

**8° Incontro Pediatrico
Ospedale-Territorio**

**3° Incontro in
Allerologia Pediatrica**

**P.O. Civico Partinico
21 febbraio 2015**

La malattia celiaca: bisogna ricordarsi di cercarla



Pietro Di Stefano

**Direttore
U.O.C di Pediatria con Talassemia
Centro Hub per la Malattia Celiaca
P.O. S. Antonio Abate
Trapani**



La malattia celiaca: bisogna ricordarsi di cercarla

- TEMPI OTTIMALI PER INTRODURRE IL GLUTINE NELLA DIETA**
- SI PUO' INDURRE UNA TOLLERANZA ORALE?**

- MECCANISMI PATOGENETICI DELLA MALATTIA CELIACA**
- PERCORSO DIAGNOSTICO DELLA MALATTIA CELIACA**

- FANNO PARTE DELLO SPETTRO CELIACO**

Spettro dei disturbi correlati al glutine

IN TUTTE LE CONDIZIONI L'ESCLUSIONE DEL GLUTINE DETERMINA UNA REGRESSIONE DEI QUADRI CLINICI che sono spesso sovrapponibili

- **Reazioni autoimmuni al glutine:**
 - Celiachia (CD) – Atassia da Glutine-**
 - Dermatite Erpetiforme (DH)**
- **Reazione al glutine IgE-mediate:**
 - Allergia al Glutine**

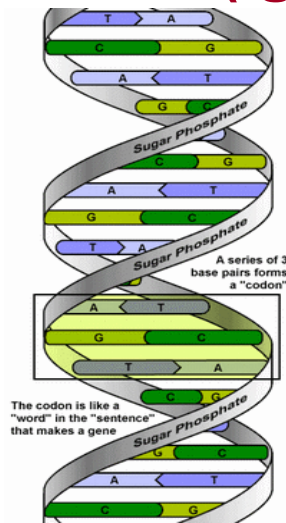
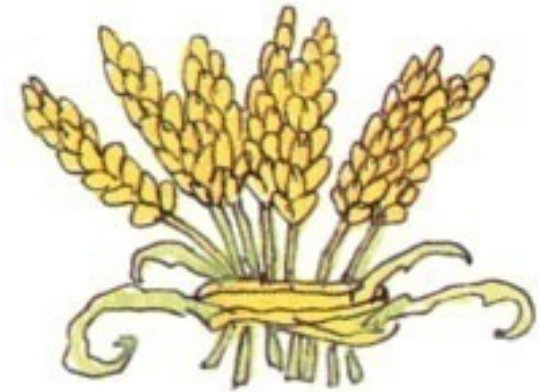
NUOVA ENTITA' CLINICA

- **Reazione al glutine in cui CD e allergia da grano siano state escluse:**
 - Sensibilità al Glutine**
 - Risposta immunitaria: sembra coinvolgere l'immunità innata**

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

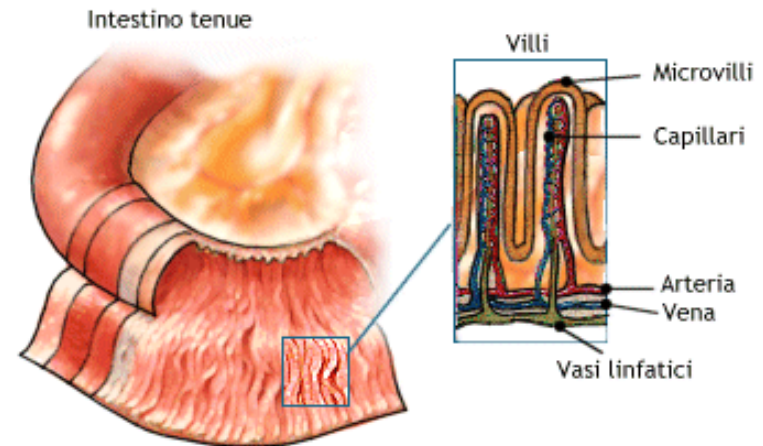
un fattore ambientale conosciuto e pertanto controllabile e rimuovibile

(glutine)



un background genetico noto che conferisce suscettibilità alla malattia

un organo bersaglio identificato e facilmente raggiungibile con opportune procedure diagnostiche



UN PUNTO CRUCIALE

Rispetto le altre Malattie Autoimmuni con eziologia non determinata controllabile solo con la terapia farmacologica

nella CELIACHIA

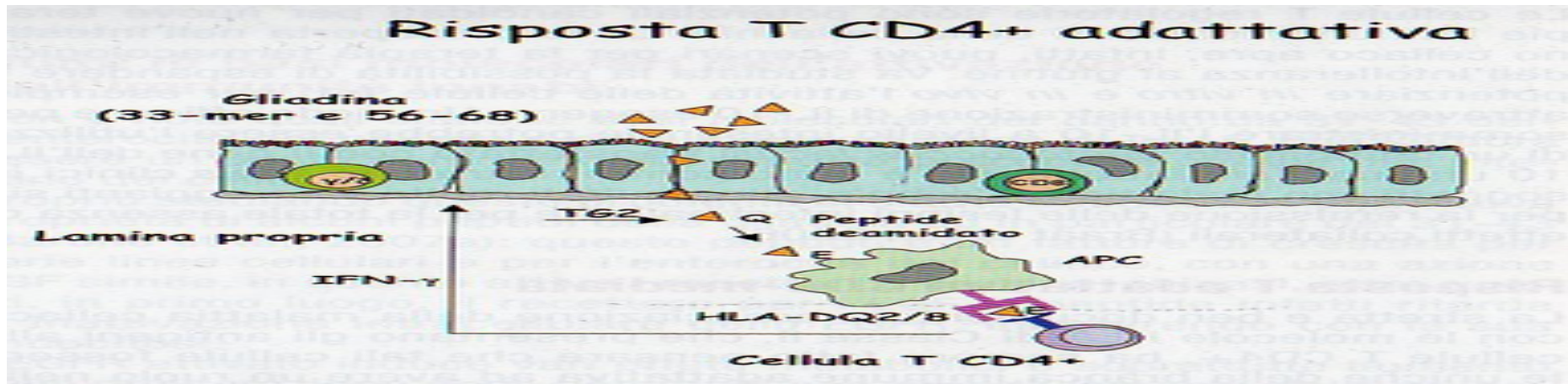
togliendo la gliadina si spegne la malattia (gravi alterazioni strutturali ma del tutto reversibili con ripristino dell'architettura intestinale)



