

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TRIESTE

---

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI DIPLOMA UNIVERSITARIO PER  
INFERMIERI

TESI DI DIPLOMA IN PEDIATRIA

ADESIONE ALLA DIETA SENZA GLUTINE  
IN SOGGETTI CELIACI ASINTOMATICI  
DIAGNOSTICATI NEL CORSO DI SCREENING

Diplomanda:  
Valentina ZEI

Relatore:  
dott.Tarcisio NOT

ANNO ACCADEMICO 2000/2001

# 1. CELIACHIA

## 1.1 generalità ed epidemiologia

La celiachia è un' enteropatia glutine dipendente a predisposizione genetica (HLA DQ2-8) caratterizzata da una risposta autoimmune diretta contro l'auto-antigene transglutaminasi tessutale che coinvolge soprattutto l'apparato gastro-intestinale (Figura1) (1) .

Sul piano anatomico-patologico, l'intestino digiunale del celiaco presenta lesioni tipiche, quali atrofia dei villi, ipertrofia delle cripte ed infiltrazione linfoplasmacellulare della lamina propria e dell'epitelio.

Nelle persone affette da celiachia, gli alimenti che contengono il glutine, presente nei cereali: orzo, segale, avena e frumento, scatenano una reazione auto-immunitaria che danneggia gravemente la mucosa dell'intestino tenue, con conseguente alterazione dell' assorbimento delle sostanze nutritive (es. ferro, grassi, carboidrati) .

La celiachia è una malattia estremamente diffusa con una prevalenza nella popolazione generale compresa tra 1 caso su 100 a 1 caso su 250. Questi valori di prevalenza sono stati dimostrati mediante studi epidemiologici sia in paesi europei che extra-europei, mediante l'uso di test sierologici (anticorpi anti-gliadina, anti-endomisiolo, anti-transglutaminasi) in grado di identificare soggetti celiaci sintomatici o asintomatici (2,3,4,5) Elevato è anche il numero dei soggetti clinicamente malati ma non riconosciuti tali, perché presentano sintomi extra-intestinali (dermatite erpetiforme, anemia sideropenica resistente alla terapia orale con ferro, epilessia resistente alla terapia anti-convulsiva, stanchezza cronica,...) ritenuti erroneamente estranei alla diagnostica clinica della malattia celiaca. Si calcola che, per ogni paziente identificato per sintomi gastro-intestinali circa 7 celiaci "atipici" sfuggano alla diagnosi.

Si tratta di un problema importante, dato che la prolungata esposizione al glutine può favorire nel celiaco l'insorgenza di gravi patologie (malattie autoimmuni, malattie dermatologiche, cardiomiopatia dilatativa) altrimenti prevenibili con la dieta priva di glutine (6,7,8). E' opinione comune che la malattia sia ancora largamente sottostimata, in considerazione del fatto che può

presentarsi con sintomi estremamente vari, non correlabili ad una patologia gastrointestinale.

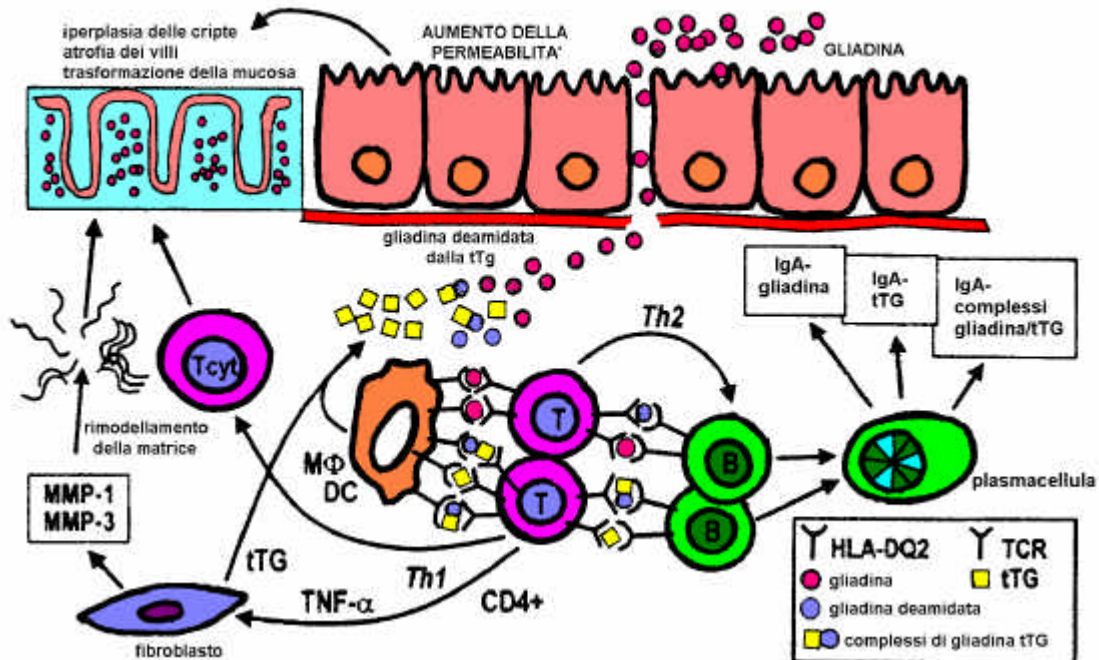


Figura 1. Schema della risposta immunitaria nella malattia celiaca.

La gliadina attiva linfociti T e innesca la produzione di anticorpi diretti contro sue sequenze aminoacidiche e contro l'auto-antigene transglutaminasi tessutale. Peptidi derivati dalla digestione della gliadina, raggiungono la lamina propria, specialmente quando l'integrità della mucosa è compromessa, come nelle infezioni del piccolo intestino o dopo un intervento chirurgico. Negli individui geneticamente predisposti (portatori dell'HLA-DQ2/DQ8), la gliadina è presentata dalle cellule dendritiche (DC) e dai macrofagi (MΦ), ai T linfociti che avviano una risposta cellulare (Tcyt) ed anticorpale (B) con conseguenti alterazioni della mucosa (atrofia dei villi e iperplasia delle cripte). I T linfociti rilasciano TNF che attiva i fibroblasti al rilascio di metalloproteasi (MMP) in grado di degradare varie sostanze intercellulari, e di transglutaminasi (tTG). La formazione di un neocomplesso transglutaminasi-gliadina

determina la rottura della tolleranza immunologica contro la tTG-autologa, per la produzione di specifici auto-anticorpi.

## 1.2 Clinica

Numerosi studi sottolineano il cambiamento nella presentazione clinica della malattia celiaca. Fino a 10-15 anni fa, infatti, la maggior parte dei pazienti veniva diagnosticata per la presenza di diarrea, calo ponderale e severa malnutrizione (presentazione classica), mentre ora sono sempre più spesso diagnosticati pazienti con sintomi minori, transitori ed extraintestinali, che proprio per questo possono essere a lungo trascurati o mal interpretati (presentazione subclinica). Fino ai primi anni Ottanta quasi il 90 % dei pazienti veniva diagnosticato per la presenza di diarrea e calo ponderale frutto del malassorbimento intestinale mentre oggi, poco più della metà dei pazienti presenta questi sintomi. (Figura 2).



