

Un caso di malattia celiaca nell'adulto

Il presente articolo è tratto da un lavoro originale presentato dalla dr.ssa Anna Maria Zandara di Terni come tesina conclusiva del suo biennio di Formazione Specifica in Medicina Generale, nell'anno 2000. Lo stesso lavoro è risultato vincitore della prima edizione del premio "Mattia Cioffi" indetto dalla sezione di Terni della SIMG ed attribuito periodicamente alla migliore tesina sviluppata dai medici in formazione.

Il premio è stato consegnato, nel corso di una cerimonia ufficiale svoltasi all'interno dell'Assemblea annuale dei soci della SIMG di Terni, lo scorso 19 novembre 2001, primo anniversario della scomparsa di Mattia Cioffi.

Il caso

P.P. è un uomo di 41 anni, di costituzione esile, vivamente sottopeso, affetto da circa 15 anni da diabete mellito di tipo 1. Giunge alla nostra osservazione a motivo di una sintomatologia caratterizzata da episodi diarroici seguiti da stipsi e dolori addominali diffusi, presenti da circa sei mesi.

All'anamnesi il paziente riferisce di avere sempre avuto, sin dall'infanzia, una certa magrezza costituzionale e di aver accusato lunghi periodi di disturbi gastroenterici: meteorismo, dolori addominali, feci liquide accompagnate da discrete perdite di peso. Un breve ricovero effettuato in giovane età per accertamenti aveva evidenziato un semplice colon irritabile.

Tale quadro era andato tuttavia scemando dopo i 20 anni e il paziente aveva goduto di un periodo relativamente lungo di discreto benessere. Tuttavia dopo pochi anni il paziente sviluppa un diabete mellito insulino dipendente.

In breve tempo rifanno la loro comparsa anche i

sintomi gastroenterici degli anni precedenti per i quali il paziente si presenta allo studio di Medicina Generale.

Il paziente mostra estrema magrezza e addome notevolmente meteorico.

Richiediamo alcuni test ematochimici e proponiamo una colonscopia che il paziente rifiuta. Emergono: anemia da carenza di ferro, ipoprotidemia, ipocalcemia e alterazione delle transaminasi. Soprassediamo ad ulteriori approfondimenti prescrivendo per il momento una terapia marziale ed una dieta appropriata per colon irritabile.

Rivediamo il paziente dopo quasi due mesi: l'uomo è ulteriormente dimagrito, con lievi edemi declivi e accusa una recrudescenza dell'alvo diarroico con numerose scariche acquose soprattutto post-prandiali. Il paziente inoltre lamenta glossite e stomatite. Richiediamo l'esame delle feci che risulta normale ed alcuni test per valutare la capacità digestiva: il test allo xilosio risulta positivo per sindrome da malassorbimento intestinale, l'esame radiologi-

co minutato del tenue evidenzia notevole dilatazione delle anse con edema delle valvole conniventi e frammentazione della colonna baritata. A questo punto richiediamo gli anticorpi anti-gliadina, anti-endomio e anti-transglutaminasi tissutale, i quali ci permettono di fare diagnosi di morbo celiaco, diagnosi confermata da una successiva biopsia intestinale. Al paziente viene infine prescritta una dieta priva di glutine.

Lo rivediamo dopo 4 mesi: afferma di sentirsi bene: il peso è aumentato di 9 kg e la sintomatologia è in completa remissione.

Altrimenti definita come sprue celiaca, enteropatia da glutine o steatorrea idiopatica, la celiachia è una malattia infiammatoria cronica della mucosa di tutto l'intestino tenue, caratterizzata da un'intolleranza immunomediata nei confronti del glutine e da un malassorbimento globale.

Nel corso degli ultimi anni le conoscenze su questa patologia sono radicalmente mutate, in particolare in campo epidemiologico: considerata un tempo una malattia rara e di pertinenza prettamente pediatrica, oggi si sa che è una delle malattie croniche gastroenteriche più frequenti in assoluto. Diffusa tra le donne in misura doppia rispetto agli uomini, si stima colpisca uno ogni 180-200 individui in età adulta sia in Italia che in Europa e negli USA ed è sicuramente sottodiagnosticata.