Importante diagnosi precoce

LE CARATTERISTICHE PATOGENETICHE

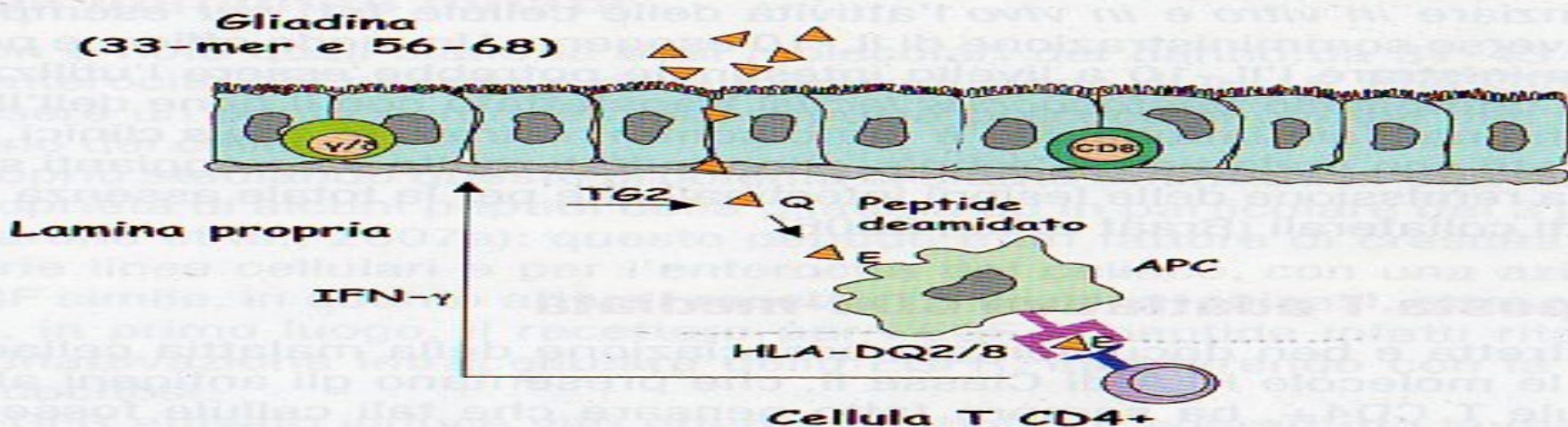
La reazione immunologica alla base della patogenesi della malattia celiaca è innescata, a causa da diversi fattori, in soggetti geneticamente predisposti, dal passaggio dei peptidi derivati dalla digestione del glutine attraverso la barriera enterocitaria per aumento della permeabilità intestinale attraverso le giunzioni serrate



Le tTGA endogene deaminano la glutammina, presente nei peptidi intestinali, in acido glutammico

➤ aumentano l'affinità per i recettori specifici delle APC HLA DQ2-DQ8 ristrette.

Risposta T CD4+ adattativa



MODELLO PATOGENETICO

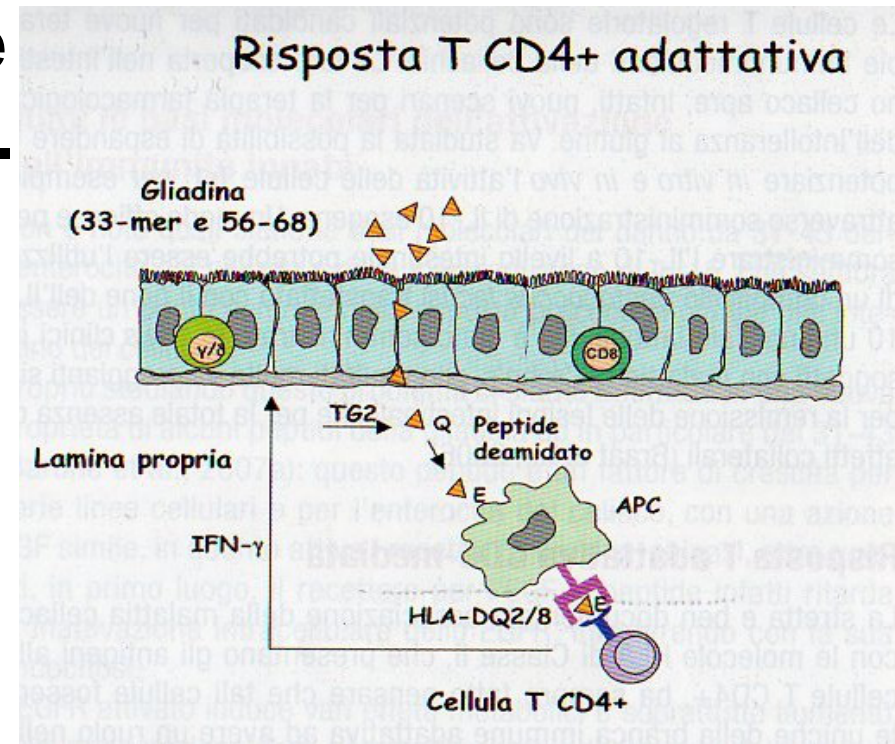
Ciò determina la presentazione non solo della gliadina ma anche delle tTGA ai linfociti T effettori CD4 che

attivati

stimolano i linfociti B ed innescano

➤ una risposta anticorpale verso il glutine

➤ una risposta autoimmune verso antigeni self (t-TGA).



✓ **Da un lato si osserva una vivace risposta anti-glutine responsabile del danno della mucosa intestinale su base prevalentemente infiammatoria**

✓ **Dall'altro lato CON LA ROTTURA DELLA TOLLERANZA VERSO ANTIGENI SELF si assiste ad una risposta autoimmune**, talmente specifiche da assumere un grande valore nella diagnosi sierologica della malattia

Viene coinvolta sia la

❖ **risposta immunitaria innata**

che la

❖ **risposta immunitaria adattiva**

La storia della celiachia

La storia della celiachia inizia ad essere scritta in Europa nel **1888**



Samuel Gee descrisse il quadro della forma tipica e dimostrò che la dieta senza alcuni cereali era l'unico rimedio

LA MALATTIA CELIACA: LE TAPPE FONDAMENTALI



- 1888 individuazione clinica (S Gee)
- 1945 ruolo delle proteine del grano (WK Dicke)
- 1948 sensibilità al glutine (WK Dicke)
- 1960 definizione lesioni intestinali (M Schiner)
- 1971 anticorpi anti-reticolina (PP Seah)
- 1979 anticorpi anti-glutine (TP Chorzelski)
- 1983 anticorpi anti-endomisio (TP Chorzelski)
- 1983 HLA DQ2 (R Tosi)
- 1997 anticorpi anti-transglutaminasi (W. Dieterich)

Glutino dipendenza

I primi tentativi di porre una corretta diagnosi di malattia celiaca erano basati esclusivamente sul riscontro dei caratteristici segni e sintomi clinici con indici di malassorbimento alterati:

● **test da carico di xilosio**

● **dosaggio dei grassi fecali**

● **esami ematochimici**

● **indici malassorbimento:**

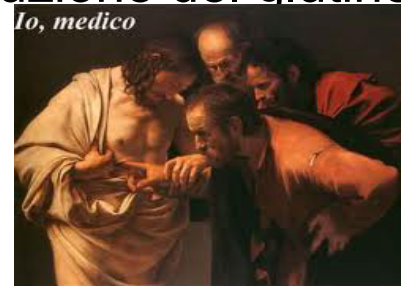
➔ emocromo, sideremia, ferritinemia, folatemia, albuminemia, calcemia, magnesiemia, kaliemia, colesterolemia, trigliceridemia

**seguiti dalla dimostrazione
della presenza di lesioni intestinali**

Crìteri ESPGHAN (1970)

Dopo i primi approcci al problema, ad Utrecht (Olanda) la Società Europea di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica (E.S.P.G.H.A.N.) ha proceduto alla stesura del “protocollo diagnostico della malattia celiaca”, che, per la prima volta ha stabilito i criteri che permettono di porre una diagnosi di celiachia:

1. mucosa duodenale atrofica o subatrofica con dati clinici e di laboratorio suggestivi di malassorbimento intestinale;
2. miglioramento clinico ed istologico a dieta priva di glutine;
3. ricomparsa delle lesioni intestinali dopo la reintroduzione del glutine nella dieta



Diagnosi di MC: Criteri ESPGHAN (1970)



Dimostrazione della glutine-dipendenza

☀️ sintomatologia clinica

☀️ lesioni intestinali

con

Esecuzione di 3 biopsie intestinali (danno mucosa intest.)

