

X CORSO DI APPROFONDIMENTO
PROFESSIONALE PER IL PEDIATRA



17 - 22 Aprile 2010
Centro Congressi Natal (Brasile)

La Malattia Celiaca

Tra passato e presente

(alla ricerca del tempo perduto)

Giacomo Banchini e Cosetta Guazzi

-
-
-

MALATTIA CELIACA

anni 60-80

Intolleranza permanente al glutine,rara,che si manifesta prevalentemente nei primi anni di vita con una sindrome da malassorbimento secondario ad atrofia della mucosa intestinale indotta dal glutine e dimostrata istologicamente.

L'eliminazione del glutine dalla dieta comporta una remissione dei sintomi ed una regressione delle alterazioni istologiche,che recidivano alla ripresa di una dieta normale.

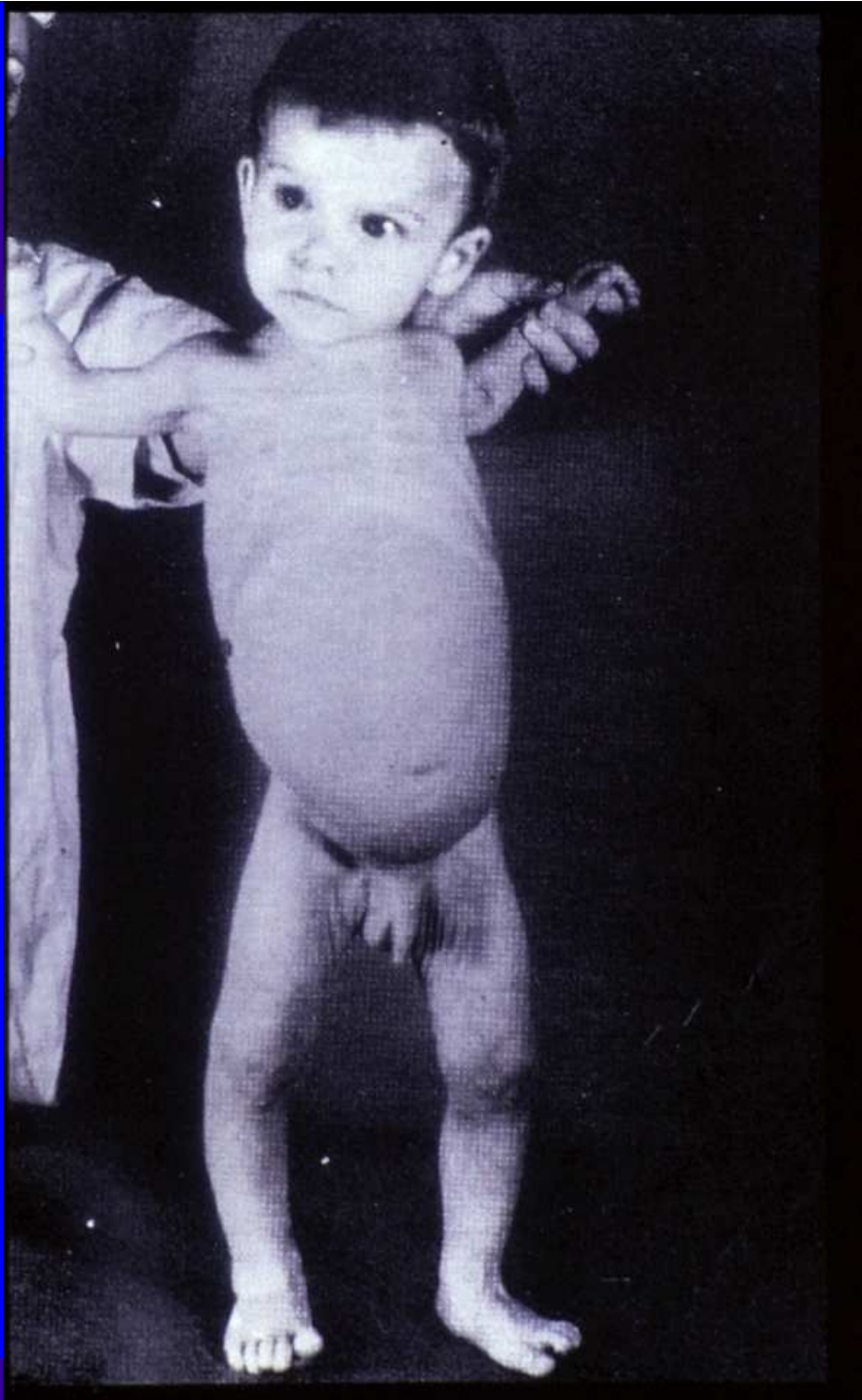
MALATTIA CELIACA

Forma tipica : compare tra il 1° e il 2° anno di vita

SINTOMI PRINCIPALI

- **diarrea cronica**
- **vomito**
- **addome globoso**
- **distrofia**
- **arresto accrescitivo**
- **cambiamento dell'umore**
- **deficit vitaminico (rachitismo,emorragie,ecc)**

