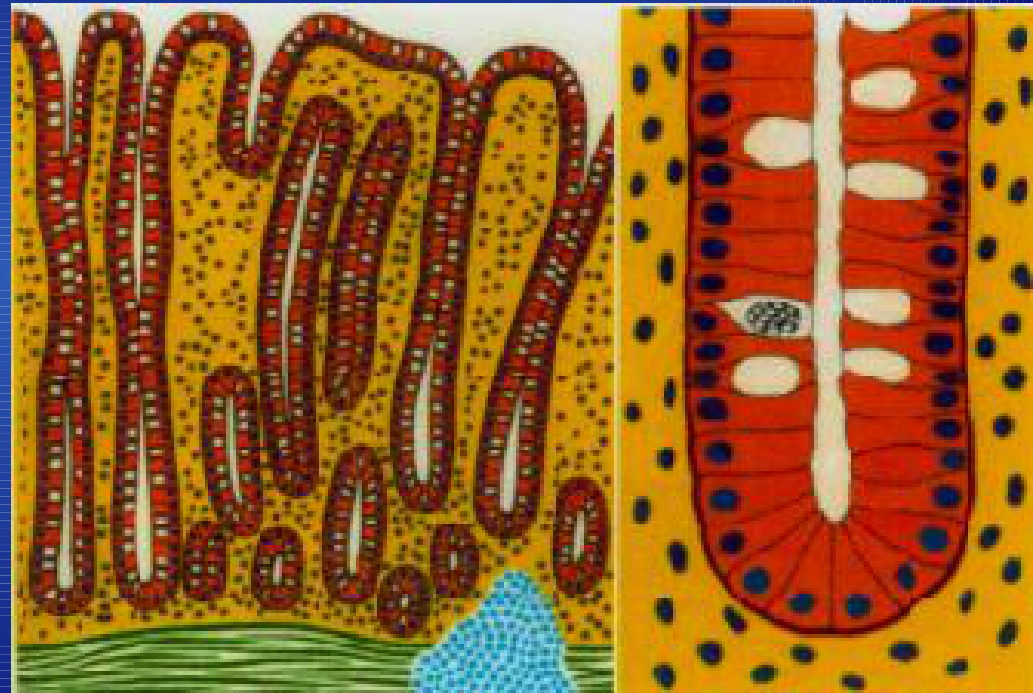


**L'ESAME ISTOLOGICO Classificazione di Marsh
identifica 3 stadi,**

l'ultimo dei quali suddiviso in tre sottogruppi



NORMALE



CELIACA

La celiachia è strettamente associata alla presenza di autoanticorpi nel siero diretti contro componenti del tessuto connettivo (anticorpi anti-reticolina e anti-endomisio).

E' stato dimostrato che il bersaglio della risposta autoimmune verso cui sono diretti gli autoanticorpi anti endomisio è l'enzima transglutaminasi tissutale (tTG).

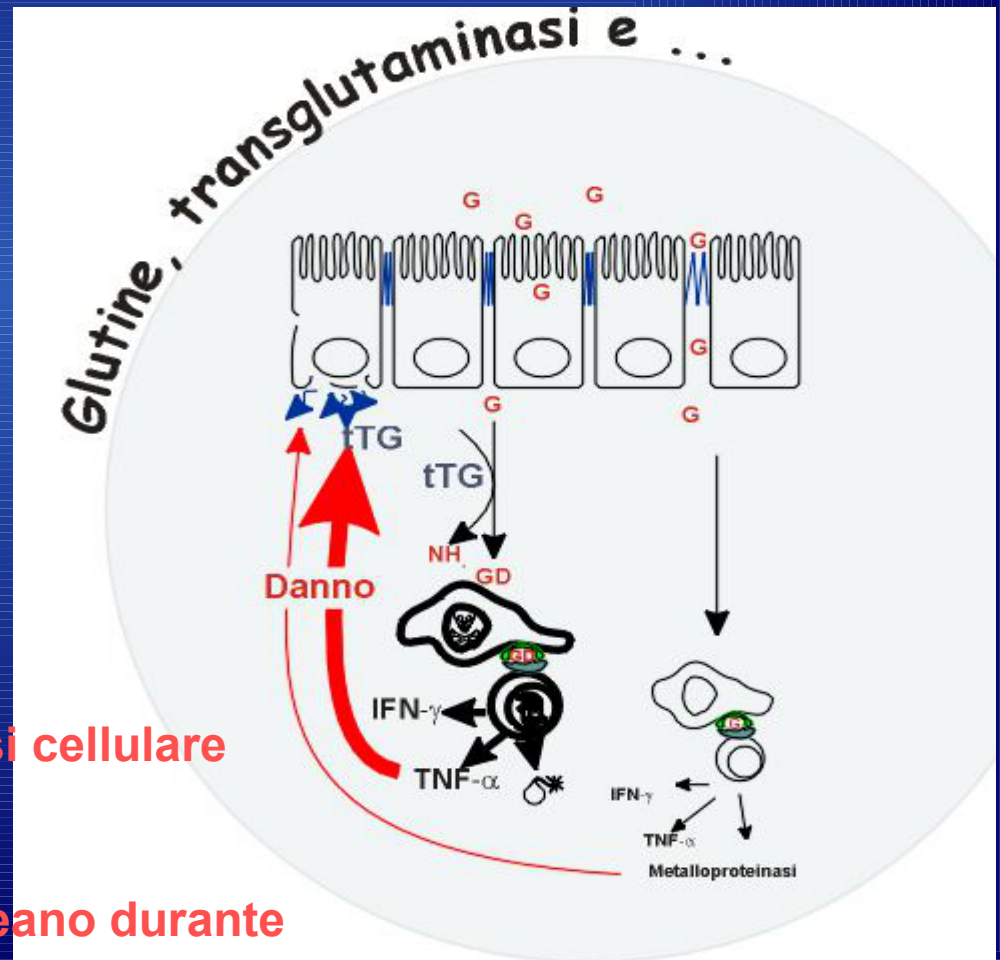
L'azione chimica dell'enzima è duplice:

Stabilizza i tessuti connettivi

Interviene nei processi di apoptosi cellulare

cioè

“impacchettare” i detriti che si creano durante la morte programmata della cellula