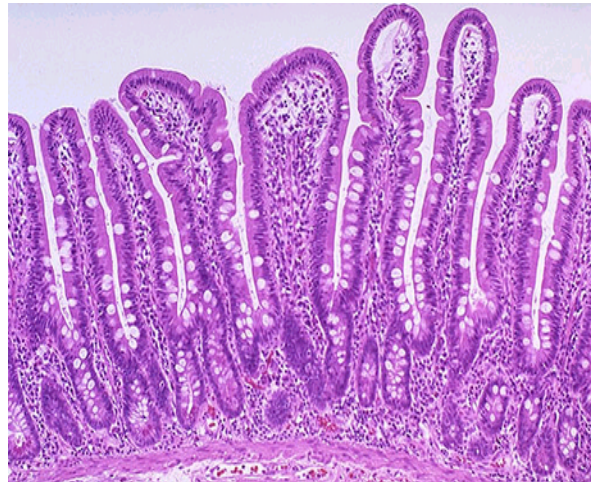
- a dieta libera
- a dieta priva di glutine
- dopo riesposizione al glutine

DIAGNOSI DI MC

DOCUMENTAZIONE ISTOLOGICA DEL DANNO INTESTINALE DURANTE LA SOMMINISTRAZIONE DEL GLUTINE



**Prima biopsia a
dieta libera per
dimostrare il danno
della mucosa
intestinale**



**Seconda biopsia a
dieta senza
glutine per
documentare la
ricostruzione dei
villi intestinali**



**Terza biopsia
dopo
reintroduzione
del glutine per
riprodurre un
quadro di atrofia
della mucosa
intestinale**

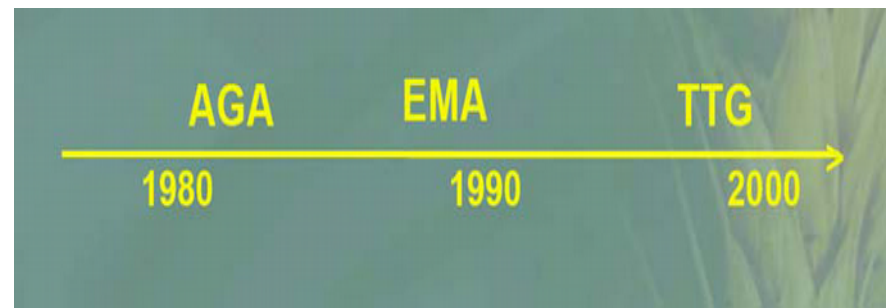
Nel 1990 l'ESPGHAN grazie

- **alle incalzanti conoscenze fisiopatologiche sulla MC,**
- **la diffusione degli anticorpi anti gliadina,**
- **l'individuazione di alcuni HLA di predisposizione**
- **la disponibilità di test sierologici di grande affidabilità,**

mi riferisco agli EMA,

volta pagina e stabilisce che la diagnosi può essere conclusa

nella maggior parte dei casi e **con l'aiuto della sierologia dopo una singola biopsia che mostri l'atrofia della mucosa intestinale.**



Criteria ESPGHAN per la diagnosi di malattia celiaca 1990

QUALE PERCORSO

SOSPETTO DIAGNOSTICO

■ QUADRO CLINICO

■ PARAMETRI DI LABORATORIO

CRITERI NECESSARI

■ ISTOLOGIA TIPICA



Classificazione istologica delle lesioni intestinali MARSH modificata da OBERHUBER

Tabella 6 Classificazione istologica delle lesioni intestinali nella celiachia

- Aumento IEL(maggiore 40/100 ce) (tipo 1)
- Iperplasia delle cripte (tipo 2)
- Atrofia lieve dei villi (tipo 3a)
- Atrofia subtotale dei villi (tipo 3b)
- Atrofia totale dei villi (tipo 3c)

IEL: linfociti intraepiteliali ; ce: cellule epiteliali

Classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber, Eur J Gastroenterol Hepatol 1999



**Nella malattia celiaca il corretto sospetto
diagnosi non può che essere la risultante della
necessaria interazione tra clinica e laboratorio
con la determinazione dei marcatori sierologici
più specifici e sensibili**

- tecniche di base sono essenzialmente
l'immunofluorescenza -IFA
l'immunoenzimatica - ELISA**



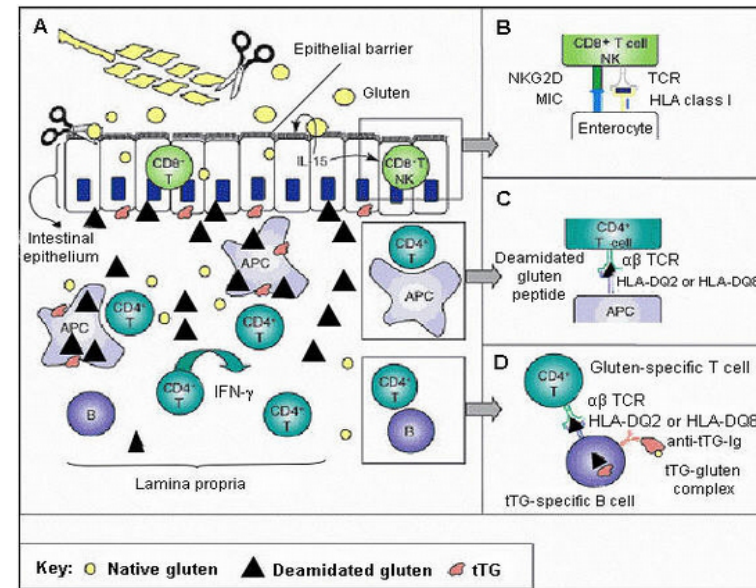
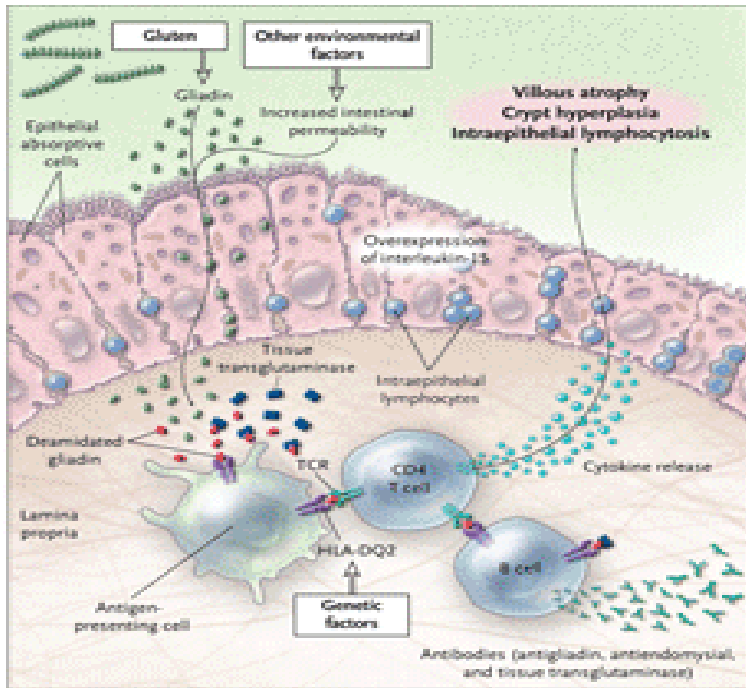
Sensibilità: capacità del test di individuare i pazienti veramente malati; indica la percentuale di pazienti malati positivi al test. Veri positivi al test/tutti i malati.