-
-
-

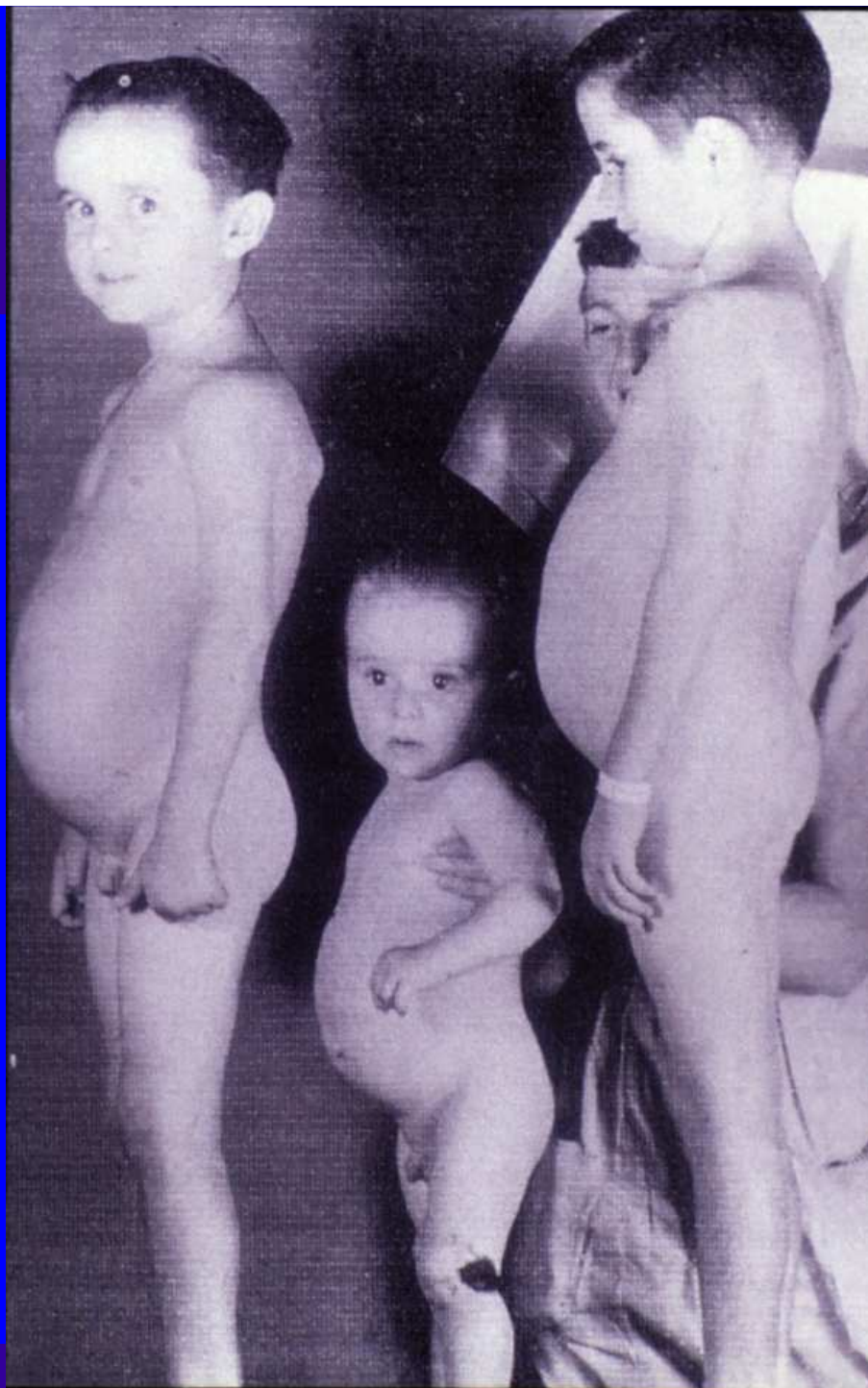


-
-
-
-





-
-
-

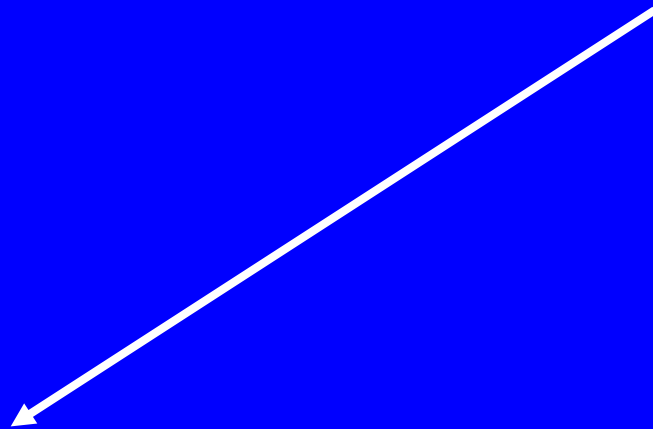


-
-
-
-

Segni e sintomi



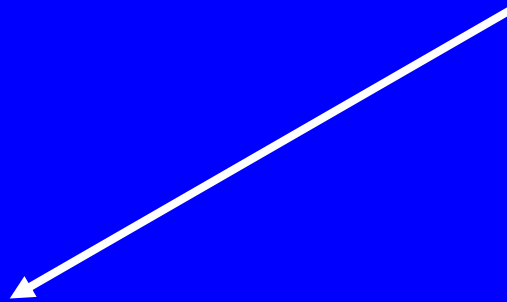
**1a biopsia
STVA**



Dieta senza glutine



**2a biopsia
Normale**

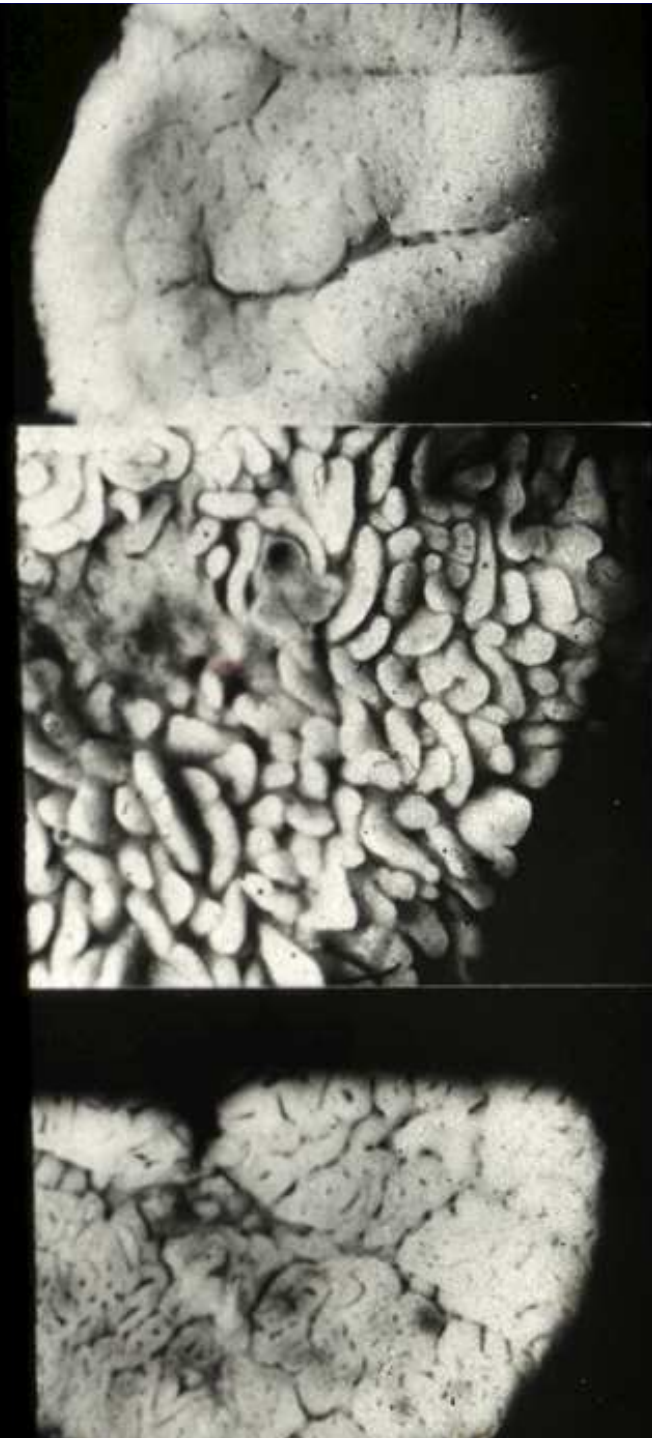
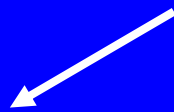


