

“ Celiachia: un problema che viene da lontano “

CULTURA E VITA

Modena 9 dicembre 2015

CELIACHIA

UN PROBLEMA CHE VIENE DA LONTANO

Fiorella Balli

Università di Modena e Reggio Emilia



LA CELIACHIA

LA STORIA

Celso (I sec. a.C.) introdusse per primo il termine Koiliacos (addominale) con riferimento a malattie intestinali con diarrea



University of Sydney Library hsk2123/2218



Areteo di Cappadocia (II sec. d.C.) descrisse una malattia con diarrea cronica e malnutrizione del tutto simile alla celiachia

LA CELIACHIA

- 1888 **Samuel Gee** pediatra inglese tenne una lezione su una malattia dei bambini con diarrea cronica ed affermò che la **dieta** era l'aspetto principale della corretta terapia



- 1918 **Still** segnalò in alcuni malassorbimenti l'azione dannosa del pane

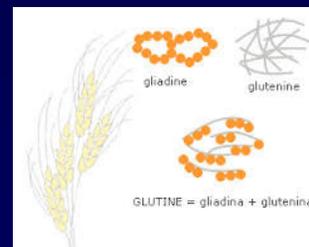


- 1932 **Thjsend** olandese osservò che un'alimentazione ricca di tuberi faceva guarire i celiaci



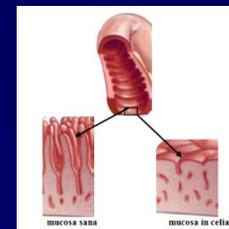
LA CELIACHIA

-1950 **Dicke** osservò una riduzione dei casi di Malattia Celiaca in Olanda, durante la seconda guerra mondiale, per scarsità di cereali. Collegò la malattia all' utilizzo del **glutine**



-1959 **Van de Kamer** alle **gliadine** del frumento

- 1986 **O' Farrelly** coniò il termine **ENTEROPATIA**

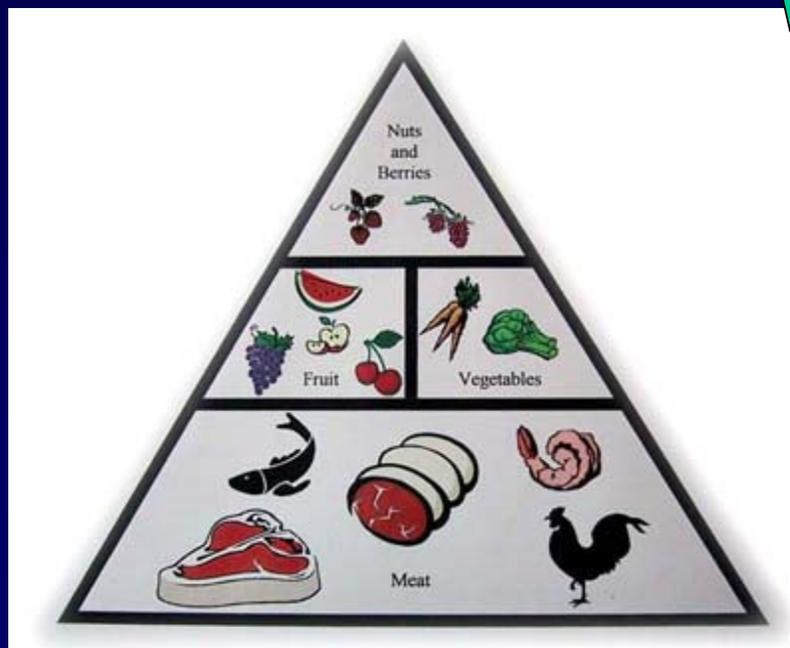
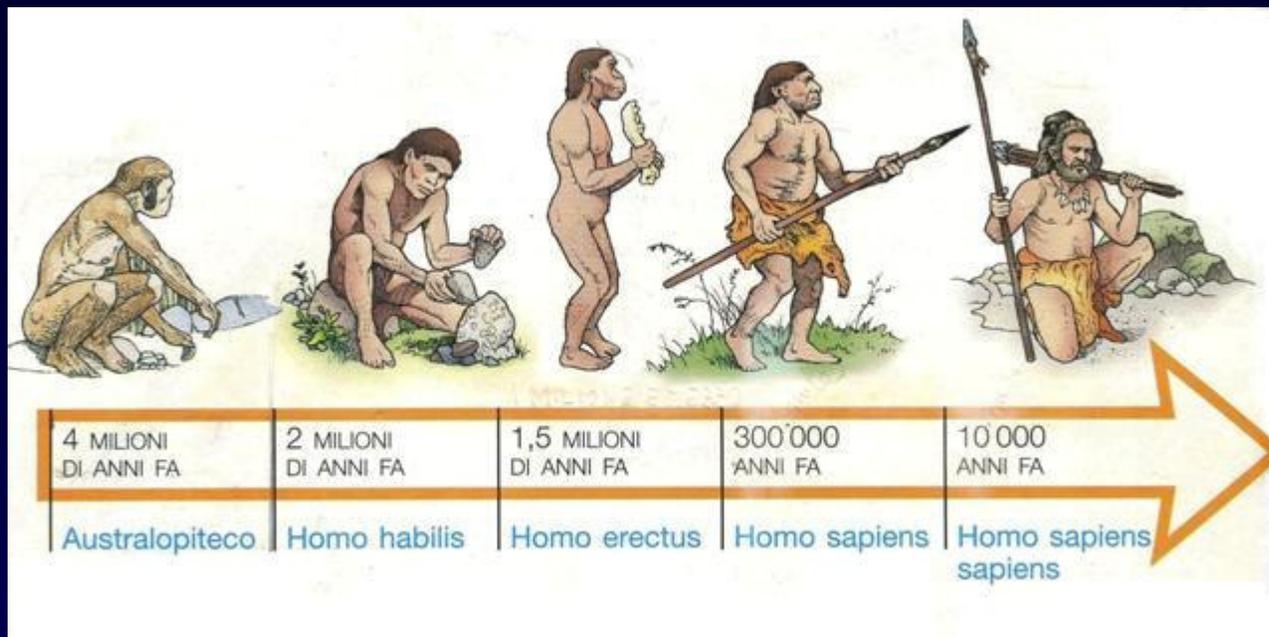


LA CELIACHIA

Studi archeologici (1995) su resti di epoca
neolitica



Pollini di farro monococco e diplococco



Lo sviluppo della agricoltura comincia 12000 anni fa

LA DIETA PALEOLITICA



1 Farro piccolo
(*T. monococcum*)

2 Farro medio
(*T. dicoccum*)

3 Spelta
(*T. spelta*)

Già durante il Neolitico, X-IX millennio a.C., la raccolta di frumento primitivo, farro piccolo e farro medio e di orzo, era comune in Iraq, Siria, Turchia, Iran e Palestina.

La diffusione dell'agricoltura e delle prime coltivazioni di frumento dalle regioni della Mezzaluna fertile verso l'Europa fu relativamente veloce. Verso il 6000 a.C. si erano consolidati villaggi agricoli lungo le coste del Mar Egeo e nell'interno.

Dalla Grecia passò in Italia, in Francia e in Spagna.

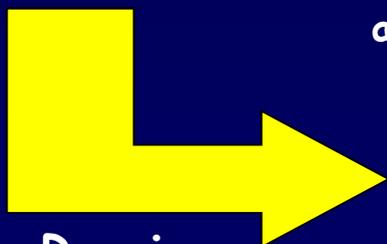
Nel centro-sud dell'Italia si coltivavano frumenti a cariossidi vestite (farro), mentre nell'Italia settentrionale, si coltivavano anche frumenti a cariossidi nuda, simili al grano tenero e al grano duro attuali; in queste regioni appare, per la prima volta in Italia, la spelta



Grano Cappelli



Con la mutagenesi si sono selezionati molti mutanti a taglia bassa e con caratteristiche agronomiche assai positive.



Raggi
gamma



Il "Creso" è una varietà di frumento ottenuta presso i laboratori ENEA anni '70. Fiore all'occhiello per ENEA, vanta 4 record

- è un brevetto ancora in vigore, 35 anni dopo il deposito
- ha avuto un'ampia diffusione, negli anni '80 e '90 ha rappresentato oltre il 50% della produzione di frumento duro in Italia
- è stato il primo importante risultato della ricerca genetica ENEA applicata al miglioramento produttivo di un cereale di base
- dal 1975 ad oggi, con le royalties ha reso all'Ente 1 milione 678 mila euro (3 miliardi 239 milioni di lire)

Ha taglia ridotta (70-80 centimetri) rispetto ai frumenti duri fino ad allora coltivati (130-150 cm), che ha reso la varietà molto resistente all'allettamento.

Ha una buona resistenza alle malattie ed una risposta produttiva elevata, quasi doppia rispetto alle varietà precedenti.



