

Malattia celiaca, sintomi intestinali atipici e patologie autoimmuni

Caso clinico

Umberto Volta^{1,2}, Claudia Parisi¹, Maria Piscaglia¹, Angela Fabbri¹, Erica Fiorini¹

Abstract

We report a case of a 42-years-old woman with constipation, anemia and recurrent itch. After several investigations, celiac disease was diagnosed and a treatment with a gluten-free diet was applied with beneficial effects. Recognizing celiac disease can be difficult because some of its symptoms are similar to those of other diseases. In fact, sometimes it is confused with irritable bowel syndrome or iron-deficiency anemia or intestinal infections: as a result, celiac disease is commonly underdiagnosed or misdiagnosed. This case report is described to address the physician to a correct diagnosis of celiac disease.

Keywords: celiac disease, gluten

Celiac disease, rare symptoms, autoimmune pathology. CMI 2008; 2(1): 17-24

¹ Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente e Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna
² Responsabile Ambulatorio per la Diagnosi, Follow-up e Studio delle Complicanze della Malattia Celiaca, Centro di Riferimento Regionale, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna. Professore di Diagnostica Immunopatologica, Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università di Bologna. Presidente dei Consulenti Scientifici Nazionali dell'Associazione Italiana Celiachia (A.I.C.) Consulente Scientifico Regionale A.I.C Emilia-Romagna

CASO CLINICO

La signora G.A. di anni 42, di professione insegnante, viene inviata, nel maggio 2005, al nostro ambulatorio di epatogastroenterologia per il riscontro di lievi alterazioni degli indici di citonecrosi e colestasi epatica e per una sintomatologia caratterizzata da stipsi e lieve anemia sideropenica.

Dall'anamnesi non emergono patologie degne di nota, se si eccettua una diagnosi di psoriasi all'età di 25 anni, attualmente in fase di remissione. La paziente non è fumatrice e non consuma, se non occasionalmente, bevande alcoliche. Non vi è familiarità per malattie epatiche, ha avuto il menarca a 15 anni, una gravidanza a termine e non riferisce aborti; i cicli mestruali sono tuttora regolari per ritmo, intensità e durata. L'alvo si caratterizza per una stipsi ostinata con una evacuazione in media ogni 3 giorni. La paziente non assume nessuna terapia domiciliare.

L'esame obiettivo è sostanzialmente negativo. La donna presenta un indice di massa

corporea nella norma (peso = 50 kg, altezza = 1,60 m, BMI = 19,5). Il margine inferiore epatico è palpabile a 2 cm dall'arcata costale a livello del lobo sinistro, di consistenza parenchimatosa, regolare; non è presente splenomegalia. Assenti anche *spider naevi*, *flapping tremor*, eritema palmare e subittero sclerale.

Perché descriviamo questo caso?

Per sensibilizzare i medici verso la diagnosi di malattia celiaca, una condizione che non va ricercata solo in presenza di sindrome da malassorbimento, ma anche in presenza di sintomi intestinali atipici (stipsi), di manifestazioni extraintestinali (anemia sideropenica) e di patologia autoimmune, che può essere presente ad uno o più livelli (con particolare riguardo alle malattie autoimmuni epatiche e tiroidee nelle quali la prevalenza di celiachia è intorno al 5%)

Corresponding author
Dott. Umberto Volta
uvolta@orsola-malpighi.med.unibo.it

La paziente viene sottoposta a indagini bioumorali che mostrano valori di Hb ai limiti inferiori della norma (12,5 g/dl), con bassi valori di sideremia (40 µg/dl) e ferritina (14 ng/ml), e confermano la presenza di rialzo delle transaminasi glutammico-piruvica (2 x) e glutammico-ossalacetica (2 x), della fosfatasi alcalina (1,5 x) e della gamma-GT (2 x). Nella norma risultano i valori della bilirubinemia totale e frazionata, gli indici di sintesi epatica (albuminemia, colinesterasi e attività protrombinica) e l'assetto metabolico; in particolare sono nella norma i valori di colesterolemia e trigliceridemia. È presente modesta ipergammaglobulinemia (γ -globuline = 1,6 g/dl; vn = 1,2 g/dl) con aumento delle IgM (650 mg/dl; vn = 40-230). Tutte le ricerche per virus epatici (IgM anti-HAV, HbsAg, anti-HCV) risultano negative, escludendo una eziologia virale alla base del rialzo degli enzimi epatici. L'ecografia mostra una ecostruttura epatica lievemente addensata, compatibile con una condizione di steatosi di grado lieve, e una linfadenomegalia all'ilo epatico di verosimile natura reattiva.