**Reintroduzione
del glutine**

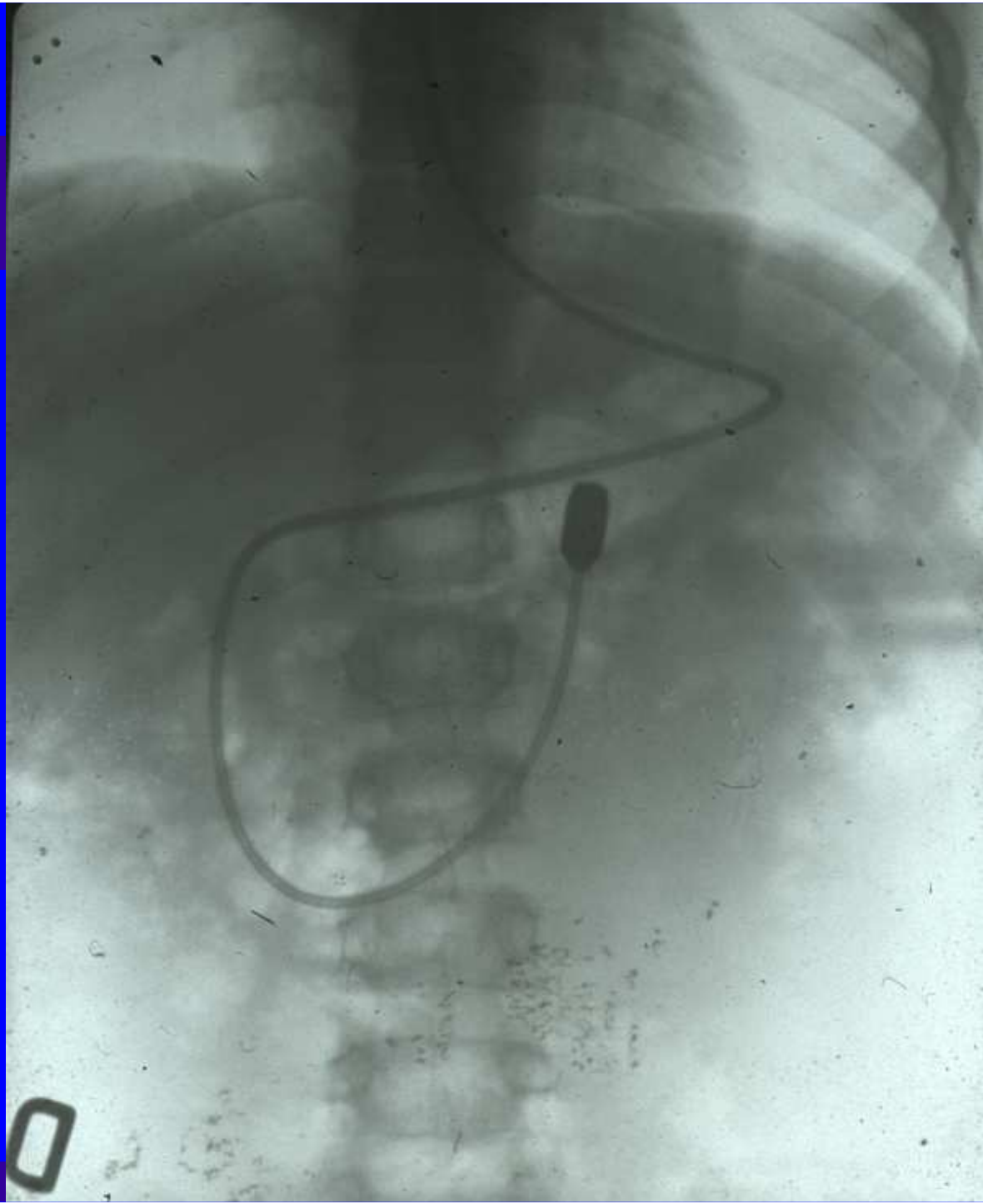


**3a biopsia
STVA**

MALATTIA CELIACA

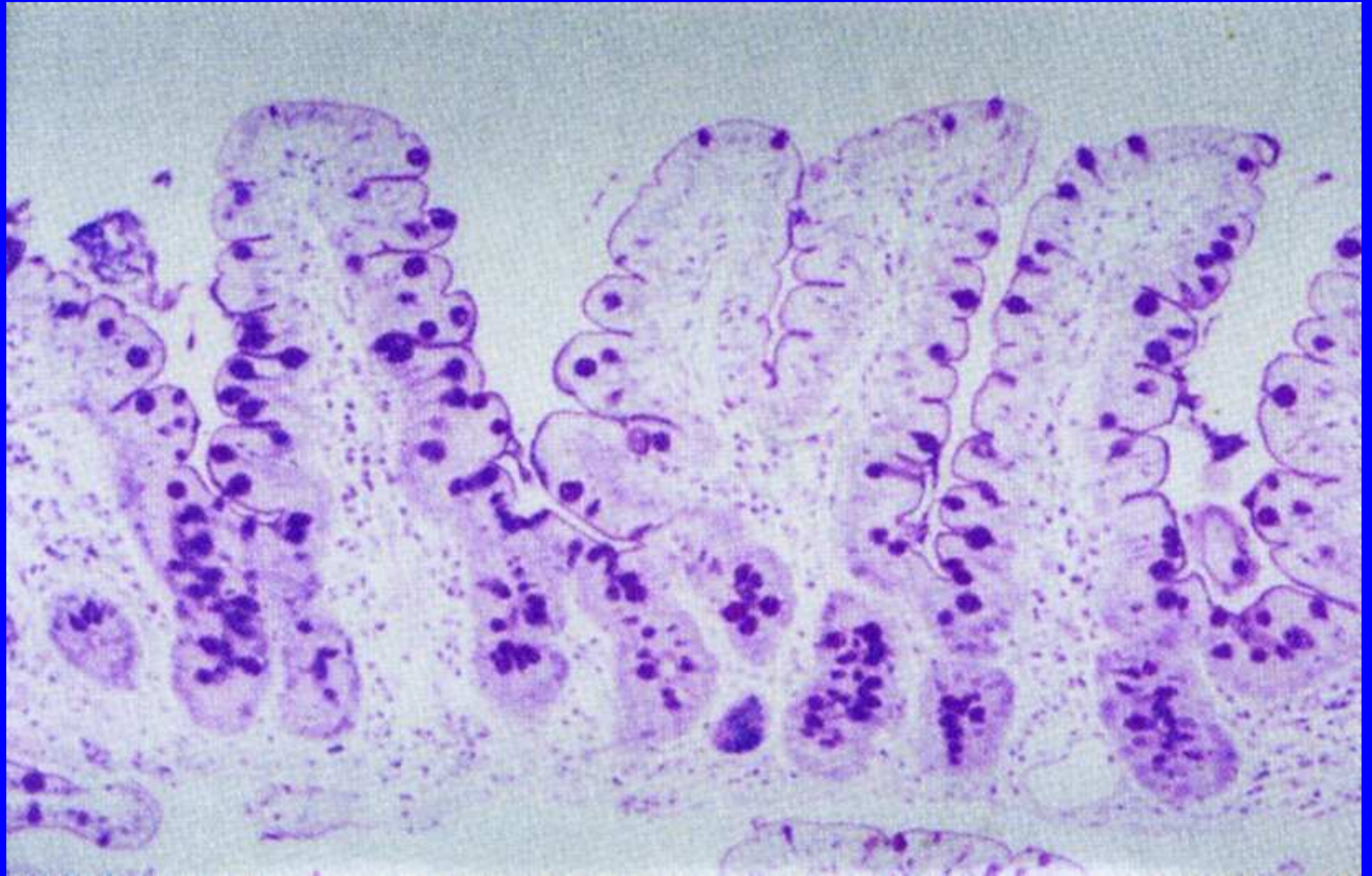


-
-
-

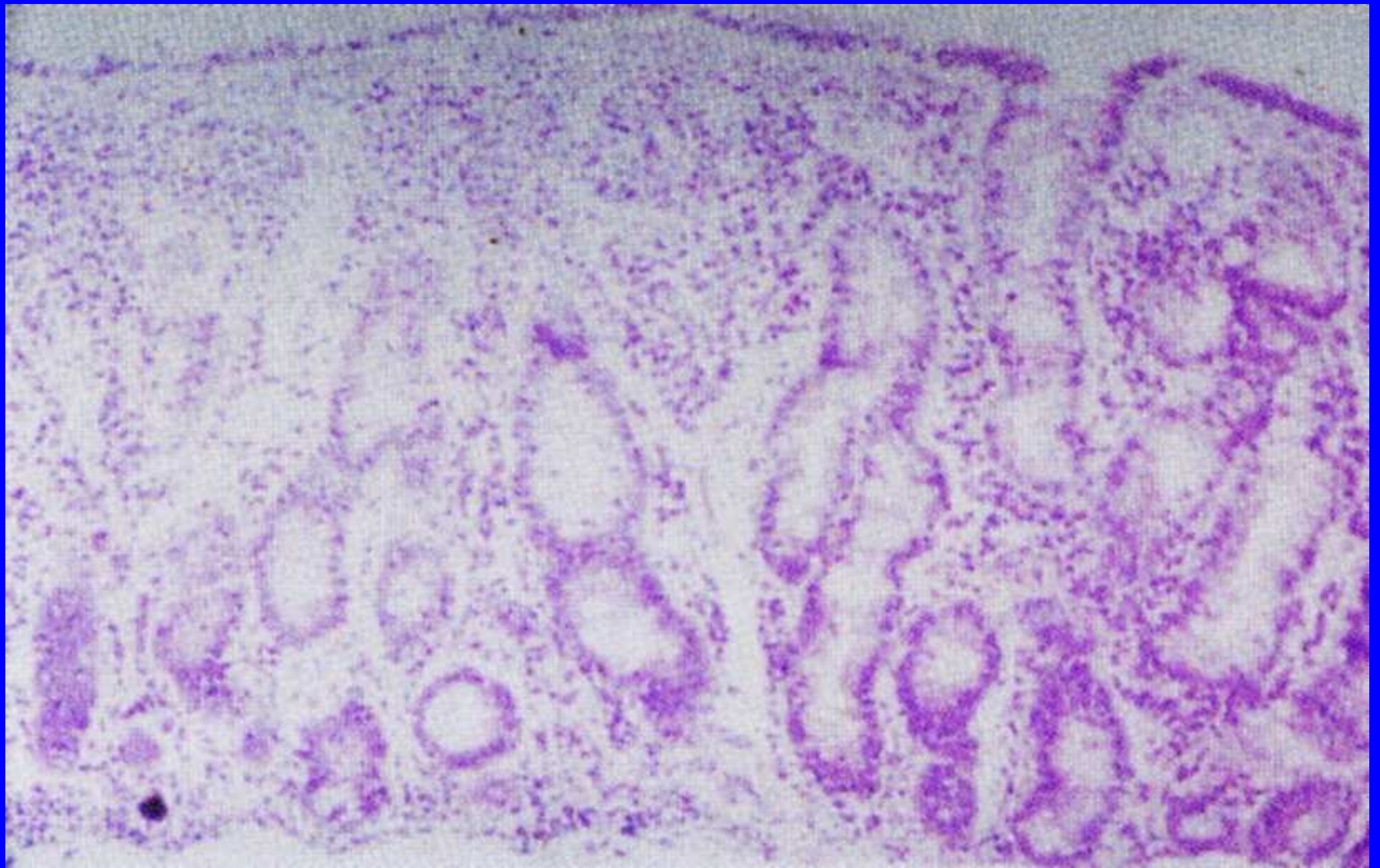


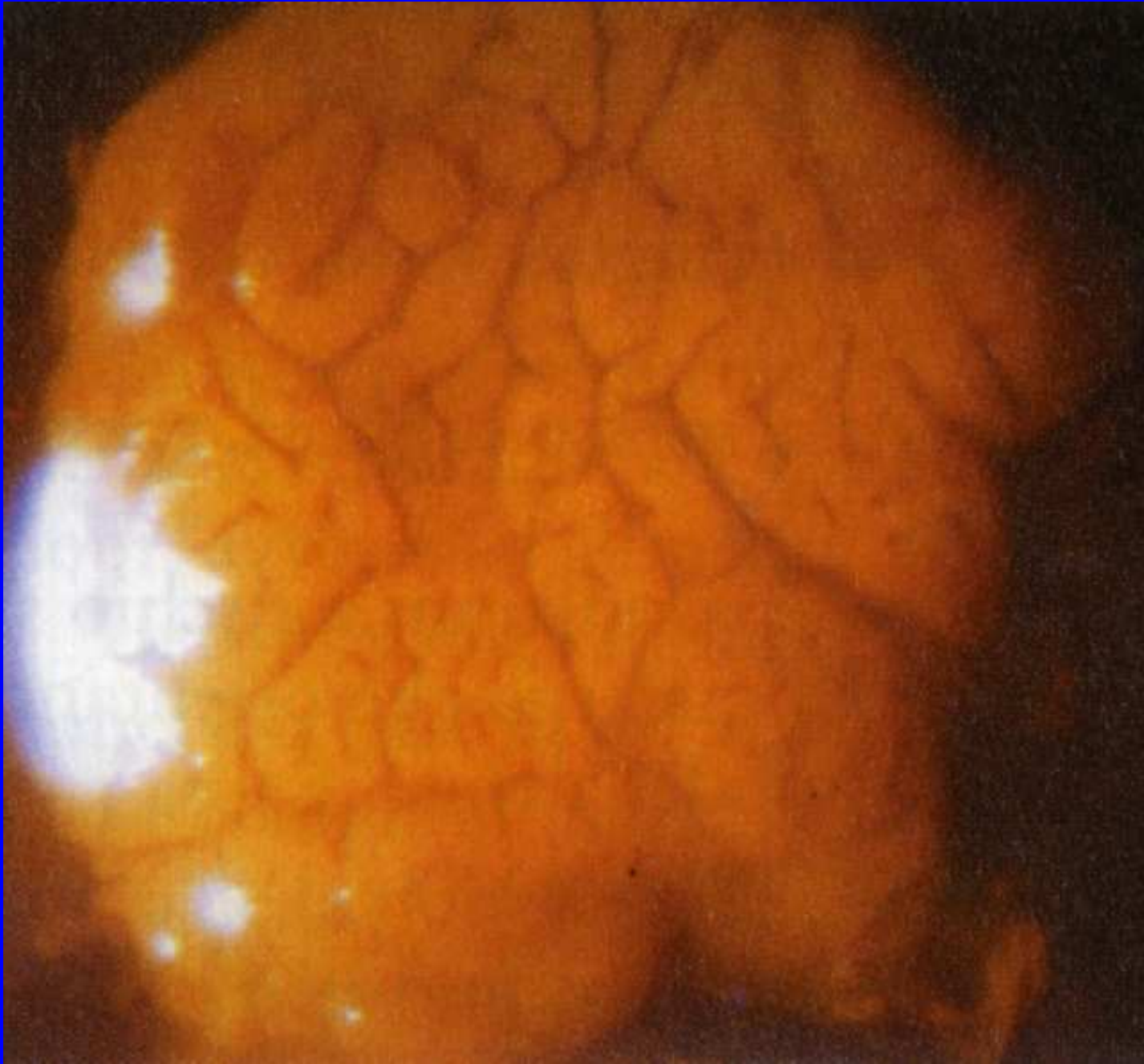
-
-
-

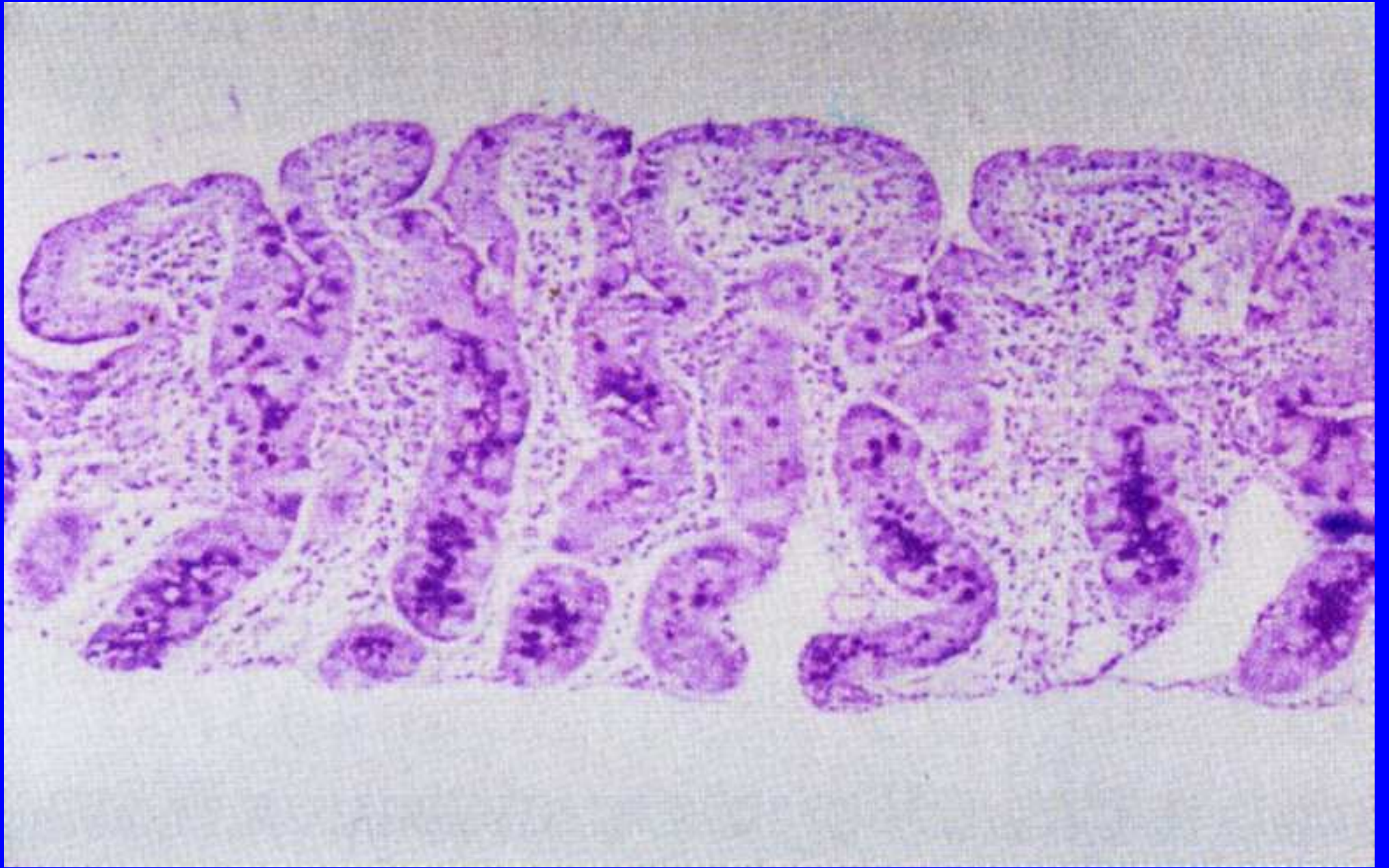












MALATTIA CELIACA



EPOCA PRE-MARKER (FINO AGLI INIZI ANNI '80)

DIAGNOSI CON CRITERI ESPGHAN

TEST DI SCREENING POCO SENSIBILI E SPECIFICI

(ES. TEST ALLO XILOSIO)

MALATTIA INTESTINALE (TIPICA) MOLTE DIAGNOSI

MALATTIA EXTRAINTESTINALE (ATIPICA) RARE DIAGNOSI

(Casi di solito unici, segnalati dalla letteratura internazionale)

IN TOTALE INCIDENZA STIMATA DA 1/850 A 1/4.000

EPOCA POST-AGA

anni 80 ad oggi

- **PREVALGONO I CASI ATIPICI**
- **SI IDENTIFICANO CATEGORIE A RISCHIO**
- **INIZIA L'ERA DELL'ENDOSCOPIA DIGESTIVA**



-
-
-



-
-
-
-

-
-
-



-
-
-
-



•
•
•
EPOCA AGA + EMA + Ab -htTG

ICEBERG CELIACO

SCREENING SU AMPIE POPOLAZIONI

INCIDENZA = 1:100 !!!

