



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso Integrato di Pediatria Generale e Specialistica
Anno accademico 2014-2015

CELIACHIA

Prof L. Da Dalt

CELIACHIA

Intolleranza permanente al glutine che si manifesta in individui geneticamente predisposti

...e cioè..

- ✓ **un'enteropatia autoimmune**
- ✓ **causata dall'ingestione di glutine in soggetti geneticamente predisposti**
- ✓ **che determina una flogosi cronica dell'intestino tenue con progressiva scomparsa dei villi intestinali**
- ✓ **e che si manifesta con un quadro clinico di malassorbimento**

COS'È IL GLUTINE

Il glutine è una proteina presente in vari cereali

- ✓ Frumento
- ✓ Farro
- ✓ Orzo
- ✓ Segale
- ✓ Kamut
- ✓



PREVALENZA DELLA CELIACHIA

- ✓ In passato **1:4000 - 1:1000 nati vivi**
- ✓ Attualmente **1:90 - 1:70 nati vivi**
- ✓ Non variazioni geografiche significative

COSA È CAMBIATO

✓ **Disponibilità di tests sierologici non invasivi con elevata sensibilità e specificità**

Anticorpi Anti-Transglutaminasi

Anticorpi Anti-Endomisio

Anticorpi Anti-Gliadina Deamidata

✓ **Maggiore conoscenza della malattia**

DATI MINISTERO DELLA SALUTE

	2007	2012
Tot celiaci in Italia	70.000	148.662
Num di celiaci atteso	500.000	500.000
Per ogni pz diagnosticati	7 non diagnosticati	3 non diagnosticati



CELIACHIA NEL VENETO

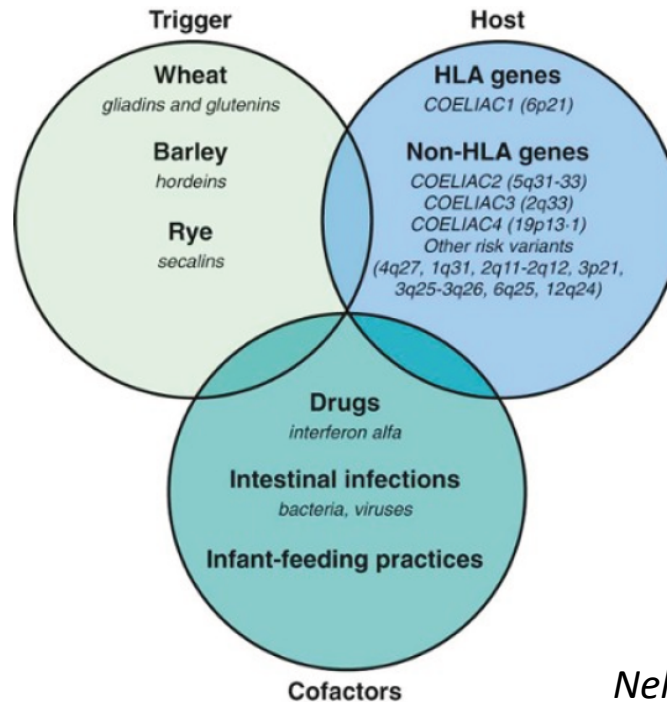
- ✓ Celiaci diagnosticati nel Veneto
- ✓ Dati pubblicati nella relazione annuale al Parlamento sulla celiachia anno 2012

REGIONE	2011	2012	NUOVE DIAGNOSI
Veneto	8.542	8.861	319



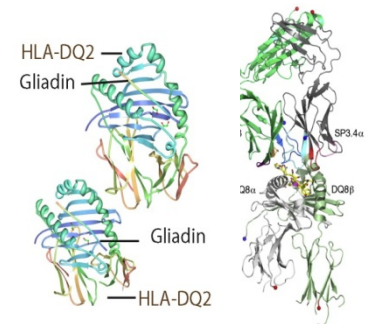
PATOGENESI

- ✓ Il meccanismo patogenetico responsabile dello sviluppo della celiachia non è del tutto chiarito. Si ritiene vi siano complesse interazioni tra fattori genetici, ambientali ed immunitari



LA GENETICA DELLA MALATTIA CELIACA

- ✓ Il sistema HLA nel nostro organismo è il marcatore genetico predisponente la celiachia
- ✓ I soggetti predisposti alla celiachia hanno un sistema HLA particolare: posseggono i geni denominati **HLA DQ2 e/o DQ8**
- ✓ Il **90-95 %** dei celiaci presenta l'eterodimero **HLA DQ2**
- ✓ Il **5-10 %** dei celiaci presenta l'eterodimero **HLA DQ8**



GENETICA

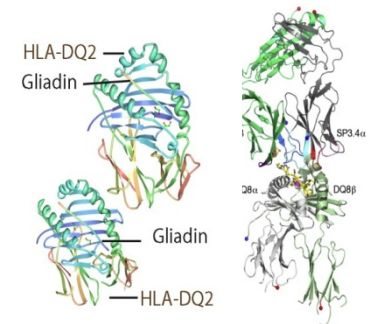
✓ Assenza DQ2 e/o DQ8 = nessuna possibilità di sviluppare la malattia

✓ Presenza DQ2 e/o DQ8 = la malattia è possibile

MA

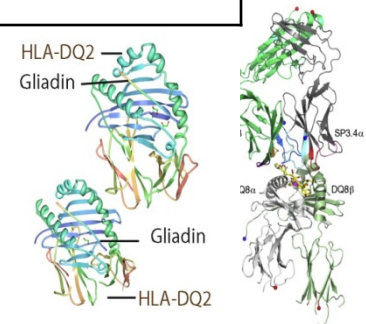
il 30% della popolazione generale e

il 60-70% dei familiari di I grado hanno questi aplotipi
senza avere la malattia



VALUTAZIONE HLA: rischio di malattia e genotipo HLA

HLA sconosciuto, nessun caso familiare	1% di rischio
HLA DQ2 o DQ8 assenti	0% di rischio
HLA DQ2 o DQ8 presenti	2.5% di rischio
HLA sconosciuti, casi di celiachia nei parenti di I ° grado	10-14% di rischio
Parenti di I° grado di celiaci con HLA DQ2 o DQ8	20% di rischio



FATTORI AMBIENTALI: GLUTINE

Tempo di introduzione del glutine e celiachia

Raccomandazioni ESPGHAN

- ✓ Evitare introduzione precoce (< 4 mesi) o ritardata (≥ 7 mesi) di glutine.
- ✓ Introduzione graduale mentre il bambino è allattato al seno materno (modulazione della risposta immune mucosale)

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
46:99–110 © 2008 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and
North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