Da una raccolta più accurata dell'anamnesi emerge il sintomo di prurito, che si presenta saltuariamente da un anno circa, diffuso a tutto il corpo. Per escludere una patologia colestatica su base autoimmune viene eseguita la ricerca degli autoanticorpi non organo-specifici. Tale esame rivela una positività per anticorpi antimitocondriali, *marker* di cirrosi biliare primitiva. Alla luce anche di questo dato la paziente viene sottoposta a una biopsia epatica che evidenzia un'architettura conservata con moderata fibrosi a livello degli spazi portali e moderato infiltrato flogistico con discreta componente istiocitaria-macrofagica peri-duttale e granulomi epitelioidei. Il preparato istologico mostra anche la presenza di neoduttuli con aspetti che nel complesso appaiono riferibili a cirrosi biliare primitiva in stadio 2 di Scheuer. Nell'ambito dello *screening* anticorpale per autoimmunità, la paziente risulta negativa agli anticorpi anti-insula pancreatica, anticellule parietali gastriche e anti-surrene, ma mostra positività per anticorpi antitiroidei (antiperossidasi e antiteroglobulina) con significativo rialzo del TSH (10,5 µUI/ml; vn = 0,27-4,20) e valori di FT3 e FT4 nella norma. L'ecografia della tiroide conferma la presenza di un processo tiroiditico, inquadrabile alla luce degli esami bioumorali in una condizione di tiroidite di Hashimoto.

La donna viene pertanto posta in terapia con acidi biliari al dosaggio consigliato per la cirrosi biliare primitiva (25 mg/kg) (acido ursodesossicolico 300 mg 2 + 2 cpr/die) e con levotiroxina 50 µg/die.

La paziente ritorna nel nostro ambulatorio dopo 3 mesi per il peggioramento del prurito con esami bioumorali invariati per quanto riguarda il rialzo degli enzimi di citonecrosi e colestasi epatica, mentre risulta in calo evidente il valore dell'Hb = 11 g/dl, sempre associata ad alterazioni dell'assetto marziale (ferritina = 10 ng/ml). In miglioramento risultano i valori del TSH, che permangono comunque elevati (TSH = 6,5 µUI/ml). Inoltre la donna riferisce anche peggioramento della stipsi. Alla luce delle alterazioni bioumorali e del quadro clinico vengono pertanto eseguite le indagini sierologiche per malattia celiaca che evidenziano positività per anticorpi anti-endomisio di classe IgA (positivi 1:320) e anti-transglutaminasi tissutale umana di classe IgA (30,5 UA; vn < 7). La biopsia duodenale, eseguita in corso di esofagogastroduodenoscopia (EGDS), conferma la diagnosi di malattia celiaca mostrando un quadro di atrofia subtotale dei villi con rapporto villi/cripte 1:1 e un aumento dei linfociti intraepiteliali (LIE) (60 LIE/100 cellule epiteliali; vn < 25/100), associato a marcata iperplasia delle cripte (lesione tipo 3c secondo la classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber). Viene anche eseguita una densitometria ossea a livello del rachide lombare e dei femori che mette in evidenza un quadro di osteopenia (T score = - 1,68 a livello del femore, - 2,1 a livello del rachide). Viene instaurata dieta aglutinata e si consiglia alla paziente di iniziare trattamento con calcio e vitamina D dopo almeno 4 mesi di dieta aglutinata stretta. Si conferma anche la terapia già in corso a base di acido ursodesossicolico e levotiroxina.

Al successivo controllo, effettuato 6 mesi dopo, la paziente presenta risoluzione della sintomatologia con scomparsa sia del prurito che della stipsi e con normalizzazione di tutti gli enzimi epatici (transaminasi, fosfatasi alcalina e gamma-GT). I valori dell'Hb rientrano nella norma (13,2 g/dl) con sideremia normale (55 µg/dl), mentre bassi permangono i valori di ferritina (20 ng/ml). Normalizzati risultano anche i valori del TSH, mentre permane la positività per anticorpi antitiroidei. Dal punto di vista immunologico persiste positività per anticorpi antimitocondriali, mentre, a conferma della buona *compliance* alla dieta aglutinata, si ha la negativizzazione sia degli anticorpi