Grano Creso

LA CELIACHIA EPIDEMIOLOGIA

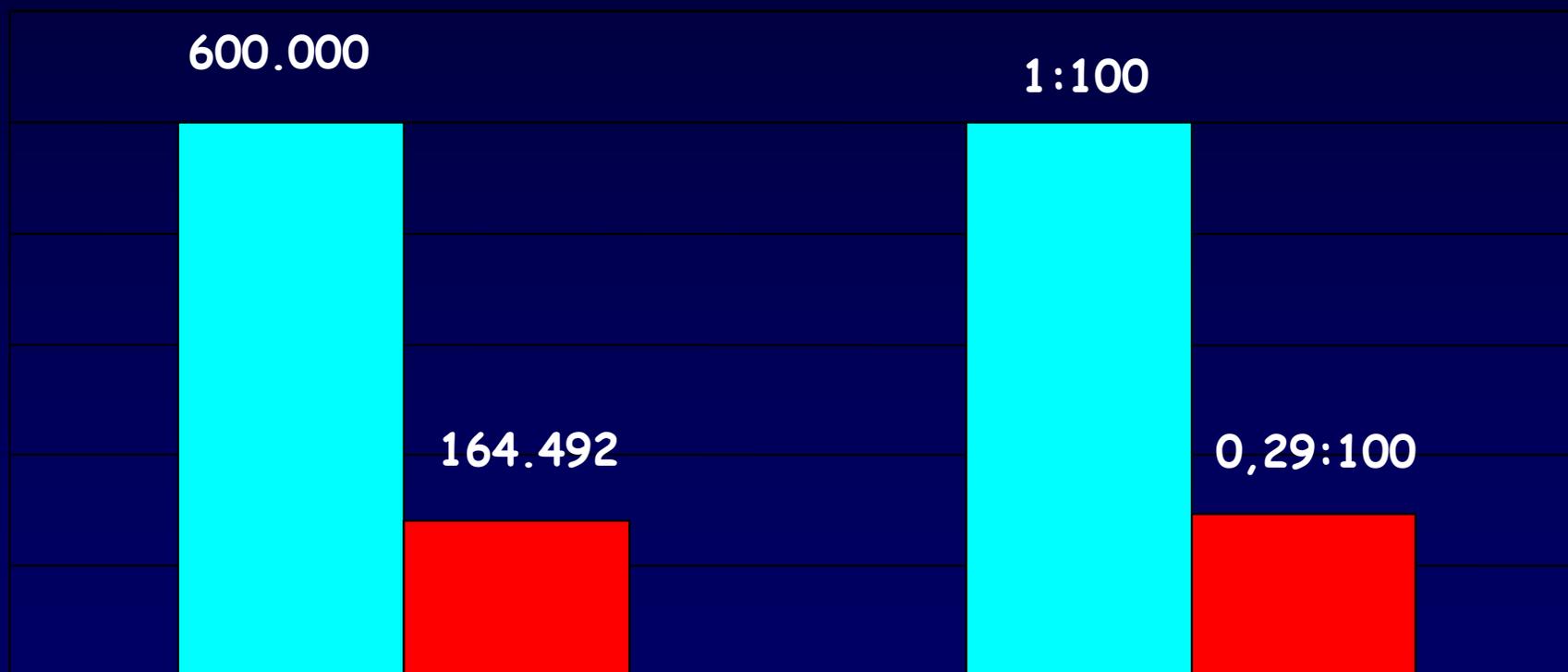
- ✓ 1950 Davidson L. BMJ
Gran Bretagna 1/8000 Scozia 1/4000
- ✓ Catassi C. Acta Paediatr 1996
- ✓ Kolho KL. Scand J Gastr 1998
1 su 130-300 nella popolazione europea
- ✓ Catassi C. JPGN 2014
0,5-1%
6-7% Saharawi



LA CELIACHIA

2013

PREVALENZA DELLA MALATTIA CELIACA IN ITALIA



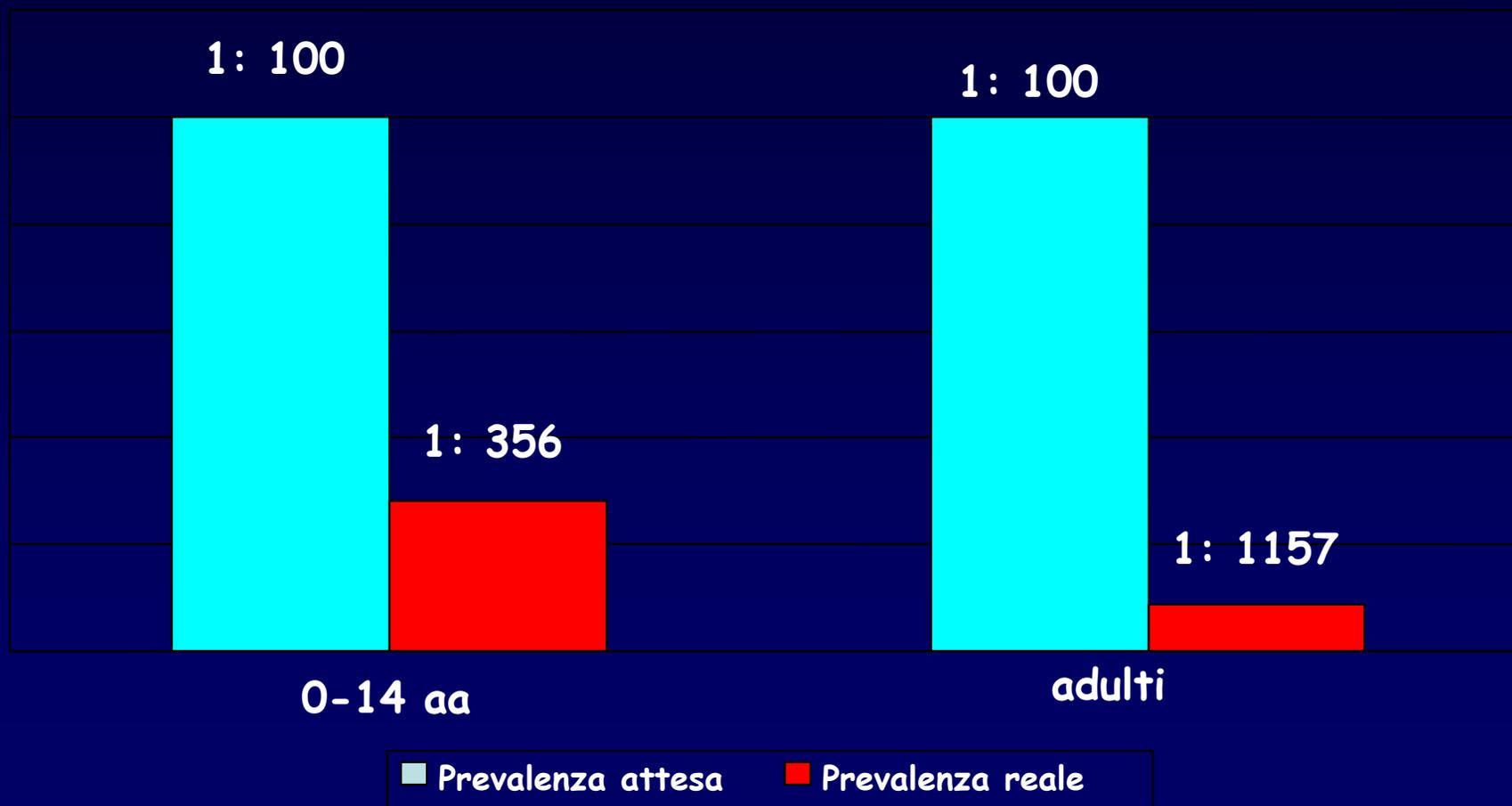
■ Numero Prevalenza attesi

■ Numero Prevalenza reali

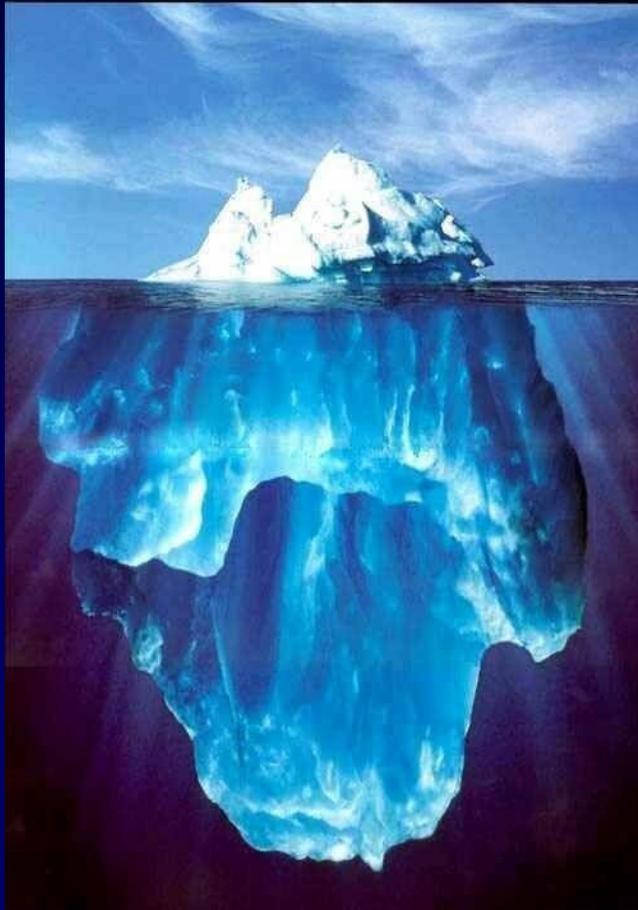
LA CELIACHIA

2013

PREVALENZA DELLA MALATTIA CELIACA IN EMILIA-ROMAGNA



LA CELIACHIA



**Malattia
sottodiagnosticata**

LA CELIACHIA

INTOLLERANZA AL GLUTINE IMMUNOMEDIATA
GENETICAMENTE DETERMINATA



Predisposizione genetica **fattore intrinseco**



Presenza nella dieta di una proteina
IL GLUTINE
fattore esogeno, ambientale



Altri fattori



LA CELIACHIA

"GLUTINE"

Sostanza proteica contenuta in alcuni cereali
(frumento, orzo, segale)

Parte "collosa" del chicco di grano, dotata di scarso valore nutrizionale ed artificialmente amplificata per dare un impasto più coloso