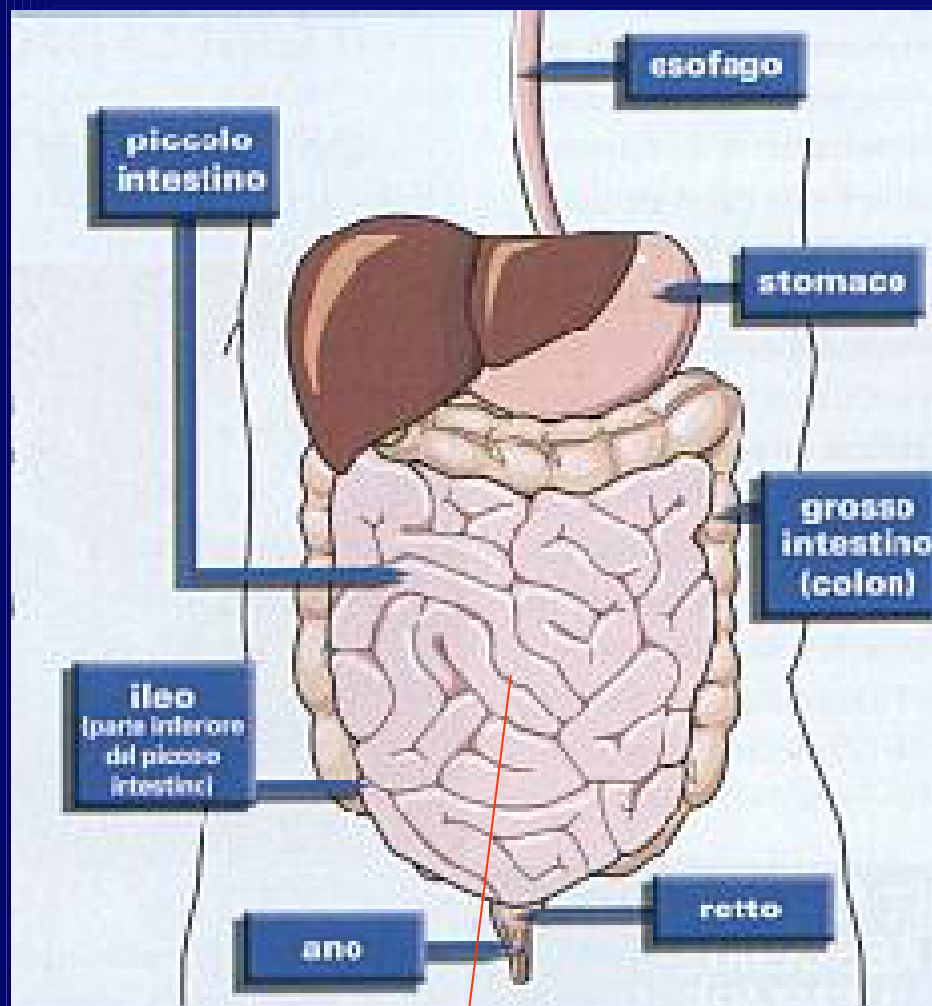
Maturazione dei linfociti regolatori

La risposta anticorpale presente in corso di malattia celiaca può essere divisa in due gruppi:

- la produzione di autoanticorpi, marcatori di celiachia ed in parte coinvolti nella patogenesi della malattia,
- la produzione di autoanticorpi espressione di autoimmunità associata in corso di malattia celiaca.



Nei soggetti celiaci, altri autoanticorpi, diversi dagli EMA o tTG (come quelli correlati al diabete insulino dipendente o alle tireopatie autoimmuni o allo stesso fattore reumatoide) possono essere presenti con frequenza variabile e, cosa che appare più interessante, correlati all'assunzione di glutine (negativizzazione con la dieta senza glutine). Il rischio di una larga serie di malattie autoimmuni è in funzione del periodo di esposizione al glutine.



Organo bersaglio

È a livello intestinale che si verificano i meccanismi immunologici della Celiachia, ed in particolar modo a carico del piccolo intestino (duodeno e digiuno). Il sovvertimento delle strutture di questo organo crea un sintomo della malattia : il malassorbimento.

ESPRESSIONI CLINICHE ASSOCIATE ALLA CELIACHIA

SECONDARIE AL MALASSORBIMENTO	ASSOCIAZIONI CON CROMOSOMOPATIE
ANEMIA	SINDROME DI DOWN
DIFETTO DI CRESCITA STATURALE	SINDROME DI TURNER
OSTEOPENIA	SINDROME DI WILLIAMS
POLIABORTIVITA'	CARDIOPATIE CONGENITE
STEATOSI EPATICA	DIFETTO DI IGA
DOLORI ADDOMINALI	
METEORISMO	

Manifestazioni cliniche da disordini immuno-mediati

- *Serie molto ampia comprendente quadri clinici assai differenziati.*
- *Per alcune di queste condizioni la glutine-dipendenza è obbligata (non esistono se non in soggetti celiaci non trattati)*

Paradigma del modello che identifica un ruolo del glutine nell'induzione di autoimmunità, indipendentemente dalla presenza di lesioni intestinali, è la dermatite erpetiforme, patologia ad espressione extraintestinale, glutine dipendente, che può sopravvivere anche in assenza di enteropatia conclamata e che può guarire in dieta senza glutine.



Lo stesso difetto di IgA (presente in un celiaco su 50), potrebbe essere un evento immunologico (autoimmunità contro cellule T-B implicate nella produzione di IgA) secondario all'assunzione di glutine, piuttosto che un fattore predisponente.