Specificità: capacità del test di individuare i pazienti senza malattia; indica la percentuale di persone sane negative al test. Veri negativi al test/sani.

Alta sensibilità = pochi falsi negativi

Alta specificità = pochi falsi positivi

La disponibilità di test sierologici di grande affidabilità ha semplificato il protocollo diagnostico



Criteri del protocollo diagnostico per la malattia celiaca

- Semplice
- In grado di identificare il maggior numero di celiaci e di evitare le false diagnosi

PRIMO PASSO VERSO LA DIAGNOSI E' LA RICERCA DI MARCATORI SIERICI

Anticorpi

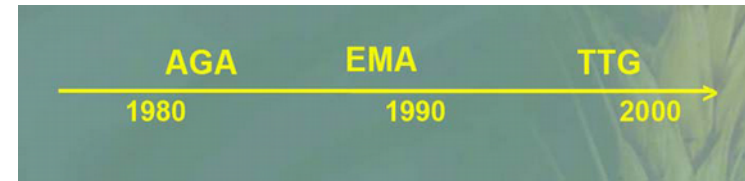
- ANTi-gliadina (AGA) - Anti-gliadina deaminata (DGP)

Autoanticorpi

- ANTI-ENDOMISIO (EMA)
- ANTI-TRANSGLUTAMINASI (tTGA)

Da supporto

TIPIZZAZIONE HLA



ANTICORPI ANTIRETICOLINA

Gli anticorpi antireticolina (ARA) sia di classe IgA che di classe IgG evidenziati con la metodica dell'immunofluorescenza indiretta **sono stati i primi ad essere impiegati nella diagnosi.**

Identificano strutture connettivali extracellulari, (IFI) utilizzando come substrato fegato e rene di ratto

Gli ARA **sono considerati molto specifici ma poco sensibili**

compaiono quasi esclusivamente nella celiachia e nella dermatite erpetiforme nonché con bassa frequenza anche in soggetti adulti affetti da morbo di Crohn, artrite reumatoide

**ANTICORPI ANTI GLIADINA (AGA)
sia di classe IgA che IgG**

**Sono da tempo misurati con metodica
ELISA**

(immunoenzimatica)

- **Per molto tempo la classe IgA ha rappresentato
l'esame di elezione per la
diagnosi sierologica di celiachia**

Anticorpi anti Gliadina (AGA)

Sono positivi in altre patologie:

- Crohn'
- Colite ulcerosa
- Esofagite
- Intolleranza al lattosio
- Fibrosi cistica
- Psoriasi
- Artrite reumatoide
- Gastrite
- Recente gastroenterite
- Infezione da HIV
- Atopia

Ma anche in soggetti sani

Anticorpi anti Gliadina (AGA)



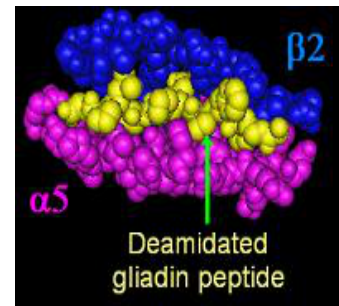
La loro bassa sensibilità e specificità ha portato all'abbandono del loro utilizzo negli adulti e nei bambini con età superiore a 2-3 anni.

**Utili nei bambini sotto i 2-3 anni
situazione in cui gli anticorpi anti-
endomiso (EMA) e gli anticorpi anti-
transglutaminasi tissutale (tTG), possono
risultare falsamente negativi**

Anticorpi anti Gliadina (AGA)

Gli AGA IgG hanno dimostrato una **eccellente sensibilità** (95,9 %)

nei casi con deficit di IgA totali



DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA

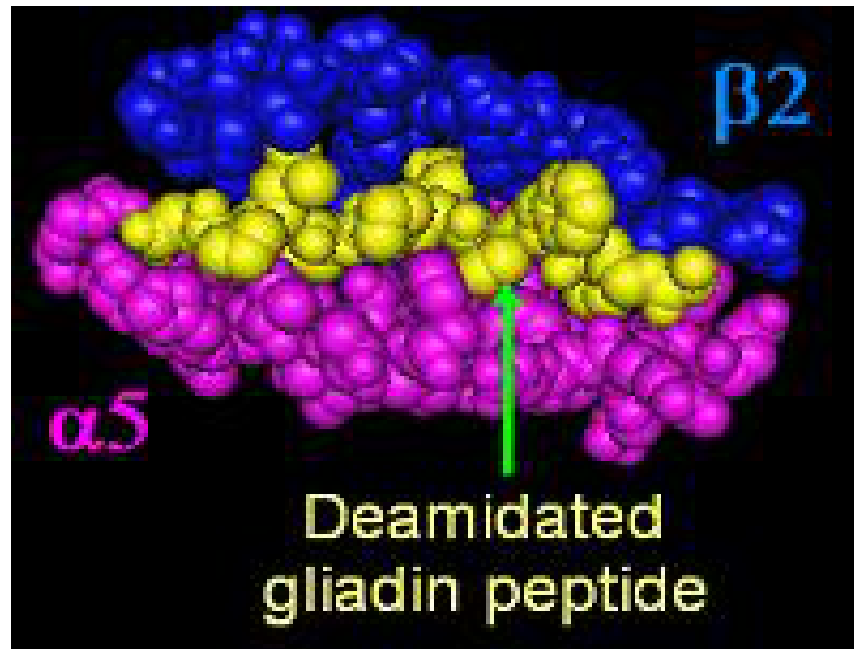
Sensibilità tests sierologici

	sensibilità	specificità	utilità
AGA IgA	86%	78%	non usati in adulti
AGA IgG	82%	70%	deficit sel. IgA



**Scompaiono dall'orizzonte gli anti
gliadina classici**

**Anticorpi anti peptidi deamidati di
gliadina (DGP-AGA)**



Anticorpi anti peptidi deamidati di gliadina (DGP-AGA)

- **L'anticorpo di classe IgG (IgG DGP) è la vera novità**
- **IgG DGP:**
 - **Può essere impiegato nella diagnostica nei deficit di IgA**
 - **Sotto i due anni di età aumenta la nostra capacità diagnostica**

Adattato da Basso, D. et al. Clin Chem 2009;55:150-157

	Sensitivity	Specificity
≤ 2 anni		
DGP-AGA IgA	80.0	93.8
<u>DGP-AGA</u> <u>IgG</u>	<u>92.7</u>	<u>96</u>

ANTICORPI ANTI- ENDOMISIO (EMA)

Descritti per la prima volta nel 1983 sono autoanticorpi diretti verso l'endomisio, rivestimento di fibre reticolari che circonda la muscolatura liscia

Solitamente si dosano le IgA

È un esame molto sensibile e specifico per la diagnosi.

ANTICORPI ANTI- ENDOMISIO (EMA)

Sono misurati in IFA (immunofluorescenza) su sezioni di esofago di scimmia.

Gli anticorpi anticordone ombelicale costituiscono una valida alternativa per la facile reperibilità ed il basso costo del substrato.

Sono operatore-dipendente

ANTICORPI ANTI- ENDOMISIO (EMA)

- **Gli EMA IgA possono essere assenti nei celiaci con età inferiore ai due anni**
- **Nei celiaci con deficit selettivo delle IgA totali si determina l'isotipo IgG.**

Importante il dosaggio delle IgA totali !