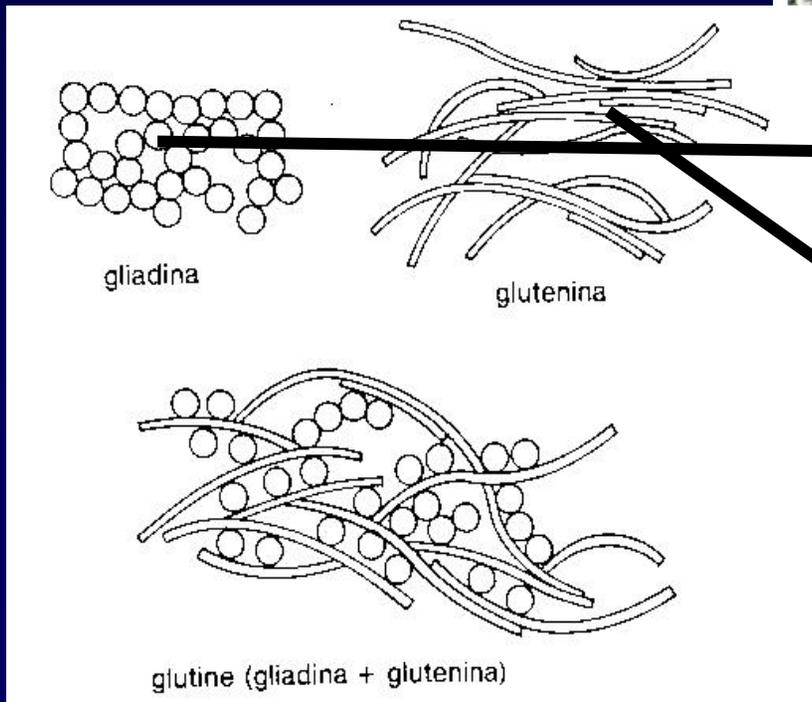
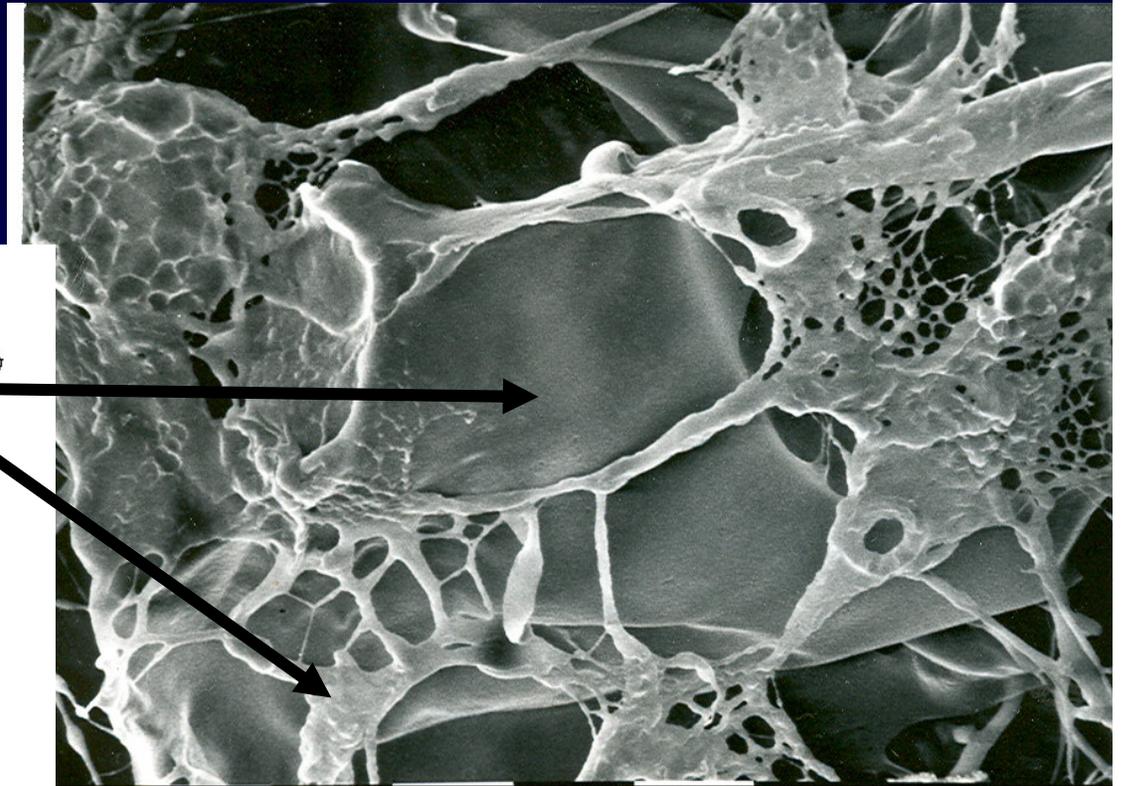
Frazioni tossiche

Gliadina Glutenina (frumento)

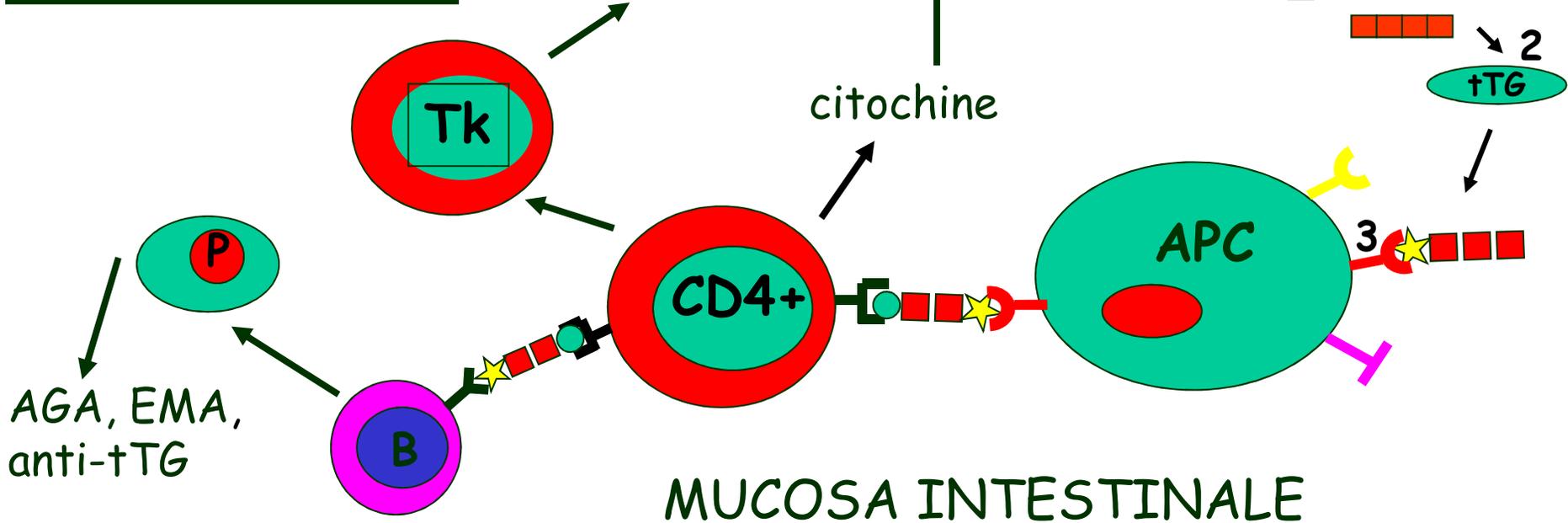
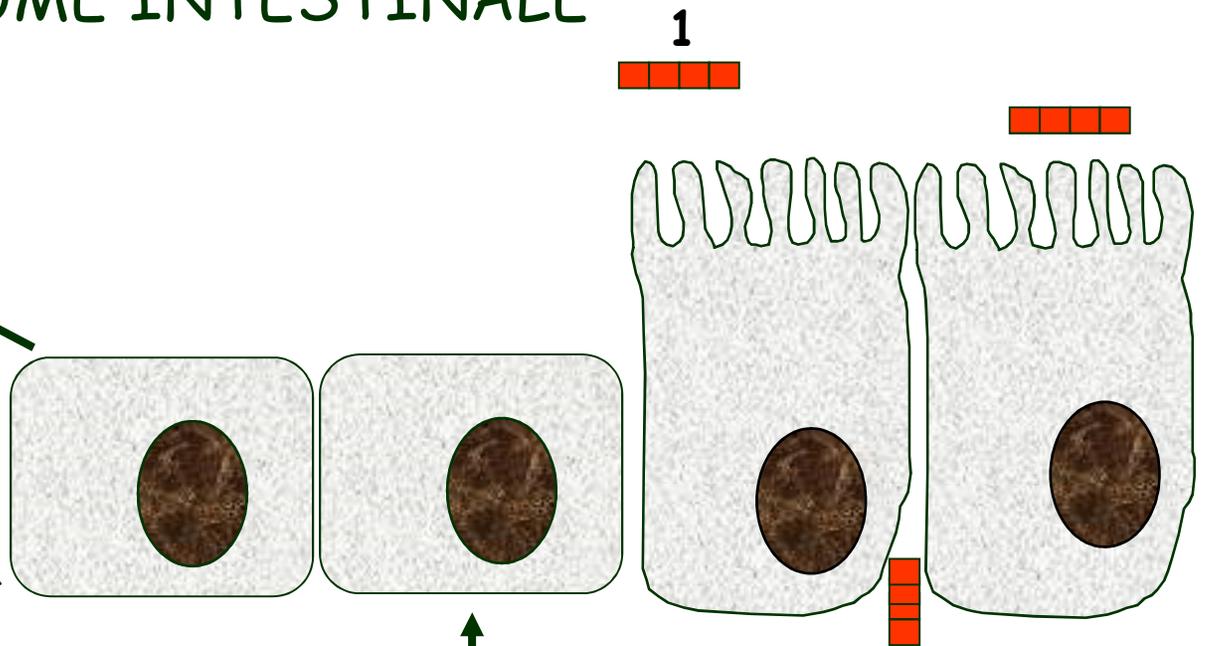
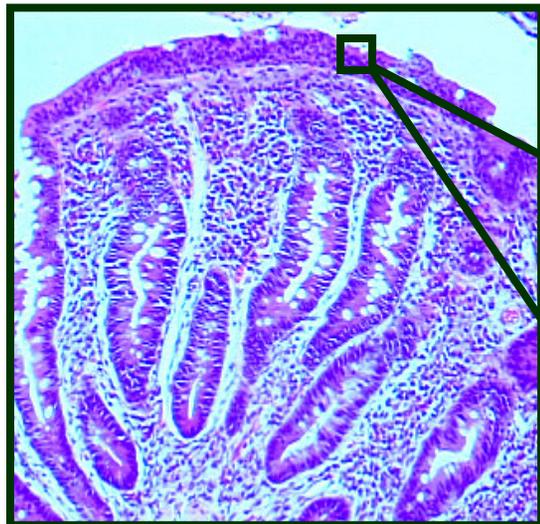
Ordeina (orzo)

Segalina (segale)