Medical Position Paper

Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition

ESPGHAN Committee on Nutrition: *Carlo Agostoni, †Tamas Decsi, ‡³Mary Fewtrell,
§Olivier Goulet, ¶Sanja Kolacek, ||¹Berthold Koletzko, ***Kim Fleischer Michaelsen,
††Luis Moreno, ‡‡John Puntis, §§Jacques Rigo, ¶¶Raanan Shamir, ||||²Hania Szajewska,
***Dominique Turck, and †††Johannes van Goudoever



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children

Elena Lionetti, M.D., Stefania Castellaneta, M.D., Ruggiero Francavilla, M.D., Ph.D.,
Alfredo Pulvirenti, Ph.D., Elio Tonutti, M.D., Sergio Amarri, M.D., Maria Barbato, M.D.,
Cristiana Barbera, M.D., Graziano Barera, M.D., Antonella Bellantoni, M.D.,
Emanuela Castellano, M.D., Graziella Guariso, M.D., Maria Giovanna Limongelli, M.D.,
Salvatore Pellegrino, M.D., Carlo Polloni, M.D., Claudio Ughi, M.D.,
Giovanna Zuin, M.D., Alessio Fasano, M.D., and Carlo Catassi, M.D., M.P.H.,
for the SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology,
and Nutrition) Working Group on Weaning and CD

N Engl J Med 2014

CONCLUSIONS

Neither the delayed introduction of gluten nor breast-feeding modified the risk of celiac disease among at-risk infants, although the later introduction of gluten was associated with a delayed onset of disease. A high-risk HLA genotype was an important predictor of disease. (Funded by the Fondazione Celiachia of the Italian Society for Celiac Disease; CELIPREV ClinicalTrials.gov number, NCT00639444.)



ORIGINAL ARTICLE

Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease

S.L. Vriezinga, R. Auricchio, E. Bravi, G. Castillejo, A. Chmielewska,
P. Crespo Escobar, S. Kolaček, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo, E. Mummert,
I. Polanco, H. Putter, C. Ribes-Koninckx, R. Shamir, H. Szajewska, K. Werkstetter,
L. Greco, J. Gyimesi, C. Hartman, C. Hogen Esch, E. Hopman, A. Ivarsson,
T. Koltai, F. Koning, E. Martinez-Ojinaga, C. te Marvelde, A. Mocic Pavic, J. Romanos,
E. Stoopman, V. Villanacci, C. Wijmenga, R. Troncone, and M.L. Mearin

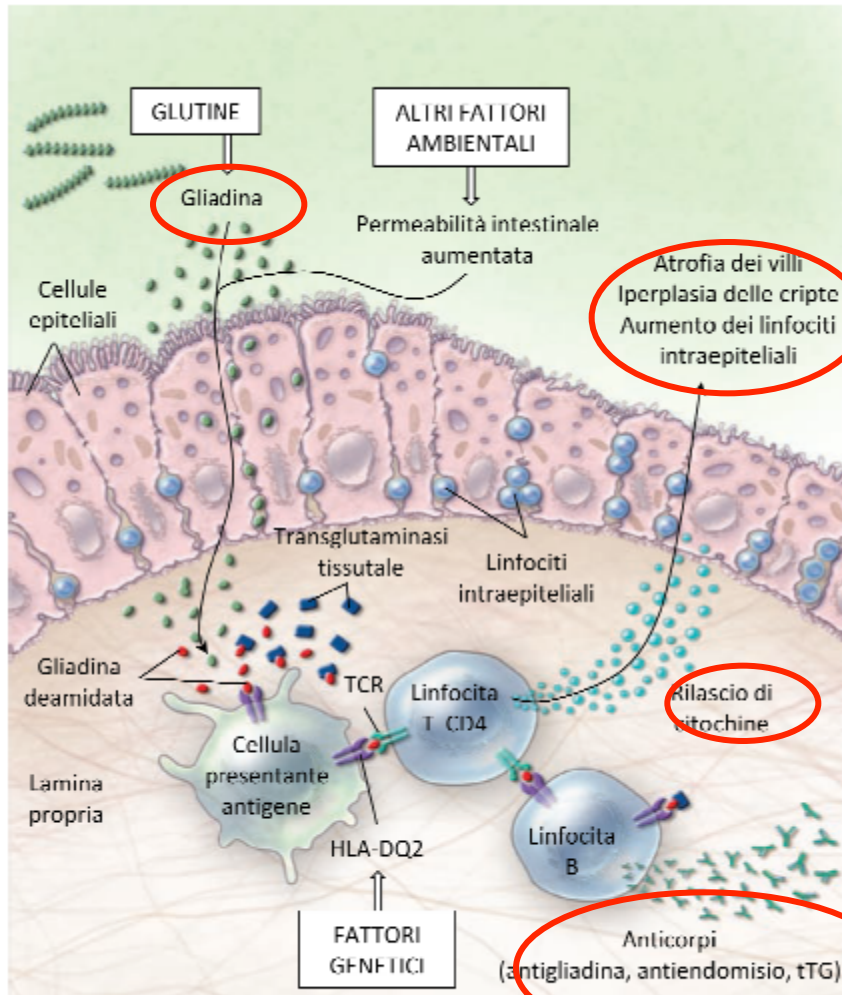
N Engl J Med 2014

CONCLUSIONS

As compared with placebo, the introduction of small quantities of gluten at 16 to 24 weeks of age did not reduce the risk of celiac disease by 3 years of age in this group of high-risk children. (Funded by the European Commission and others; PreventCD Current Controlled Trials number, ISRCTN74582487.)



PATOGENESI



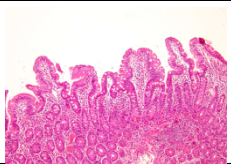
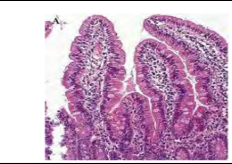
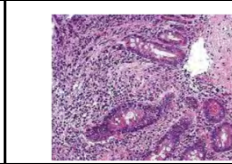
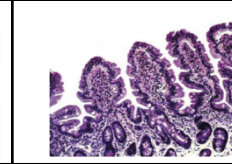
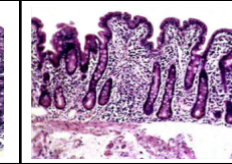
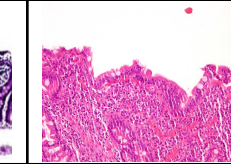
Tradotto da N Engl J Med. 2007; 357(17): 1731-43 (1).

- ✓ Il meccanismo di innesco della risposta infiammatoria è di tipo immunomediato
- ✓ In soggetti predisposti si sviluppa un'anomala ed inappropriata risposta immunitaria nei confronti del glutine e delle prolamine in esso contenute
- ✓ Tale risposta porta al rilascio di citochine e mediatori di danno tissutale e conseguente formazione delle tipiche lesioni istologiche della malattia celiaca. Contemporaneamente si attivano sistemi che portano allo sviluppo di anticorpi specifici.

