

LA MALATTIA CELIACA: UNA BREVE INTRODUZIONE

Il morbo celiaco è da considerarsi una forma di intolleranza permanente al glutine, che insorge in determinati soggetti geneticamente predisposti (HLA-DQ2⁺ ed HLA-DQ8⁺). L'ingestione del glutine e della sua frazione proteica, la gliadina, presenti in svariati cereali (frumento, orzo, segale, farro...) provoca importanti lesioni della mucosa enterica, con conseguente alterazione della funzione di assorbimento. L'azione tossica della gliadina si espleta innescando una complessa ed esagerata risposta immunitaria di tipo umorale e cellulo-mediata, che ha come bersaglio ultimo la mucosa dell'intestino tenue. La risposta cellulo-mediata si manifesta con caratteristiche lesioni istologiche, in particolare, atrofia dei villi ed iperplasia delle cripte. La risposta umorale è caratterizzata dalla produzione di anticorpi anti-gliadina (AGA), anticorpi anti-endomisio (EMA) ed anti-Transglutaminasi tissutale (anti-tTGasi). Le lesioni colpiscono inizialmente il duodeno ed il digiuno prossimale, per poi diffondersi distalmente verso l'ileo. Ciò comporta la riduzione della superficie utile alla captazione ed assimilazione dei nutrienti e l'instaurarsi progressiva di una sindrome da malassorbimento.

BIOCHIMICA DEL MORBO CELIACO

La malattia celiaca è un'enteropatia su base immune, scatenata dall'ingestione di gliadina. La gliadina è la componente alcool-solubile del glutine, rinvenibile in diversi cereali quali frumento, orzo, segale, farro, spelta, triticale, kamut.

Per molto tempo la celiachia è stata considerata una malattia rara e di interesse quasi esclusivamente pediatrico. Negli ultimi anni, tuttavia, sono stati eseguiti numerosi studi atti a svelare l'incidenza della patologia nella popolazione generale ed in particolare nel sesso femminile (negli adulti il rapporto maschi/femmine è di circa 1:2!!!). Tra le cause della patologia rientrano sia **fattori ambientali** che **fattori genetici**.

I **fattori ambientali** sono rappresentati dal consumo di alimenti contenenti gliadina. Il glutine di frumento si compone di due frazioni, le gliadine, tipiche proteine solubili in alcool (prolamine) e le glutenine, alcool-insolubili. Gliadine e glutenine costituiscono circa l'80% dell'intera frazione proteica presente nella cariosside di frumento. La tossicità di altri cereali, soprattutto orzo e segale, sembra invece dovuta a frazioni di prolamine equivalenti alla gliadina, quali ordeina e segalina. Nonostante lo scarso valore nutrizionale per la carenza in amminoacidi essenziali (in particolare lisina e triptofano) il glutine ha un ruolo

strutturale importante, poiché conferisce alla farina di grano la capacità di formare insieme all'acqua, un impasto tenace ed elastico, proprietà questa fondamentale per il processo di panificazione.

La presenza del glutine nella dieta nei soggetti affetti da celiachia, determina una lesione al livello della mucosa duodeno-digiunale. Il quadro istologico è dato da atrofia dei villi intestinali, iperplasia delle cripte e da un incremento dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale. Tali manifestazioni regrediscono o traggono miglioramento adottando una dieta rigorosamente priva di glutine.

Da un punto di vista strettamente biochimico, le gliadine sono proteine costituite da singole catene peptidiche, caratterizzate da un elevato contenuto in glutamina e prolina, rilevante per l'insorgenza della malattia. La lesività sembra essere correlata alla loro capacità di resistere alla digestione operata dagli enzimi proteolitici ed all'abilità di superare la permeabilità selettiva, tipica della mucosa enterica. Le gliadine risultano, difatti, assenti negli alimenti atossici per i celiaci, quali amaranto, grano saraceno, miglio, mais e riso. Le ordeine e le segaline risultano anch'esse lesive per l'intestino dei celiaci, mentre le avenine sembrerebbero meglio tollerate; solo l'ingestione di una grossa quantità di avena si rivela tossica e dannosa.

Tra i **fattori ambientali** rientrano anche le infezioni virali e micotiche, che agendo con un tipico meccanismo di mimica molecolare, contribuiscono allo sviluppo di un'abnorme risposta immune nei soggetti geneticamente predisposti.