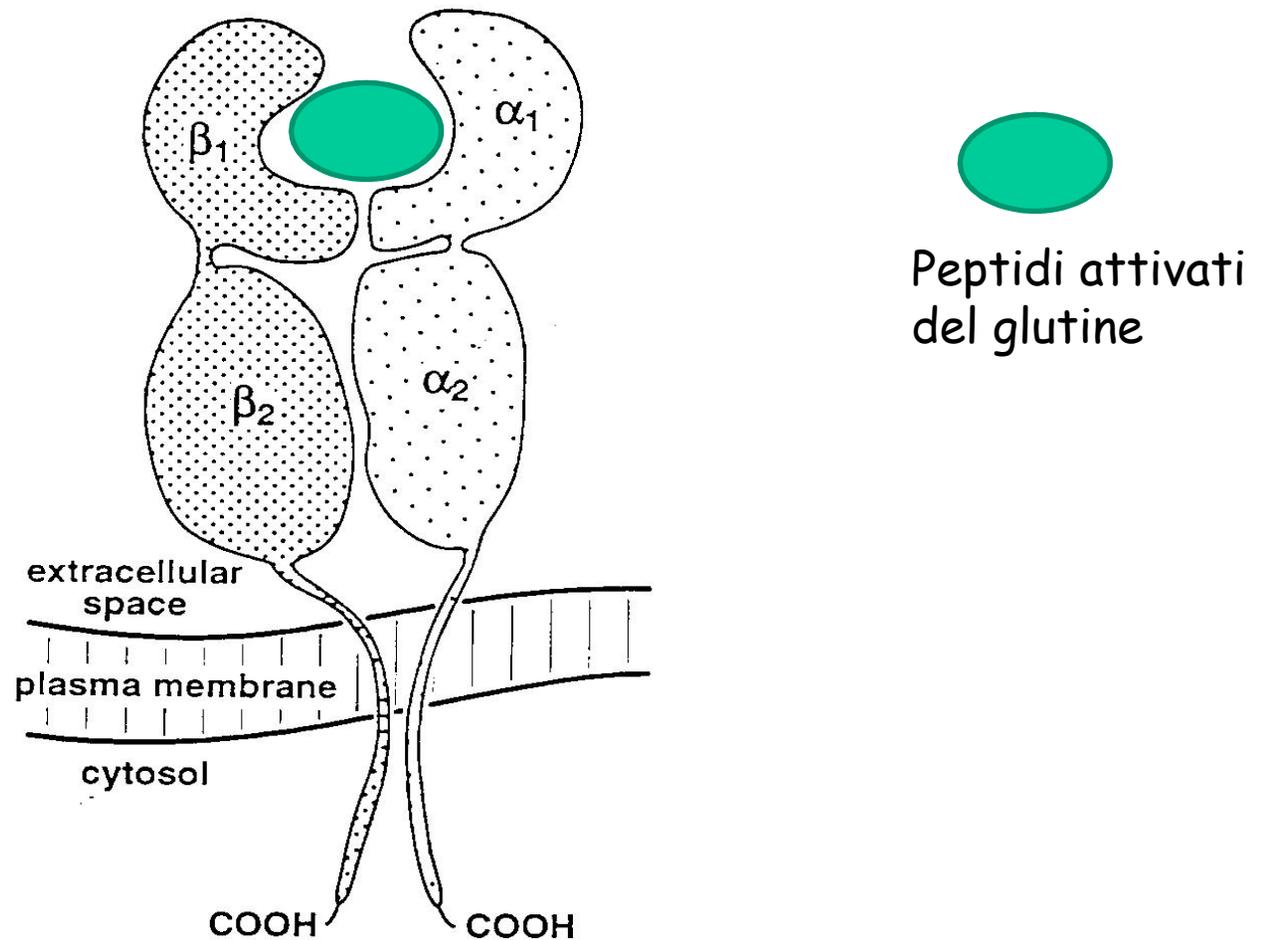
GLUTINE



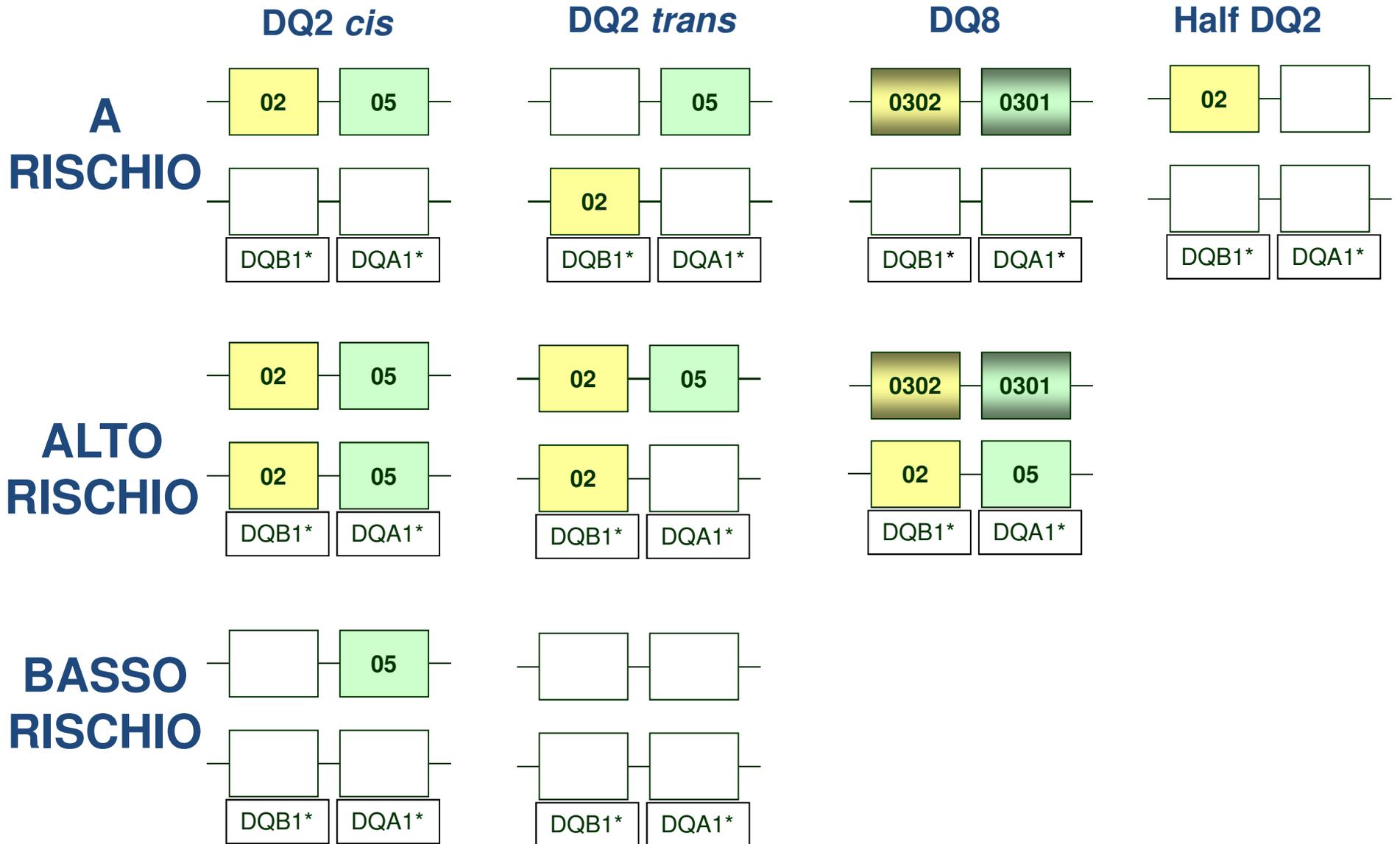
LUME INTESTINALE



Le proteine HLA-DQ fungono da «sensore» per i peptidi attivati del glutine



Aplotipi HLA e rischio di malattia celiaca

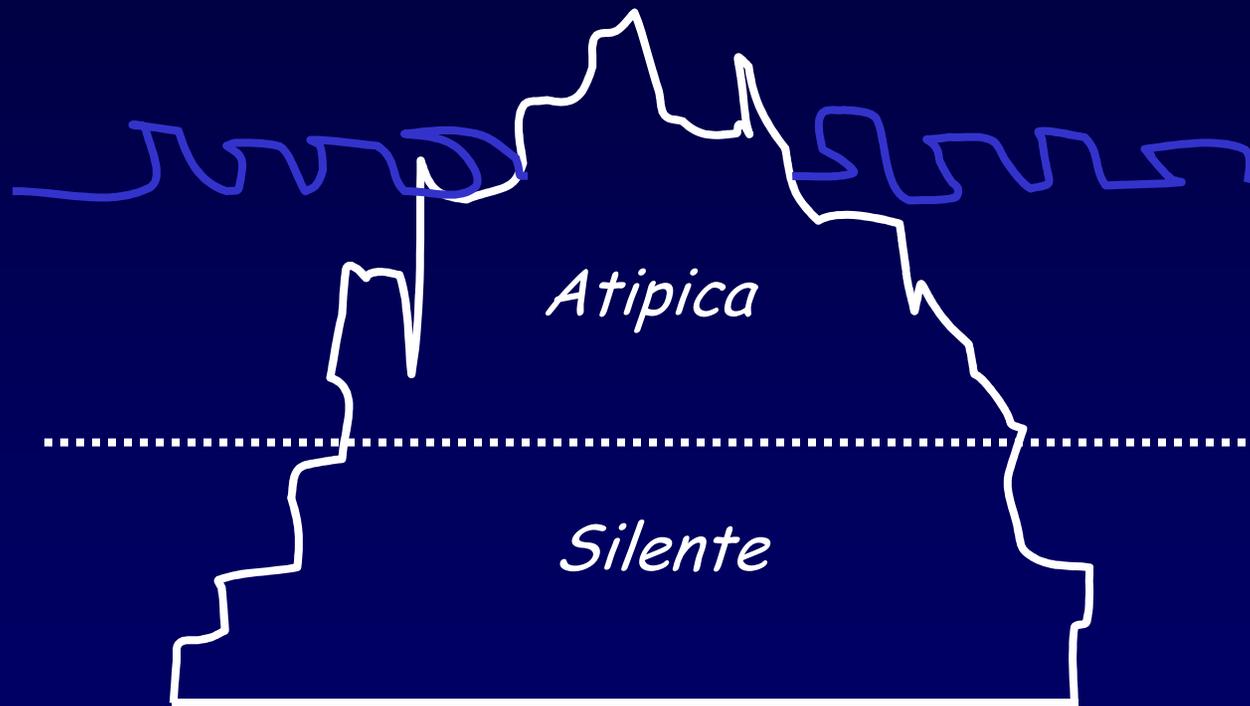


Sintomi e segni tipici**Sintomi e segni atipici****Diarrea Vomito****Stipsi DAR****Distensione addominale****Ipopertilità****Perdita di peso****Osteoporosi****Iposideremia****Ipoplasia dello smalto
dentario****Pallore****Afte recidivanti****Anoressia****Dermatite erpetiforme****Magrezza****Ipertransaminasemia****Edemi****Ritardo Puberale****Irritabilità****Bassa Statura****Astenia****Obesità**

