

## Cinque cose da sapere su... la malattia celiaca

Five things to know about...celiac disease



Daniele Franchi<sup>1</sup>, Tecla Mastronuzzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SIMG Macroarea Cronicità; <sup>2</sup>SIMG Coordinatore Macroarea Prevenzione

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

### How to cite this article:

Cinque cose da sapere su... la malattia celiaca  
Rivista SIMG 2024;31 (04):60-61.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

**L**a malattia celiaca è una enteropatia cronica infiammatoria permanente scatenata dalla assunzione di glutine in soggetti geneticamente predisposti. L'ingestione di questa componente proteica contenuta nelle farine di frumento, orzo e segale è in grado di indurre una risposta autoimmune scatenante sintomi e segni che non interessano esclusivamente il tratto gastrointestinale ma anche altri organi e apparati. Ancora oggi la puntuale aderenza a una dieta totalmente aglutinata rimane il caposaldo del trattamento della celiachia, anche se non tutti i pazienti riescono in questo modo a contenere completamente le varie manifestazioni cliniche della patologia. Di seguito cinque punti chiave da conoscere assolutamente sulla malattia celiaca.

### 1) INCIDENZA E PREVALENZA GLOBALE DELLA CELIACHIA SONO IN CONTINUA CRESCITA

Quando nel 1953 venne identificato per la prima volta il glutine come fattore fondamentale e imprescindibile per lo sviluppo della malattia celiaca, si pensava che fosse una patologia rara di interesse principalmente pediatrico. Oggi è noto che si tratta di una patologia più che comune e che colpisce indistintamente persone di varie età ed etnie.

Prevalenza e incidenza della malattia celiaca sono in costante aumento (1.4% e 7.5% annuo negli ultimi decenni)<sup>1</sup>, complici anche maggiore consapevolezza e attenzione da parte del personale medico e aumento dei livelli di sensibilità e specificità degli strumenti di diagnosi a disposizione.

Il trend di crescita continua della celiachia è in linea con quello di altri disturbi autoimmuni. Le diagnosi di celiachia aumentano anche per azione e influenza di fattori ambientali quali fenomeni migratori, crescita demografica, cambiamento dei modelli dietetici, modificazione degli schemi di produzione industriale e aumento del consumo di prodotti alimentari contenenti glutine.

### 2) LA DIAGNOSI DELLA CELIACHIA SI AVVALE DI TEST SIEROLOGICI E DELL'ESAME ISTOLOGICO

Quasi 60 milioni di persone in tutto il mondo sono oggi affette da celiachia, anche se la maggior parte dei casi rimane ancora non diagnosticata. Lo screening pediatrico per piccoli pazienti con parenti di primo grado affetti da celiachia è di fondamentale importanza, poiché è presente un rischio significativamente più elevato di sviluppare la malattia. La ricerca di markers sierologici svolge un ruolo centrale nello screening.

Da oltre un decennio la maggior parte delle linee guida indicano come nella popolazione pediatrica sia possibile diagnosticare la celiachia senza conferma biotica, solo con presenza di sintomi caratteristici di celiachia e livelli di tTG-IgA 10 volte il limite superiore della norma.<sup>2</sup> Una recentissima meta-analisi<sup>3</sup> ha messo in evidenza come un approccio senza biopsia basato su livelli ematici di anticorpi tTG-IgA  $\geq 10$  volte il limite superiore della norma, sia marcatamente specifico e predittivo di celiachia anche per la popolazione adulta.

Attualmente, tuttavia, il percorso diagnostico per la celiachia nell'adulto si avvale della ricerca delle IgA anti-transglutaminasi tissutale (tTG-IgA), eventualmente della conferma tramite la ricerca di anticorpi antiendomio, a cui si affianca la Esofagogastroduodenoscopia con biopsie duodenali multiple<sup>4</sup>.

### 3) LA CELIACHIA È UNA PATOLOGIA MULTIORGANO PLURISINTOMATICA

La malattia celiaca può insorgere indifferentemente a qualsiasi età con segni e sintomi non necessariamente confinati all'apparato gastrointestinale, ma capaci anche di coinvolgere altri organi e apparati.

I sintomi classici sono rappresentati da disturbi intestinali e metabolici sistemici come diarrea, steatorrea, calo ponderale, gonfiore e distensione addominale, crampi addominali, ritardo della crescita, stomati-

te aftosa. La manifestazione non classica della patologia vede il coinvolgimento di distretti extraintestinali con osteoporosi, ipoplasia dello smalto dentale, disturbi neurologici, poliabortività, ipertransamminasemia, anemia sideropenica, dermatite erpetiforme di Durhing, infertilità maschile o femminile.