QUADRI ISTOLOGICI

- ✓ Nei soggetti celiaci a livello del piccolo intestino il glutine determina un'alterazione dell'architettura mucosa, tipicamente con un accorciamento dei villi intestinali, con conseguente diminuzione della superficie assorbente disponibile,
- ✓ La mucosa intestinale può apparire piatta all'esame istologico per l'atrofia dei villi, oppure può presentarsi di morfologia regolare con suggestivo aumento dei linfociti T intraepiteliali.
- ✓ Diverse classificazioni sono state proposte da vari autori nel corso degli anni
- ✓ Attualmente la classificazione più utilizzata è quella di Marsh modificata sec. Oberhuber

QUADRI ISTOLOGICI

						
TIPO	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3A	Tipo 3B	Tipo 3C
IEL *	<25/100	>25/100	>25/100	>25/100	>25/100	>25/100
Cripte	Normali	Normali	Ipertrofiche	Ipertrofiche	Ipertrofiche	Ipertrofiche
Villi	Normali	Normali	Normali	Atrofia lieve	Atrofia marcata	Assenti

* I valori sono espressi come linfociti intraepiteliali/100 cellule epiteliali

CELIACHIA OGGI

Non più solo malattia gastro-intestinale ma malattia sistemica

**Quadri clinici
intestinali “sfumati”**

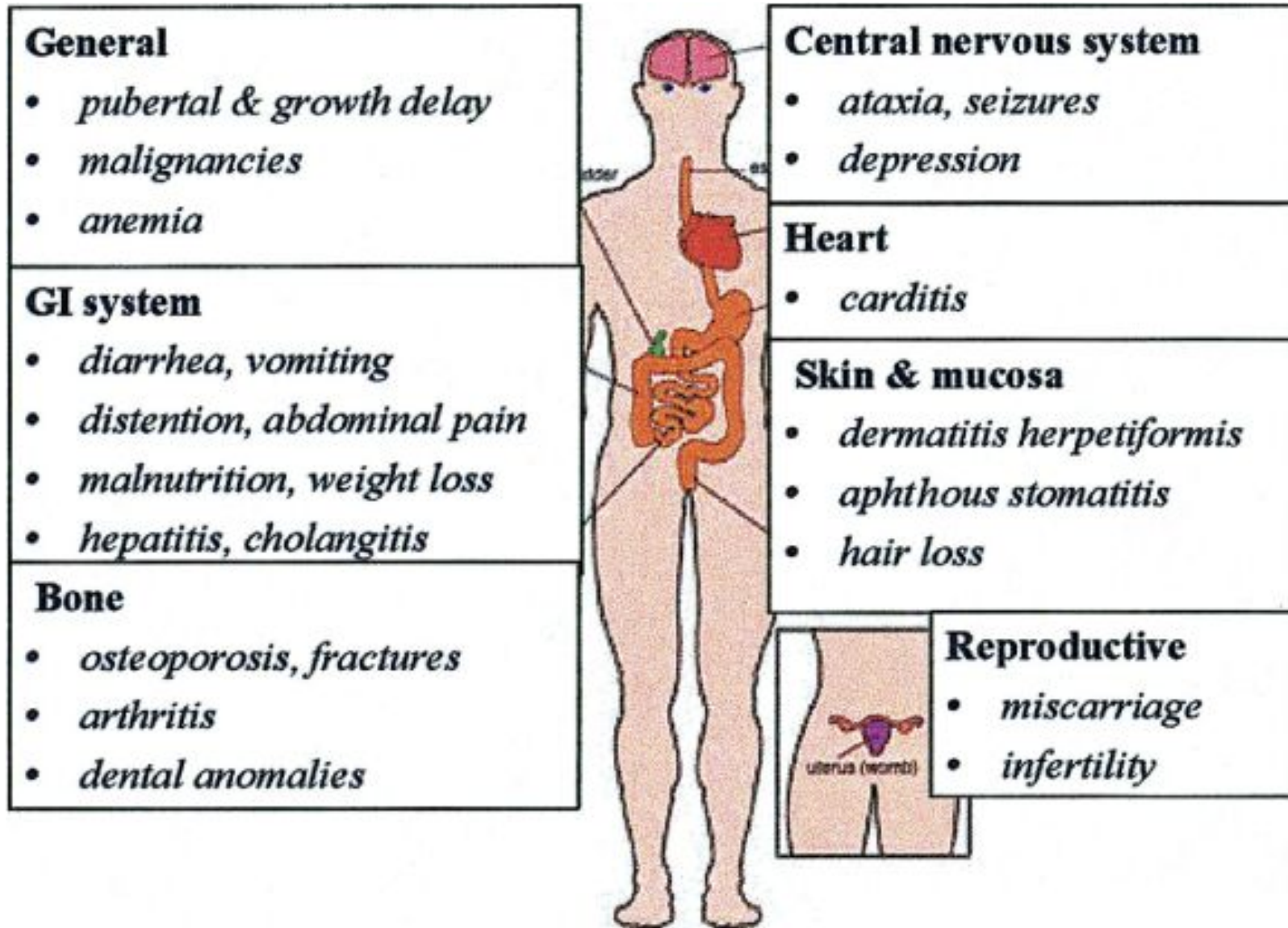
**Quadri clinici extra-
intestinali**

LA CELIACHIA TRADIZIONALE

- ✓ **Diarrea cronica**
- ✓ **Vomito ricorrente**
- ✓ **Distensione addominale**
- ✓ **Pallore**
- ✓ **Ipotonia, ipotrofia muscolare**
- ✓ **Inappetenza**
- ✓ **Arresto della crescita**



LA NUOVA CELIACHIA



PRINCIPALI ASSOCIAZIONI

Sindrome di Sjogren

Sindrome di Down

Sindrome di Turner

Sindrome di Williams

Tiroidite autoimmune

Epatite autoimmune

Deficit IgA

Diabete mellito Tipo 1

Alopecia areata

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Altre patologie causa di malassorbimento:

- ✓ **malattie infettive/parassitarie** (Giardia Lamblia, Criptosporidium, Microsporidium)
- ✓ **malattie virali** (Citomegalovirus, Herpes virus)
- ✓ **malattie infiammatorie croniche** (morbo di Crohn)
- ✓ **malattie neoplastiche**
- ✓ **intolleranze alimentari** (latte vaccino, uova, ecc.)
- ✓ **la forma denominata “enteropatia autoimmune” riscontrabile in bambini**
- ✓ **con deficit immunologici** (immunodeficienza comune variabile, agammaglobulinemia X-linked)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

TABLE 330-7 Other Causes of Flat Mucosa

Modified from Di Sabatino A, Corazza GR: Coeliac disease, *Lancet* 373:1480–1490, 2009.