Dipendenza dal glutine

ipotizzabile e confermata da studi clinico-epidemiologici

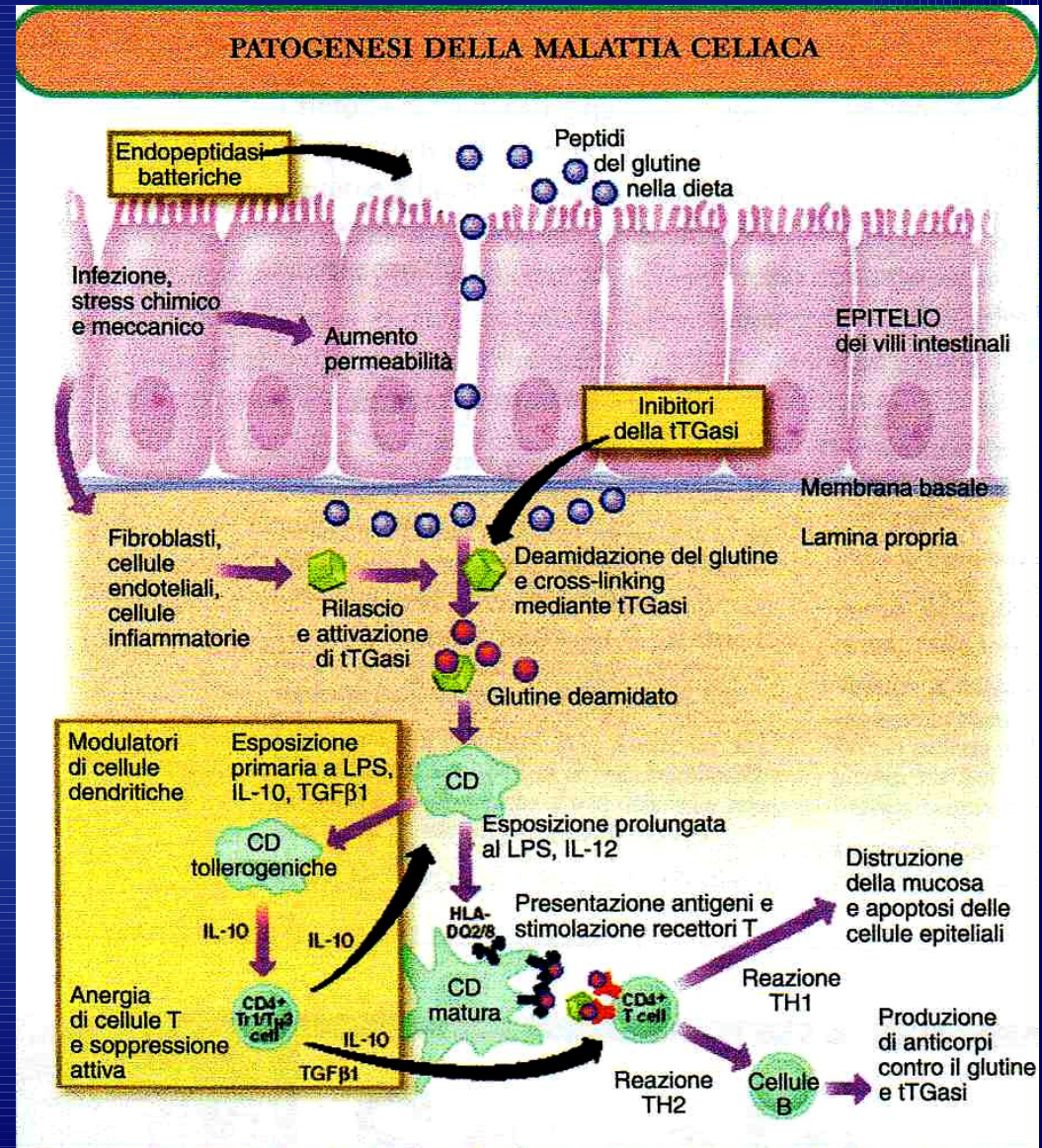
- *Aumentata prevalenza di malattie autoimmuni tra i soggetti celiaci e di celiaci tra i soggetti con malattie autoimmuni (in particolar modo, ma non solo, il diabete insulino-dipendente e le tireopatie autoimmuni)*
- *Una risposta autoimmune contro diversi organi è frequente nei soggetti celiaci*

Centralità dell'intestino

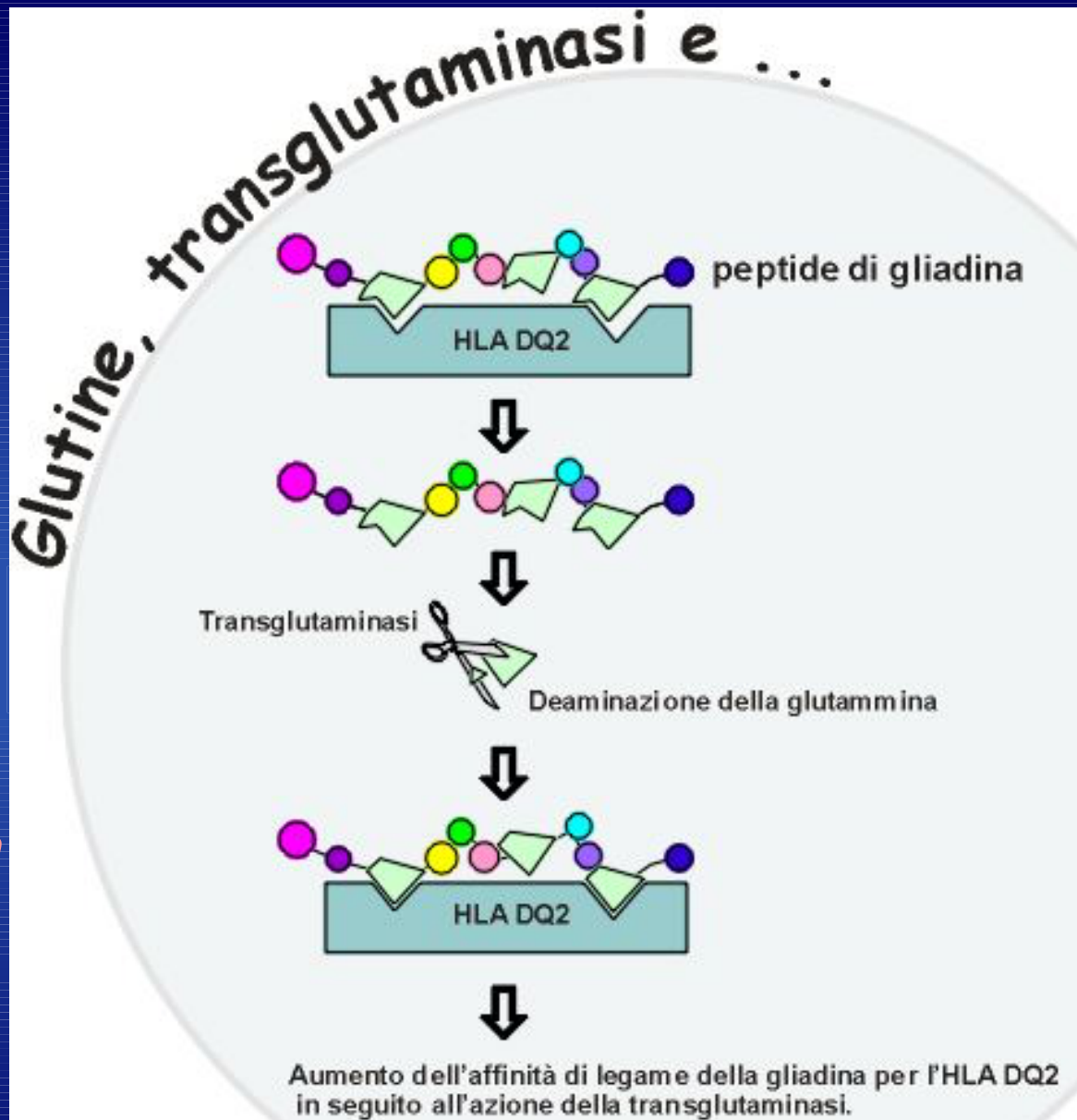
- Mucosa intestinale principale sede di confronto tra l'organismo e gli antigeni ambientali.
- L'infiammazione che si sviluppa nell'intestino dei soggetti celiaci esposti al glutine interferisce sui meccanismi di mantenimento della tolleranza immune