- Diarrea, dolore e gonfiore addominale
- Stipsi*, alvo irregolare (colon irritabile)
- Perdita di peso
- Astenia cronica
- Afte ricorrenti
- Forme di anemia (soprattutto anemia da carenza di ferro*, ma anche di acido folico)
- Facilità al sanguinamento
- Osteoporosi
- Anomalie dello smalto dentario
- Tendenza ad aborti spontanei (in particolare nel 1° trimestre)
- Irregolarità mestruali (amenorrea, menarca tardivo*, menopausa precoce)
- Patologia della gravidanza (aborti ricorrenti, parti prematuri, nati sottopeso)
- Rialzo delle transaminasi da causa sconosciuta*
- Carenza di elettroliti (calcio, magnesio, potassio, ecc)
- Assenza congenita della milza o atrofia splenica
- Fragilità di unghie e capelli

Tabella I

Sintomi da considerarsi possibili spie di celiachia

* Sintomi presenti nel caso clinico descritto

anti-endomisio che anti-transglutaminasi di classe IgA.

Alla luce della normalizzazione degli enzimi epatici viene sospesa la terapia con acidi biliari per verificare se la dieta aglutinata da sola è in grado di controllare le alterazioni bioumorali epatiche della già documentata cirrosi biliare primitiva. Il controllo degli enzimi epatici, programmato a distanza di 30 giorni, mostra rialzo di tutti gli indici sia di colestasi che di citonecrosi, inducendo a riprendere immediatamente il trattamento con acidi biliari in associazione alla dieta aglutinata.

DISCUSSIONE

La celiachia è un'intolleranza alimentare cronica nei confronti del glutine, contenuto in alcuni cereali (in particolare frumento, segale, orzo, farro, kamut e, in minor quantità, avena) in grado di determinare, in soggetti geneticamente predisposti, un danno della mucosa dell'intestino tenue sotto forma di scomparsa dei villi intestinali [1]. Negli ultimi anni la celiachia è andata incontro a una vera e propria metamorfosi, balzando al centro dell'attenzione del mondo scientifico e dei media per il continuo incremento delle diagnosi, che non sono più limitate alla prima infanzia, ma vengono effettuate sempre più spesso anche in età adulta e perfino geriatrica. Grazie a studi di *screening*, compiuti su campioni di popolazione generale, oggi sappiamo che la celiachia è una patologia molto frequente con una prevalenza di un caso ogni 100 individui e con una distribuzione praticamente ubiquitaria nel mondo, dall'Europa all'America, dall'Oceania all'Asia e all'Africa. Nel deserto del Sahara, complici l'elevato consumo di couscous, ricco di glutine, e una genetica favorevole, è stata documentata una prevalenza di celiachia pari al 5%. Le uniche parti del mondo in cui la celiachia sembra ancora una realtà sconosciuta sono la Cina, la Malesia, le Filippine e l'Indonesia, aree ove notoriamente il consumo di cereali con glutine è molto scarso. Peraltro anche in queste aree, a seguito del cambiamento delle abitudini alimentari legate alla globalizzazione, la celiachia ha incominciato a fare la sua comparsa con le prime diagnosi ed è probabile che nel giro di pochi anni anche questi territori scopriranno il fenomeno celiachia. Nonostante il notevole incremento diagnostico registrato negli ultimi

Domande da porsi

- Il danno epatico della cirrosi biliare primitiva (CBP) associata a celiachia è glutine-dipendente?
- La dieta aglutinata in caso di associazione fra celiachia e CBP, migliorando l'assorbimento degli acidi biliari, somministrati per os, è in grado di favorire la normalizzazione degli indici di colestasi?
- La dieta aglutinata, oltre alla negativizzazione degli anticorpi antitransglutaminasi determina nei pazienti con cirrosi biliare primitiva associata a celiachia anche la negativizzazione degli anticorpi antimitocondriali, marker diagnostici di CBP?
- Qual è la prevalenza di positività degli anticorpi antitiroidei nella malattia celiaca?
- La dieta aglutinata è in grado di proteggere il celiaco dall'insorgenza della tiroidite autoimmune?
- Qual è la forma di anemia più frequentemente associata alla celiachia?