Figura 2. Bambino con evidenti segni di malassorbimento, addome globoso, pliche cutanee all'inguine, occhi infossati e magrezza importante.

Oltre ai sintomi legati al malassorbimento, sono frequenti il meteorismo ed il dolore addominale, che tuttavia possono essere transitori o periodici, tanto da essere erroneamente attribuiti ad una più generica situazione di un colon irritabile. Edemi, crampi

muscolari, deficit vitaminici ed idroelettrolitici sono visti oggi sempre più raramente e fanno parte di quel grave quadro di malassorbimento globale proprio di una celiachia a lungo trascurata. Maggiore attenzione deve essere posta ai sintomi extraintestinali, in particolare all' anemia ed all' osteoporosi (9,10, 11,12). Entrambe possono essere l'unica espressione clinica della sottostante enteropatia, pur in presenza di un alvo assolutamente regolare e di uno stato nutrizionale nella norma. Come l'anemia e l'osteopatia, così anche turbe mestruali, come un menarca tardivo o una menopausa precoce, disturbi neurologici, in particolare l'epilessia con calcificazioni occipitali, una stomatite aftosa ricorrente ed alterazioni dermatologiche quali, dermatite erpetiforme , fragilità degli annessi ed alopecia, sono tutte possibili spie di malattia celiaca (13) (Tabella 1.)

## MANIFESTAZIONI CLINICHE ASSOCIATE ALLA MALATTIA CELIACA

<b>Effetto di malassorbimento</b>	<b>Glutine – dipendenza per meccanismi diversi (es. autoimmunità)</b>	<b>Associazioni</b>
<p>Anemia ferripriva</p> <p>Bassa statura</p> <p>Osteopenia</p> <p>Difetto di folati</p>	<p>Dermatite</p> <p>Alopecia</p> <p>Epatite celiaca</p> <p>Poliabortività</p> <p>Displasia smalto</p> <p>Tiroidite autoimmune</p> <p>Miastenia</p> <p>Pericarditi</p> <p>Connettiviti</p> <p>Morbo di Addison</p> <p>Emocitopenie</p>	<p>Sindrome di Down</p> <p>Sindrome di Williams</p> <p>Sindrome di Turner</p> <p>Cardiopatie</p> <p>Fibrosi cistica</p> <p>Difetto di IgA</p>

	Atassia autoimmune Epatite autoimmune	
--	--	--

Il cambiamento nella presentazione clinica della malattia celiaca è solo apparente; ciò che è cambiata è la consapevolezza del medico dell'ampio spettro di manifestazioni cliniche di questa condizione, grazie anche alla disponibilità di test sensibili e specifici come gli anticorpi antigliadina (AGA, specificità: 90%, sensibilità: 91%) e gli anticorpi antiendomiso (EMA, specificità 100%, sensibilità 86-90%), che hanno semplificato e migliorato l'iter diagnostico della malattia in quanto indipendentemente dalla presenza di malassorbimento conclamato, consentono di individuare i pazienti da sottoporre alla biopsia intestinale nell'ambito di ampi screening di massa.

Un concetto nuovo e di estrema importanza, perché forse ci consentirà di comprendere meglio la patogenesi della malattia, è quello di "malattia celiaca latente", termine con cui si intendono quei pazienti sintomatici con test sierologici positivi (es. anti-endomiso) che ad una prima biopsia presentano una mucosa intestinale normale e che in una fase successiva, a distanza di

alcuni anni dal primo esame endoscopico, mostrano una mucosa intestinale atrofica.

Ciò indica che le lesioni della mucosa intestinale non iniziano necessariamente in occasione del primo contatto con il glutine e che possa esistere una fase temporale di latenza istologica più o meno lunga. Cosa determini il passaggio dalla fase latente a quella conclamata non è ancora noto. Certamente è importante la predisposizione genetica, come dimostrato da studi condotti sui familiari di primo grado, sul sistema di istocompatibilità e da studi di biologia molecolare, ma il non aver identificato una genetica esclusiva della malattia favorisce l'ipotesi che sia necessaria la compartecipazione di altri fattori, verosimilmente ambientali. Sulla base di una analogia strutturale con il glutine, si pensa che tale cofattore possa essere rappresentato dall'Adenovirus 12 (14), provvisto di un marcato tropismo intestinale nella cui struttura possa integrarsi e divenire un bersaglio auto-antigenico.

Gli sforzi della ricerca clinica ed immunologica sono volti alla diagnosi sempre più precoce della malattia, per evitare quelle complicanze che non fanno distinzione fra malattia celiaca classica e malattia celiaca subclinica. La celiachia dell'adulto, rispetto alla forma dell'infanzia, soprattutto se diagnosticata tardi, è

gravata da una mortalità superiore a quella attesa per la comparsa di complicanze, che compromettono il decorso assolutamente favorevole di una celiachia tempestivamente e correttamente trattata con una rigorosa dieta aglutinata (15).

Per "sprue refrattaria" si intende una malattia celiaca che perde col tempo la capacità di rispondere alla dieta aglutinata per divenire di fatto una enteropatia autoimmune con una prognosi severa (16).

Prima di giungere ad una tale diagnosi è necessario essere certi che il paziente segua veramente la dieta ed escludere che ingerisca glutine, sia pure involontariamente. Spesso la refrattarietà alla dieta aglutinata sottende quella che viene definita "sprue collagenosica": il paziente non risponde più alla dieta perché si è innescata una risposta immunologica che non è più diretta contro il glutine, ma contro l'intestino stesso, che va incontro a gravi modificazioni strutturali per la deposizione di tessuto fibroso nella parete intestinale.

### 1.3 [celiachia ed autoimmunità](#)

Nelle persone affette da celiachia, se non viene instaurata una dieta priva di glutine, il rischio di alcuni tumori è notevolmente più alto rispetto alla media: il linfoma intestinale è 20-80 volte più frequente nei celiaci e nelle persone affette da dermatite erpetiforme rispetto al resto della popolazione. Gli studi hanno mostrato però che per i pazienti che seguano per più di 5 anni una dieta priva di glutine, il rischio di sviluppare questi tumori si riduce fino diventare uguale a quello della popolazione generale (15).

Alcune malattie autoimmuni (diabete mellito, tireopatie, connettiviti, malattia di Addison, anemia perniciosa, trombocitopenia autoimmune) sono più frequenti nelle persone affette da celiachia che non seguono la dieta priva di glutine; circa il 10% dei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente è affetto dalla malattia celiaca. Il rischio di sviluppare malattie autoimmuni aumenta con il ritardo della diagnosi (nei soggetti che sono

diagnosticati nei primi anni di vita ed eliminano precocemente il glutine dalla dieta il rischio di sviluppare malattie autoimmuni è del 3-4% uguale a quello della popolazione generale, mentre nei soggetti che vengono diagnosticati dopo i 20 anni il rischio sale al 24% (7) (Figura 3).