Circolo vizioso tTG-gliadina

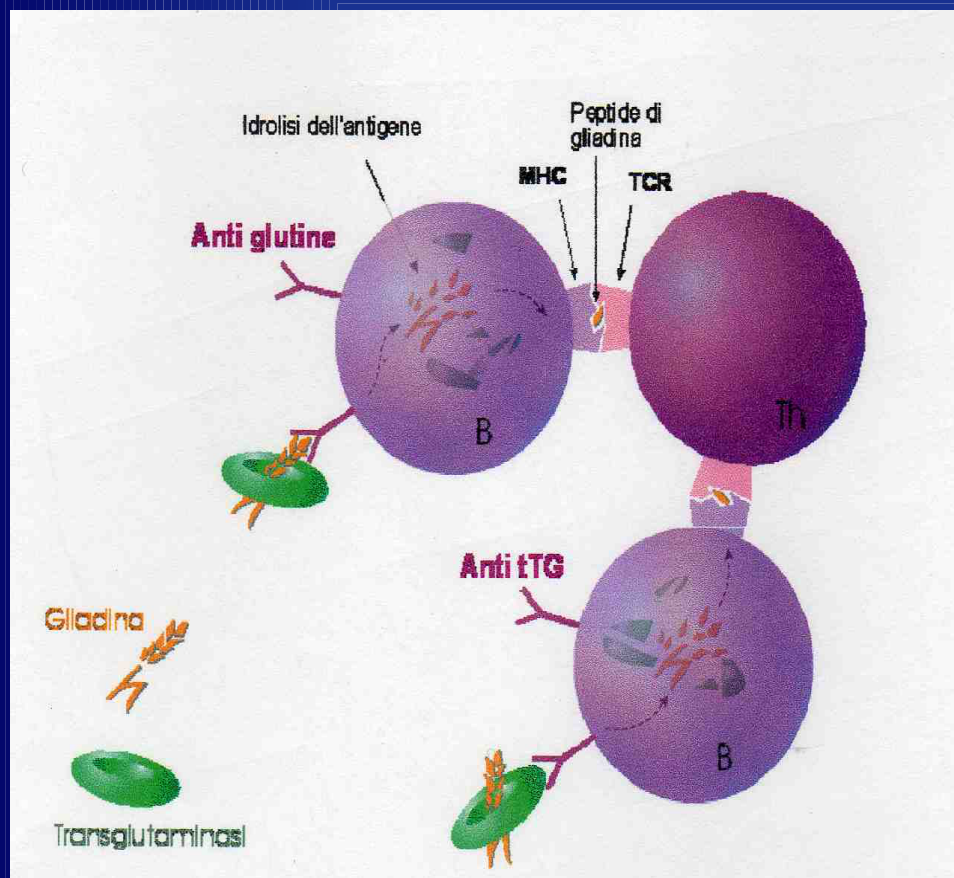
- Il glutine raggiunge la lamina propria intestinale.
- La reazione alla gliadina o altri fattori provocano un iniziale piccolo danno intestinale.
- Le cellule danneggiate liberano transglutaminasi
- La tTG catalizza la deamidazione della gliadina e ne viene potenziata la risposta
- I peptidi derivanti dall'interazione con l'enzima vengono esposti sulla superficie delle "cellule presentanti l'antigene" in un contesto HLA ristretto per una aumentata affinità per il DQ2 .
- si attivano i linfociti T specifici
- Aumenta e si mantiene il danno mucosale



La TG è l'enzima che smaschera gli epitopi T cellulari dominanti della gliadina. Inoltre si determina lo smascheramento di epitopi criptici. Altri antigeni, coinvolti nei complessi molecolari tra tTG e gliadina, diventano a loro volta bersaglio di una risposta autoanticorpale.



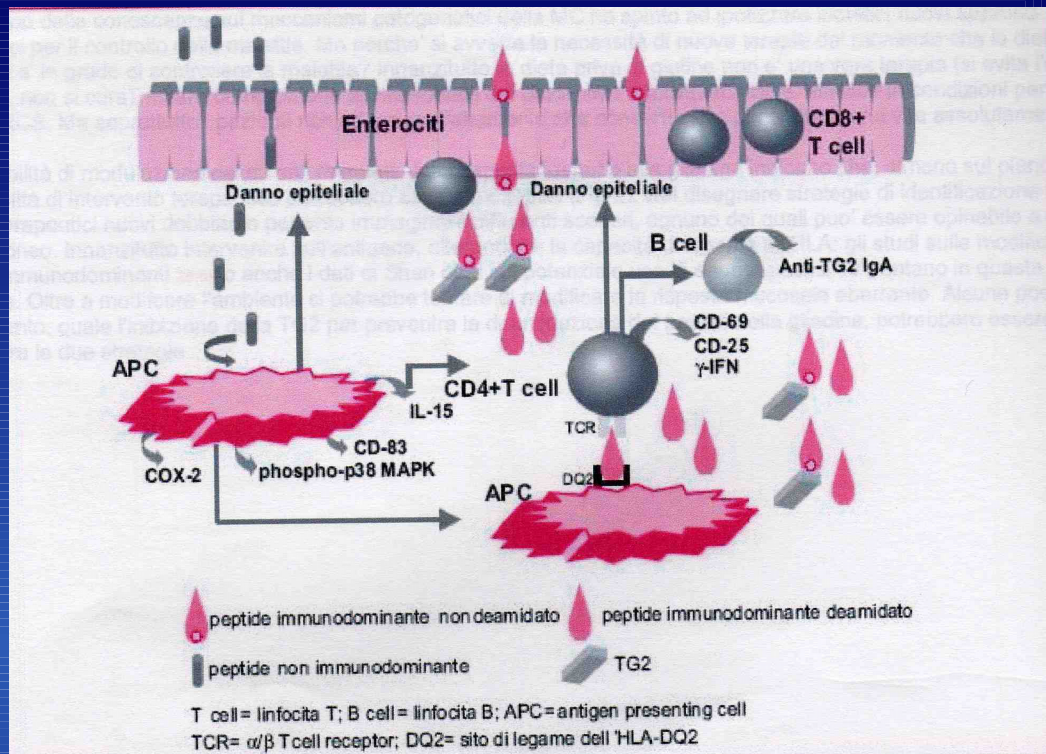
Dato che la tTG si lega (sia con legame covalente che per affinità) ai propri substrati, si vengono a creare complessi macromolecolari, contenenti oltre alle transglutaminasi anche frammenti di gliadina.