#### 4) LA DIETA SENZA GLUTINE È ATTUALMENTE L'UNICA TERAPIA DELLA CELIACHIA

La terapia della malattia celiaca è la dieta senza glutine. L'obiettivo del trattamento dietetico costante per tutta la vita è il miglioramento dei sintomi clinici, la regressione dell'atrofia dei villi a carico della porzione duodenale di intestino e normalizzazione dei markers sierologici. Tuttavia, mantenere nel corso degli anni una aderenza elevata e costante a tale regime dietetico risulta particolarmente frustrante per la maggior parte dei pazienti. Infatti, la dieta aglutinata ha un potenziale impatto negativo sulla vita del paziente sia a livello economico sia su aspetti sociali.

Inoltre, la dieta senza glutine non sempre conduce a una completa *restitutio ad integrum* della mucosa intestinale. La scomparsa dell'atrofia mucosale è raggiunta nel 95% dei bambini entro due anni dall'adozione della dieta, mentre solo il 34% e il 66% degli adulti lo ottiene rispettivamente entro 2 e 5 anni.

Inoltre, questo modello dietetico nel corso del tempo può portare inevitabilmente a squilibri nutrizionali, perché questi alimenti sono tipicamente poveri di fibre alimentari, micronutrienti, minerali e particolarmente ricchi invece di zuccheri e grassi.<sup>5</sup>

#### 5) PROSPETTIVE SULLA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA CELIACHIA

Una percentuale non trascurabile di pazienti con malattia celiaca (10-40%), nonostante la dieta aglutinata, continua ad avere segni e sintomi tipici della patologia. Questa percentuale così elevata è però verosimilmente legata nella maggior parte dei casi a una ingestione accidentale o volontaria di alimenti contenenti glutine. Meno frequenti in termini percentuali (1-2%) sono le forme refrattarie di patologia celiaca che si manifestano con sintomatologia caratteristica, nonostante il totale rispetto e aderenza nel seguire una dieta completamente aglutinata.<sup>2</sup>

Negli ultimi anni sono in fase 2 di sperimentazione clinica farmaci in grado di migliorare la sintomatologia e le lesioni



a carico della mucosa intestinale in quei soggetti che seguono già un regime dietetico aglutinato.<sup>6,7</sup> Si stanno infatti mettendo a punto agenti sequestranti in grado di bloccare il trasferimento del glutine presente nel lume verso la lamina propria della parete intestinale (BL-7010, AGY). Un'altra strategia terapeutica punta all'azione svolta da enzimi degradativi capaci di agire sui peptidi del glutine determinando così una loro marcata diminuzione in termini di concentrazione, impedendone la penetrazione a livello della lamina propria (*Latiglutenasi*, *Protil-endoproteasi derivanti dall'Aspergillus Niger*, TAK062). I regolatori delle *tight junction* come *larazotide acetato* sarebbero in grado di prevenire l'apertura delle *tight junction* e quindi di ridurre la permeabilità intestinale e la penetrazione a livello della lamina propria da parte dei frammenti peptidici del glutine.

Un altro importante settore dello sviluppo di farmaci a supporto della dieta aglutinata sono i farmaci immunomodulatori e induttori di tolleranza.

Il DONQ52 è un anticorpo multispecifico in grado di intervenire bloccando il riconoscimento da parte delle cellule T CD4+ del complesso di peptidi gliadinici legati a HLA DQ2.5/DQ8. Il KAN-101 in grado di legarsi all'HLA DQ2.5 è in grado di svolgere un processo di rieducazione cellulare a carico delle cellule T promuovendo lo sviluppo di una loro "tolleranza" alla gliadina ed evitando così l'attivazione

della cascata immuno-infiammatoria alla base della patologia. Il TPM502, una combinazione di nanoparticelle il cui compito è quello di trasportatori di peptidi antigenici a livello delle cellule endoteliali dei sinusoidi epatici, indurrebbe inibizione della risposta immuno-infiammatoria alla base della patologia celiaca.

#### Bibliografia

1. Singh P, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823-36.
2. Tye-Din JA. Evolution in coeliac disease diagnosis and management. *JGH Open* 2024;8:e13107.
3. Shiha MG, et al Cost-benefits and environmental impact of the no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease in adults. *Frontline Gastroenterology* 2024;15:95-98.
4. Robert ME, et al. Opportunities for improving biopsy and non-biopsy-based diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2024;167:79-89
5. Valvano M, et al. Celiac disease, gluten-free diet, and metabolic and liver disorders. *Nutrients* 2020;12:940.
6. Discepolo V, et al. How future pharmacologic therapies for celiac disease will complement the gluten-free diet. *Gastroenterology* 2024;167:90-103.
7. Celiac disease from discovery to clinical practice. *Gastroenterology* 2024;167 special issue