Sebbene ci sia una chiara predisposizione familiare, l'ereditarietà della malattia celiaca non segue un classico modello mendeliano, indicando una probabile **eziopatogenesi multigenica o multifattoriale**.

Il principale **fattore genico** predisponente è rappresentato dal Complesso Maggiore di Istocompatibilità Umano di tipo II o HLA-II, codificato da geni posti sul cromosoma 6p21.3. Oltre il 90% dei pazienti celiaci sembra, difatti, esprimere la molecola HLA-DQ2 o HLA-DQ8. I soggetti celiaci DQ2 o DQ8 negativi sembrano essere, invece, piuttosto rari.

Sebbene l'analisi degli HLA non possa essere impiegata per la diagnosi di certezza, in quanto i geni DQ2 e DQ8 risultano essere espressi solo dal 30% della popolazione generale, è provato che la negatività per tali aplotipi possa escludere o comunque rendere molto improbabile, il manifestarsi della patologia.

SINTOMATOLOGIA

La malattia celiaca può manifestarsi a tutte le età, con variabilità clinica ed istologica.

Nei bambini la sintomatologia esordisce nei primi anni di vita, dopo alcuni mesi di assunzione di glutine con la dieta ed è caratterizzata da diarrea cronica, malassorbimento, marcata perdita di peso, anemia, ipotonia ed ipotrofia muscolari, arresto della crescita.

Negli adulti la malattia può evolvere in tempi lunghi ed essere diagnosticata, più spesso, intorno alla terza-quarta decade nel sesso femminile ed intorno alla quarta-quinta decade nel sesso maschile. La patologia può presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno da segni e sintomi di un franco malassorbimento a quadri più subdoli e sfumati. Frequente è il riscontro di intolleranza al glutine in soggetti asintomatici o con pochi sintomi isolati di tipo gastrointestinale (meteorismo, crampi addominali...) o con quadri clinici caratterizzati principalmente da sintomi extraintestinali (anemia, osteoporosi, ipoplasia dello smalto dentario, alopecia, lesioni cutanee, secchezza delle mucose, disturbi neurologici, infertilità, evidente calo ponderale...).

I problemi del paziente celiaco hanno senz'altro origine nel tratto digerente. Nel soggetto con celiachia in fase attiva, la citoarchitettura della mucosa intestinale è, difatti, completamente sovvertita. Tali manifestazioni sono strettamente glutine-dipendente, in quanto regrediscono dopo esclusione della

gliadina dalla dieta. Il miglioramento clinico avviene nello spazio di giorni o settimane; più tardiva è, invece, la guarigione istologica che si verifica, generalmente, a distanza di 12-24 mesi dall'inizio della dieta aglutinata. Tale regime alimentare, deve essere, in ogni caso, definitivo e protratto per tutta la vita.

IL RUOLO DELL'IMMUNITA' INNATA ED ACQUISITA

Quando compaiono le prime lesioni intestinali, il danno alla mucosa è soprattutto di tipo cellulare e le cellule coinvolte sono i linfociti T.

All'interno della lamina propria è possibile rinvenire una popolazione di linfociti intraepiteliali di tipo NK e CD8⁺, con funzione prevalentemente citotossica ed una popolazione glutine-sensibile di T helper CD4⁺, capaci di produrre interferone- γ . La presenza dei linfociti intraepiteliali costituisce un elemento caratteristico della malattia celiaca in fase iniziale ed è associata ad un quadro di celiachia latente o potenziale, se osservata in una mucosa intestinale ancora fisiologicamente intatta. Il ruolo dei linfociti T appare cruciale nella cascata di eventi provocata dall'incontro della mucosa enterica, in un paziente celiaco, con l'antigene responsabile, ovvero la gliadina. È stato proposto che la gliadina, una volta deamidata dalla Transglutaminasi Tissutale, si possa legare alle molecole

HLA-DQ2 o DQ8 delle Cellule Presentanti l'Antigene (APC) e possa attivare i linfociti T CD4⁺ presenti nella lamina propria. Dopo essere stati attivati, i CD4⁺ migrano in sede sub-epiteliale ed iniziano a produrre diverse citochine quali interferone- γ , interleuchina-2, interleuchina-4, TNF- α . Queste citochine causano apoptosi in alcuni tipi cellulari ed iperproliferazione di altri, sconvolgendo del tutto l'architettura della mucosa intestinale.