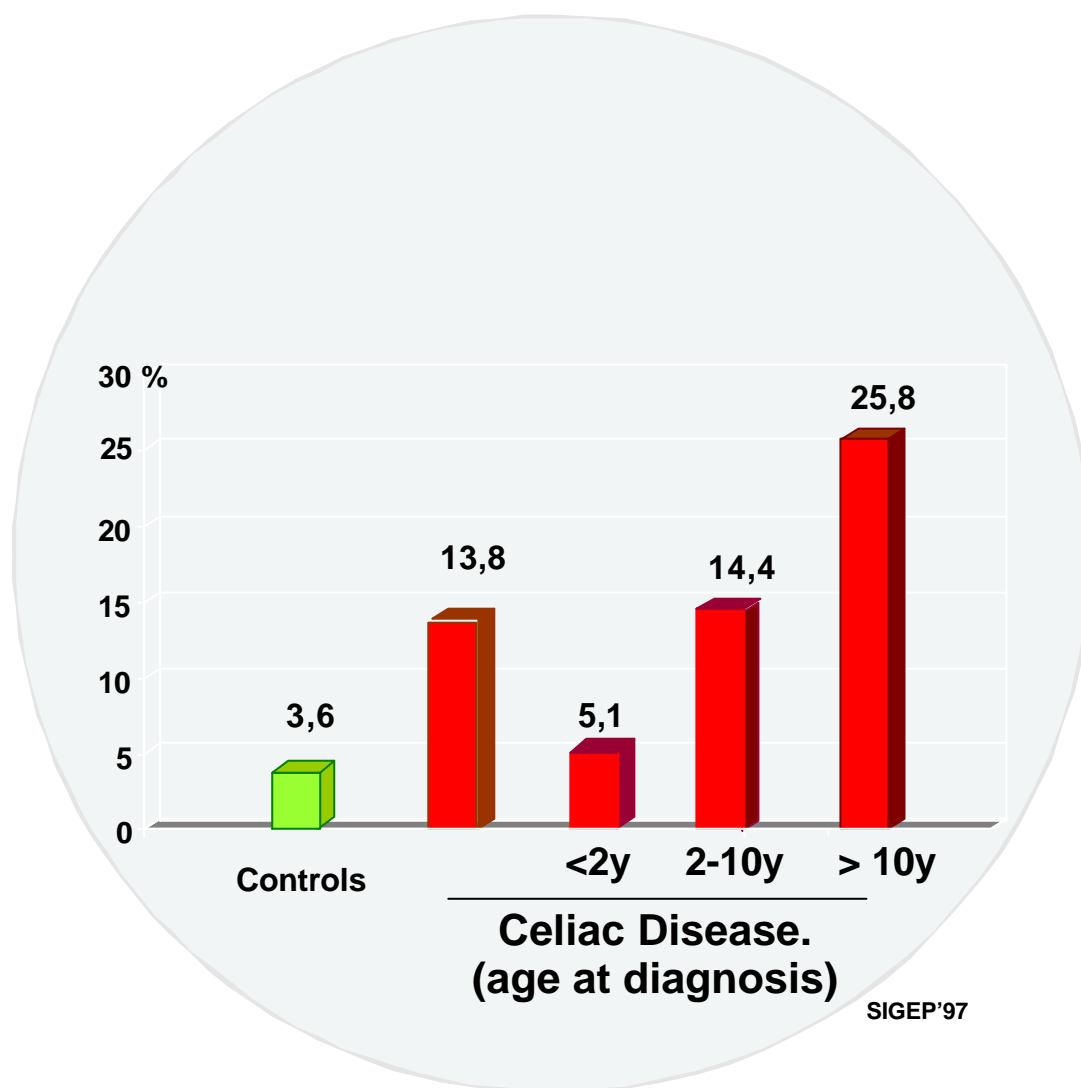


Figura 3 In questo grafico si può vedere la relazione esistente tra età di diagnosi della malattia celiaca ed insorgenza di malattie autoimmuni in 1000 celiaci di pari età anagrafica e differente età della diagnosi di celiachia. Più bassa è l'età di diagnosi, minore è l'esposizione al glutine e di conseguenza minore è il rischio di sviluppare una malattia autoimmune.

Viceversa, aumentando l'età di diagnosi della malattia celiaca aumenta il tempo di esposizione al glutine e quello di sviluppare una malattia autoimmune. La colonnina verde rappresenta la prevalenza delle malattie autoimmuni in un gruppo di controllo. La prima colonnina rossa rappresenta la prevalenza cumulativa di malattie autoimmuni nei soggetti celiaci.

La celiachia è oggi considerata una malattia autoimmune, cioè provocata da una reazione immunitaria "errata" che colpisce i tessuti sani dell'organismo. Nel caso della celiachia, è la *gliadina*, una frazione del glutine, a scatenare la reazione autoimmune.

La gliadina tende infatti a legarsi ad una proteina presente in molti tessuti, chiamata transglutaminasi tissutale. Per qualche ragione il sistema immunitario delle persone celiache "vede" la gliadina- e la transglutaminasi tissutale ad essa associata, come proteine estranee, e produce anticorpi contro di esse. Gli anticorpi diretti contro la transglutaminasi provocano così una reazione immunitaria distruttiva verso tutti i tessuti che la contengono: il più colpito è la mucosa intestinale, ma il danno riguarda anche organi diversi come il sistema nervoso, la cute, i denti, il fegato, il pancreas. I meccanismi precisi che provocano il danno alla mucosa non sono ancora del tutto chiari, e sono l'oggetto di numerosi studi.

Così come le altre malattie autoimmuni, la celiachia non è – strettamente parlando- una malattia ereditaria: quello che si eredita è piuttosto la predisposizione ad avere la malattia. La celiachia presenta quindi una certa ricorrenza familiare: si calcola che la probabilità che un familiare di primo grado di un celiaco sia egli stesso affetto è di circa il 8 -15 %.