La loro produzione viene scatenata dal glutine ed il suo allontanamento dalla **dieta** provoca la **normalizzazione del quadro sierologico dopo circa sei mesi**

EMA IgA

✓ **Specificità vicina al 100%** per
celiachia

ANTICORPI ANTI-TRANSGLUTAMINASI (tTGA)

1997 (W. Dieterich)

**Esprimono il meccanismo patogenetico
della malattia celiaca**

**La transglutaminasi tissutale è l'epitopo
più importante verso cui sono diretti gli
EMA**

LA MALATTIA CELIACA

DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA – SIEROLOGIA – tTG

tTG (ant. Antitransglutaminasi umana IgA – IgG)

E' stato dimostrato che questi anticorpi hanno un ruolo nello sviluppo della lesione mucosale tipica della celiachia

ANTICORPI ANTI-TRANSGLUTAMINASI (tTGA)

**essendo dosati con un metodica
immunoenzimatica sono poco influenzati
dall'operatore**

DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA

tTGA -IgA

- ✓ **alta sensibilità**
- ✓ **specificità lievemente inferiore agli EMA** (2-5% di falsi positivi in caso di infezioni intestinali, specie giardiasi, patologia autoimmune, malattie epatiche)

tTG – IgG

- ✓ **meno specifici delle tTG – IgA**
si eseguono solo in deficit di IgA

➤ **TTG IgA**

- ✓ **positivi ad alto titolo (> 10 volte cut off)
sono espressione di celiachia**

TTG IgA

**la loro scomparsa dopo
dieta correla con la
ricrescita dei villi così come
la loro persistenza correla
con mucosa ancora
danneggiata ma non con il
grado di atrofia della
mucosa**

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

	CARATTERISTICHE DIAGNOSTICHE				CARATTERISTICHE TECNICHE		
	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ	VAL. PRED. POSITIVO	VAL. PRED. NEGATIVO	RIPRODUCIBILITÀ	DISPONIBILITÀ	METODICA
ANTI-TTG IGA	97%	91%	91%	97%	ELEVATA	ILLIMITATA	ELISA
EMA IGA	94%	100%	100%	94%	MEDIO-BASSA	LIMITATA PER CARENZA DI SUBSTRATI	IFL*
AGA IGA	73%	87%	84%	77%	ELEVATA	ILLIMITATA	ELISA
DGP-AGA IGA	84%	90%	89%	85%	ELEVATA	ILLIMITATA	ELISA
DGP-AGA IGG	84%	99%	98%	87%	ELEVATA	ILLIMITATA	ELISA
ANTI-ACTINA IGA	30%	99%	99%	56%	ELEVATA	ILLIMITATA	IFL*

I test rapidi

Metodica immunocromatografica

- **su sangue intero**

- **su siero**

non sostituiscono le prove di laboratorio

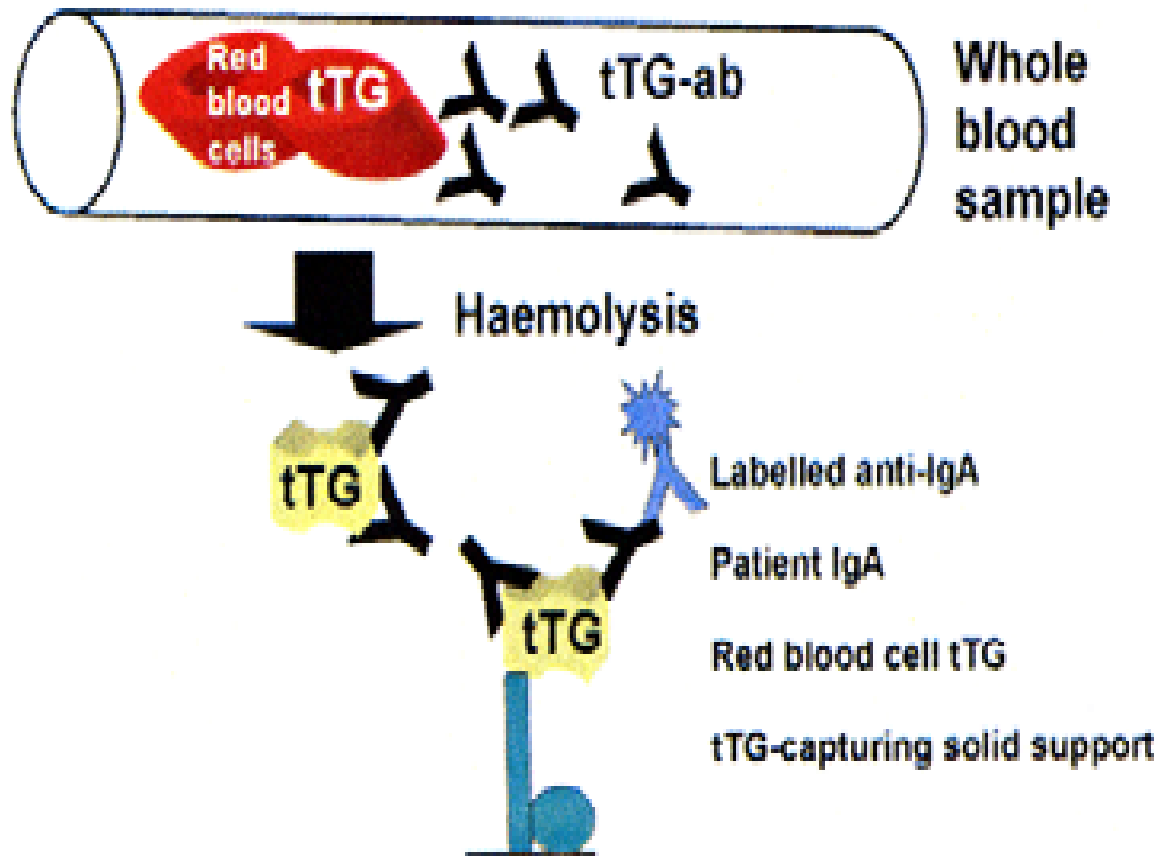
Il test rapido va comunque confermato

Identificazione in termini qualitativi di anti-tTGA

Sensibilità: 96.2%

Specificità: 90.3%

Point-of-care test (POCT)



più

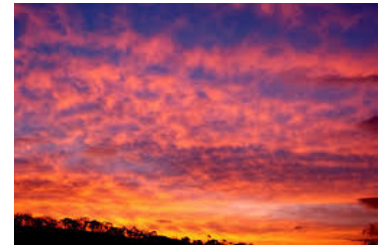
aspetti sierologici

**nessun anticorpo pone diagnosi di
celiachia**

**SIEROLOGIA A SUPPORTO DELLA
DIAGNOSI**

TIPIZZAZIONE HLA

La celiachia si sviluppa in soggetti geneticamente predisposti.



Che cosa e' la predisposizione genetica?