Oltre ai linfociti T, anche i linfociti B sembrano giocare un ruolo critico nella patogenesi del morbo celiaco non trattato, tramite la produzione di svariati anticorpi, anti-gliadina, anti-endomisio ed anti-transglutaminasi tissutale. Questi anticorpi risultano essere molto utili ai fini della diagnosi, ma ad oggi ancora non è possibile confermare se siano anch'essi implicati nel danno alla mucosa o se siano piuttosto una conseguenza. Gli anticorpi, inoltre, si dimostrano essere glutine-sensibili, scompaiono cioè dal siero dei pazienti a dieta aglutinata.

Un' alterata tolleranza nei confronti della gliadina sembra essere solo il primo passo che porta al danno intestinale vero e proprio. La mucosa enterica, infatti, una volta lesa dal glutine, perde la sua capacità di barriera selettiva nei confronti delle proteine alimentari e smaschera antigeni criptici, favorendo una massiva risposta immune. Immunità innata ed acquisita sono dunque necessarie

per l'espressione fenotipica della patologia celiaca, mentre singolarmente sembra non siano in grado di scatenarla.

Il fenomeno della *rottura della tolleranza* nei confronti della gliadina, alla base della celiachia, risulta essere geneticamente determinato nei soggetti che esprimono selettivamente gli HLA-DQ2 o DQ8. Elemento chiave è la deamidazione della gliadina ad opera della Transglutaminasi Tissutale. Solo la proteina così modificata può essere associata agli HLA-DQ2 o DQ8 e successivamente presentata ai linfociti T della lamina propria. Le cellule T riconoscono, difatti, i frammenti di gliadina, solo se questi sono associati ad APC recanti HLA-DQ2 o DQ8; in loro assenza i linfociti mancano di attivarsi. Sebbene la presenza degli alleli DQ2 e DQ8 abbia un significato predittivo positivo per la celiachia, la loro assenza esclude quasi con certezza la possibilità di ammalarsi di celiachia. L'espressione degli HLA-DQ2 e DQ8 sembra essere una condizione necessaria, ma non sufficiente per l'insorgenza della patologia; alcuni individui, pur essendo geneticamente predisposti, ovvero DQ2 o DQ8 positivi, possono, difatti, non manifestare mai la malattia.

La diagnosi di certezza per la celiachia si basa ancora su gastroscopia con biopsia in duodeno e sulla ricerca degli anticorpi specifici antigliadina,

antiendomiso ed anti-transglutaminasi tissutale. La biopsia duodenale serve a dimostrare le lesioni istologiche caratteristiche della malattia celiaca, ovvero l'atrofia dei villi intestinali, l'ipertrofia delle cripte, l'aumento del numero dei linfociti intraepiteliali. Lo sviluppo di tali lesioni è però un processo dinamico che può presentarsi in gradi diversi e con lesioni più o meno marcate, andando da un'atrofia totale della mucosa, con scomparsa dei villi, ad una architettura tissutale normale in cui la sola anomalia misurabile è rappresentata da un aumento dei linfociti intraepiteliali.

E' necessario, inoltre, dimostrare che il paziente sia positivo agli anticorpi specifici per celiachia, soprattutto anti-endomiso ed anti-transglutaminasi ed eventualmente anticorpi anti-gliadina ed anti-reticolina.

CONCLUSIONI

In letteratura, la celiachia emerge sempre più, come una condizione patologica caratterizzata da innumerevoli sfumature. Nel bambino il quadro di malassorbimento è ancora l'elemento principale che pone il sospetto di enteropatia celiaca; nell'adulto, invece, le manifestazioni della malattia assumono aspetti molto variegati e non del tutto chiari. Il miglioramento in termini di sensibilità e specificità dei tests diagnostici impiegabili nella pratica

clinica, nonché la comprensione dei numerosi meccanismi molecolari posti alla base della malattia, hanno fortunatamente reso oggi disponibili delle armi potentissime per l'individuazione sempre più precoce dei pazienti celiaci.