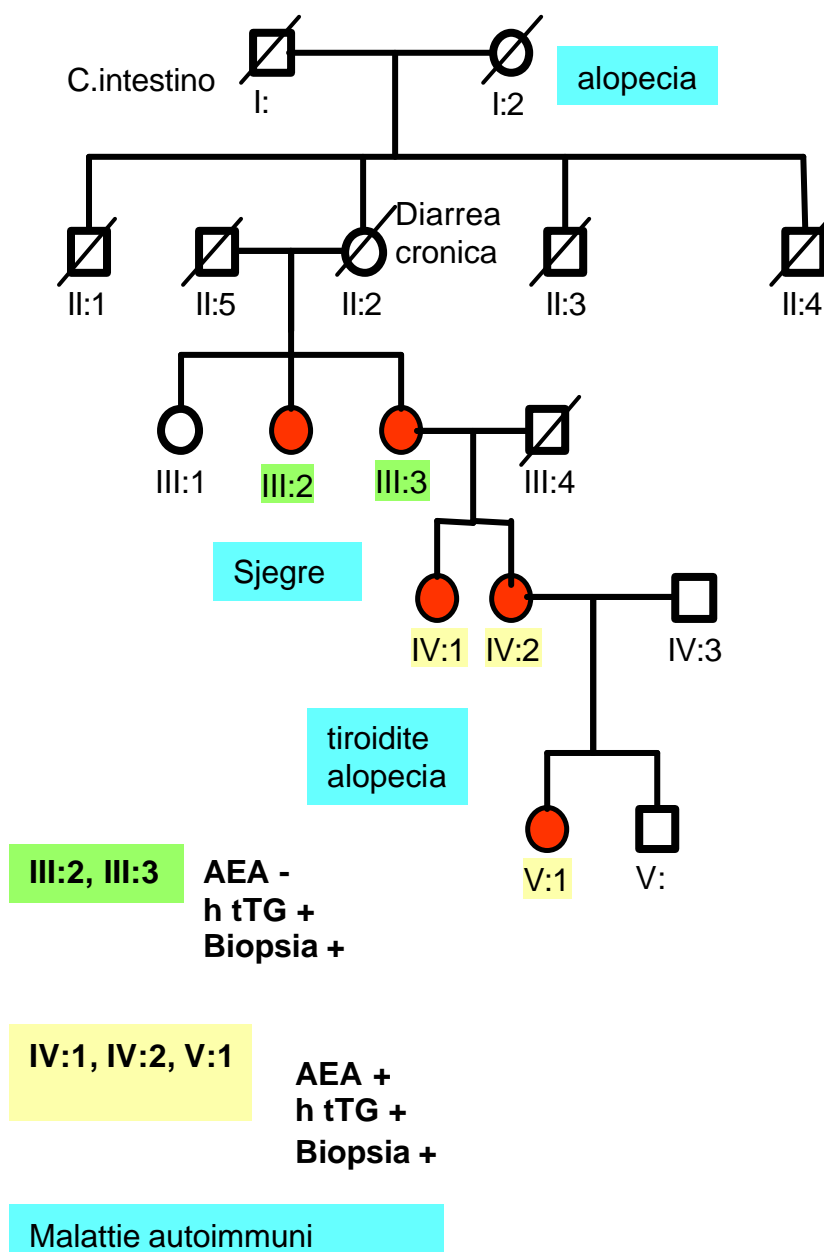


Figura 5 Esempio di albero genealogico di una famiglia con componenti affetti da malattia celiaca (cerchio rosso) e malattie autoimmuni.

Nel 75% dei casi, inoltre, i gemelli monozigoti manifestano entrambi la malattia. La predisposizione è legata alla presenza di particolari molecole di istocompatibilità di classe seconda del sistema DQ (HLA DQ2, HLA DQ8).

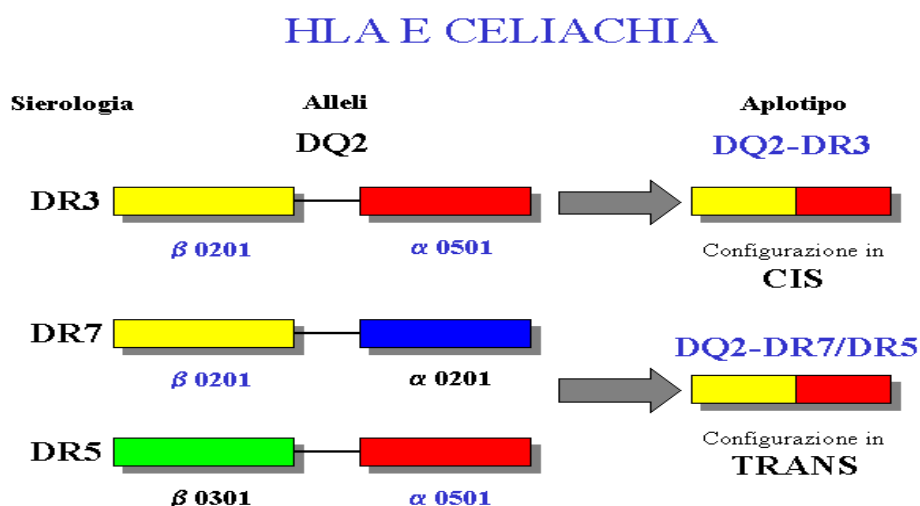


Figura 4 HLA eterodimero DQ2 che predispone alla malattia celiaca.

L' eterodimero DQ2 ha un'elevata affinità per i peptidi della gliadina (Fig.5) e li presenta a specifici linfociti T helper (Th1), implicati generalmente nelle risposte immunitarie a microorganismi e tossine.



Figura 5. Modello tridimensionale dell'HLA DQ2 (blu) che interagisce con un peptide (struttura globulare) derivato dall'alfa gliadina. Le proteine presentano colori diversi a seconda della carica elettrostatica (neutra:grigio, positiva:blu, negativa:rossa). Il legame tra DQ2 e peptide di gliadina è regolato da potenziali elettrostatici (legami di tipo Van der Waals) che garantiscono una specifica e duratura interazione tra le rispettive sequenze aminoacidiche.

Più del novanta per cento dei pazienti con celiachia sono HLA DQ2 positivi e quelli negativi per l' HLA DQ2 sono quasi tutti DQ8 positivi, con l'eccezione di un sottogruppo di celiaci di origine sarda, che è positivo per DQ5 (DQA1\*0101, DQB\*0501) (17).

Dal momento che una consistente percentuale di popolazione generale apparentemente sana (20-30%) è positiva per gli HLA descritti (DQ2 o DQ8), la presenza dei geni, che codificano per questi eterodimeri è necessaria, ma non sufficiente perché si sviluppi la malattia.

#### 1.4 Diagnosi

Prima dell'uso rutinario dei marcatori sierologici, la diagnosi di malattia celiaca si basava sui risultati ottenuti da tre biopsie intestinali che servivano a dimostrare l'atrofia della mucosa intestinale durante la dieta libera (presenza di glutine) e la normalizzazione di tale mucosa durante una dieta aglutinata.

Oggi, grazie agli enormi progressi nella conoscenza di questa malattia, la sua diagnosi è relativamente facile. L'esame diagnostico per eccellenza si fa sul sangue, e rivela la presenza dei cosiddetti autoanticorpi Transglutaminasi Tissutale Umana (Anti-tTGASI), una volta denominati anti-endomisio (EMA). Si chiamano auto-anticorpi perché sono prodotti "erroneamente" dal sistema immunitario contro un componente importante delle

mucose, chiamato *transglutaminasi tissutale*. L'esame degli anti t-TGASl è molto specifico (95%) e sensibile (98%), tanto da aver reso inutile la ricerca degli anticorpi antigliadina nel selezionare i soggetti potenzialmente celiaci.

Se positivo, l'esame degli autoanticorpi viene confermato dalla biopsia intestinale (cioè dal prelievo di un minuscolo frammento di mucosa intestinale) che osservata al microscopio evidenzia l'atrofia dei villi. Alcuni casi di celiachia (celiachia latente) sfuggono alla biopsia esaminata con procedure ordinarie: l'atrofia dei villi, infatti, può anche essere presente solo in alcune zone dell'intestino. In questi soggetti l'esame degli anti t-TGASl e la determinazione dell'HLA DQ2 risultano positivi, tanto da essere considerati più sensibili della biopsia intestinale nel formalizzare la diagnosi.

Infine, la presenza di celiachia è confermata dal fatto che tutti i sintomi regrediscono se si instaura una dieta priva di glutine.