Questa situazione comporta di fatto una modificazione immunologica della transglutaminasi con la possibilità che linfociti T helper reattivi contro la gliadina possano sostenere contemporaneamente l'attività dei linfociti B produttori di anticorpi anti-glutine e anti-tTG. Presupposto perché ciò avvenga è la formazione di complessi tra gliadina e tTG.

La MC è una tipica patologia infiammatoria con dominante risposta T linfocitaria di tipo Th 1 con sostanziale aumento di produzione di IFN-g

Tuttavia è stato dimostrato che la gliadina induce nel celiaco una risposta intestinale caratterizzata dalla espressione di molecole HLA-DR nell'epitelio di superficie e infiammazione mucosale, prima di una completa risposta T linfocitaria.



Precoce risposta mucosale non T dipendente

Si determina il rilascio di una citochina tipica della risposta mucosale non T dipendente : IL-15 che : induce modificazioni del compartimento epiteliale come cofattore nell'induzione di apoptosi degli enterociti,

Infiltrazione intraepiteliale di cellule CD8

Mantenimento di una risposta proinfiammatoria

Sopravvivenza e persistenza di cellule T CD4

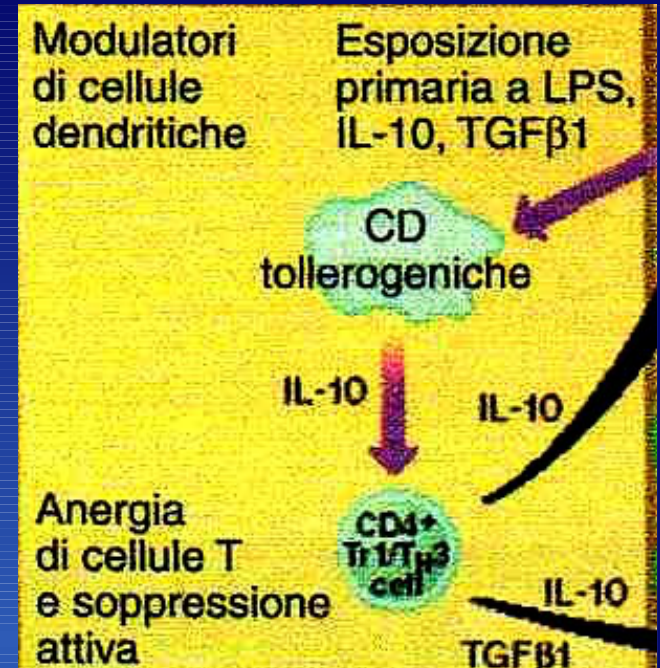
Tolleranza immune

- *Nei soggetti celiaci difettosa capacità di controllare la risposta immune verso antigeni estranei (la gliadina) ma anche verso antigeni self (la transglutaminasi tessutale e altri antigeni come esempio quelli caratteristici delle insule pancreatiche.*
- *Difettosa funzione dei linfociti regolatori*

Cellule Tr1 inibitorie

I linfociti CD4+ CD25+ ottenuti da soggetti celiaci, non esercitano più attività soppressoria sui linfociti effettori CD4+ CD25-, e pertanto si ha un aumento della proliferazione di queste cellule.

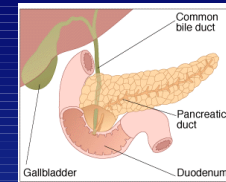
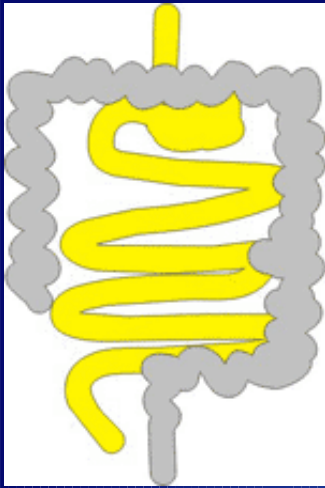
L'augmentata proliferazione però non si associa ad una maggiore secrezione di IL2, ma ad una sua diminuzione



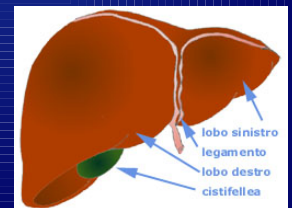
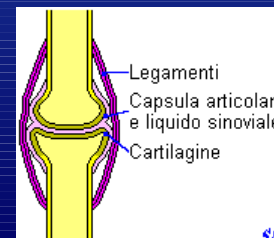
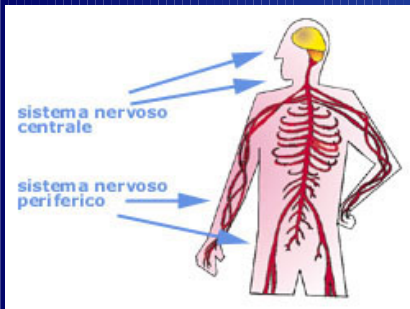
Si ha una difettosa funzione di cellule Tr1 inibitorie in grado di modulare in senso negativo la proliferazione delle cellule Th0

Transglutaminasi

- *La produzione di anticorpi contro la transglutaminasi solo un primo segno di tale disregolazione*
- *Diffusione del processo autoimmune ad altri organi in seguito al ricircolo dei linfociti di origine mucosale*
- *Gli stessi linfociti intestinali si ritrovano negli organi sede di risposta autoanticorpale*

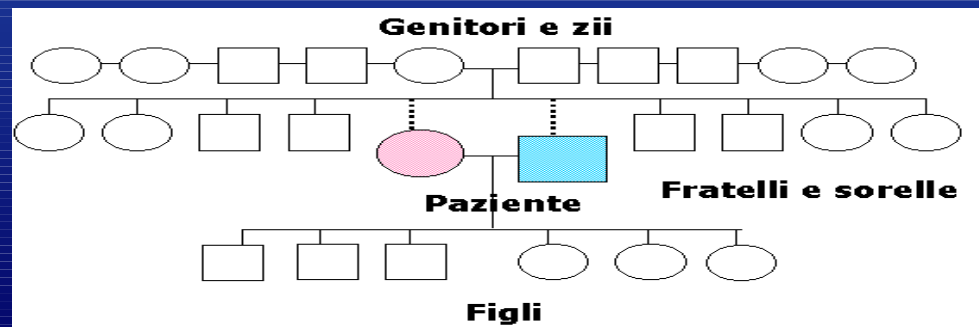


Sebbene l'organo bersaglio della malattia celiaca sia l'intestino tenue, l'intolleranza al glutine può essere considerata a tutti gli effetti una malattia sistemica con interessamento di molti organi ed apparati quali per citarne solo alcuni, la cute, la tiroide, il pancreas, il cuore, il fegato, la articolazioni, i muscoli ed il sistema nervoso centrale e periferico.