BIBLIOGRAFIA

Gee, S., On the coeliac affection. St Bartholomews Hosp Rep, 1888. 24: p. 17-20.

Fasano A., Catassi C. ; Current Approaches to Diagnosis and treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum. Gastroenterology 2001; 120: 636-651.

Green P., Jabri B. ; Coeliac Disease. The Lancet 2003; Vol. 362. August 2; 23-29.

Koning, F., Celiac disease: caught between a rock and a hard place. Gastroenterology, 2005. 129(4): p. 1294-301.

Ciclitira, P.J. and S.J. Moodie, Coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2003. 17(2): p. 181-95.

Rewers, M., Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? Gastroenterology, 2005. 128(4 Suppl 1): p. S47-51.

Bensussan N.C., Cellier C. et al. ; Coeliac Disease: An Update on Fact and Questions on the 10 International Symposium on Coeliac Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Oct 2003; 37: 412-421.

Dewar, D.H. and P.J. Ciclitira, Clinical features and diagnosis of celiac disease. Gastroenterology, 2005. 128(4 Suppl 1): p. S19-24.

Schuppan, D., Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology, 2000. 119(1): p. 234-42.

Matysiak-Budnik, T., et al., Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. Gastroenterology, 2003. 125(3): p. 696-707.

Kagnoff, M.F., Overview and pathogenesis of celiac disease. Gastroenterology, 2005. 128(4 Suppl 1): p. S10-8.

Korponay-Szabo, I.R., et al., Deamidated gliadin peptides form epitopes that transglutaminase antibodies recognize. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008. 46(3): p. 253-61.

- Ciccocioppo, R., A. Di Sabatino, and G.R. Corazza, The immune recognition of gluten in coeliac disease. Clin Exp Immunol, 2005. 140(3): p. 408-16.*
- Cinova, J., et al., Gliadin peptides activate blood monocytes from patients with celiac disease. J Clin Immunol, 2007. 27(2): p. 201-9.*
- Gianfrani, C., S. Auricchio, and R. Troncone, Adaptive and innate immune responses in celiac disease. Immunol Lett, 2005. 99(2): p. 141-5.*
- Londei, M., et al., Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. Mol Immunol, 2005. 42(8): p. 913-8.*
- Stepniak, D. and F. Koning, Celiac disease--sandwiched between innate and adaptive immunity. Hum Immunol, 2006. 67(6): p. 460-8.*
- Kagnoff, M.F., Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. J Clin Invest, 2007. 117(1): p. 41-9.*
- Brown, M.R. and C.B. Lillibridge, When to think of Celiac Disease. Gastroenterology, 1975. 14(1): p. 76-82.*
- Mowat, A.M., Coeliac disease--a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. Lancet, 2003. 361(9365): p. 1290-2.*
- Elli, L., E. Dolfini, and M.T. Bardella, Gliadin cytotoxicity and in vitro cell cultures. Toxicol Lett, 2003. 146(1): p. 1-8.*
- Arentz-Hansen, H., et al., The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. J Exp Med, 2000. 191(4): p. 603-12.*
- Shan, L., et al., Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue. J Proteome Res, 2005. 4(5): p. 1732-41.*
- Anderson, R.P., et al., In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. Nat Med, 2000. 6(3): p. 337-42.*

Hausch, F., et al., *Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002. 283(4): p. G996-G1003.

Vader, L.W., et al., *Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. J Exp Med*, 2002. 195(5): p. 643-9.

Shan, L., et al., *Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science*, 2002. 297(5590): p. 2275-9.

Qiao, S.W., et al., *Antigen presentation to celiac lesion-derived T cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion. J Immunol*, 2004. 173(3): p. 1757-62.

Aleanzi, M., et al., *Celiac disease: antibody recognition against native and selectively deamidated gliadin peptides. Clin Chem*, 2001. 47(11): p. 2023-8.

Osman, A.A., et al., *B cell epitopes of gliadin. Clin Exp Immunol*, 2000. 121(2): p. 248-54.

Arentz-Hansen, H., et al., *Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. Gastroenterology*, 2002. 123(3): p.803-9.

Ciccocioppo, R., et al., *Gliadin and tissue transglutaminase complexes in normal and coeliac duodenal mucosa. Clin Exp Immunol*, 2003. 134(3): p. 516-24.