LA CELIACHIA

Clinica

Tipica



Atipica

Silente

Potenziale o Latente

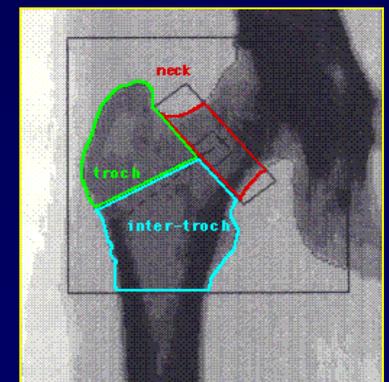
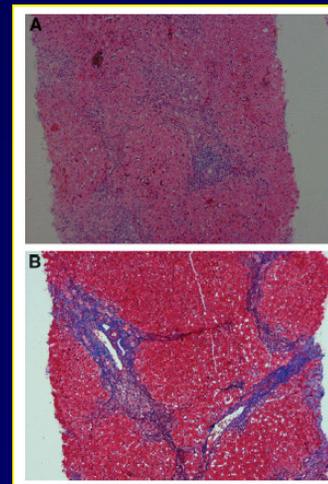
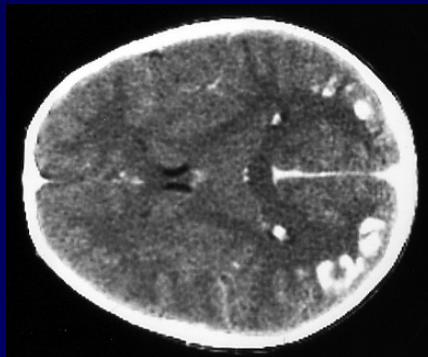
Quadri clinici di M. C.

TIPICA: evidenti sintomi intestinali generalmente durante i primi anni di vita. Esordio dopo il divezzamento



Quadri clinici di M. C.

ATIPICA: esordio più tardivo, a volte anche in età adulta, assenza di una chiara sintomatologia intestinale, manifestazioni a carico di altri organi od apparati

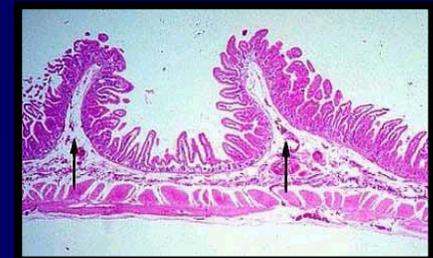


Quadri clinici di M. C.

SILENTE: accertamenti sierologici occasionali in soggetti apparentemente privi di sintomatologia (screening familiari di pazienti celiaci) con mucosa intestinale patologica



POTENZIALE: positività dei marcatori sierologici con mucosa intestinale di aspetto normale



LA CELIACHIA

DIAGNOSI

Clinica quando la clinica c'è



SIEROLOGICA

- AGA Anticorpi Antigliadina IgA, IgG
- EMA Anticorpi Antiendomiso IgA
- Anti tTG Anticorpi Antitransglutaminasi
- **IgA IgG**

ENDOSCOPICA

LA CELIACHIA

Anti GLIADINA (AGA)

- Classe IgA IgG
- IFI su fegato, rene di ratto 1958
- ELISA 1981

LA CELIACHIA

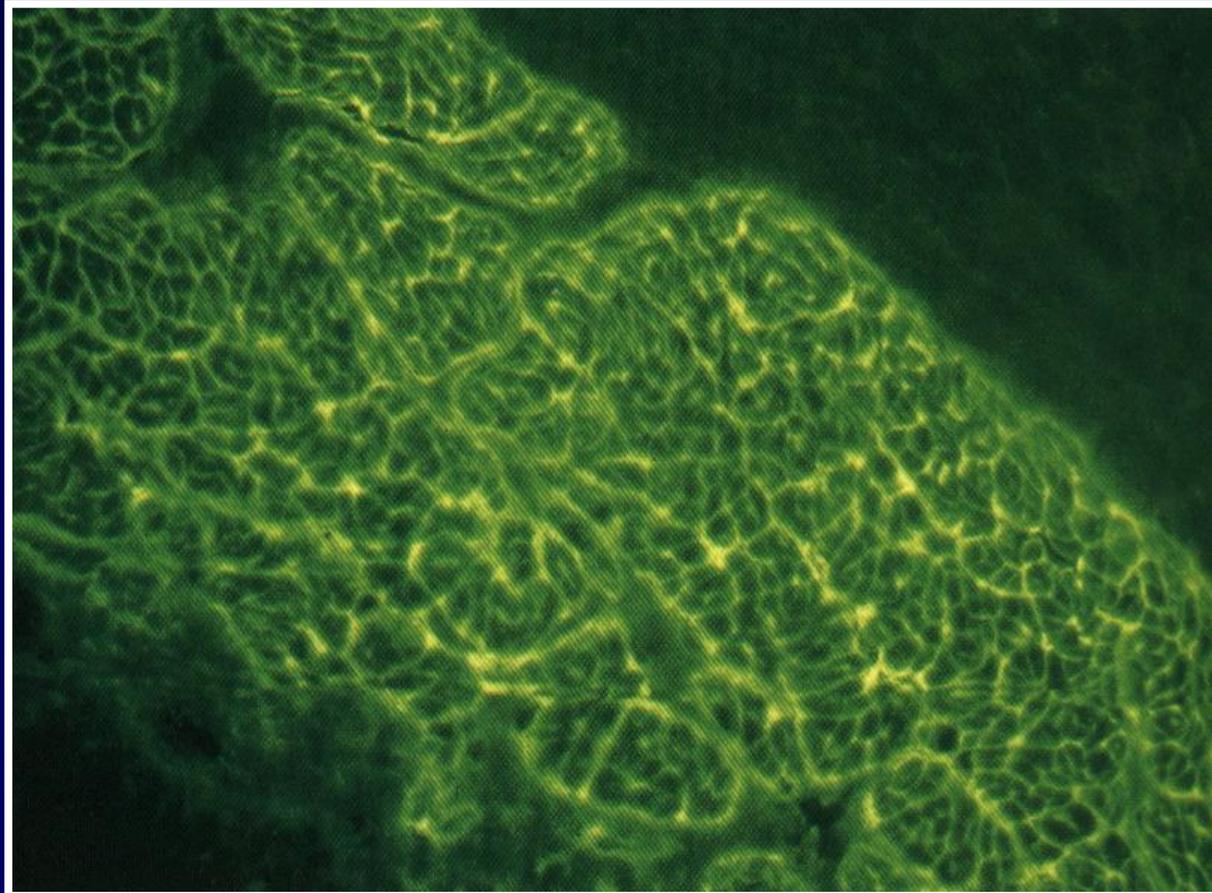
Anti ENDOMISIO (EMA IgA)

- IFI su esofago di primate 1983
- IFL su cordone ombelicale umano 1998
- Aspetto “reticolare” della muscolatura liscia
- Altamente sensibile e specifico

LA CELIACHIA

EMA

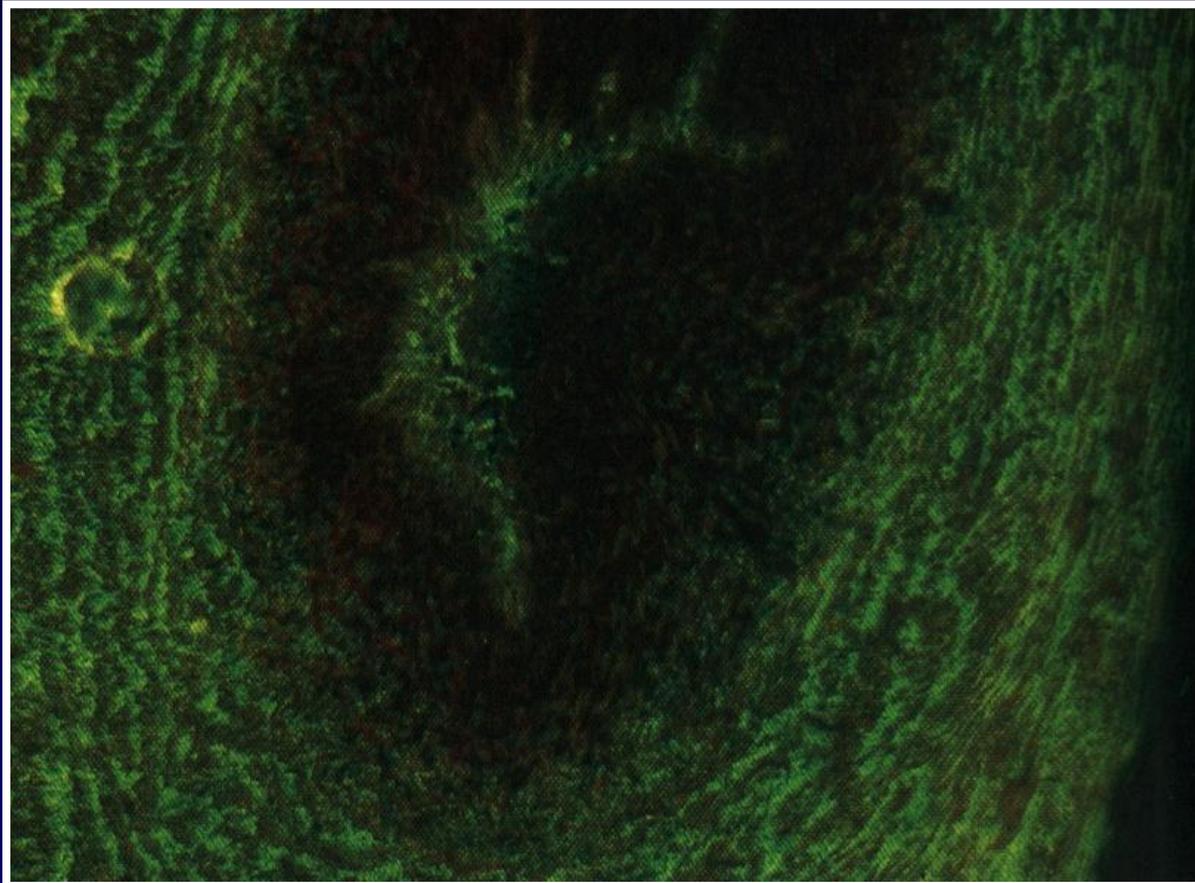
Terzo inferiore d'esofago di scimmia



LA CELIACHIA

EMA

Cordone ombelicale umano



LA CELIACHIA

Anti TRANSGLUTAMINASI TISSUTALE (tTG)