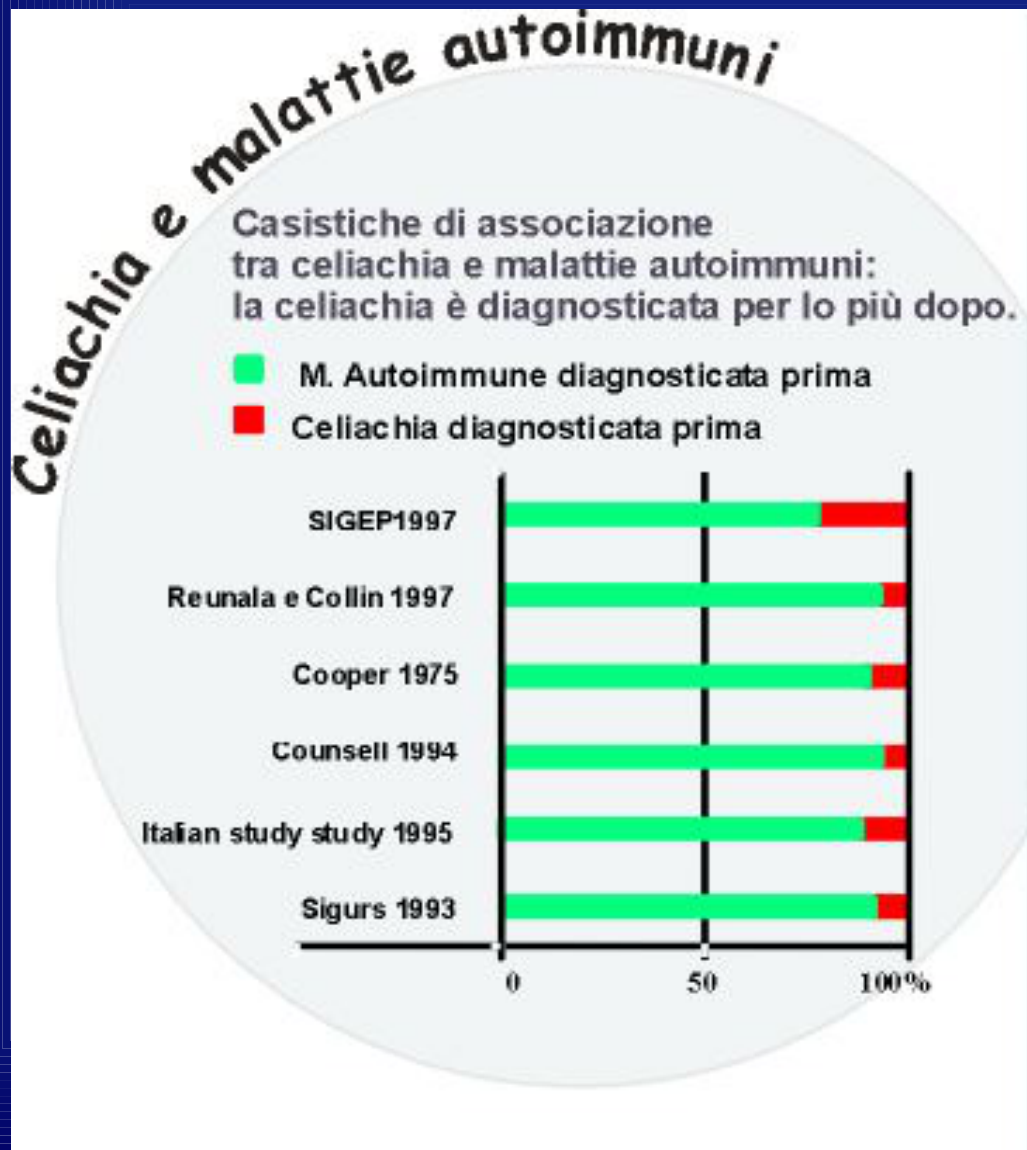


E' inoltre interessante notare come la prevalenza di una celiachia silente dal punto di vista gastroenterologico aumenti significativamente nel caso in cui più malattie autoimmuni siano associate nello stesso individuo e come la stessa sia più elevata, non solo nei soggetti affetti da malattie autoimmuni, ma anche nei loro parenti di primo grado.

E' stata documentata una prevalenza del 24% di malattia celiaca silente tra i familiari di celiaco affetti da malattie autoimmuni, a fronte di una prevalenza del 3,9% in familiari "asintomatici".



La prevalenza della celiachia priva di sintomi gastroenterologici aumenta significativamente nel caso in cui più malattie autoimmuni siano associate nello stesso individuo



La associazione tra malattie autoimmuni e celiachia viene usualmente attribuita alla condivisione di fattori genetici predisponenti, principalmente di alcuni antigeni del sistema HLA.

I celiaci esposti al glutine per meno di due anni non sembrano avere una prevalenza di malattie autoimmuni significativamente superiore a quella dei controlli



Nel complesso si può calcolare che in un soggetto geneticamente predisposto, l'incremento di questo rischio è nell'ordine dell'1,1% per anno di esposizione al glutine.

Marker autoanticorpali di patologia autoimmune associata

Il 25% dei pazienti con malattia celiaca è positivo per almeno uno dei seguenti autoanticorpi organo oppure non organo specifici

PREVALENZA DEGLI AUTO-ANTICORPI ORGANO O NON-ORGANO SPECIFICI NELLA CELIACHIA

ANTI-TIROIDE (AMT)

Anti cellule parietali gastriche (ACPG)

Anti surrene (ACS)

Anti isola pancreatica (ICA)/Anti glutamico decarbossilasi (GAD)

Anti neurone SNC e Anti neurone SNE

Anti nucleo (ANA)

Anti muscolo liscio (SMA)

Anti microsomiali (LKM)

Anti mitocondriali (AMA)

Anti citoplasmatici neutrofili (p-ANCA)

Anti antigeni nucleari estraibili (ENA)

Anti cardiolípinina

Marker autoanticorpali e patologia d'organo specifica

- Tendenza del soggetto a sviluppare complicanze autoimmuni non ancora emerse sul piano clinico ed ancora allo stato di patologia potenziale/latente