L'individuo ha maggiore probabilità di manifestare la M.C., a qualsiasi età, se possiede gli alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) di classe II necessari a codificare gli eterodimeri

DQ2 DQ8



L'eterodimero DQ2

soggetti portatori dell'allele DQA1*0501 insieme al DQB1*0201
presente nel 95% dei soggetti celiaci

rischio di ammalarsi di celiachia per i soggetti portatori
di questo gene

➤ **uno su cento**

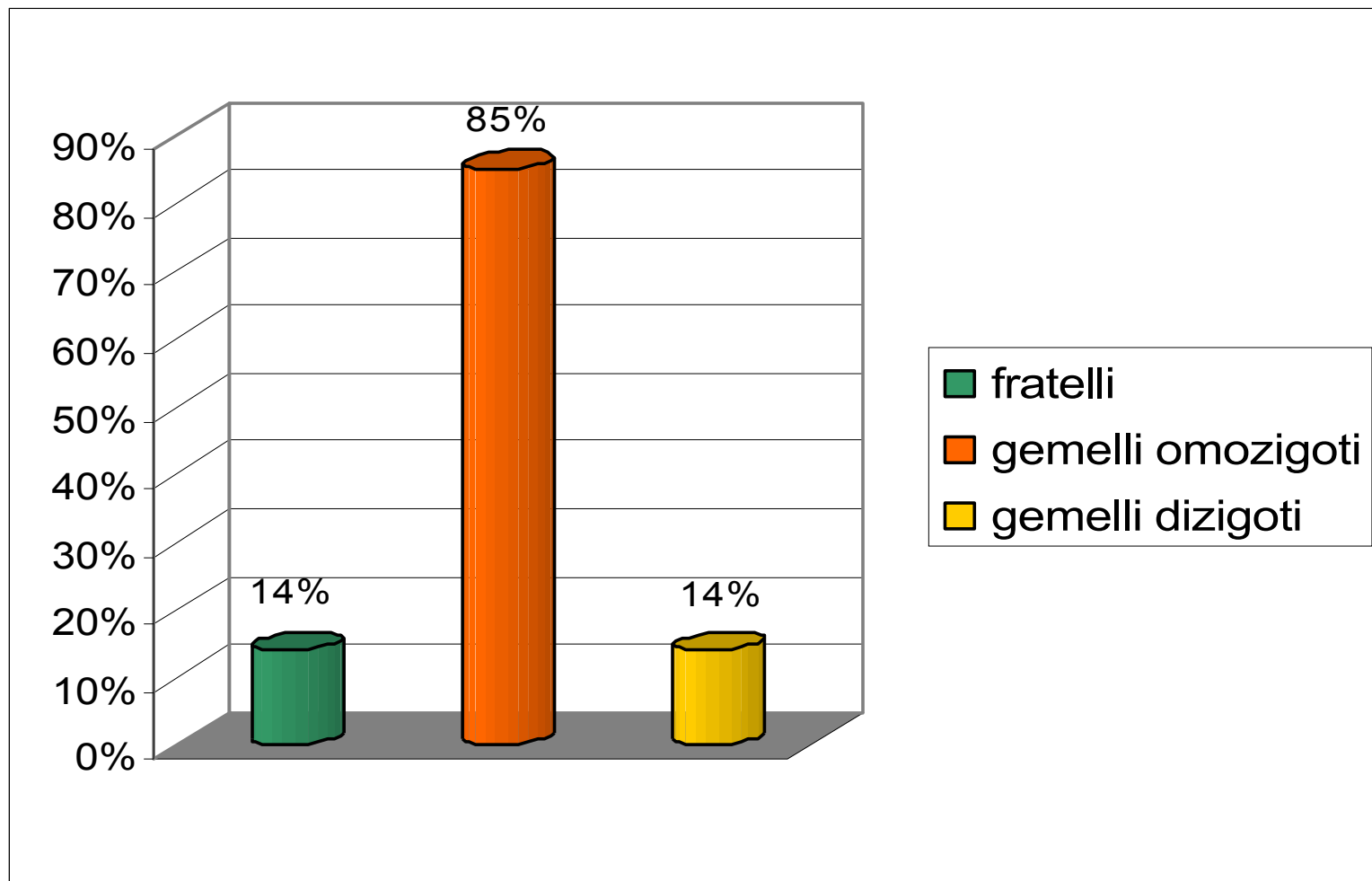
I celiaci che non esprimono il DQ2 presentano l'allele

DQA1*0301/DQB1*0302 che codifica **l'eterodimero DQ8**

rischio di ammalarsi di celiachia nei soggetti che presentano il
DQ8 ma non il DQ2

➤ **uno su duemila**

RISCHIO DI RICORRENZA -CONCOMITANZA



La presenza degli alleli che codificano per il DQ2 ed il DQ8 è condizione necessaria ma non sufficiente allo sviluppo della malattia celiaca.

L'analisi dei geni HLA serve, pertanto, ad escludere l'intolleranza al glutine ma non a confermare la diagnosi

Questo test ha :

➤ un elevato valore predittivo
negativo ELEVATA
SENSIBILITA'

➤ basso valore predittivo positivo
Tali eterodimeri sono presenti nel
30-40% della popolazione sana
BASSA SPECIFICITA'

I casi di celiachia DQ2, DQ8 negativi sono estremamente rari

La totale assenza dei suddetti genotipi riduce sensibilmente la possibilità di sviluppo della malattia. Tuttavia la presenza, di una di queste molecole sulla membrana delle cellule del sistema immunitario è condizione necessaria, ma non sufficiente, allo sviluppo della celiachia.

33 geni non HLA sono stati individuati come associati alla celiachia.

In base al quadro clinico la celiachia può essere distinta in tre categorie:

1. Sintomatica: per definizione i sintomi sono sempre presenti

- a) **Sierologia positiva per autoanticorpi** (TTG e/o EMA) +/- anticorpi anti-gliadina (AGA) deaminata)
- b) **HLA compatibile** per CD (DQ2 e/o DQ2)
- c) **Biopsia intestinale compatibile per enteropatia da CD** (Marsh >/- II)
- d) **Remissione dei sintomi in seguito a dieta senza glutine**

2 . Clinicamente silente: assenza di sintomi ma sierologia e biopsia positive

3 . Potenziale: sierologia positiva, ma biopsia normale (o pressochè normale) in presenza o meno di sintomi