Sia in età pediatrica che adulta

= MALATTIA MANIFESTA (TIPICA + ATIPICA)

= MALATTIA SILENTE

= MALATTIA LATENTE

= MALATTIA POTENZIALE

• • • •

Genetic susceptibility

DR3-DQ2
DR5/7-DQ2
DR4-DQ8

Clinical
coeliac disease

Silent
coeliac disease

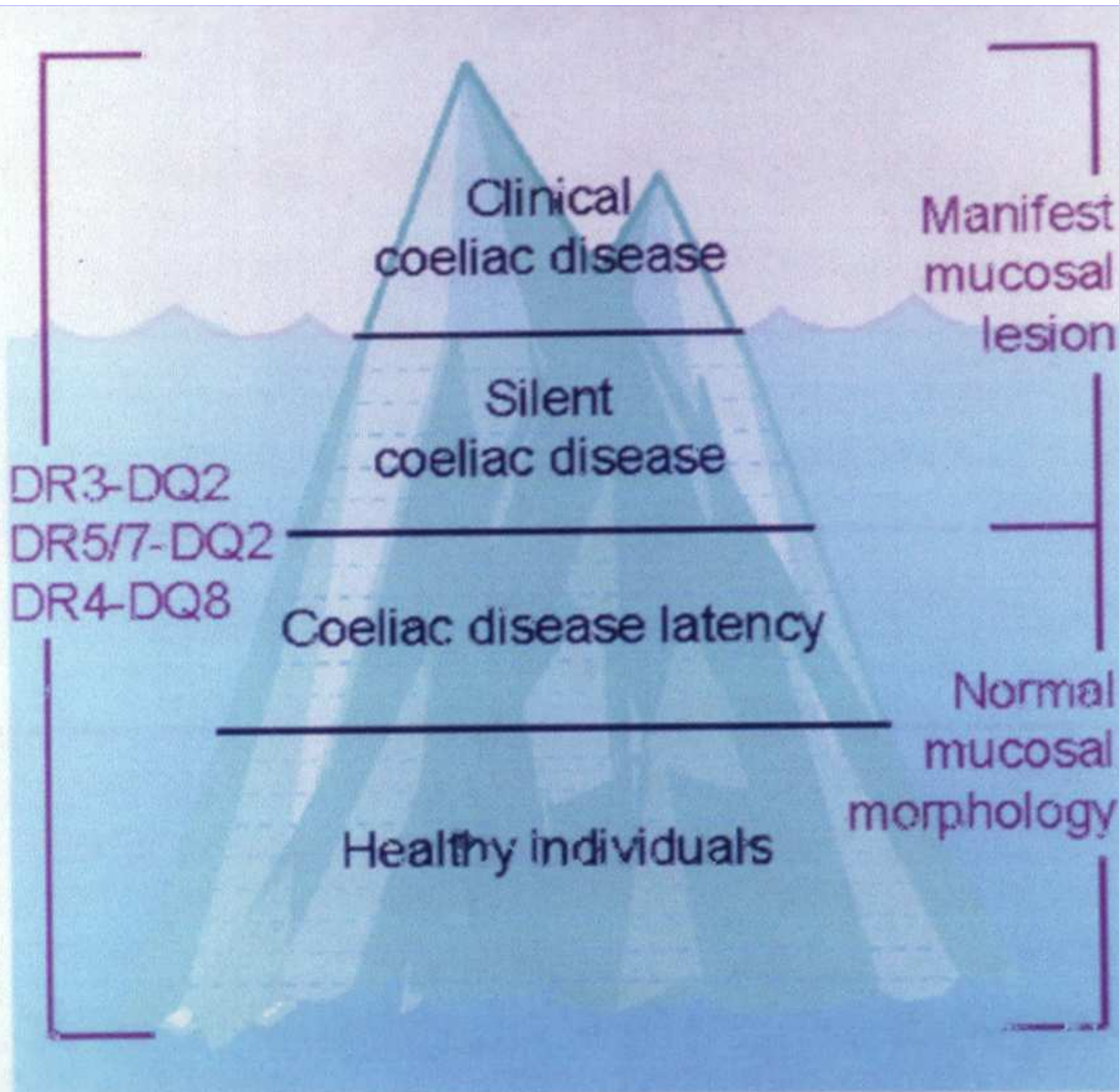
Coeliac disease latency

Healthy individuals

Manifest
mucosal
lesion

Normal
mucosal
morphology

Jejunum morphology



LA PREDISPOSIZIONE GENETICA

- **L'INCIDENZA NEI FAMILIARI DI 1° GRADO = 10%**
- **L'INCIDENZA NEI FRATELLI = 14-25%**
- **L'INCIDENZA NEI GEMELLI IDENTICI = 82%**

**Esiste una associazione con il sistema HLA
(il 90-95% dei pazienti hanno il DQ2+ in linkage con DR3 in cis e
con DR5-DR7 in trans ; il 5-10% hanno il DQ8 in linkage con DR4)**

**E' stato recentemente caratterizzato l'epitopo della gliadina
riconosciuto dalle cellule T, DQ2 ristrette, derivate dall'intestino
di pazienti con M.C.**

**Alcuni dati recenti dimostrano che peptidi analoghi a quello
immunogenico possono anergizzare il clone T specifico**

L'AUTOIMMUNITA'

Recentemente è stato dimostrato che gli EMA sono diretti contro la transglutaminasi tissutale umana.

Questo enzima è coinvolto nelle funzioni riparative e nell'apoptosi cellulare e si presume che funga da autoantigene nella malattia celiaca.

La gliadina, dopo l'aggancio alla TG, implica una risposta specifica anticorpale contro la TG modificandone la struttura e creando nuovi epitopi.

Si creano così le condizioni di una vera malattia autoimmune dove è nota la predisposizione genetica (HLA), dove il glutine rappresenta il trigger esogeno e dove la tTG rappresenta l'autoantigene.

Alcune malattie o sintomi associati alla m.celiaca

- * Deficit di crescita isolato
- * Anemia sideropenica
- * Emocitopenie
- * Ipertransaminasemia
- * Afte ricorrenti
- * Dermatite Erpetiforme
- * Stanchezza persistente
- * C.E.C
- * Osteopenia
- * Alopecia
- * D.A.R
- * Epatite-Cirrosi
- * Polineuropatie-Miopatie
- * Deficit di IgA
- * Lesioni dello smalto dentario
- * Malattie autoimmuni
- * Depressione
- * Atassia
- * Infertilità ed abortività
- * S.di Down-Turner-Williams

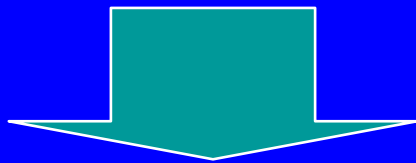
-
-
-

MALATTIA CELIACA

anni 90 ad oggi

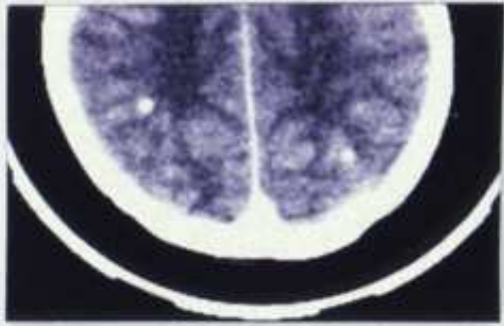
**VIENE MODIFICATO IL PROTOCOLLO
DIAGNOSTICO ESPGHAN**

SINTOMI + MARKER + ISTOLOGIA



DIAGNOSI DI CERTEZZA
(in ogni epoca della vita)