In Italia i casi diagnosticati a tutt'oggi sono 35.000, ma se ne stimano almeno 350.000 da diagnosticare.

Eziopatogenesi

Alle due ipotesi tradizionali (immune ed autoimmune), se ne sta aggiungendo una terza (ormonale). Nel 1970 Dike evidenzia il ruolo patogenetico del glutine, una frazione proteica presente nel grano, nella segale ed in minor misura nell'orzo e nell'avena. L'ipotesi immuno-allergica, secondo la quale il glutine, o un suo prodotto catabolico, agirebbe da antigene, suscitando una reazione immunologica con effetto citotossico sulla mucosa intestinale, ha numerose prove a suo favore e spiega anche l'eleva-

ta frequenza di alcuni Ag di istocompatibilità, l'HLA-B8 e soprattutto l'HLA-DR3 ed il DQw2 nei pazienti con malattia celiaca, le alterazioni delle Ig seriche e tissutali e la presenza di Ac circolanti anti-gliadina.

Di contro, l'alta predittività degli autoanticorpi diretti verso l'endomio (EMA) e non di quelli diretti verso la gliadina, per la diagnosi di celiachia, ha suggerito che l'enteropatia celiaca potesse essere mediata da una risposta autoimmune. Le evidenze suggeriscono inoltre che il danno mucosale sia prevalentemente mediato dall'azione di linfociti T.

In ogni caso la celiachia rappresenta un modello unico di intolleranza alimentare, nel quale l'organismo non riesce a tollerare un alimento (la gliadina) e reagisce ad esso con alterazioni immunologiche che conducono, tra l'altro, ad un aumentato rischio di sviluppare varie malattie autoimmuni.

È probabile che la stessa enteropatia, attraverso un'aumentata permeabilità intestinale a macromolecole e attraverso un danno dell'apparato della tolleranza immunologica, conduca al riconoscimento patologico di molecole "self" e all'autoimmunità. La conseguenza dell'assunzione di glutine sarebbe una cronica stimolazione del sistema immunitario da parte di autoantigeni. La sovrapposizione di concause ambientali (infezioni) e genetiche porterebbe in alcuni individui allo sviluppo di malattie autoimmuni conclamate. Il presupposto perché tutto ciò si verifichi è la mancata instaurazione di tolleranza immunologica nei confronti della gliadina. L'intolleranza ha per conseguenza non una reazione allergica (come per esempio nel caso del latte vaccino) ma una reazione del tutto equiparabile a quella che si sviluppa contro un batterio patogeno, ed è perpetuata dalla cronica assunzione dell'alimento.

La terza ipotesi patogenetica deriva dal fatto che, recentemente, è stata identificata una nuova classe di ormoni (zonuline) in grado di regolare la permeabilità degli epitelii e degli endotelii. Il loro meccanismo di azione si svolge attraverso reversibili modificazioni della "zonula occludens" tra cellule contigue, con la conseguente apertura-chiusura della via paracellulare. Lo studio di biopsie intestinali di ce-

liaci in fase acuta di malattia ha dimostrato la completa disorganizzazione della complessa rete proteica che compone la "zonula occludens". Questa rete si riorganizza in circa 6-12 mesi di dieta senza glutine, in concomitanza alla crescita dei villi intestinali e alla diminuzione dell'infiltrato infiammatorio della mucosa intestinale.

Quindi, è possibile ipotizzare che l'alterazione della struttura a questo livello sia la conseguenza di una permanente ed elevata produzione di zonulina. In conseguenza dell'apertura delle giunzioni serrate si ha un'aumentata permeabilità intestinale, considerata un fattore favorente la rottura della tolleranza immunologica verso antigeni alimentari e autoantigeni, con la rilevante possibilità di favorire lo sviluppo di malattie autoimmuni.