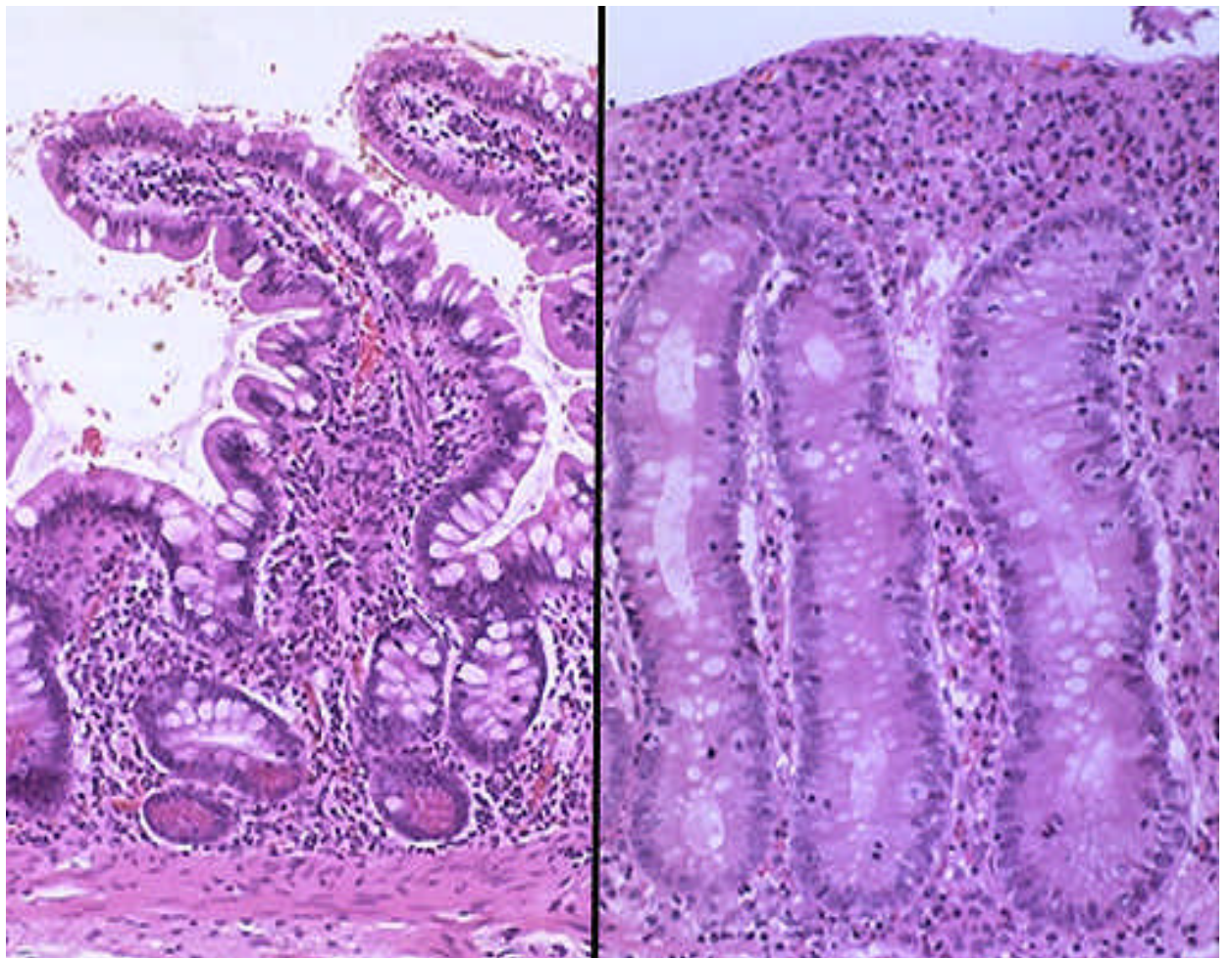


Figura 5 Sulla sinistra, microfotografia (x125) di mucosa digiunale con villi e cripte ad architettura normale ed un rapporto villo-cripta di circa 4/1. Sulla destra, immagine di mucosa con atrofia totale dei villi ed iperplasia marcata delle cripte. L'infiltrato linfocellulare è marcatamente aumentato nella sottomucosa e tra gli enterociti delle cripte.

### 1.5 [Terapia](#)

La terapia della malattia celiaca è data dalla scrupolosa esclusione del glutine dalla dieta per tutta la vita e di conseguenza di tutti gli alimenti preparati con i cereali contenenti glutine come il grano, l'orzo e la segale, mentre per l'avena sono in atto alcuni studi clinici controllati per verificare la sua reale atossicità (18,19).

In occasione dell' ultimo Congresso dell' AEOCS (la Federazione Europea delle Società Celiache) tenutosi a Parigi, uno dei temi scientifici più dibattuti è stato quello della tossicità dell' avena: ben pochi studi hanno realmente valutato le conseguenze dell'ingestione di questo cereale sulla mucosa del piccolo intestino di celiaci.

Il criterio di classificazione, che è basato sulle somiglianze genetiche, non risolve ma accresce i dubbi relativi alla tossicità dell'avena: questa si pone a metà strada tra i cereali sicuramente tossici (grano, orzo e segale) molto imparentati tra di loro, e quelli sicuramente non tossici, mais e riso, appartenenti a specie diverse.

Da un punto di vista funzionale, occorre tenere presente che la celiachia è considerata una malattia immunologica, ed è quindi molto importante avere informazioni sulla capacità delle proteine dell'avena (le avenine, corrispondenti alle gliadine del grano) di stimolare una risposta immune nei soggetti celiaci, soprattutto a livello della mucosa intestinale. In realtà nel siero dei celiaci a dieta libera esistono anticorpi antiavenina, ma questa osservazione potrebbe essere solo la conseguenza e non la causa del danno intestinale: ciò è confermato dall'osservazione che nel siero di celiaci appena diagnosticati e fino ad allora a dieta libera sono presenti anticorpi verso altri costituenti della dieta, ad esempio contro il latte e l'uovo che non sono coinvolti nella patogenesi della malattia.

Nella genesi della malattia celiaca sono i T linfociti maggiormente responsabili del danno intestinale. Recentemente, la co-cultura di

biopsie intestinali di celiaci e di avenine ha dimostrato l'attivazione immunologica di T e B linfociti nel campione biotico allo stesso modo ed intensità di quello registrato quando si co-coltivano biopsie intestinali e gliadina (20,21).

Tuttavia è chiaro che la prova ultima della tossicità di un cereale può derivare solo da prove in vivo.

È importante sapere se l'avena è tossica o no?

Sicuramente lo è per le popolazioni del Nord Europa per le quali questo cereale ha un ruolo notevole nella dieta. Lo è però anche per la comprensione dei meccanismi che portano alla malattia celiaca.

In conclusione, esistono seri dubbi sulla tossicità dell'avena. Tuttavia questa sembra essere in grado di attivare in vitro, la risposta immune dell'intestino dei celiaci e questa osservazione sembra sufficiente per richiedere altri studi prima di liberalizzare il suo consumo. C'è infine un ultimo punto che richiede attenzione, ed è il rischio che l'avena commerciale possa essere contaminata da proteine del grano sicuramente tossiche. Quest'ultimo aspetto deve essere sicuramente chiarito prima di consentire il consumo di alimenti a base di avena nella dieta di celiaci.

In generale e' dimostrato che piccole quantità di glutine, assunte anche per brevi periodi possono attivare il sistema immunitario e determinare le tipiche lesioni della mucosa intestinale (22).