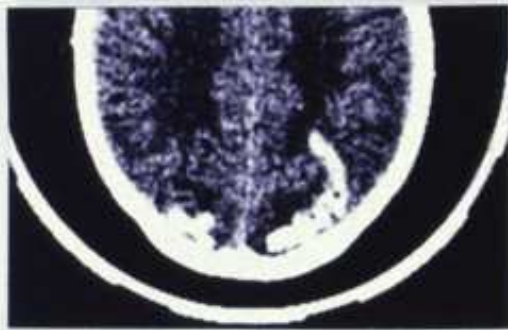
CASE N° 1



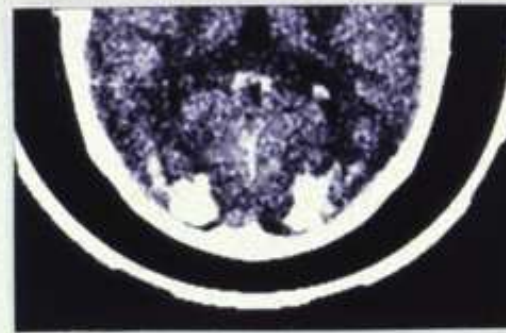
CASE N° 4



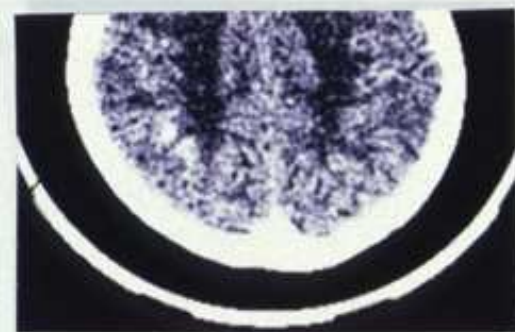
CASE N° 6



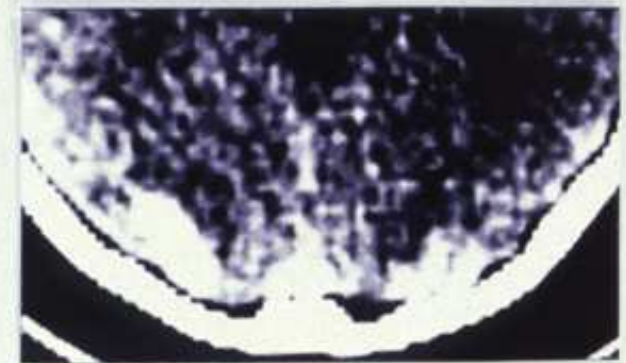
CASE N° 2



CASE N° 5



CASE N° 3



CASE N° 7

Jessica 15 anni, in un anno ha perso 15 chili, viene ricoverata per eseguire accertamenti per sospetta anoressia mentale. Da un' anno è in psicoterapia, al momento del ricovero le condizioni generali sono precarie, e dalla sua alimentazione ha escluso fundamentalmente pane e pasta; riesce a mangiare riso e verdura.

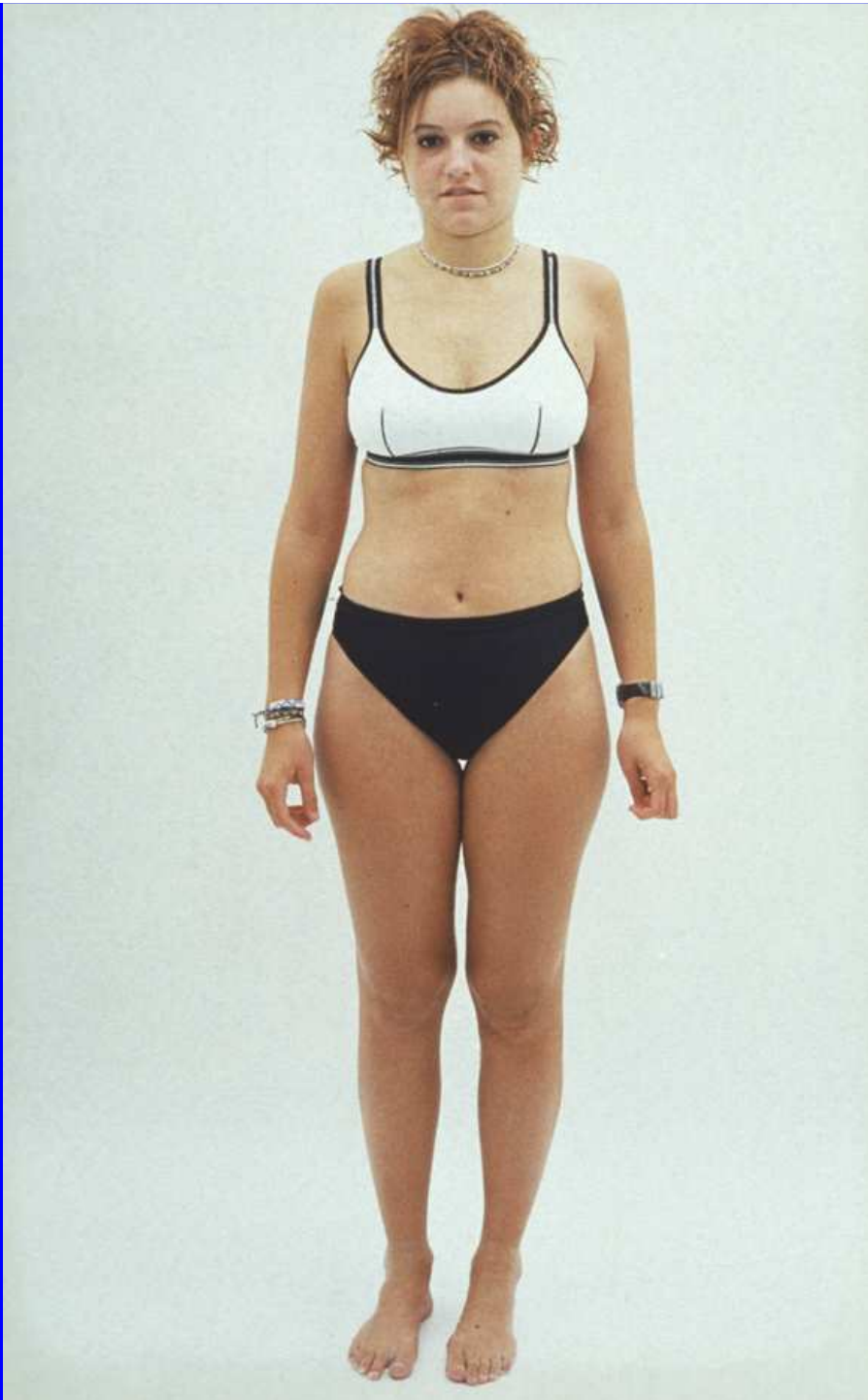
Dati auxologici

- **Peso:** Kg 37.400 (< 3°Pc)
- **Altezza:** cm 160.7 (25°-50°Pc)
- **Deficit ponderale** -32,1%

Esami degni di nota

- **EMA** 1/320
- **Ab tTG** 21 U/ml
- **EMA su biopsia duodenale** positiva





Francesca 8 anni, da circa 8 mesi la madre ha notato un aumento del volume del collo, dallo stesso periodo notevole aumento di peso e comparsa di aspetto mixedematoso

Dati auxologici

- **Peso:** Kg47.100 (>97°Pc)
- **Altezza:** cm 136.8 (97°Pc)
- **BMI** 25.1

Esami degni di nota

- **TSH** 10 mic/ml
- **ICA** positivi
- **ATG** 520 U/ml
- **Ab TPO** 108 u/ml
- **EMA** 1/160
- **Ab tTG** 25 U/ml
- **Ecografia del collo** positiva per screezio tiroiditico



Antonio di 10 anni, fratello di bimba celiaca, da un mese ha iniziato a manifestare alvo diarroico e dolore addominale in concomitanza alle evacuazioni, non ha perso peso dall'inizio della sintomatologia.