Elementi clinici

Nella varietà infantile, la malattia celiaca si manifesta molto spesso tra i 6 e i 12 mesi di età, cioè quando il bambino passa da un'alimentazione esclusivamente latte ad una dieta con cibi contenenti glutine. Questa forma ha la caratteristica di attenuarsi nel corso degli anni per scomparire del tutto nel secondo decennio di vita (dai 10 ai 20 anni) e poi riprendere nel terzo decennio.

Nella forma dell'adulto la malattia può insorgere anche più tardi e manifestarsi senza alcun precedente anamnestico tra il terzo ed il sesto decennio di vita, con massima incidenza nel quarto (età media della diagnosi 36 anni).

Si possono così distinguere due varietà della malattia celiaca, una infantile e una dell'adulto.

L'esordio della malattia è più grave ed improvviso quando si verifica nell'infanzia: diarrea in genere importante ed accompagnata da vomito, spesso abbondante e incoercibile, con precoce insorgenza di grave disidratazione e acidosi, e progressiva, ma rapida, perdita di peso corporeo, fino a una vera e propria cachessia. Quasi costanti l'arresto dell'accrescimento, lo sviluppo di rachitismo (talora con alterazioni ossee permanenti) e ritardo di comparsa dei caratteri sessuali secondari.

Sono descritte anche forme minori monosintoma-

tiche: anoressia ribelle, disidratazione ingravescente, anemia ipocromica, ipoprotidemia inspiegabile, stomatite aftosa; talvolta ansia, depressione, problemi attentivi e di socializzazione con tendenza all'isolamento.

Quando un bambino mostra arresto dell'accrescimento non spiegabile, il medico dovrebbe sempre pensare alla malattia celiaca.

Nell'adulto la sintomatologia delle forme "classiche" o "tipiche" è simile ma meno grave, con esordio più graduale ed insidioso; la malattia può essere asintomatica anche per lunghissimi periodi. La maggior parte dei casi dell'adulto si esprime in forma paucisintomatica dal punto di vista gastroenterologico (celiachia silente) o con sintomatologia unicamente o prevalentemente extraintestinale (celiachia atipica).

Negli anni passati, il 90% dei pazienti veniva diagnosticato in base alla presenza di diarrea e calo ponderale (oggi poco più della metà dei pazienti diagnosticati si presenta con questi sintomi); frequenti il meteorismo e i dolori addominali spesso transitori e periodici attribuiti genericamente a colon irritabile. Anche edemi, crampi muscolari, deficit idroelettrolitici e vitaminici si riscontrano oggi sempre più raramente; maggiore attenzione dovrebbe essere posta invece ad anemia e osteoporosi (dovuta al malassorbimento del calcio): entrambe possono essere l'unica espressione clinica della sottostante enteropatia pur in presenza di un alvo regolare e di stato nutrizionale normale.

Oggi il 5% delle anemie croniche ferro-carenziali nasconde una malattia celiaca che va quindi sospettata in assenza di polimenorrea o emorragia cronica digestiva.

Altre possibili spie di malattia possono essere la menopausa precoce e la poliabortività (per malassorbimento di nutrienti come l'acido folico).

Ulteriori segnali da non sottovalutare: alterazioni criptogenetiche delle transaminasi (il 10% è dovuto a celiachia); atassia idiopatica, neuropatia periferica, leucoencefalopatia necrotizzante e soprattutto una forma di epilessia con calcificazioni occipitali; stomatite aftosa ricorrente; varie alterazioni dermatologiche quali fragilità degli annessi, alopecia, iperpig-

mentazione e dermatite erpetiforme, una dermopatia bollosa legata alla deposizione di immunocomplessi che risponde alla dieta priva di glutine.

Patologie associate

La celiachia predispone ad altre malattie immunologiche: patologie tiroidee autoimmuni, diabete mellito di tipo 1, cirrosi biliare primitiva, dermatite erpetiforme; forme di reumatismo immunologico, alopecia, vitiligine, nefropatia con IgA, colangite sclerosante, sindrome di Sjogren.