Forme di malattia celiaca

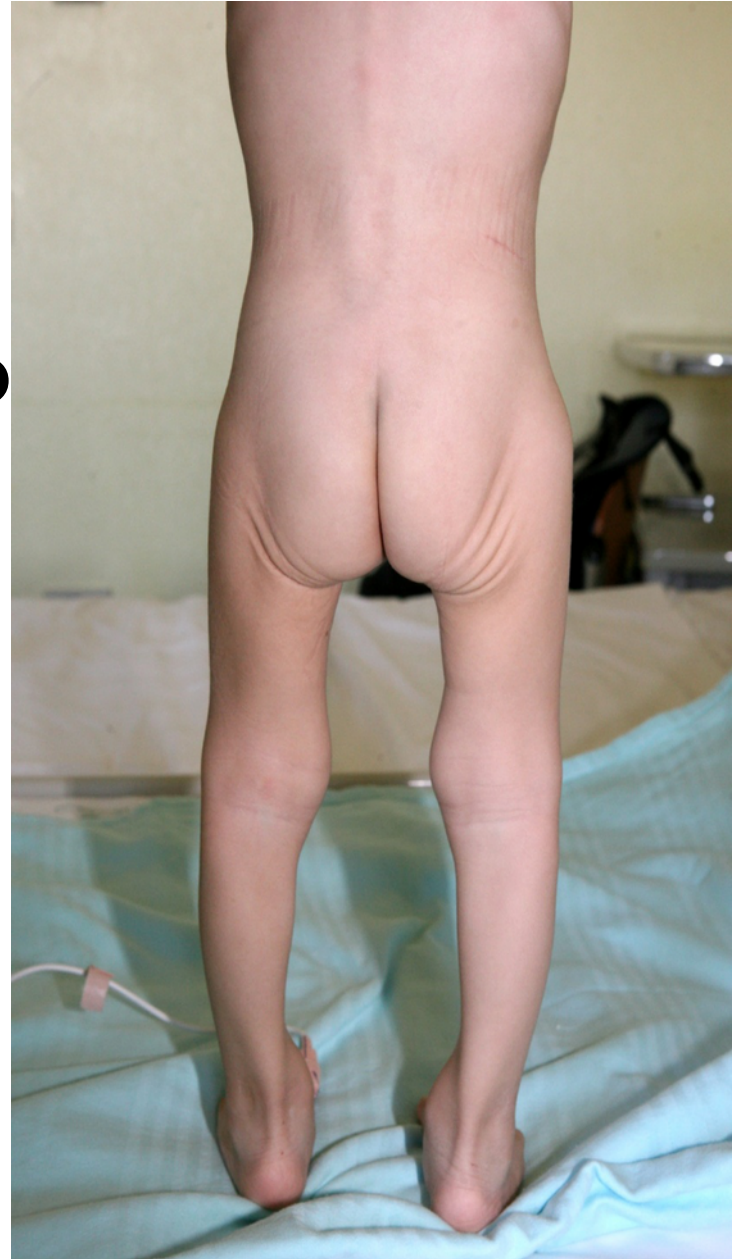


CELIACHIA

Nelle forme tipiche i sintomi sono specificatamente di tipo gastrointestinale.

A questi si accompagnano reperti di laboratorio e sintomi dovuti al

malassorbimento intestinale.



Le forme atipiche sono caratterizzate

- **da sintomi intestinali inusuali: STIPSI - DISPEPSIA**
- **da manifestazioni extraintestinali**
 - anemia sideropenica di ndd
 - bassa statura
 - ritardo puberale
 - Infertilità ed aborti ricorrenti
 - Alopecia areata
 - stomatite aftosa
 - ipertransaminasemia di ndd
 - Epilessia farmaco-resistente, atassia , polineurite
 - osteoporosi
 - Miocardiopatia dilatativa
 - ipoplasia smalto dentario
 - artriti

Di fronte ad un sospetto di celiachia, il percorso diagnostico prevede come primo passo il dosaggio della IgA Totali.

Il deficit totale o parziale si verifica

➤ **nel 2-3% dei soggetti celiaci**

10 volte più frequente che nella popolazione generale (un affetto ogni 500 nati)



Il comitato Nazionale per la sicurezza Alimentare (C.N.S.A), ha approvato dei **protocolli** (pubblicato in G.U.n°.32 S.O. del 7 febbraio 2008) **che stabiliscono le linee guida per la diagnosi della celiachia**



Elevato sospetto clinico

➤ **forme sintomatiche con sintomi malassorbimento franco** caratterizzato da significativo calo ponderale,

- **diarrea cronica**
- **astenia severa**
- **steatorrea**
- **edemi**



Il test di primo livello è costituito dagli anticorpi tTGA insieme IgA totali

Soggetti ad elevato rischio di celiachia

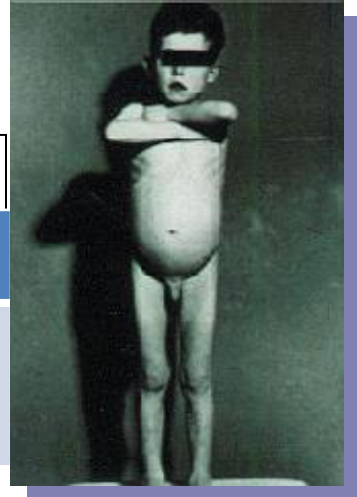
Biopsia duodenale + IgA sieriche + anti tTG

DEFICIT IgA

IgA normali

IgG anti tTGA EMA DGA-AGA

IgA anti tTG



Sierologia positiva + biopsia normale

Sierologia positiva + biopsia positiva

Sierologia negativa + biopsia positiva

Determinazione HLA DQ2 DQ8 EMA

CELIACHIA

Determinazione HLA DQ2 DQ8

Se positivi

Se negativi

monitoraggio anti tTGe ripetere biopsia o verificare risposta clinico-anticorpale dopo GDF

Anti tTG falsi positivi

Se positivi Tipo 3a-3c

Se negativo

Celiachia da confermare con GFD e provocazione Tipo 1-2 monitoraggio e ripetere biopsia

bassa probabilità di Celiachia ulteriore ricerca di danno mucosale

Moderato sospetto clinico

➤ forme con sintomi intestinali atipici

- stipsi
- dispepsia

➤ extraintestinali



Soggetti a moderato-basso rischio di celiachia

IgA seriche

Se deficit di IgA

Se IgA normali

IgG anti tTGA EMA DGA-AGA

IgA anti tTG

Sierologia negativa

Sierologia positiva
IgA anti tTG >3 volte il normale

Determinazione
HLA DQ2 DQ8

Biopsia duodenale

Se positivi

Se negativi

Istologia positiva
tipo 3a-3c

Istologia Negativa
o tipo 1-2

CELIACHIA

Determinazione HLA
DQ2 DQ8 EMA

Predisposizione
a celiachia
Monitoraggio
sierologico

Esclusione
celiachia

Positivi

Negativi

Monitoraggio
sierologico e ripetere
biopsia

anti tTG Falsi positivi

Basso sospetto clinico

➤ **familiari I° grado**



Familiari di 1° grado
IgA seriche

Se deficit di IgA	Se IgA normali
IgG anti tTGA EMA DGA-AGA	IgA anti tTG

Sierologia negativa	Sierologia positiva IgA anti tTG >3 volte il normale
---------------------	---

Istologia positiva tipo 3a-3c	Istologia Negativa o tipo 1-2
----------------------------------	----------------------------------

Determinazione
HLA DQ2 DQ8

Se positivi	Se negativi
-------------	-------------

Predisposizione a celiachia Monitoraggio sierologico	Esclusione celiachia
---	-------------------------

CELIACHIA	Determinazione HLA DQ2 DQ8 EMA
-----------	-----------------------------------

Positivi	Negativi
----------	----------

Monitoraggio sierologico se tipo 1-2 valutare caso per caso	anti tTG Falsi positivi
---	-------------------------

Nel 2011, l'ESPGHAN gira un'altra volta pagina con le nuove Linee Guida ed offre uno spiraglio, per arrivare alla diagnosi di MC in soggetti con

- **sintomi e segni suggestivi di MC**
- **valori di TG2 oltre 10 volte la norma senza passare per la biopsia intestinale**

chiaramente

Gli EMA hanno una funzione di controllo nei confronti del TG2

Gli HLA sono chiamati a dare un contributo importante

Biopsia: raccomandazioni

- **La biopsia per istologia PUO' essere omessa quando i soggetti sono:**
- **Sintomatici**
- **anti-TG2 IgA alti (> x 10 valori normali), confermati da positività EMA**
- **HLA DQ2/8 positivi**

Il danno istologico non rappresenta più un l'elemento essenziale per la diagnosi

Metodica di riferimento

- **Interpretazione dei dati** **CLINICI**
- **Interpretazione dei dati** **ANTICORPALI**
- **Interpretazione dei dati** **GENETICI**
- **Interpretazione dei dati** **ISTOLOGICI**