- RIA, ELISA 1997
- Antigene estrattivo da guinea pig
 - Sensibilità: 92% Specificità: 96%
- Antigene ricombinante umano 2001
 - Sensibilità: 98,1% Specificità: 98,2%

AFFIDABILITA' DEI TEST SIEROLOGICI

	Sensib.	Specific	VPP	VPN	Riproducibilità	Disponibilità	Metodica
AGA IgA	73%	87%	84%	77%	Elevata	Illimitata	ELISA
EmA IgA	94%	100%	100%	94%	Medio-bassa	Limitata	IFL manuale
Anti-tTG IgA	98,1%	98,2%	97%	97%	Elevata	Illimitata	ELISA
DGP IgA	84%	90%	89%	85%	Elevata	Illimitata	ELISA
DPG IgG	84%	99%	98%	87%	Elevata	Illimitata	ELISA
Antiactina IgA	30%	99%	99%	56%	Bassa	Illimitata	IFL Manuale

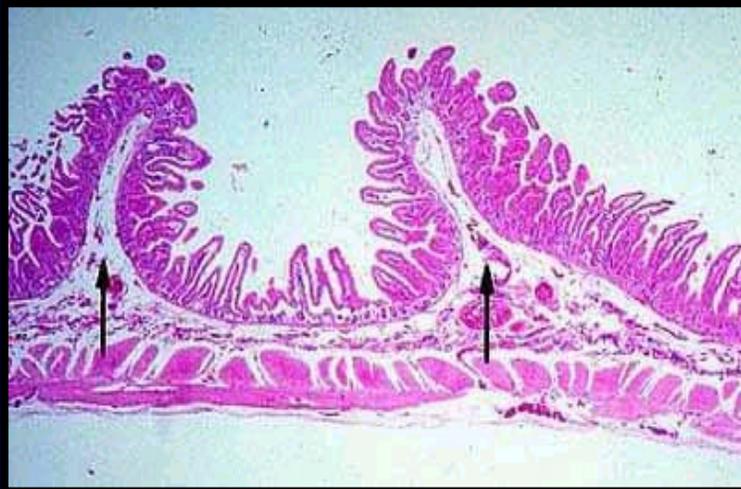
LA CELIACHIA

TIPIZZAZIONE DQ

- I celiaci hanno il genotipo
DQ2 (DQA1/DQB1) 90-98%
DQ8 (DQA1/DQB1) 2-10%
- Presente nella popolazione normale
nel 20-30%
- Forte potere predittivo negativo

LA CELIACHIA

ENDOSCOPIA



La celiachia come patologia
intestinale glutine - sensibile
ESPGHAN 1969

Diagnosi basata su:

1. Mucosa digiunale alterata a dieta con glutine
2. Osservazione di un netto miglioramento a dieta senza glutine
3. Ripresa del danno mucosale dopo challenge con glutine

Criteri ESPGHAN per la diagnosi
di malattia celiaca 1990

Criteri necessari:

1. Istologia tipica (atrofia villi e iperplasia cripte)
2. Risposta clinica e sierologica alla dieta senza glutine

Di aiuto:

1. Anamnesi e sintomi compatibili con celiachia
2. Sierologia positiva



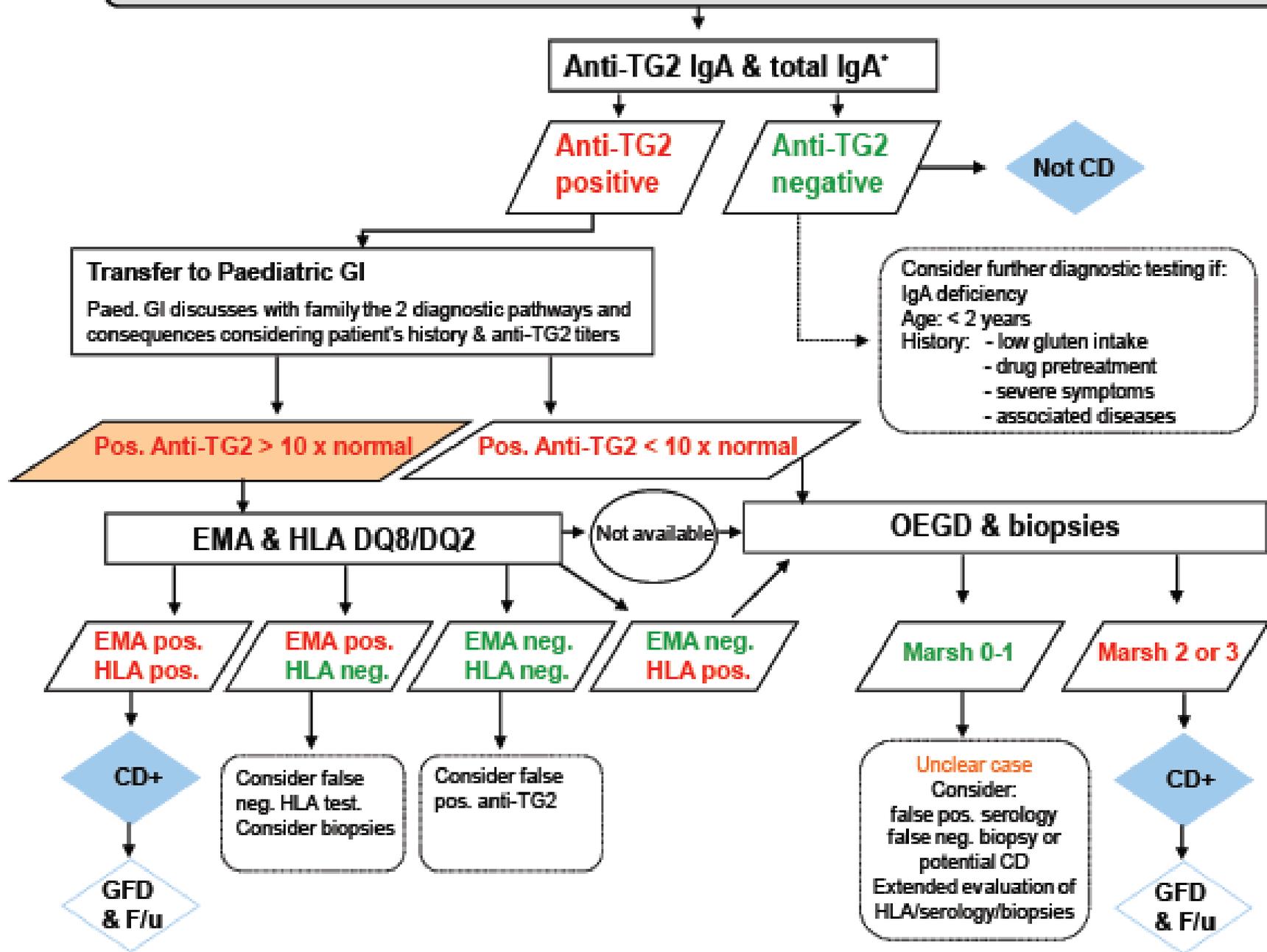
*European Society for Pediatric
Gastroenterology, Hepatology and
Nutrition (società europea di
gastroenterologia, epatologia e
nutrizione pediatrica) Guidelines for
the diagnosis of Coeliac Disease*

Journal of Pediatric
Gastroenterology and Nutrition
2012; 54: 136-160

 **ESPGHAN**



Child / Adolescent with Symptoms suggestive of CD



LA CELIACHIA

GRUPPI A RISCHIO

- Familiari di celiaci
- Malattie Autoimmuni
 - Diabete
 - Tiroiditi
 - Epatiti
 - M. Infiammatorie Intestinali
- Sindrome Down
- Deficit di IgA

Prospettive future

Da ESPGHAN 6-9 MAGGIO 2015 - Amsterdam

1) Università di Pisa : Studio retrospettivo

"In pazienti con test sierologici positivi ($tTG > 10$ v.n. + EMA positivi) e sintomi di celiachia , non utile alla diagnosi HLA DQ2/8 in quanto i tests sierologici hanno correlato al 100% con il referto della biopsia"