Anticorpi antitireoglobulina e antiperossidasi
tiroidea –

Anticorpi tiro-stimolanti ad azione prolungata

Positività per autoanticorpi
antimicrosomiali in oltre il 20% dei celiaci
Tiroidite di Hashimoto con ipofunzione
tiroidea sul piano clinico nel 5-10% dei
casi
Ipertiroidismo nel 1-2% dei casi

MALATTIE AUTOIMMUNI ASSOCIATE A CELIACHIA

DERMATITE ERPETIFORME	STOMATITE AFTOSA
DIFETTO DELLO SMALTO DENTARIO	RECIDIVANTE EMOCITOPENIE AUTOIMMUNI
ATASSIA DA GLUTINE	PSORIASI
ALOPECIA	POLINEUROPATIE/MIOPATIE
IPERTRANSAMINASEMIA	VASCULITI
ISOLATA DIABETE INSULINO-DIPENDENTE	IPO/IPERPARATIROIDISMO
TIREOPATIE AUTOIMMUNI	MIOCARDIOPATIA DILATATIVA
EPATITE AUTOIMMUNE	DIFETTO DI IGA
CIRROSI BILIARE PRIMITIVA	MIASTENIA GRAVE
MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA DELL'INTESTINO	EPILESSIA (con e senza calcificazioni endocraniche)
SINDROME DI SJOEGREN	GASTRITE ATROFICA AUTOIMMUNE
MALATTIA DI ADDISON	PERICARDITI RECIDIVANTI

Malattie tiroidee autoimmuni

- Una delle più frequenti malattie autoimmuni descritte in associazione con la celiachia è la tiroidite.
- Il quadro clinico si istaura progressivamente, e può essere diagnosticato precocemente rilevando anticorpi anti-microsomiali prima ancora che la funzionalità sia compromessa

AUTORE	NUMERO PAZIENTI CELIACI	MALATTIE TIROIDEE	IPOTIROIDISMO (%)	IPERTIROIDISMO (%)	ANTICORPI (%)
Lancaster-Smith et al.	57	5.3	0	5.3	-
Cooper et al.	314	3.5	2.3	1.3	-
Hovdenak	54	5.6	5.6	0	-
Biernacki et al.	678	6.2	-	-	-
Midhagen et al.	139	10.8	5.8	5.0	-
Snook et al.	148	4.1	2.7	1.4	-
Counsell	107	14	10.3	3.7	ATMS 15 ATG 11
Collin	335	5.4	3.3	2.1	-
Velluzzi	47	10.6	10.6	-	ATPO 29.7
Volta	70	7.1	5.7	1.4	ATMS 21

TABELLA . Prevalenza delle malattie tiroidee autoimmuni nei pazienti celiaci.

I pazienti celiaci risultano essere portatori di anticorpi antitiroidei in una percentuale dal 15% al 30% ed affetti da tireopatie dal 5,4% al 14%. Un ipotiroidismo subclinico primario compensato è presente in circa il 50% dei bambini celiaci neodiagnosticati.

Ipotiroidismo subclinico primario compensato

L'instaurarsi della dieta priva di glutine determina nella maggior parte dei casi la normalizzazione della funzione tiroidea.

Può avvenire in tempi variabili dall'inizio della dieta e non è temporalmente legato alla normalizzazione degli EMA e/o antitransglutaminasi.

La dieta priva di glutine favorirebbe la riduzione degli anticorpi antitiroidei e un minor bisogno di tiroxina negli ipotiroidei

Meno indagata è la prevalenza di M.C. nei pazienti con tireopatie autoimmuni.

Dalle casistiche di Collin, Valentino e Berti emerge una prevalenza di celiaci dal 3.3% al 4.8 %.

AUTORE	NUMERO PAZIENTI TIREOPATICI	NUMERO POSITIVI	(%)
Collin	83	4	4.8
Valentino	150	5	3.3
Berti	172	6	3.5

Diabete tipo I

Il diabete di tipo I è una malattia autoimmune organo-specifica cronica che porta ad una progressiva distruzione delle cellule beta deputate alla secrezione di insulina.

Il peso dei fattori ambientali sembra essere preponderante

(la concordanza della malattia in gemelli monozigoti è intorno al 30%), ma un substrato genetico “permissivo” è indispensabile allo sviluppo della malattia.

Molti soggetti con diabete tipo 1 presentano, già all'esordio del diabete stesso, una situazione di celiachia non trattata

Progressione a più stadi:

in una prima fase si sviluppa una risposta autoimmune sufficiente a far comparire in circolo gli autoanticorpi ma senza apparente compromissione della funzione insulare (autoantigeni principali sono l'insulina, la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) e le proteine ad attività tirosin-fosfatasica IA-2 e IA-2 beta)

in una seconda fase altri fattori consentono di superare i meccanismi di controllo fino a condurre al diabete manifesto.

L'insulite non necessariamente evolve nel diabete clinico.

L'equilibrio tra autoimmunità (insulite ed autoanticorpi) e tolleranza immune (inibizione della malattia) può durare per molti anni o anche per sempre, finchè non interviene una particolare combinazione di fattori offendenti che precipita la reazione autoimmune e da luogo alla malattia conclamata.

L'evidenza di un ruolo patogenetico del glutine, almeno in una proporzione di diabetici, nasce dall'osservazione che i celiaci non diagnosticati, esposti a lungo alla dieta contenente glutine, hanno un rischio elevato di sviluppare il diabete.

Gli anticorpi anti-pancreas, quando presenti in soggetti celiaci, tendono a scomparire a dieta senza glutine.

AUTORE	STATO	NUMERO PAZIENTI	PREVALENZA (%)
Maki	Finlandia	215 bambini	2.3
Savilahti	Finlandia	201 bambini	3.5
Cacciari	Italia	146 bambini	3.4
Koletzko	Germania\Svizzera	1032 adulti	1.1 - 1.3
Collin	Finlandia	195 adulti	4.1
Barera	Italia	498 bambini	3.2
Gadd	Australia	180 bambini	2.2
Rossi	USA	211 bambini	1.4
Sigurs	Svezia	436 bambini	4.6
Page	U.K.	767 adulti	2.0
Verge	Australia	273 bambini	1.8
Sategna-Guidotti	Italia	383 adulti	2.6
Maki	Finlandia	283 bambini	3.8
Pocecco	Italia	4514 bambini	2.7
Rensch	USA	47 adulti	6.4
Saukkonen	Finlandia	776 bambini	2.4
DeVitis	Italia	639 adulti	7.8
Cronin	Irlanda	101 adulti	4.9
Lorini	Italia	172 bambini	3.5
Vitoria	Spagna	93 bambini	6.4