Complicanze

Frequenti la sprue collagenosica e la digiuno-ileite ulcerativa caratterizzata dalla presenza di multiple ulcerazioni dell'intestino tenue con retrazioni cicatriziali e stenosi. Il volvolo del sigma potrebbe essere favorito dalla riduzione della motilità intestinale presente nella celiachia. Nei pazienti celiaci è stata osservata un' aumentata predisposizione allo sviluppo di neoplasie, in particolare di linfoma intestinale a cellule T; nei pazienti non trattati si verifica un aumento di incidenza di neoplasie del cavo orale, del faringe e dell'esofago.

Diagnosi

Fondamentale la diagnosi precoce, soprattutto delle forme sub-cliniche. Nessun test è sempre necessario né di per sé definitivo.

Esami diagnostici:

- Bassi livelli di colesterolo, calcio, magnesio, fosforo, potassio, albumina, ferro, folati, con o senza anemia; nei casi più gravi si riscontrano aumento della fosfatasi alcalina, del tempo di protombina e delle transaminasi;
- Esame delle feci: steatorrea;
- Test di assorbimento allo xilosio: conferma il malfunzionamento;
- Un esame radiografico può mostrare osteopenia;
- Clisma del tenue: mostra spesso un "tenue funzionale" con dilatazione del lume enterico ($\varnothing > 4$ cm. su v.n. di 2,5) e peristalsi lenta e inefficace. Più di rado si riscontra il "segno della macina"

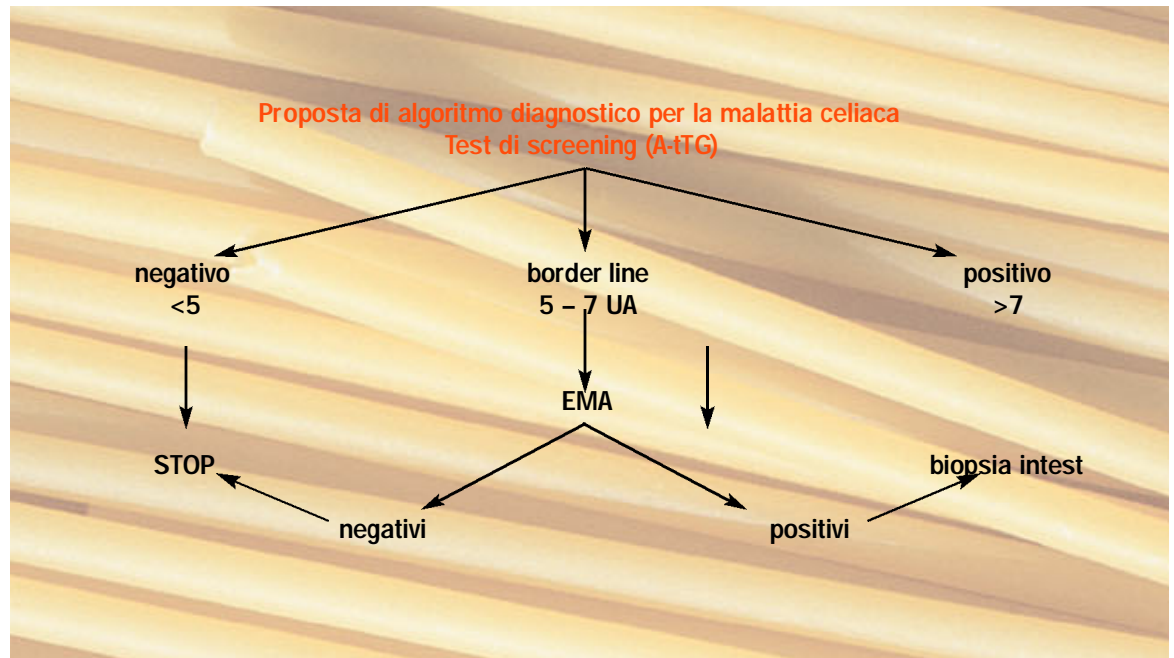
(mucosa completamente liscia con scomparsa delle interpliche valvolari);

- Anticorpi anti-gliadina (Aga) e anticorpi anti-endomisio (EMA, specificità 100%); nei pazienti che seguono la dieta priva di glutine il titolo di Aga e EMA si riduce progressivamente sino a scomparire e pertanto possono essere utilizzati anche per il monitoraggio della compliance al regime dietetico.
- Transglutaminasi tessutale: è il principale autoantigene della celiachia e la determinazione degli Ac contro questo enzima (A-tTG), è il più attuale test di screening per la diagnosi di malattia celiaca (marker più sensibile e precoce rispetto agli EMA); nel follow-up consentono di monitorare accuratamente la risposta alla dieta priva di glutine soprattutto nei primi mesi della diagnosi.