Autoimmune enteropathy
Tropical sprue
Giardiasis
HIV enteropathy
Bacterial overgrowth
Crohn disease
Eosinophilic gastroenteritis
Cow's milk enteropathy
Soy protein enteropathy
Primary immunodeficiency
Graft-versus-host disease
Chemotherapy and radiation
Protein energy malnutrition
Tuberculosis
Lymphoma
Non-gluten food intolerances

CLINICA DELLA CELIACHIA POLIMORFISMO DEI SINTOMI

- ✓ **Forma classica**
- ✓ **Forma atipica**
- ✓ **Forma silente**
- ✓ **Forma latente o potenziale**

FORMA CLASSICA

- ✓ **Prevalente o esclusiva sintomatologia intestinale**
- ✓ **Esordio nei primi due anni di vita**

Vomito ricorrente / Dolore addominale / Diarrea cronica
Inappetenza / Arresto della crescita
Aspetto globoso dell'addome
Irritabilità / Pallore
Ipotonia, ipotrofia muscolare
Riduzione del pannicolo adiposo sottocutaneo

FORMA ATIPICA

✓ Prevalenza dei sintomi extra-intestinali

Bassa statura

Anemia isolata refrattaria alla terapia marziale

Rachitismo, fragilità ossea, osteoporosi

Epatite / Pericardite / Cardiomiopatia dilatativa

Epilessia / Calcificazioni endocraniche / Atassia

Displasia dello smalto dentale / Stomatite aftosa ricorrente

Dermatite erpetiforme / Alopecia

Polineuropatie / Vasculiti

Artrite / Artralgia

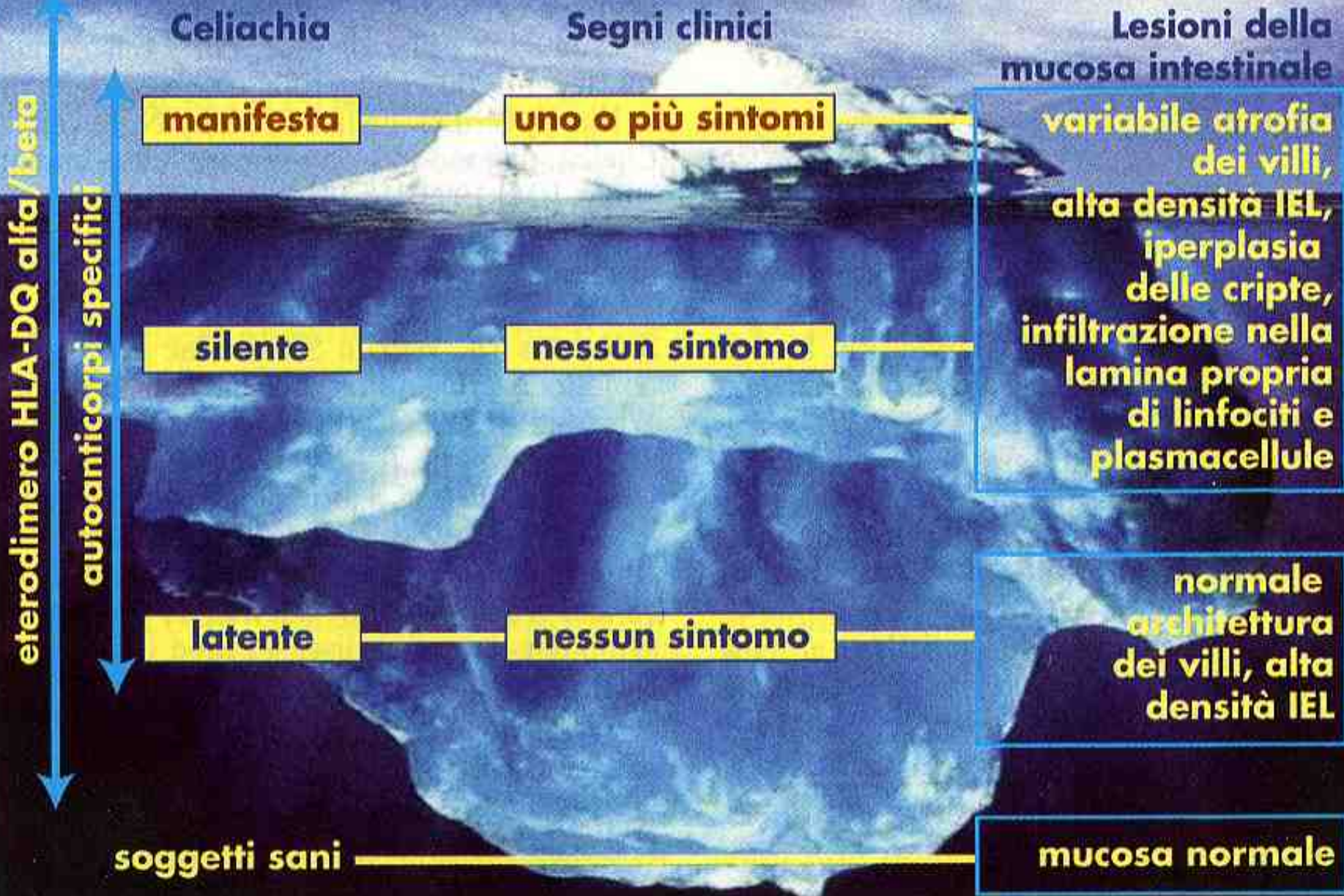
FORMA SILENTE

- ✓ Individui con test sierologici positivi e lesioni della mucosa intestinale tipiche della malattia celiaca in assenza di sintomatologia clinica
- ✓ Dimostrata dallo screening dei familiari di I grado di pazienti celiaci
- ✓ Dopo la dieta riscontro di cambiamento dell'umore e miglioramento delle prestazioni fisiche

FORMA LATENTE O POTENZIALE

- ✓ **Malattia presente ma non ancora manifesta**
- ✓ **Si tratta di individui asintomatici con test sierologici positivi, presenza di HLA DQ2 e/o DQ8 con mucosa intestinale normale o con solo incremento dei linfociti intraepiteliali (IEL>25/100 enterociti)**
- ✓ **Soggetti che nel tempo possono sviluppare sintomi e alterazioni istologiche**

Aspetti clinici e istologici della malattia celiaca



COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

- ✓ **Digiuno Ileite Ulcerativa**
- ✓ **Malattia Celiaca Refrattaria (Sprue Celiaca)**
- ✓ **Enterocolite Collagenosica**
- ✓ **Malattie Epato-Biliari**
- ✓ **Anomalie del Pancreas Esocrino**
- ✓ **Linfoma Intestinale a Cellule T**

DIAGNOSI

Chi testare?