Piper, J.L., G.M. Gray, and C. Khosla, *High selectivity of human tissue transglutaminase for immunoactive gliadin peptides: implications for celiac sprue. Biochemistry*, 2002. 41(1): p. 386-93.

Spaenij-Dekking, L., et al., *Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. Gastroenterology*, 2005. 129(3): p. 797-806.

Nieuwenhuizen W. F., Pieters R. H., Knippels J., Koppelman S.J., *Is Candida albicans a trigger in the onset of coeliac disease? The Lancet* 2003; 361; 2152-54.

- Kagnoff, M.F., et al., Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. J Exp Med, 1984. 160(5): p. 1544-1557.*
- Stene, L.C., et al., Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. Am J Gastroenterol, 2006. 101(10): p. 2333-40.*
- Natter, S., et al., IgA cross-reactivity between a nuclear autoantigen and wheat proteins suggests molecular mimicry as a possible pathomechanism in celiac disease. Eur J Immunol, 2001. 31(3): p. 918-28.*
- Lorand L., and Conrad S.M., Transglutaminases. Mol.Cell Biochem. 1984; 58; 9-35.*
- Korponay-Szabo, I.R., et al., Deamidated gliadin peptides form epitopes that transglutaminase antibodies recognize. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008. 46(3): p. 253-61.*
- 81.Sollid, L.M., et al., Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. J Exp Med, 1989. 169(1): p. 345-50.*
- Lundin, K.E., et al., Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecule in celiac disease. Hum Immunol, 1994. 41(1): p. 24-7.*
- Vader, W., et al., The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(21): p. 12390-5.*
- Bergseng, E., et al., Main chain hydrogen bond interactions in the binding of proline-rich gluten peptides to the celiac disease-associated HLA-DQ2 molecule. J Biol Chem, 2005. 280(23): p. 21791-6.*
- Berger R., Schmidt G. Evaluation of six anti-gliadin antibody assays. J Immunol. Methods 1996; 191; 77-86.*
- Osman, A.A., et al., B cell epitopes of gliadin. Clin Exp Immunol, 2000. 121(2):p. 248-54.*

Schwartz, E., et al., Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease. Clin Chem, 2004. 50(12): p. 2370-5.

Lock R.J., Gilmour J.E., Unsworth D.J. ; Anti-tissue transglutaminase, anti-endomysium and anti-R1-reticulin autoantibodies-the antibody trinity of coeliac disease. Clin. Immunol. 1999; 116; 258-62.

Dickey W., Hughes D.F., McMillan S.A. ; Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95; 712-4.

Sulkanen S., Halttunen T., Laurila K., Kolho K.L., Korponay-Szabo I.R., Sarnesto A., et al. ; Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. Gastroenterology 1998; 115; 1322-8.

Lock R.J., Pitcher M.C.L., Unsworth D.J. ; IgA anti-tissue transglutaminase as a diagnostic marker of gluten sensitive enteropathy. J. Clin. Pathol. 1999; 52; 274-7.

Salmaso C., Ocmant A., Pesce G., Altrinetti V., Montagna P., Descalzi D., et al. ; Comparison of ELISA for tissue transglutaminase autoantibodies with antiendomysium antibodies in pediatric and adult patients with celiac disease. Allergy 2001; 56; 544-7.

Bonamico M., Tiberti C., Picarelli A., Mariani P., Rossi D., Cipolletta E., Radioimmunoassay to detect anti-transglutaminase autoantibodies is the most sensitive and specific screening method for celiac disease. Am J Gastroenterol. 2001; 96; 1536-40.

Hansson T., Dahlbom I., Hall J., Holtz A., Elfman L., Dannaeus A., et al. ; Antibody reactivity against human and guinea pig tissue transglutaminase in children with celiac disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; 30; 379-84.

Martini S., Mengozzi G., Aimo G., Pagni R., Sategna-Guidetti C. ; Diagnostic accuracies for celiac disease of four tissue transglutaminase autoantibody test using human antigen. Clin. Chem. 2001; 47; 1722-5.

Sardy M., Odenthal U., Karpati S., Paulsson M., Smyth N. ; Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. Clin. Chem. 1999; 45; 2142-9.