**La dieta senza glutine deve
sempre mostrare miglioramento
significativo dei sintomi e
normalizzazione dei test
sierologici**

Soggetti ad elevato rischio di celiachia

Sintomi e segni suggestivi di celiachia

Ig A sieriche + anti tTG Ig A

TG2 positivi > 10 volte il normale

EMA HLA DQ2-DQ8



EMA pos HLA pos	EMA pos HLA neg	EMA neg HLA neg
CELIACHIA	BIOPSIA	Falsi positivi TG2

Tempi ottimali per introdurre il glutine nella dieta

Il rischio di sviluppare la malattia celiaca può essere ridotto (tolleranza orale)

- dall'epoca di inizio dell'introduzione del glutine?**
- dalla concomitanza con l'allattamento al seno?**



Ad oggi, le direttive dell'ESPGHAN hanno ritenuto prudente iniziare la esposizione al glutine, in una finestra di tempo ben precisa, ossia

- **tra la 17[^] e la 26[^] settimana di vita.**



Tempi ottimali per introdurre il glutine nella dieta

Due recentissimi studi (Ottobre 2014) pubblicati sulla rivista New England Journal of Medicine **hanno cercato di analizzare, in soggetti geneticamente predisposti, l'associazione tra epoca di introduzione del glutine e rischio di sviluppare la malattia**

Studio multicentrico italiano

832 soggetti studiati

Introduzione del glutine a 6 e 12 mesi

Studio multicentrico europeo

944 soggetti studiati

Introduzione del glutine a 4 e 6 mesi

Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of Celiac disease in children. N Engl J Med. 2014;371(14):1295-303

Studio prospettico multicentrico, randomizzato, su una popolazione 832 neonati reclutati in 20 centri italiani con almeno un familiare di primo grado affetto da celiachia e positivi per HLA -DQ2 o HLA-DQ8

495 a rischio standard

una singola o doppia catena dell'allele DQ B1 02 associato con alleli DQA1 diversi di QA1 05 o **un singolo aplotipo DQ2(DQA1 05DQB1 02) o DQ8 (DQA1 03-DQB1 0302/0305)**

58 ad alto rischio

Omozigosi per DQ2 (DQA1 05-DQB1 02 o DQA1 05 DQB1 02-DQA1 0201 DQB1 02)

I bambini sono stati suddivisi in modo randomizzato in due gruppi.

Gruppo A (379 bambini) gli alimenti contenenti glutine sono stati introdotti a 6 mesi di età.

Gruppo B (328 bambini) gli alimenti contenenti glutine sono stati introdotti dopo i 12 mesi di età.

Sono stati seguiti con un follow up clinico ed immunologico per 5-10 anni

L'obiettivo era di valutare l'effetto protettivo dell'introduzione del glutine a dodici mesi rispetto

a sei mesi di età

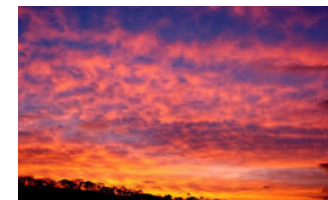
All'età di 2 anni i bambini che hanno introdotto il glutine a 6 mesi (gruppo A) presentavano una significativa maggiore prevalenza sia di sierologia positiva che di malattia celiaca accertata rispetto al gruppo che ha introdotto il glutine a 12 mesi (gruppo B).

2 anni			
Sierologia positiva		Malattia celiaca accertata	
Gruppo A	16%	Gruppo A	12%
Gruppo B	12%	Gruppo B	6%
5 anni			
Sierologia positiva		Malattia celiaca accertata	
Gruppo A	21 %	Gruppo A	16%
Gruppo B	20%	Gruppo B	16%
10 anni			
Sierologia Positiva		Malattia celiaca accertata	
Gruppo A	38%	Gruppo A	26%
Gruppo B	18%	Gruppo B	16%

All'età di 5 anni non si riscontrava alcuna differenza significativa sia per la sierologia che la malattia accertata.

All'età di 10 anni il rischio era maggiore nei soggetti HLA ad alto rischio rispetto a quelli a rischio standard.

Risultati dello studio



- Una ritardata introduzione di glutine ne ritarda i tempi di insorgenza.
- La presenza di un genotipo HLA ad alto rischio è un importante fattore predittivo di malattia.
- L'epoca di introduzione del glutine sembra avere un ruolo di minore importanza rispetto alla predisposizione genetica individuale.
- Il ruolo del latte materno : non è stato riscontrato un chiaro effetto protettivo.

Vriezina SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolaček S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mummert E, Polanco I, Putter H, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Werkstetter K, Greco L, Gyimesi J, Hartman C, Hogen Esch C, Hopman E, Ivarsson A, Koltai T, Koning F, Martinez-Ojinaga E, Marvelde C, Pavić A, Romanos J, Stoopman E, Villanacci V, Wijmenga C, Troncone R, Mearin ML. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. N Engl J Med 2014;371:1304-15.

Studio prospettico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, **su una popolazione di 944 bambini con eterodimero HLA-DQ2, HLA-DQ8 e almeno un familiare di primo grado con la malattia celiaca**, reclutati consecutivamente attraverso i centri di riferimento della malattia celiaca in Croazia, Germania, Ungheria, Israele, Italia, Paesi Bassi, Polonia e Spagna, **per valutare se l'introduzione di glutine tra 4 e 6 mesi di età in bambini può ridurre il rischio di malattia celiaca.**

Intervento

Assunzione quotidiana di 100 mg di glutine immunologicamente attivo (200 mg di glutine vitale di frumento mescolati con 1,8 g di lattosio) **per 8 settimane a partire dalla 16[°] settimana di età.**

Controllo

Assunzione quotidiana di 2 g di lattosio, come placebo, per 8 settimane a partire dalla 16[°] settimana di età.



A 3 anni, il gruppo con l'introduzione del glutine rispetto il placebo, non ha presentato sviluppo della malattia celiaca in termini significativi.

3 anni	MALATTIA CONCLAMATA
Introduz. glutine	5,9%
Placebo	4,5%

INDAGINE CUMULATIVA per malattia celiaca		
3 anni	4 anni	5 anni
5,2 %	8,8%	12,1%

La malattia si è sviluppata più frequentemente e più precocemente nel gruppo di bambini che erano omozigoti per HLA DQ2 (DR3-DQ2/DR3_DQ2 o DR3- DQ2/DR7-DQ2

HLA ALTO RISCHIO		
3 anni	4 anni	5 anni
14,9 %	23,9%	26,9%

Risultati dello studio

- ❑ L'allattamento al seno non ha modificato il rischio di celiachia nei bambini ad alto rischio.**
- ❑ L'introduzione precoce di piccole quantità di glutine non ha effetti benefici nel ridurre il rischio di malattia.**
- ❑ Il ritardo nell'introduzione di glutine era associato solo ad una ritardata comparsa di celiachia.**

Tempi ottimali per introdurre il glutine nella dieta di una popolazione ad alto rischio



CONCLUSIONI

Rimane tuttavia ancora da chiarire

- **se l'introduzione tardiva ritardandone i tempi di insorgenza** possa ridurre eventuali effetti negativi esercitati su alcuni organi in questo delicato periodo di sviluppo
- **se la diagnosi più precoce che segue l'introduzione anticipata del glutine** possa proteggere dallo sviluppo delle patologie glutine dipendenti



**Grazie per l'attenzione
!**