- ✓ **Bambini con sintomi compatibili con celiachia (sintomi tipici e atipici)**
- ✓ **Bambini di gruppi a rischio (malattie autoimmuni, parenti di I grado di celiaci)**

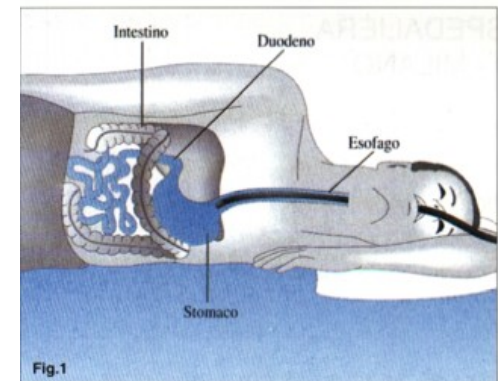
DIAGNOSI “TRADIZIONALE”

- ✓ **Dosaggio Anticorpi specifici - esami di I livello**
 - **Ac anti transglutaminasi IgA (o IgG se deficit di IgA) (tTG)**
 - **Ac anti gliadina deamidata (DGP)**
 - **Ac anti endomisio (EMA)**

- ✓ **Biopsia intestinale** in corso di dieta libera: quadri istologici patologici (aum. Linfociti intraepiteliali, iperplasia delle cripte, atrofia dei villi). Gold standard per la diagnosi

- ✓ **[Tipizzazione HLA DQ2, HLA DQ8: non routinaria]**

La biopsia intestinale può essere omessa?



Can Tissue Transglutaminase Antibody Titers Replace Small-Bowel Biopsy to Diagnose Celiac Disease in Select Pediatric Populations?

Collin C. Barker, Craig Mitton, Gareth Jevon and Thomas Mock

Pediatrics 2005;115;1341-1346

DOI: 10.1542/peds.2004-1392

Strongly Positive Tissue Transglutaminase Antibodies are Associated With Marsh 3 Histopathology in Adult and Pediatric Celiac Disease

Matthew R. Donaldson, MD, Linda S. Book, MD,† Kristin M. Leiferman, MD,**

John J. Zone, MD, and Susan L. Neuhausen, PhD‡*

Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: A prospective study

World J Gastroenterol 2012

Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests

BMC Gastroenterology 2013

Nuovo Algoritmo per il Soggetto Sintomatico
ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease
JPGN 2012;54:136-160

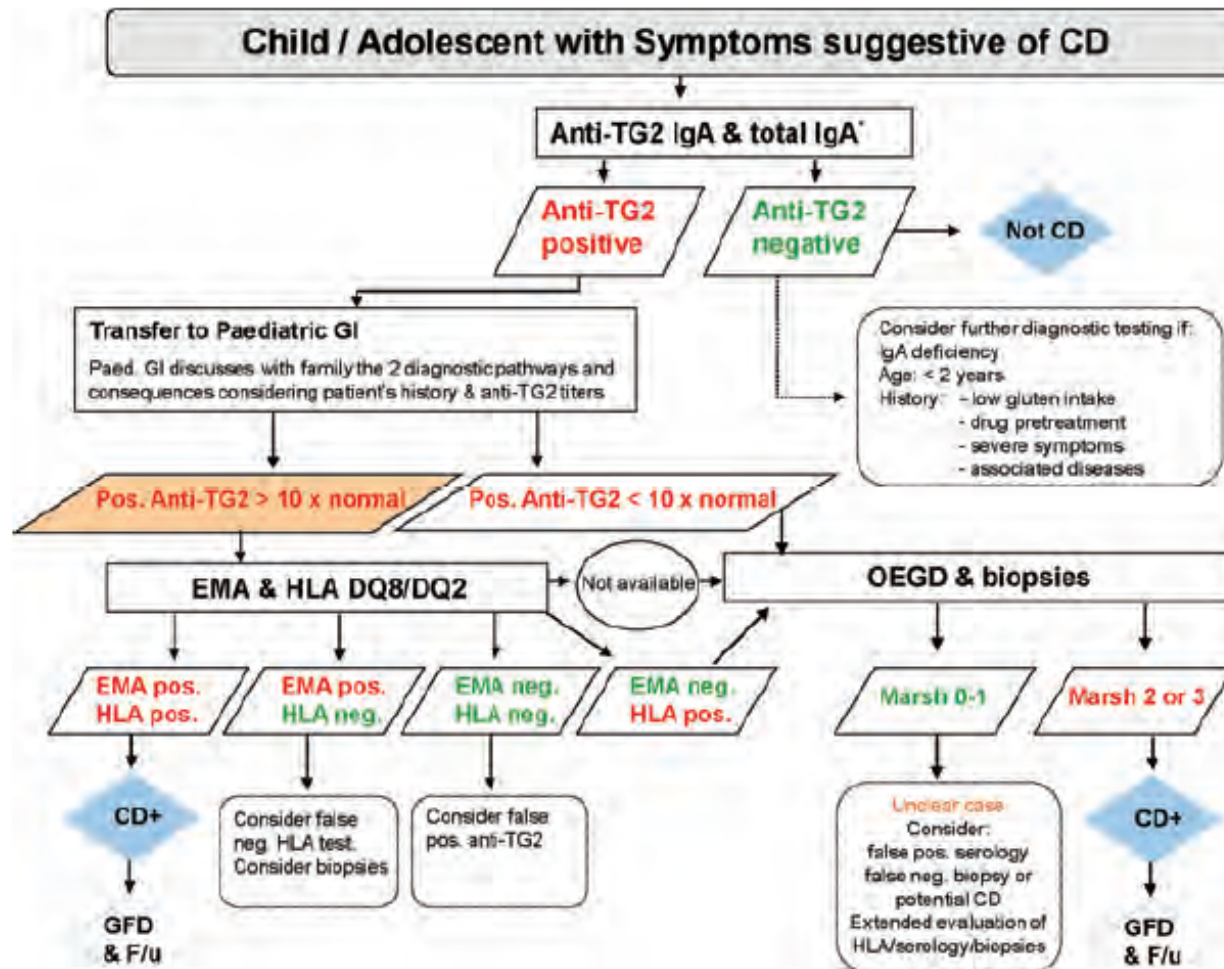
La biopsia intestinale può essere omessa nei pazienti pediatrici qualora si verificano le seguenti circostanze

- ✓ Segni e/o sintomi suggestivi di celiachia
- ✓ Titolo di **Ac anti tTG IgA >10 volte** il valore di riferimento confermato in due titolazioni (in un Centro di Riferimento)
- ✓ Positività degli **Anticorpi anti-Endomisio IgA**
- ✓ Presenza degli alplotipi HLA DQ2 e/o **DQ8**
- ✓ La diagnosi verrà confermata **dalla successiva negativizzazione degli Ac anti-tTG IgA** e dalla risposta clinica alla dieta priva di glutine

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease

*S. Husby, †S. Koletzko, ‡I.R. Korponay-Szabó, §M.L. Mearin, ||A. Phillips, ¶R. Shamir, #R. Troncone, **K. Giersiepen, ††D. Branski, ††C. Catassi, §§M. Lelgeman, ||||M. Mäki, ¶¶C. Ribes-Koninckx, ###A. Ventura, and ****K.P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee

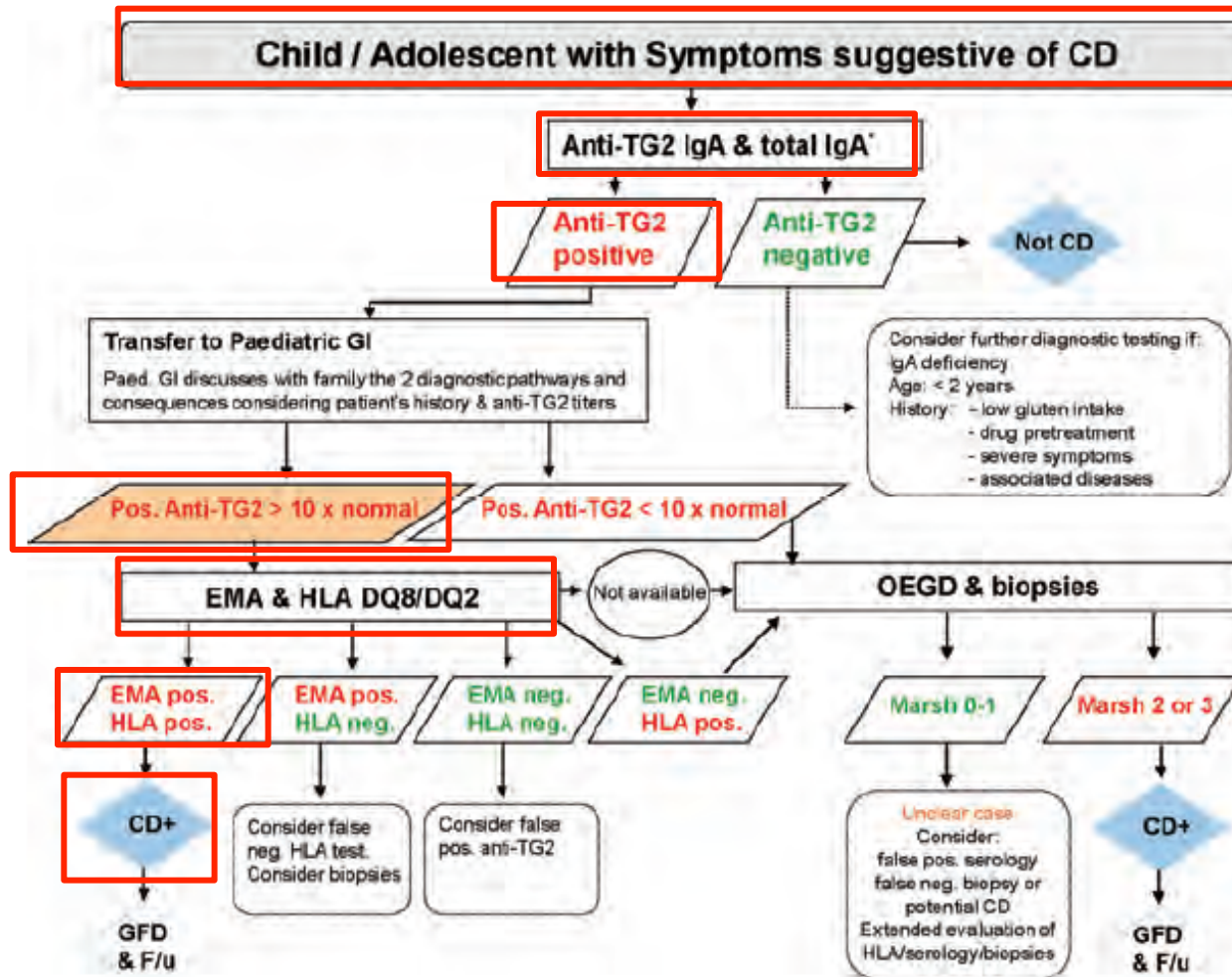
JPGN 2012

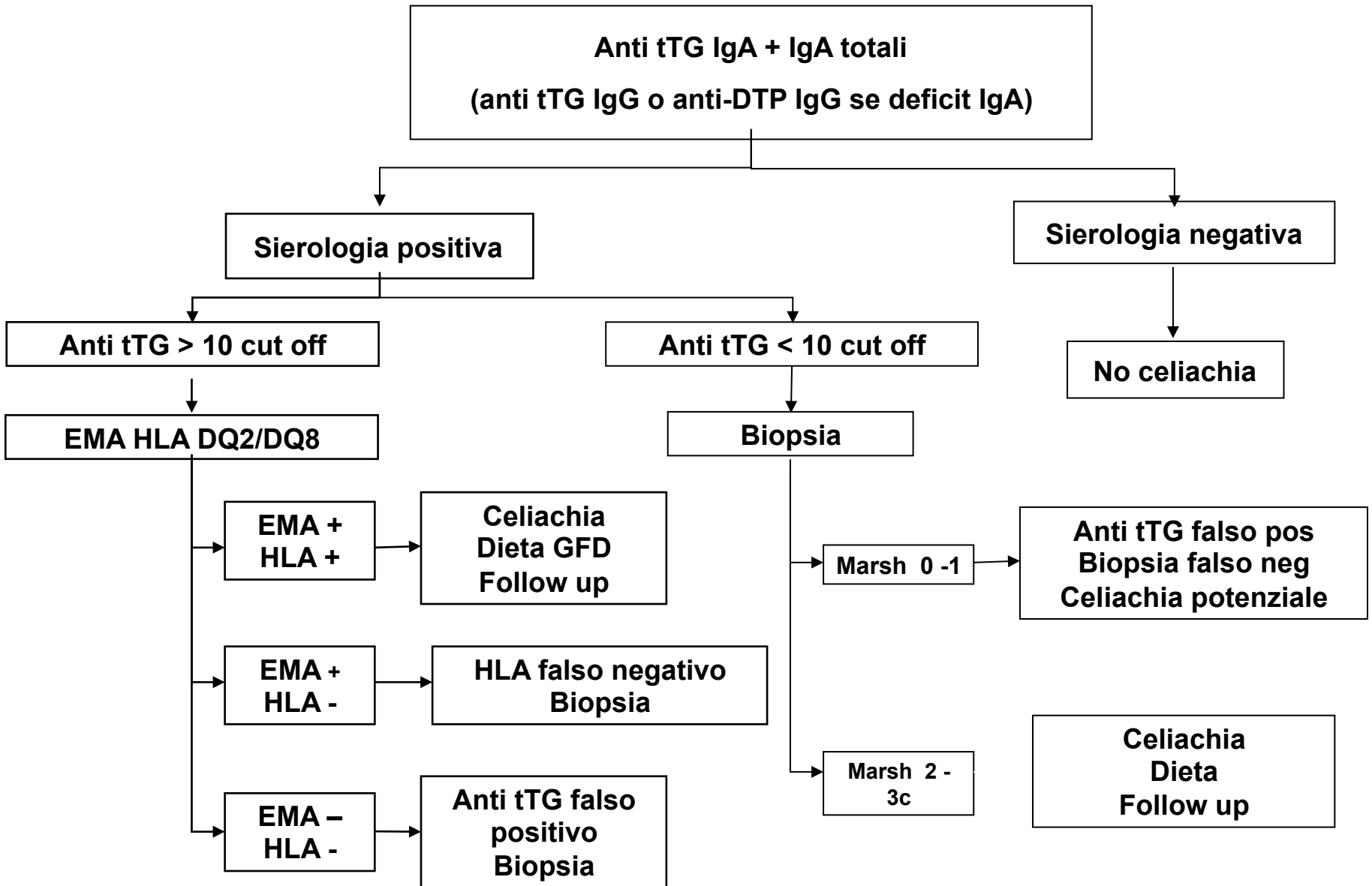


European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease

S. Husby, †S. Koletzko, ‡I.R. Korponay-Szabó, §M.L. Mearin, ||A. Phillips, ¶R. Shamir, #R. Troncone, **K. Giersiepen, ††D. Branski, ††C. Catassi, §§M. Lelgeman, ||||M. Mäki, ¶¶C. Ribes-Koninckx, ###A. Ventura, and **K.P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee*

JPGN 2012





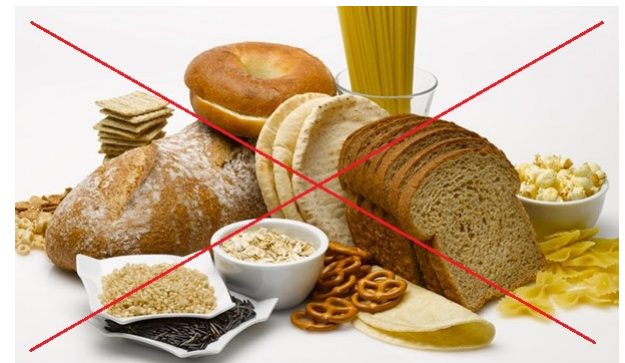


TERAPIA

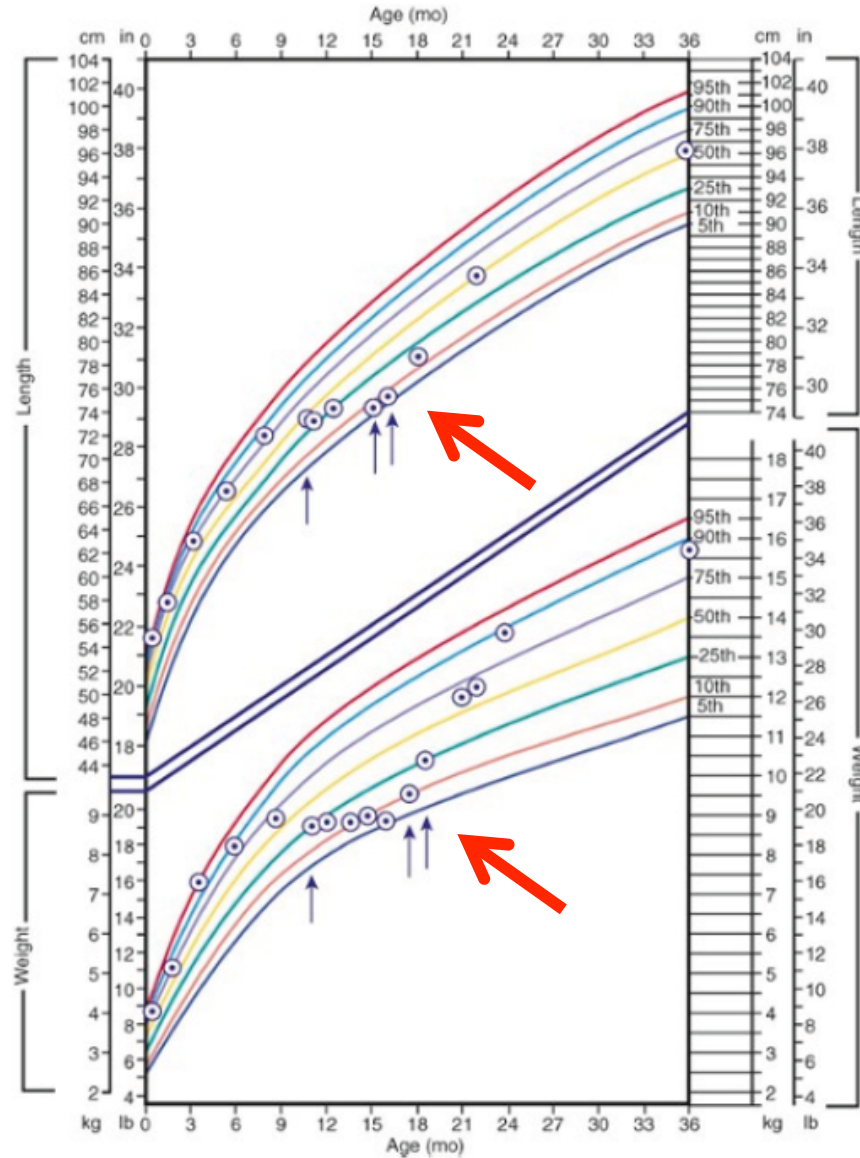
Al momento **l'unico trattamento** della Celiachia è la **dieta priva di glutine**