2) Bristol Royal Hospital for Children : Studio prospettico

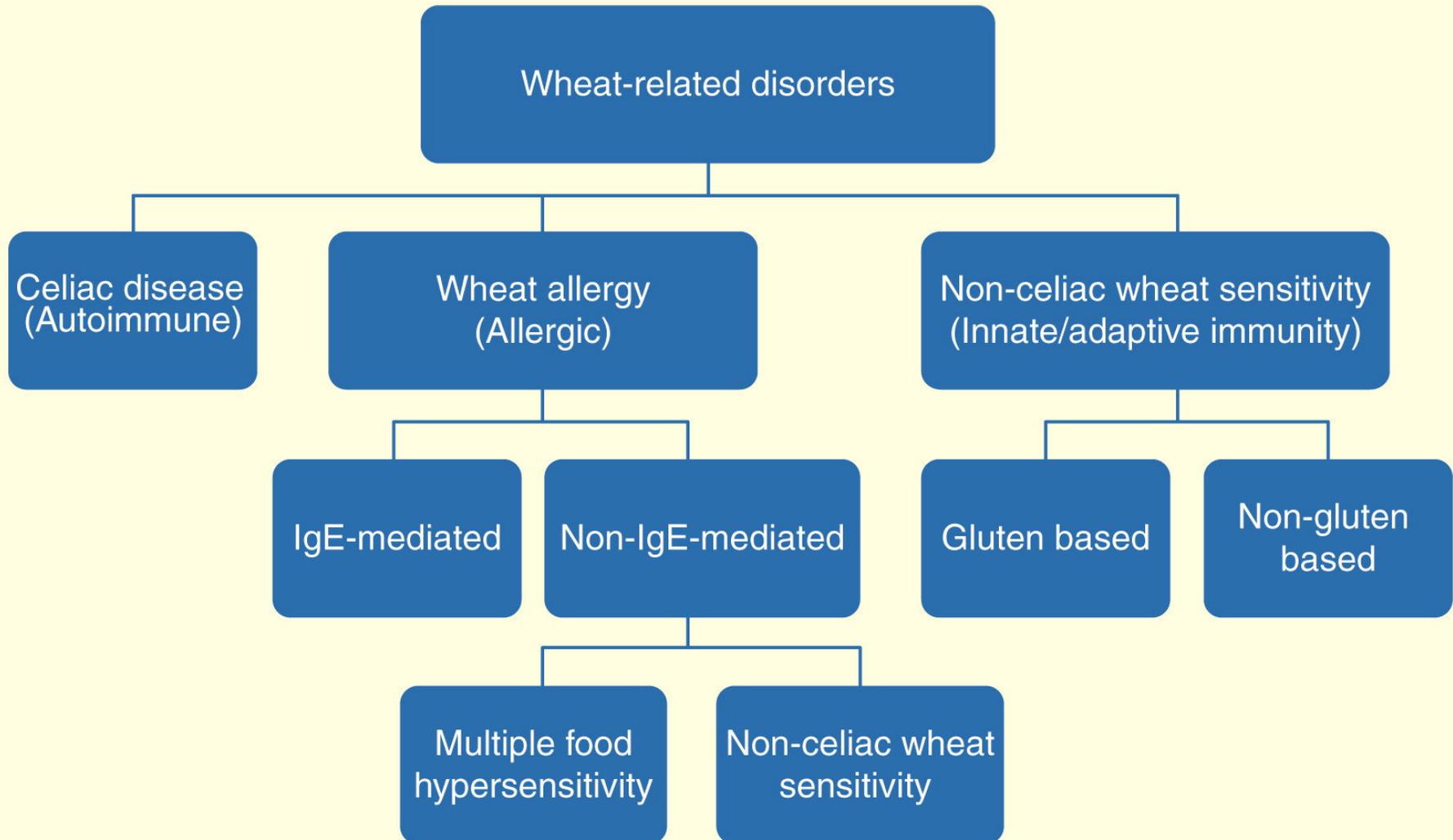
"Le linee guida ESPGHAN 2012, diagnosi confermata solo con test sierologici ed HLA, possono essere applicate anche ai pazienti asintomatici che presentano un titolo di $tTG > 10$ volte v. n."

3) Università la Sapienza - Roma : Studio retrospettivo

"Le linee guida ESPGHAN 2012 possono essere applicate anche nei pazienti asintomatici con titolo $tTG > 10$ volte v. n. "

Wheat-related disorders reviewed: making a grain of sense

[Renée M Marchioni Beery*](#) & [John W Birk](#)



Glutine e uomo ... le patologie glutine correlate

Reazione autoimmune (*celiachia, atassia, dermatite erpetiforme*)

1% della popolazione

Diagnosi: clinica, ricerca della reazione immune mediante anticorpi, predisposizione genetica mediante HLA e studio morfologico i biopsia duodenale

Reazione allergica (*allergia al glutine IgE e non IgE mediata*)

1-2% della popolazione

Diagnosi: clinica, ricerca delle IgE totali e IgE specifiche (RAST) per il glutine, non validati altri metodi diagnostici "alternativi" (VEGA test, ricerca delle IgG antiglutine, ecc.)

Reazione non definita, immunità innata (*sensibilità al glutine*)

Diagnosi : clinica aspecifica, apparentemente immediata relazione con assunzione, interessamento di vari organi ed apparati, test di eliminazione e scatenamento in cieco, non ancora disponibili test sierologici o immunologici probanti per la diagnosi

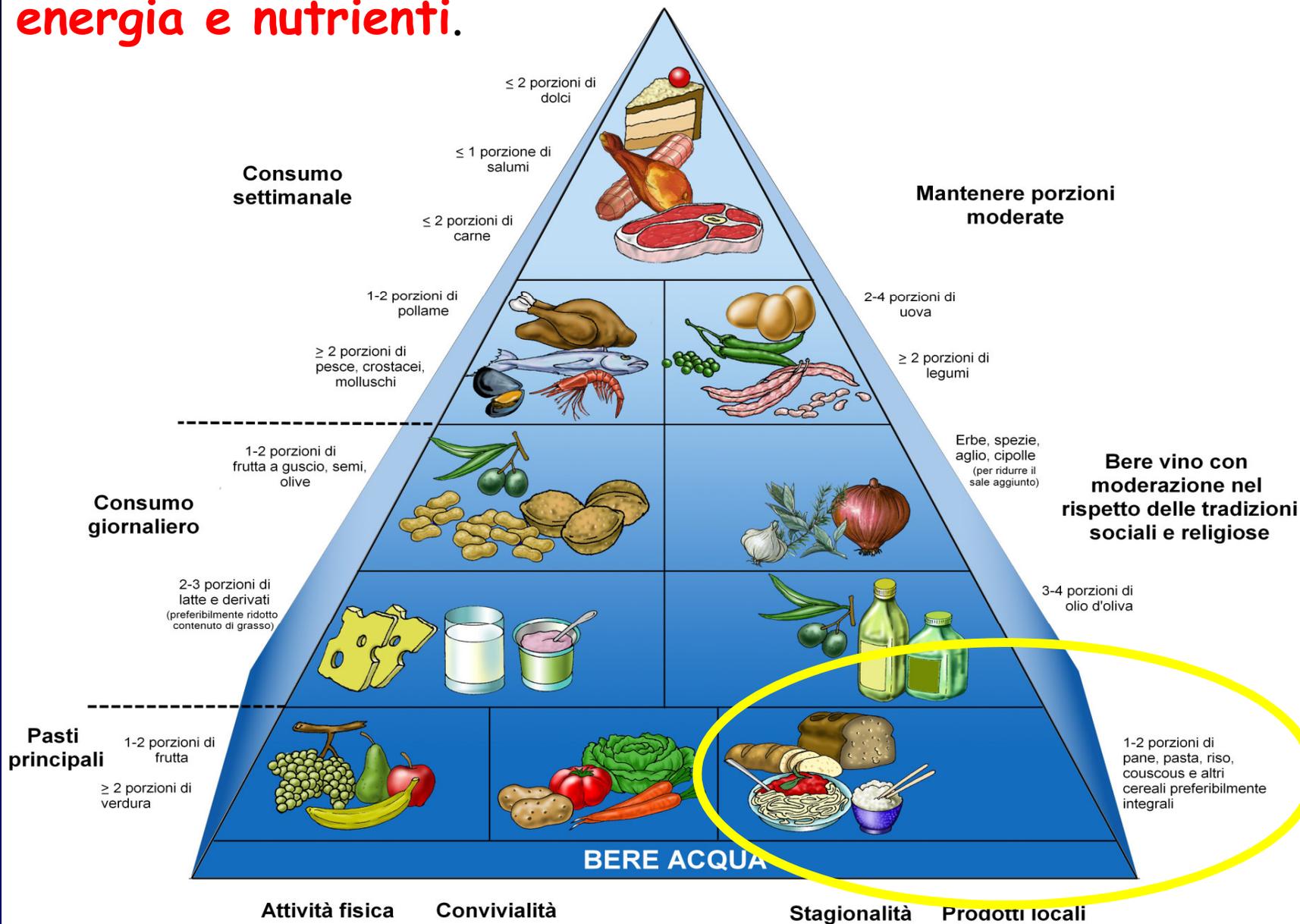


VIVERE FELICI SENZA
GLUTINE

=

SCOPRIRE COME VIVE LA
MAGGIORANZA
DELL' UMANITÀ

energia e nutrienti.



Il glutine non è presente



RISO

SESAMO

MIGLIO

MAIS

LEGUMI





ETICHETTE !!!

Sostanze e cibi vietati

Frumento, kamut, frick, orzo, malto d'orzo,
segale, amido, farro, spelta, seitan,
belgur, cous cous,



.... MA SE DOBBIAMO EVITARE IL GLUTINE ...
NON CI SONO ALTERNATIVE ALLA DIETA ?

OTTO APPROCCI DELLA SCIENZA MEDICA ATTUALE

1. Riduzione della esposizione al glutine

Uso di grani antichi ripresi da vecchi ceppi di colture mantenute indenni da trattamenti industriali a basso contenuto o a contenuto diversificato dei peptidi tossici del glutine (es. *triticum tauschii*)

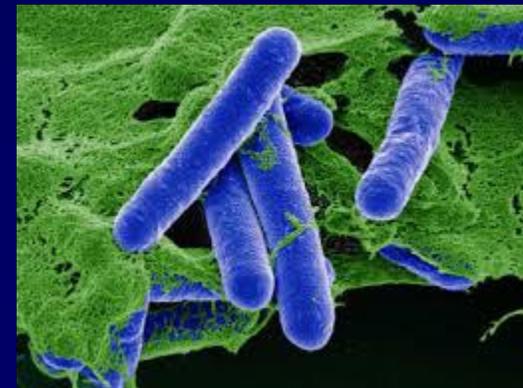
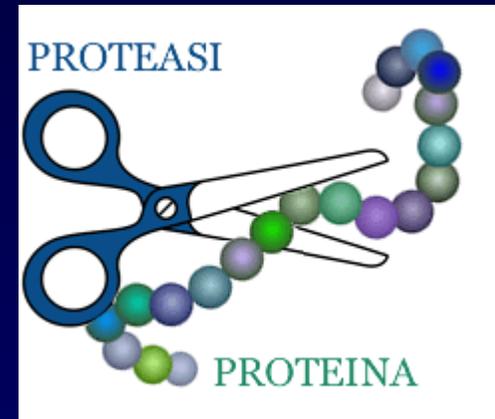


*.... MA SE DOBBIAMO EVITARE IL GLUTINE ...
NON CI SONO ALTERNATIVE ALLA DIETA ?*

OTTO APPROCCI DELLA SCIENZA MEDICA ATTUALE

2. Digestione assistita del glutine

Uso di endopeptidasi di derivazione chimica o batterica per predigerire il glutine prima di ingerirlo o già nel lume intestinale