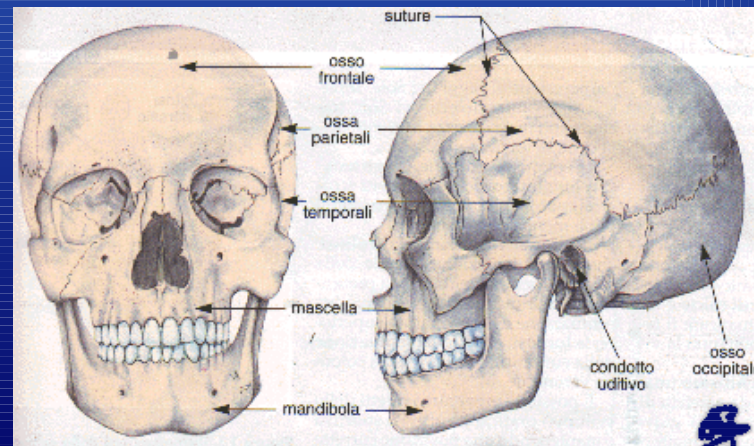
TABELLA 1. Prevalenza della celiachia in pazienti con IDDM.

Epilessia e Calcificazioni endocraniche

Riconoscimento definitivo della sindrome celiachia-epilessia-calcificazioni endocraniche.

Si tratta di calcificazioni di origine vascolare a struttura serpiginosa.

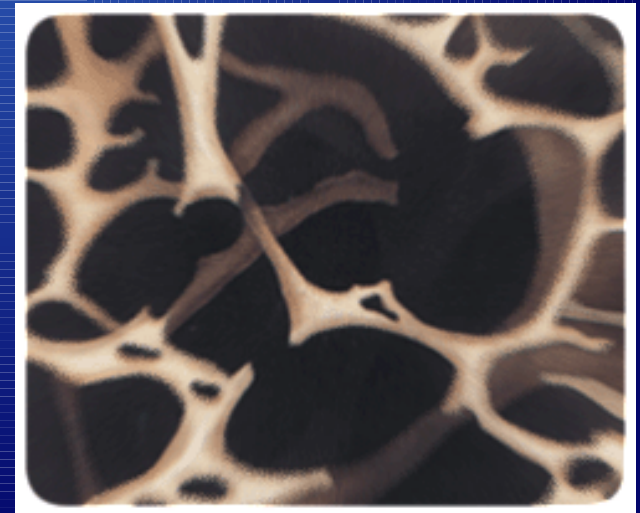
La relazione tra sviluppo di calcificazioni e celiachia ha certamente diversi momenti eziopatogenetici (carenza di folati) ed esiste qualche evidenza in favore di un'ipotesi autoimmune (vasculite).



Osteoporosi e osteopenia

La prevalenza di celiachia in soggetti adulti con osteoporosi è risultata elevata (3%).

Il malassorbimento non è l'unico meccanismo coinvolto nella riduzione della densità ossea: malassorbimento di calcio, iperparatiroidismo secondario, malassorbimento di vitamina D, ma anche la presenza di fenomeni autoimmuni diretti contro le stesse strutture ossee.



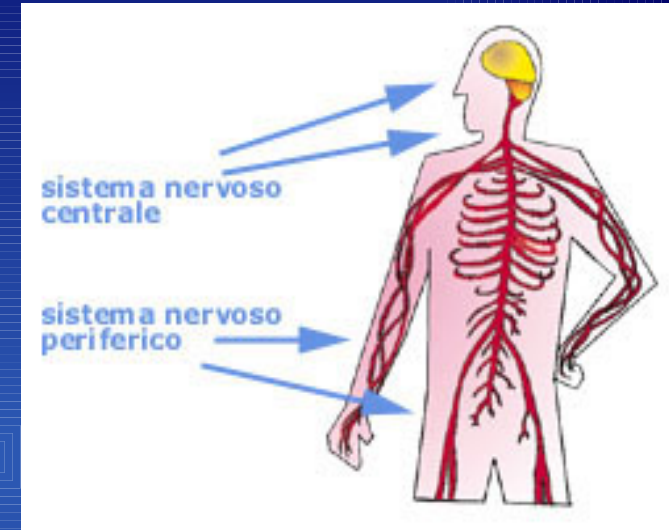
Atassia

Prevalenza elevata (57%) di malattia celiaca misconosciuta in soggetti con patologia neurologica non precisamente classificabile in sindromi note. La maggior parte di questi soggetti presenta quadri atassici (andatura atassica, senza tremori o sintomi extrapiramidali), si riscontrano segni di risposta immunologia al glutine (AGA), con positività per gli antigeni del sistema HLA tipici della celiachia, ma solo nella metà dei casi sono presenti i classici segni istologici a livello della mucosa intestinale.

Durata di esposizione al glutine correlata alla gravità dell'atassia.

Patologia extraintestinale indipendentemente dalla enteropatia conclamata.

Effetto in alcuni casi di autoanticorpi glutine dipendenti diretti contro le cellule del Purkinje.



Epatite autoimmune

Al di fuori dell'epatite celiaca esistono altre patologie del fegato che presentano una più stretta correlazione con la malattia celiaca:

nella maggioranza dei casi la diagnosi di malattia epatica autoimmune di tipo 1 e 2 è successiva a quella di malattia celiachia, anche se un'evidenza di danno epatico è presente fin dalle prime osservazioni..

Il quadro, denominato “*epatite celiaca*”, presenta alcune caratteristiche proprie:

- ➡ l'assenza di epato e/o splenomegalia e/o dei segni clinici tipici di epatopatia cronica;
- ➡ il riscontro occasionale di un aumento isolato delle aminotrasferasi di origine epatica di entità variabile
- ➡ l'assenza di ipergammaglobulinemia e di autoanticorpi circolanti (con l'esclusione della reattività anti-transglutaminasica);
- ➡ la presenza di lesioni infiammatorie epatiche scarsamente evolutive e comunque reversibili con l'esclusione del glutine della dieta.

Cardiopatía dilatativa idiopática detta anche cardiomiopatia dilatativa idiopática (CMDI)



Meccanismo ipotizzato: intolleranza al glutine geneticamente determinata fattore nella genesi autoimmune della CMDI con formazione di autoanticorpi diretti contro l'alfa-miosina e l'actina del muscolo cardiaco, associata all'elevata espressione di HLA di classe II DQ2-DQ8 sull'endocardio e sul miocardio.

Elevata prevalenza di celiachia sia tra i soggetti con CMDI (5,7%) che tra i familiari con alterazioni strumentali tipiche per CMDI, mentre i familiari sani non costituiscono soggetti a rischio.

Gli studi riguardano uno screening della celiachia tra soggetti con CMDI.