Il gold standard per la diagnosi di malattia celiaca resta la biopsia della mucosa digiunale, secondo uno schema classico, alla prima biopsia ne segue una seconda dopo 12 mesi di dieta priva di glutine, con riscontro di completa reversibilità delle lesioni istologiche. Infine occorre ricordare la tipizzazione HLA riservata allo studio delle famiglie di gemelli e dei casi particolarmente complessi o dubbi. Sempre utile studiare (Ac) i familiari di un paziente celiaco, anche se asintomatici.

Terapia

Con la dieta priva di glutine il miglioramento clinico si manifesta nello spazio di giorni o settimane, mentre i test che studiano l'assorbimento si normalizzano dopo qualche mese (6-12 mesi). Più tardiva la guarigione istologica che procede preferenzialmente in senso ileo-digiunale e conduce alla completa ricomparsa dei villi a distanza di 12-24 mesi dall'inizio della dieta. L'esclusione del glutine, o meglio della gliadina, dalla dieta deve essere definitiva e protratta per tutta la vita. Sono pertanto da bandire tutti i prodotti a base di grano, segale, avena e orzo. Il paziente va incoraggiato a consumare pane e pasta senza glutine per mantenere un apporto adeguato di carboidrati e proteine.



Il glutine può essere presente in additivi, emulsionanti, addensanti, stabilizzanti, amido, aromi naturali e proteine vegetali degli alimenti confezionati; evitare quindi caffè solubile, salumi, succhi di frutta, gelati, caramelle, cioccolato, budini, yogurt, cibi in scatola ed in busta. Anche alcuni farmaci possono contenere piccole quantità di farine.

Consumare prodotti senza glutine, distribuiti gratuitamente ai pazienti.

L'esistenza di un deficit di lattasi (situata sulla sommità dei villi e quindi carente in presenza di distruzione dei villi), richiede anche l'eliminazione del lattosio nelle fasi acute della malattia; quando i villi ricrescono, le lattasi possono rigenerarsi.

Nei pazienti con osteopenia metabolica va garantito un adeguato apporto di calcio e vitamina D; nei pazienti con atrofia della milza va raccomandata la vaccinazione antipneumococcica.

Non responders. In letteratura sono descritti sino al 30% di soggetti non responders. Si parla di "mancata risposta primaria" nel caso il paziente non sia mai migliorato con la dieta, e "secondaria" nel caso peggiori dopo un periodo di benessere. Per lo più si tratta di persone che si suppone ingeriscano,

più o meno consapevolmente, piccole quantità di glutine; altre volte ci si trova di fronte a forme complicate in cui si associa intolleranza al latte e alla soia, insufficienza pancreatica, enteropatia associata a linfoma a cellule T o digiunite ulcerativa.

Terapia farmacologica: gli steroidi sono riservati ai casi di refrattarietà vera (sprue collagenosica) o nella digiunoileite ulcerativa. Segnalazioni recenti riferiscono un miglioramento clinico-istologico anche con azatioprina e ciclosporina.

Sono attualmente in progetto protocolli d'immunomodulazione che consentano il recupero della tolleranza immunologica alla gliadina, tolleranza che normalmente è presente nei soggetti normali e che è invece persa nei soggetti celiaci. In particolare si è osservato che la somministrazione di gliadina intera in forma nativa per via endovenosa e nasale è in grado di ridurre la risposta immune cellulo-mediata alla gliadina e, quindi, di ripristinare la tolleranza in un modello animale d'ipersensibilità al glutine. L'obiettivo è di definire il peptide "tollerogeno" che può essere sperimentato nel celiaco per consentirgli un'alimentazione normale.