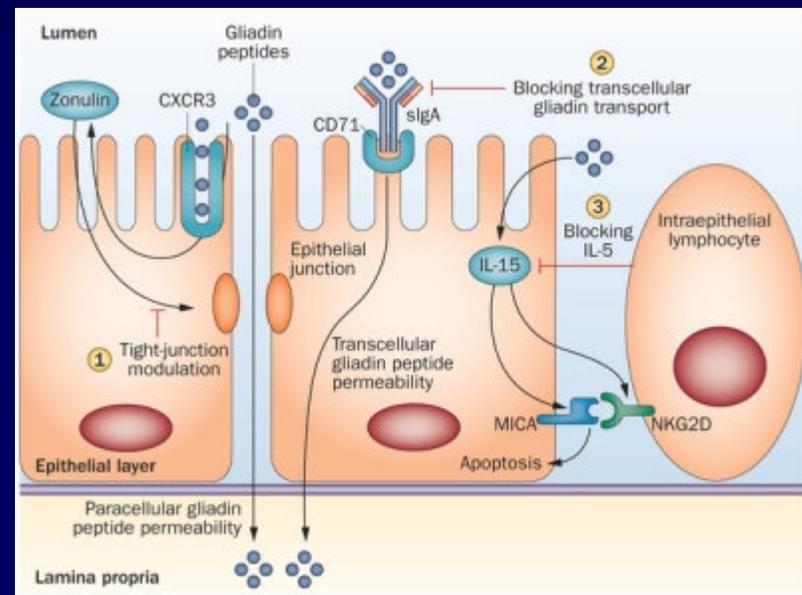


**.... MA SE DOBBIAMO EVITARE IL GLUTINE ...
NON CI SONO ALTERNATIVE ALLA DIETA ?**

OTTO APPROCCI DELLA SCIENZA MEDICA ATTUALE

3. Prevenzione del passaggio dei peptidi tossici del glutine nelle giunzioni della mucosa intestinale

Uso di farmaci che bloccano le tight junctions (zonulina) ossia le sedi dove le parti tossiche del glutine permeano il lume dell'intestino verso il circolo ematico

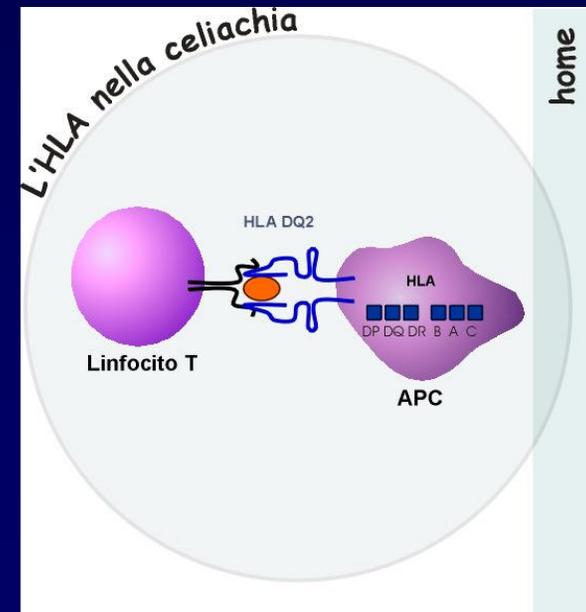


**.... MA SE DOBBIAMO EVITARE IL GLUTINE ...
NON CI SONO ALTERNATIVE ALLA DIETA ?**

OTTO APPROCCI DELLA SCIENZA MEDICA ATTUALE

4. Blocco della funzione dell'HLADQ2 per prevenire il legame dei peptidi immunologicamente tossici

Uso di farmaci che bloccano la espressione morfologica del gene HLA , impedendo il legame immunologico fra cellula che riconosce l'antigene e i peptidi tossici del glutine

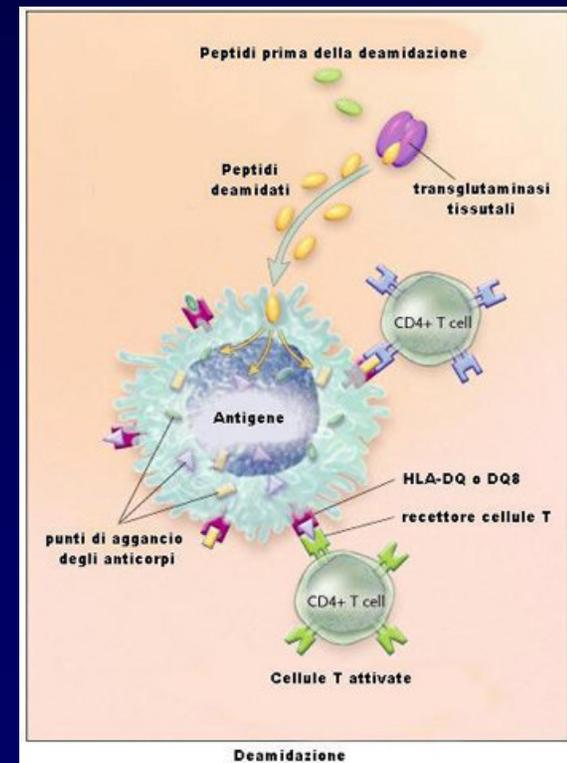


**.... MA SE DOBBIAMO EVITARE IL GLUTINE ...
NON CI SONO ALTERNATIVE ALLA DIETA ?**

OTTO APPROCCI DELLA SCIENZA MEDICA ATTUALE

5. Inibizione delle transglutaminasi 2

Uso di farmaci che impediscono il processo di deaminazione dei peptidi del glutine, impedendo la generazione di quelli ad effetto tossico in senso immunitario

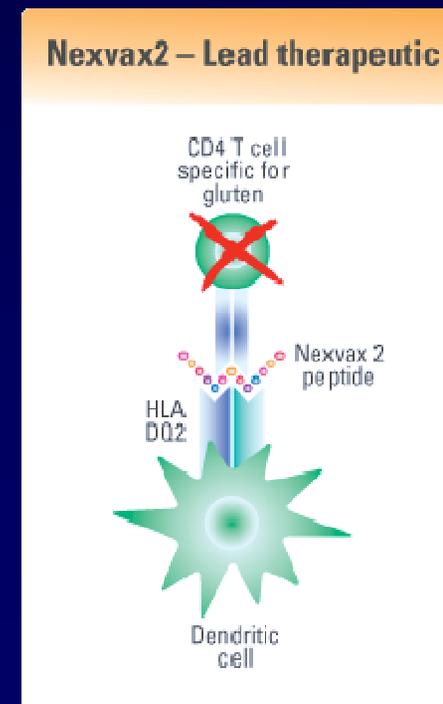


*.... MA SE DOBBIAMO EVITARE IL GLUTINE ...
NON CI SONO ALTERNATIVE ALLA DIETA ?*

OTTO APPROCCI DELLA SCIENZA MEDICA ATTUALE

6. Induzione alla tolleranza ed immunomodulazione

Uso di vaccini che agiscono inducendo una risposta tollerogenica ai glutine , in particolare rispetto ad alcuni tipi più dannosi di peptidi



*.... MA SE DOBBIAMO EVITARE IL GLUTINE ...
NON CI SONO ALTERNATIVE ALLA DIETA ?*

OTTO APPROCCI DELLA SCIENZA MEDICA ATTUALE

7. Polimeri che sequestrano il glutine nel lume

Uso di integratori
alimentari che
permettono il blocco
intraluminale
dell'assorbimento di
accidentali assunzioni di
glutine



**.... MA SE DOBBIAMO EVITARE IL GLUTINE ...
NON CI SONO ALTERNATIVE ALLA DIETA ?**

OTTO APPROCCI DELLA SCIENZA MEDICA ATTUALE

8. Farmaci anti-infiammatori

Uso di farmaci che bloccano la reazione infiammatoria da peptidi tossici del glutine (cortisonici, interleuchine, antiTNF-alfa, integrine)





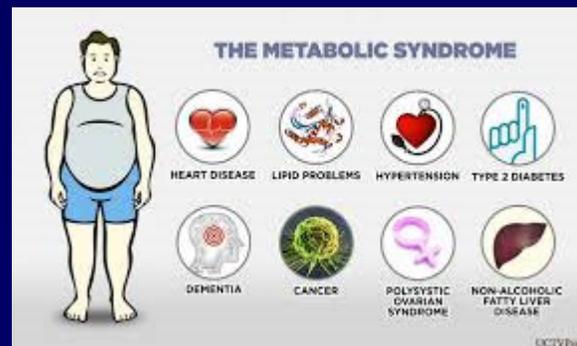
Nessuno di questi
percorsi di studio è
attualmente in uso
nella pratica clinica

LA CELIACHIA

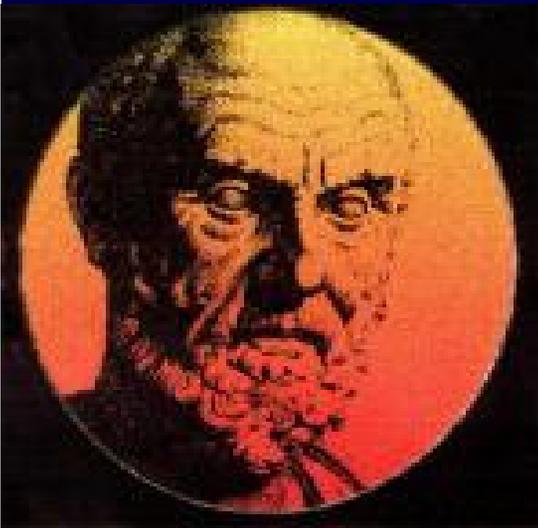
Momento di **educazione alimentare** per la famiglia

PREVENZIONE

obesità, dislipidemia, diabete, ipertensione
arteriosa, iperuricemia,



LA CELIACHIA



IL NOSTRO CIBO DOVREBBE ESSERE
LA NOSTRA MEDICINA
LA NOSTRA MEDICINA DOVREBBE ESSERE
IL NOSTRO CIBO

HIPPOCRATES
460-370 A.C.

... Ma tutto sommato ...Forse ...



... Non serve il glutine per essere felici!