Ogni celiaco dovrebbe conoscere e comunque sempre informarsi sulla presenza o meno del glutine negli alimenti presenti in natura o confezionati dall' industria alimentare, in modo da evitare ingestioni "involontari" di glutine presente sottoforma di additivo (addensante) in farmaci o prodotti commerciali che non dichiarano dettagliatamente la loro composizione.

Per ridurre gli eventuali rischi l' Associazione Italiana Celiachia ha messo a disposizione elenchi dettagliati dei prodotti industriali e dei farmaci completamente privi di glutine.

Importante dal punto di vista sia sociale che psicologico, il continuo miglioramento della qualità dei prodotti dietetici in maniera da fornire ai soggetti celiaci un'ampia scelta per avere una dieta sicura e il più possibile paragonabile a quella di un non celiaco.

Inoltre, sempre grazie all' impegno dell' A.I.C. , i soggetti celiaci diagnosticati hanno la gratuità dei prodotti senza glutine dal 1982 (vedi pag.26,27, Decreto Legge 1 Luglio 1982) in maniera tale da

facilitare l'adesione alla dieta, visto il costo nettamente superiore degli alimenti dietetici rispetto a quelli comuni.

In questi ultimi anni sono stati svolti alcuni studi per valutare la qualità della vita dei soggetti celiaci in dieta senza glutine (23,24).

Uno studio interessante è stato svolto dall'Ospedale Universitario di Tampere, Finlandia, secondo il quale la difficoltà principale è quella di mantenere la totale adesione alla dieta senza glutine perché molte etichette dei prodotti confezionati non sempre certificano la presenza di glutine, con il rischio di negare una ragionevole sicurezza nella conduzione della dieta e di generare, in alcuni soggetti, un stato di malessere psicologico.

Hanno svolto poi uno studio per andare a valutare la qualità della vita dei soggetti celiaci prendendo in considerazione quattro gruppi:

1. soggetti celiaci prima della dieta senza glutine,
2. celiaci dopo un anno di dieta aglutinata,
3. soggetti scelti con metodo random tra i celiaci in dieta da più di 12 mesi,
4. soggetti apparentemente sani non celiaci.

Lo studio ha dato questi risultati:

durante il primo anno di dieta senza glutine i sintomi gastrointestinali diminuiscono, con notevole vantaggio della qualità di vita. Pochi punti di differenza hanno, invece, i soggetti appena diagnosticati ed i celiaci in dieta aglutinata da più di un anno, forse perché questi ultimi, volontariamente o meno includono il glutine nella dieta.

Il punteggio della Scala del Benessere Psicologico e Generale, sempre utilizzata per lo studio, riproduce lo stesso andamento del primo con un netto miglioramento durante il primo anno di dieta senza glutine ed un peggioramento negli anni successivi, forse a causa di una non corretta dieta.

L'adesione alla dieta senza glutine sembra inoltre essere legata alle caratteristiche cliniche del soggetto al momento della diagnosi. Da prime osservazioni sembra che soggetti celiaci identificati per sintomi gastro-intestinali o extra-intestinali siano più scrupolosi nel mantenere una corretta dieta, al contrario soggetti celiaci asintomatici, identificati nel corso di screening di popolazione (es. studenti delle scuole elementari o medie inferiori) o perché appartenenti a gruppi a rischio (es, familiari di primo grado di celiaci) seguono meno attentamente la dieta (25). In altre parole, la motivazione alla dieta sembra essere legata al grado di

sintomatologia prodotta dall'assunzione del glutine prima della diagnosi.

**GRATUITA' DEI PRODOTTI DIETETICI SENZA GLUTINE**

*Decreto Legge 1° luglio 1982 – Assistenza Sanitaria integrativa relativa ai prodotti dietetici – Gazzetta Ufficiale n. 217 del 9/8/1982.*

*Ministero Della Sanità*

*Decreto 1° luglio 1982*

*Assistenza sanitaria integrativa relativa ai prodotti dietetici.*

Il Ministero della Sanità

*Visto il Decreto Legge 25 gennaio 1982 , n.16, recante misure urgenti in materia di prestazioni integrative erogate dal Servizio Sanitario*

*Nazionale;*

*Vista la Legge 29 marzo 1951, n. 327 , concernente la disciplina della produzione e della vendita di alimenti per la prima infanzia e dei prodotti dietetici;*

*Visto il regolamento di esecuzione della Legge n. 327/1951 approvato con decreto del Presidente della Repubblica 30 maggio 1953 , n. 578;*

*Sentito il parere del Consiglio Sanitario Nazionale nella seduta del 1° luglio 1982;*

*Preso atto delle autorizzazioni alla produzione e commercio di prodotti dietetici destinati a persone affette da morbo celiaco, fibrosi cistica del pancreas,*

*Decreta :*

*ART.1*

*Gli stati morbosi per i quali è ammessa l' assistenza sanitaria mediante erogazione di prodotti dietetici sono I seguenti:*

*A- errori metabolici congeniti quali fenilchetonuria, leucinosi, galattosemia;*

**B- morbo celiaco**

C- *fibrosi cistica del pancreas*

## ART.2

*Le forme morbose di cui all' ART.1 debbono essere accertate da struttura ospedaliera od universitaria.*

*Sulla base di tale accertamento I competenti uffici dell' unità sanitaria locale , cui deve essere comunicato il riscontro diagnostico , autorizzano il medico di fiducia del malato a prescrivere gli occorrenti prodotti dietetici.*

*In calce alla prescrizione il medico deve apporre l' attestazione della intervenuta autorizzazione.*

## **2. OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Lo studio che ho realizzato ha fundamentalmente due obiettivi:

- 1) Valutare le eventuali differenze nell' adesione alla dieta tra i soggetti sintomatici e quelli asintomatici al momento della diagnosi.

2) Valutare il miglioramento delle condizioni generali dall' inizio della dieta senza glutine dei soggetti sintomatici alla diagnosi.

### 3. MATERIALI E METODI

#### 3.1. soggetti

Per la realizzazione di questo studio, ho preso come campioni due gruppi di soggetti celiaci, il primo (A) sintomatico alla diagnosi ed il secondo (B) asintomatico alla diagnosi.

Il gruppo **A** è composto da 32 soggetti, 26 femmine e 6 maschi, di età compresa tra i 2 anni ed i 66 anni, con una media di 21 anni.

Le diagnosi di malattia celiaca sono state effettuate nel 1996 per due soggetti, nel 1998 per quattro, nel 1999 per tredici, nel 2000 per dodici e nel 2001 per un soggetto.

Ho preso in considerazione un follow-up compreso tra 3-6 mesi per 30 soggetti, un follow-up per un anno per 24 soggetti, durante i quali ho registrato le modificazioni cliniche e sierologiche (anticorpi anti-endomisio) indotte dalla dieta.

Il gruppo **B** è composto da 28 soggetti, 21 femmine e 7 maschi, di età compresa tra gli 8 ed i 44 anni , con età media di 13,2 anni.

Le diagnosi di malattia celiaca sono state effettuate nel 1999 per undici soggetti, nel 2000 per sedici e nel 2001 per un soggetto.

In questo gruppo ho preso in considerazione un follow-up di quattro - sei mesi e di dieci – dodici mesi dalla date di diagnosi di celiachia, sempre registrando i cambiamenti clinici e sierologici.