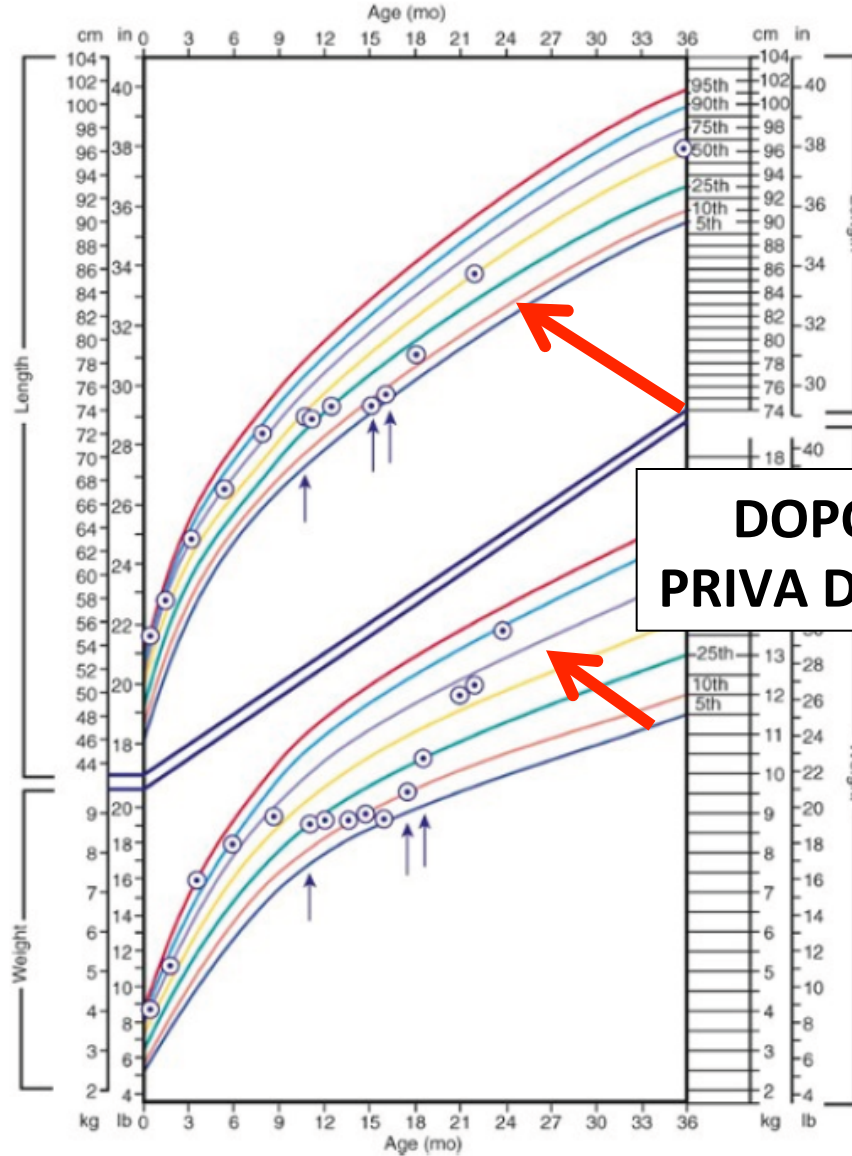
- ✓ **Completa restitutio ad integrum della mucosa intestinale, che recupera in breve tempo la capacità di assorbimento**
- ✓ **Negativizzazione del titolo anticorpale**



Treatment | Nelson Textbook of Pediatrics | Disorders of Malabsorption



Treatment | Nelson Textbook of Pediatrics | Disorders of Malabsorption



**DOPO DIETA
PRIVA DI GLUTINE**

LA CELIACHIA NEL FUTURO

- ✓ **Terapie alternative alla dieta priva di glutine**

Grani Detossificati

Vaccino

Larazotide Acetato (AT 1001)

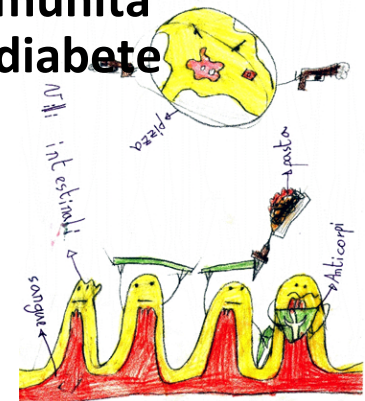
- ✓ **Nessuna di queste prospettive terapeutiche sarà applicabile sulla popolazione generale in tempi medio-brevi**

Linee guida per il monitoraggio della malattia celiaca in età pediatrica

SIGENP Sezione Malattie Correlate ad Alimenti ed Allergie Gastrointestinali

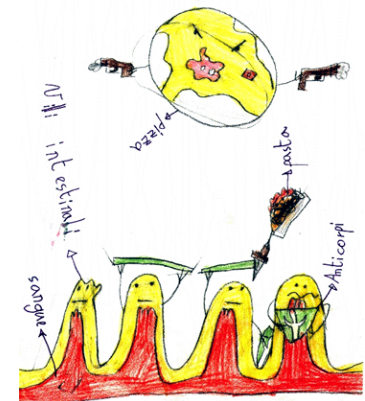
PERCHÉ IL MONITORAGGIO CLINICO-BIOUMORALE DELLA MALATTIA CELIACA

- ✓ Valutazione crescita staturale-ponderale e sviluppo puberale
- ✓ Verifica della compliance alla dieta
- ✓ Valutazione dell'apporto nutrizionale
- ✓ Verifica del grado di accettazione del nuovo stile di vita con particolare riguardo ai problemi psicologici e relazionali
- ✓ Riscontro di eventuale sviluppo di forme di auto-immunità associata malgrado la dieta (tiroidite auto-immune diabete mellito tipo I)



COMPLICANZE E MALATTIE ASSOCIATE IN SOGGETTI CELIACI CON SCARSA COMPLIANCE ALLA DIETA AGLUTINATA

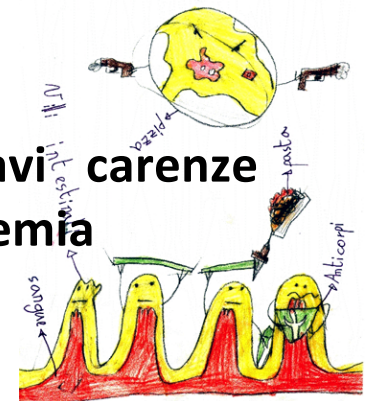
- ✓ Diminuzione densità ossea
- ✓ Carenza di ferro
- ✓ Disordini autoimmuni
- ✓ Aumentata mortalità



CONTROLLI RACCOMANDATI IN TUTTI I PAZIENTI CELIACI IN ETÀ PEDIATRICA

Esami bioumorali

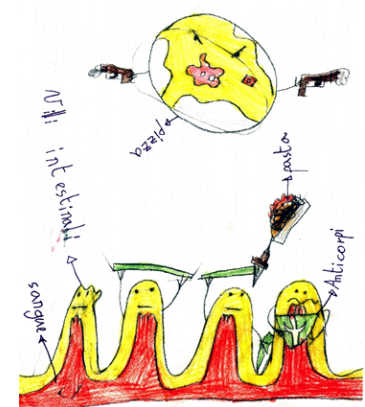
- ✓ Emocromo
- ✓ Ferritina (fino a normalizzazione)
- ✓ AST/ALT
- ✓ Glicemia
- ✓ Vitamina D
- ✓ NB Bambini che presentano alla diagnosi gravi carenze nutrizionali e/o grave distrofia: Acido Folico, Protidemia



CONTROLLI RACCOMANDATI IN TUTTI I PAZIENTI CELIACI IN ETÀ PEDIATRICA

Markers immunologici e di auto-immunità

- ✓ Anticorpi anti-Transglutaminasi (tTG)
- ✓ Anticorpi anti-Gliadina Deamidata (DPT) IgG se bambini < 2 aa
- ✓ TSH



FOLLOW UP a cadenza annuale

- ✓ **Visita pediatrica (parametri auxologici e stadio puberale)**
- ✓ **Esami bioumorali: Emocromo Ferritina Transaminasi, Glicemia, Vitamina D3**
- ✓ **Markers immunologici e di auto-immunità: tTG (DPT se bambini <2 aa), TSH**
- ✓ **Colloquio con il bambino e la famiglia**
- ✓ **Intervista dietetica**