Gli accertamenti eseguiti quattro mesi prima, in concomitanza con la diagnosi di celiachia della sorella erano risultati negativi

Dati Auxologici

- **Peso:** Kg 33.100 (90°-75°Pc)
- **Altezza:** cm 136 (25°-50°Pc)

Esami degni di nota

- **EMA** 1/40
- **Ab tTG** 21 U/ml



Cristina 13 anni, negli ultimi mesi ha perso circa 6 Kg, è più nervosa, è agitata ed iperattiva, ha difficoltà ad addormentarsi; durante un controllo clinico il pediatra curante nota la comparsa di un gozzo

Dati Auxologici

- **Peso:** Kg 49 (50°Pc)
- **Altezza:** cm 170.3 (97°Pc)
- **Deficit Ponderale :** 27.4%

Esami degni di nota

- **TSH** < 0.05 mic/ml
- **fT3** >21pg/ml
- **fT4** 55.10 pg/ml
- **ATG** > 1000 U/ ml
- **Ab TPO** 800 U/ml
- **Ab anti rTSH** 32 U/l
- **EMA** 1/160
- **Ab anti tTG** > 24 U/ml
- **Scintigrafia tiroidea** positiva per Morbo di Basedow



•
•
•
**NEL CELIACO, SU BASE GENETICA,
L'INTRODUZIONE DEL GLUTINE DETERMINA:**

**1) ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE
(AGA, ARA, EMA, Ab tTG)**

2) ALTERAZIONI ISTOLOGICHE DUODENALI

**3) ALTERAZIONI A CARICO DI ORGANI OD
APPARATI
(cute, cervello, fegato, gonadi, denti, tiroide, ecc)**

MALATTIA CELIACA

I NUOVI OBIETTIVI

- 1) RECUPERARE I CASI MISCONOSCIUTI (7 su 8)
ALLA RICERCA DEL TEMPO PERDUTO?
- 2) INDAGARE SU EVENTUALI TERAPIE ALTERNATIVE
ALLA DIETA SENZA GLUTINE
- 3) POTER EFFETTUARE UNA DIAGNOSI NON INVASIVA

•
•
•

PROSPETTIVE A TEMPI NON IMMEDIATAMENTE PREVEDIBILI:

IDENTIFICARE I GENI SPECIFICI DELLA M. CELIACA PER:

- 1) Identificare la MC in fase preclinica, mediante screening**
 - 2) Conoscere il meccanismo di riconoscimento del glutine così da poter bloccare il meccanismo patogenetico**
 - 3) Conoscere la catena immunopatologica che causa il danno autoimmune e sviluppare strumenti di blocco della risposta immune**
 - 4) Poter indurre tolleranza al glutine nei soggetti nati intolleranti**
- • • • • • • • • •

LA STORIA DELLA M. CELIACA PARMIGIANA-REGGIANA

**1970 = Criteri ESPGAN
Diagnosi solitamente tra 1 e 3 anni
(Incidenza : 1/2000-1/3000)**

**A Parma nel 1980 erano noti 5 celiaci!! seguiti dai pediatri di famiglia
e ammessi alla gratuità dei prodotti dietetici senza glutine**

**Dal 1980 al 1983 diagnosi clinica e bioptica e diagnostichiamo circa 10-12
casi/anno**

**Iniziamo il dosaggio degli AGA ed ARA e nel 1984 le diagnosi di celiachia
sono 24 (19 atipiche e solo 5 tipiche)**

Poi iniziamo a screenare le categorie a rischio note

**Nel 1991 a RE iniziamo ad eseguire il dosaggio degli EMA
e quindi dal 1999 degli Ab-htTG**

**Dal 2000 diagnostichiamo circa 40-45 nuovi casi/anno
(sempre 4-6 casi tipici ed i rimanenti atipici)**

NUOVE DIAGNOSI DI M.C. (0-16 ANNI) TIPICA E ATIPICA DAL 1980 AL 2002

CASISTICA PERSONALE

1980-1983	M.C.T. (6.25/anno)	25	M.C.A. (5.75/anno)	23
1984-1991	M.C.T. (6.62/anno)	53	M.C.A. (11.75/anno)	94
1992-2002	M.C.T. (5.72/anno)	63	M.C.A. (22/anno)	241
totale		141		358

Note: M.C.T. malattia celiaca tipica; M.C.A. malattia celiaca atipica

ETÀ MEDIA ALLA DIAGNOSI DI M.C. (ETÀ 0 -16 ANNI)

1980-1983 (epoca pre-marker)

M.C. tipica

1 a 11/12

M.C. atipica

11 a 8/12

1984-1991 (epoca AGA)

M.C. tipica

2 a 1/12

M.C. atipica

7 a 5/12

1992-2002 (epoca EMA e htTG)

M.C. tipica

1 a 10/12

M.C. atipica

6 a 4/12

PRESENTAZIONE CLINICA DELLA M. CELIACA IN ORDINE DECRESCENTE

Casistica personale

DOLORI ADDOMINALI RICORRENTI	DERMATITE ERPETIFORME
ANEMIA	DOLORI ARTICOLARI-ARTRITE
INAPPETENZA	EDEMI
DEFICIT ACCRESCITIVO	EMORRAGIA
DISTURBI COMPORTAMENTO	FRATTURE-OSTEOPENIA
DIARREA	-----
ADDOME GLOBOSO	FAMIGLIARI I-II grado
AFTI RECIDIVANTI	IDDM-AUTOIMMUNITA'
ALTERAZIONI SMALTO DENTALE	TURNER, DOWN, WILLIAMS
STIPSI	DEFICIT di IgA

PRESENTAZIONE CLINICA DELLA M. CELIACA
Casistica personale

- Il 31% dei pazienti presenta 3 + sintomi

- Il 42% dei pazienti presenta 2 sintomi

- Il 21% è monosintomatico

- Il 6% è asintomatico

-
-
-

Le cose più importanti da portare a casa

- La malattia celiaca è una malattia genetica,autoimmune,molto frequente sia in età pediatrica che adulta
- Le manifestazioni cliniche sono polimorfe,spesso subdole,spesso con un solo sintomo
- Nel minimo sospetto diagnostico ed in tutte le condizioni a rischio si impone,ed è semplice,la ricerca dei marker di malattia che orientano verso una facile diagnosi di certezza (biopsia duodenale)
- Per quello che sappiamo al 17 aprile 2010 la dieta deve essere protratta tutta la vita



Grazie per l'attenzione