### 3.2. [materiali](#)

Per eseguire il mio studio ho utilizzato le cartelle cliniche dei soggetti celiaci sintomatici in modo da raccogliere i sintomi classici e quelli “atipici” della malattia celiaca.

Dalle stesse cartelle cliniche ho riportato i risultati degli esami sierologici delle IgA anti-endomisio, per verificare la correttezza della dieta aglutinata dei soggetti appartenenti ai due gruppi di studio.

Gli anticorpi anti-endomisio sono stati eseguiti mediante test di immunofluorescenza indiretta su criosezioni di cordone ombelicale umano (Figura 6). Brevemente le sezioni di cordone ombelicale (5 $\mu$ m) sono state incubate con siero diluito 1:5 per 30' a temperatura ambiente. Le sezioni sono state lavate ed incubate per 30' con anticorpi anti-IgA umane coniugati con fluoresceina. Le sezioni sono state nuovamente lavate ed osservate al microscopio a fluorescenza. La presenza di un reticolo fluorescente (Figura 7) a livello della vena e delle arterie ombelicali indica la positività del test. La specificità del test è pari al 100%, mentre la sensibilità è compresa tra l'85-95%

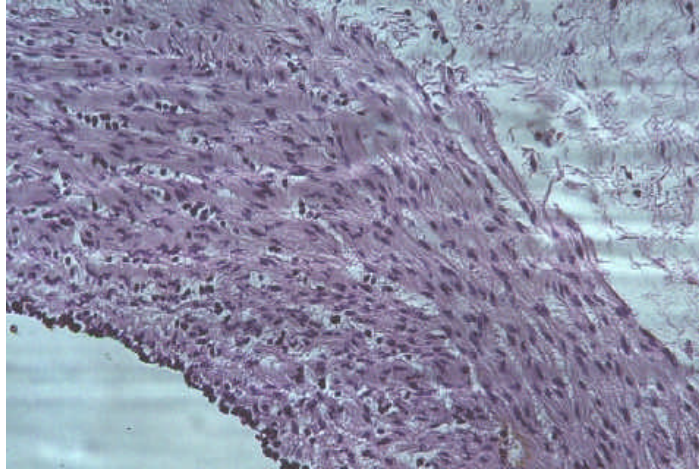


Figura 6. Microfotografia di vena ombelicale umana. La localizzazione dell'antigene, riconosciuto dagli anticorpi anti-endomisio è compresa tra i fasci muscolari della vena (ing. orig.250, colorazione ematossilina-eosina) .

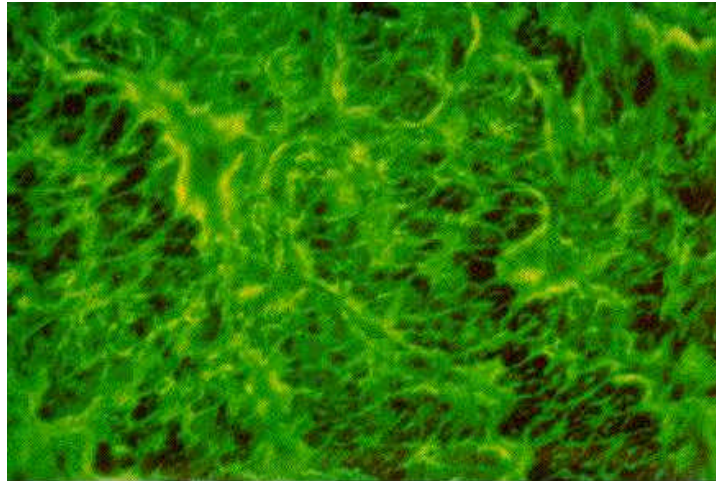


Figura 7. Disegno di fluorescenza positivo per gli anticorpi IgA anti endomisio, su vena ombelicale umana (ing. orig. 400).

#### **4. RISULTATI DELLO STUDIO**

#### 4.1. Risultati gruppo SINTOMATICI (A)

POS.	29	15	4
NEG.	3*	15	20

***Alla diagnosi                      3-6 mesi                      9-12 mesi***

Tabella 2. Schema riassuntivo del test degli anticorpi anti-endomysio eseguito alla diagnosi e nell'arco dei dodici mesi della dieta senza glutine. \*Tre celiaci risultano positivi al solo test ELISA degli anticorpi anti-transglutaminasi. Di questi tre, due negativizzano gli anti-transglutaminasi entro i primi tre mesi mentre uno permane positivo al controllo del decimo mese.

Questi sono stati i risultati:

- i sintomi presenti alla diagnosi e durante il follow-up sono descritti nella Tabella 3.
- alla diagnosi, dei 32 celiaci sintomatici, 29 risultano POSITIVI all' esame degli EMA e 3 risultano NEGATIVI ( positivi, alla sola indagine degli anti-tTG) ;
- a tre-sei mesi dalla data di diagnosi 15 soggetti risultano ancora POSITIVI mentre 15 sono NEGATIVI;
- dopo nove-dodici mesi , 4 soggetti risultano POSITIVI e 12 sono NEGATIVI.
- Complessivamente, 24 (75 %) (20 entro i 9-12 m, 4 entro i 3-6 m) celiaci in dieta hanno negativizzato la loro risposta anti-endomisio, mentre 8 (25 %) (4 entro i 3-6 mesi, 4 entro 9-12 m) sono risultati positivi al test.

### *SINTOMI PRESENTI ALLA DIAGNOSI*

ANEMIA SIDEROPENICA	12
SCARSA CRESCITA	11
DIARREA	10
DOLORI ADDOMINALI	8
DERMATITE	8
ADDOME GLOBOSO	8
METEORISMO	5
ASTENIA	4
ALVO IRREGOLARE	3
AGITAZIONE/IRRITABILITA'	2
VOMITO	2
STEATORREA	1

Tabella 3. Principali sintomi presenti alla diagnosi di malattia celiaca sul campione di soggetti appartenenti allo studio. I numeri indicano i soggetti che riferiscono un determinato sintomi.

L'anemia e i sintomi gastro-intestinali migliorano rapidamente entro i primi 3-6 mesi di dieta senza glutine. In particolare l'anemia si corregge in 9 su 12 soggetti mentre la diarrea e i dolori addominali scompaiono entro i primi tre mesi di dieta in tutti i soggetti.

#### 4.2. [Risultati gruppo ASINTOMATICI \(B\)](#)

POS.	23	9	4
NEG.	5*	12	14

***Alla diagnosi      3-6 mesi      10- 16 mesi***

Tabella 4. Schema riassuntivo del test degli anticorpi anti-endomysio eseguito alla diagnosi e nell'arco dei dodici mesi della dieta senza glutine. \*Cinque celiaci risultano positivi al solo test ELISA degli anticorpi anti-transglutaminasi. Di questi cinque, quattro negativizzano gli anti-transglutaminasi entro i primi tre-sei mesi mentre uno permane positivo al controllo del dodicesimo mese.

Questi sono stati i risultati:

- alla diagnosi, su un gruppo di 28 soggetti, 23 risultano POSITIVI all' esame degli EMA, 5 risultano positivi agli anticorpi anti-transglutaminasi;
- a tre-sei mesi dalla data di diagnosi di celiachia 9 soggetti risultano POSITIVI mentre 12 sono negativi;
- dopo 10-16 mesi dalla data di diagnosi, 5 soggetti risultano POSITIVI e 14 negativi.
- complessivamente, 19 (67 %) (14 entro i 9-12 m, 5 entro i 3-6 m) celiaci in dieta hanno negativizzato la loro risposta anti-endomisio, mentre 9 (33 %) (4 entro i 3-6 mesi, 5 entro 9-12 m) sono risultati positivi al test.

#### 4.3 Risultati a confronto

**Sintomatici****Asintomatici**

positivi	29	15	4	23	9	5
negativi	3	15	20	5	12	14
	<b>Diagnosi</b>	3-6 m.	9-12 m.	<b>Diagnosi</b>	3-6 m.	9-14 m.

L'adesione alla dieta senza glutine, valutata mediante il dosaggio degli anticorpi anti-endomisio, non mostra differenze statisticamente significative (test del chi-quadrato, pari a 0.7) tra i due gruppi di studio, nei quali sono stati identificati 24 negativi e 8 positivi (gruppo A) e 19 negativi e 8 positivi (gruppo B) .

In generale, l'adesione alla dieta senza glutine sembra essere particolarmente efficiente già nei primi tre-sei mesi durante i quali, nei due gruppi, il 40% (gruppo A) 56% (gruppo B) dei soggetti risulta negativo al dosaggio degli anticorpi anti-endomisio, per raggiungere l'80% di soggetti negativi al test sierologico al 12 mese di dieta.

## 5. DISCUSSIONE SULLO STUDIO

- I nostri dati dimostrano che non vi è alcuna differenza nell'aderire alla dieta senza glutine tra i gruppi di studio presi in esame.
- I nostri dati sono in leggero disaccordo con quelli della più recente letteratura, forse a causa di un differente modo di seguire i celiaci nel fase di post-diagnosi. Il nostro gruppo attivamente richiama ogni tre mesi i nuovi casi per verificare insieme le difficoltà e i problemi legati alla dieta, in modo da motivare e sostenere attivamente questi soggetti nell'avventura della dieta senza glutine, almeno per il primo anno dalla diagnosi.
- I nostri dati indirettamente danno valore all'ipotesi per la realizzazione di screening di massa per la malattia celiaca, in quanto dimostrano che i soggetti celiaci asintomatici sono in grado di aderire alla dieta al pari dei celiaci diagnosticati con sintomi e garantire il successo dello screening
- La figura dell'infermiere nella gestione ambulatoriale dei celiaci è di particolare importanza non solo nella fase di diagnosi ma soprattutto nel periodo del follow-up, per garantire un supporto d'informazioni pratiche (trappole dei cibi del commercio) e .....

-

Dallo studio effettuato, è emerso che non ci sono differenze statisticamente importanti nei due gruppi di soggetti celiaci presi in considerazione.

Mentre il 75 % dei celiaci sintomatici negativizza entro un massimo di dodici mesi, il 67 % degli asintomatici negativizza entro un massimo di 16 mesi.

Vista la poca differenza dei risultati ottenuti, si pensa che la corretta adesione alla dieta non dipenda dalla presenza o meno di sintomi alla diagnosi, ma piuttosto da una corretta informazione sulla malattia celiaca e soprattutto sulle complicanze che possono insorgere dalla mancanza di una dieta senza glutine.

Importante è soprattutto il risultato ottenuto per il gruppo di soggetti celiaci asintomatici alla diagnosi : vista l' alta adesione alla dieta aglutinata di questo gruppo, si potrebbero fare degli screening ad una popolazione molto vasta senza correre il rischio di andare incontro ad uno spreco di risorse.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Schuppan D.- Current concepts of coeliac disease pathogenesis.  
Gastroenterology 2000; 119:243.

2. Grodzinsky E., Franzen L., Hed J., - High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies.  
Ann Allergy 1992; 69: 66
3. Not T., Horvath K., Hill I. D., - celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in health blood donors-  
Scand j gastroenterol 1998;33;494.
4. Gandolfi L., Pratesi R., Cordoba J. C. M., - Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil .  
The American journal of gastroenterol; 2000;95.
5. Korponay – Szabò I., Kovacs J., Czinner A.,-high prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA / IgG antiendomysium antibodies-  
Journal of pediatric gastrol and nutrition 1999; 28; 26.
6. Corazza G., Andreani M., Ventura N.- celiac disease and alopecia areata: report of new association-  
Gastroenterol 1995; 109; 1333
7. Ventura A., Magazzù G., Greco L.,- Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease-  
Gastroenterol 1999; 117: 297
8. Ventura A., Neri E., Ughi C., - gluten –dependent diabetes-related autoantibodies in patients with celiac disease-  
J. Pediatric 2000; 137: 263
9. Yeneral M., Kalayoglu – Besisik S. – Iron deficiency anemia of Unknow etiology and/ or resistance to the treatment : the sole

- manifestation of adult celiac disease-  
Hematol. 1999; 135: 156
10. Callejas Rubio J., Ortego N., Diez- Ruiz A.- Celiac disease presenting as chronic anemia associated with heart block-  
Gastroenterol.1998; 93: 1391
  11. Nuti R., Martini G., Valenti G., - prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women-  
Intern Med 2001; 250: 361
  12. Meyer D., Stavropolous S., Diamond B.- Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease-  
Gastroenterol. 2001; 96: 112
  13. Tommasini A., Not T., Ventura A., - malattia celiaca: tra passato e futuro-  
Prospettive in pediatria 1999; 29; 181
  14. Kagnof MF - Celiac disease: adenovirus and  $\infty$  gliadin -  
curr top microbiol immunol 1989; 145: 67.
  15. Corazza GR., Corrao G., Bagnardi V.,- mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study  
Lancet 2001; 358: 356
  16. Ryan B., Kellehr D.,- refractory celiac disease-  
Gastroenterol 2000; 119: 243
  
  17. Sollid L., - Molecular basis of celiac disease  
Annu.Rev. Immunol. 2000; 18: 53
  18. Hoffenberg E., Haas J., Drescher A.- a trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease  
J. pediatric 2000;137: 361

19. Janatuinen E., Pikkarainen PH., Kempainen TA.- A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease
20. Rocher A., Colilla F., Ortiz ML. – Identification of the three major coeliac immunoreactive proteins and one alpha amylase inhibitor from oat endosperm  
Febs 1992; 21: 37
21. Kleffer M., Frazier PJ., Daniels N. – Wheat gliadin fractions and other cereal antigens reactive with antibodies in the sera of coeliac patients  
Clin.Exp.Immunol. 1982; 50: 651
22. .Catassi C., Rossini M., Ratsch IM.,- dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: a clinical and jejunal morphometric study  
Gut. 1993; 34: 1515
23. Lohiniemi, K. Mustalahti, P. Collin- Measuring quality of life in celiac disease patients -  
University Hospital - Tampere, Finland
24. Kolsteren M., Koopman H., Schalekamp G.- Health-related quality of life in children with celiac disease  
Journal of Pediatric 2001; 138: 593
25. Fabiani E., Taccari L., Ratsch I. – Compliance with gluten – free diet in adolescent with screening – detected celiac disease: 5 years follow – up study.  
J. Pediatric 200; 136: 841