Tabella II
Patologie autoimmuni e idiopatiche associate a celiachia

* Patologie autoimmuni presenti nel caso di celiachia descritto

- Dermatite erpetiforme
- Tiroidite autoimmune*, morbo di Basedow
- Diabete mellito tipo I
- Deficit di IgA
- Patologia epatica autoimmune (cirrosi biliare primitiva*, epatite autoimmune, colangite sclerosante primitiva)
- Patologia neurologica idiopatica (atassia cerebellare, epilessia con o senza calcificazioni cerebrali, neuropatia periferica)
- Sindrome di Down, sindrome di Turner
- Alopecia, vitiligine, psoriasi*
- Malattie del connettivo (artrite reumatoide, LES, sindrome di Sjogren, sclerodermia, dermatomiosite)
- Cardiomiopatia dilatativa idiopatica, miocarditi autoimmuni
- Morbo di Addison

Tabella III
Valore diagnostico dei marker anticorpali correlati alla celiachia

Anticorpo	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Val. pred. pos. (%)	Val. pred. neg. (%)
IgA anti-tTG	98	90	91	98
IgA EmA	95	100	100	95
IgA AGA	82	78	79	81

Impiego consigliato dei marker anticorpali:

- Anti-tTG (anticorpi antitransglutaminasi) come test di I livello (test più sensibile e con più elevata riproducibilità)
- EmA (anticorpi antiendomisio) come test di conferma (test più specifico)
- AGA (anticorpi anti gliadina) utili nei bambini di età < 2 anni (primo anticorpo a comparire)
- Anticorpi di classe IgG utili solo per identificare la celiachia in pazienti con deficit selettivo di IgA

Tipo 1	Aumento LIE (> 25/100 ce)
Tipo 2	Iperplasia delle cripte
Tipo 3a	Atrofia lieve dei villi
Tipo 3b	Atrofia parziale dei villi
Tipo 3c	Atrofia subtotale dei villi

Tabella IV
Classificazione istologica delle lesioni intestinali nella celiachia (modificata da Marsh-Oberhuber). L'incremento dei LIE è presente dalla lesione tipo 1 a quella tipo 3c; esiste anche una lesione tipo 4, caratterizzata da atrofia totale dei villi con LIE < 25/100 ce, quadro a rischio di complicanze

LIE = linfociti intra-epiteliali
ce = cellule epiteliali

tempi, la celiachia è ancora ampiamente sotto-diagnosticata: per fare un esempio in Italia vi sono al momento circa 70.000 diagnosi a fronte delle 550.000 attese [2].

Nel determinismo della celiachia un ruolo di primo piano ha la predisposizione genetica con presenza nella totalità dei celiaci di antigeni di istocompatibilità (HLA) di tipo DQ2 e DQ8 (la loro assenza di fatto esclude la diagnosi, ma la loro presenza non è diagnostica in quanto presenti anche nel 30% della popolazione non celiaca), ma a scatenare la sindrome alimentare possono essere infezioni virali (fra cui quella da rotavirus, di recentissima identificazione) e batteriche, stress e gravidanza. L'importanza del fattore ereditario è confermata dal fatto che dal 4% al 10% dei familiari di I e II grado di celiaci sono affetti dalla stessa intolleranza alimentare [3]. In chi è predisposto geneticamente il glutine stimola una risposta abnorme del sistema immunitario con l'attivazione dei

linfociti T e con il coinvolgimento di un autoantigene, la transglutaminasi tissutale, presente non solo nell'intestino, ma in molti altri tessuti dell'organismo umano [4]. Ciò fa sì che il processo autoimmunitario, una volta innescato, possa propagarsi coinvolgendo non solo l'intestino tenue, ma anche numerosi altri organi e apparati, quali cute, tiroide, pancreas, fegato, articolazioni, sistema nervoso e sistema riproduttivo.

È difficile riconoscere la celiachia sulla base dei sintomi perché questi variano da soggetto a soggetto (Tabella I).

La malattia predilige il sesso femminile con un rapporto F/M di 2:1 e con possibile insorgenza in qualsiasi epoca della vita, anche se i due picchi più frequenti sono nella prima infanzia e nella terza-quarta decade. Sempre più raramente i pazienti lamentano sintomi di severo malassorbimento con numerose scariche di diarrea e perdita di peso. Spesso i sintomi gastrointestinali sono la stipsi, il vomito, i dolori e il gonfiore addominale. Dal punto di vista metabolico possono essere osservati edemi, crampi, anemia sideropenica, tetania ipocalcémica, ipoplasia dello smalto dentario, emorragie per malassorbimento di vitamina K e dolori ossei legati a osteoporosi. Altre possibili spie di celiachia sono depressione,

ansia, afte del cavo orale e alterazioni a carico della sfera riproduttiva sia femminile che maschile. In particolare, nella donna vi sono spesso menarca tardivo, amenorrea, aborti ripetuti nel primo trimestre di gravidanza e frequenti parti prematuri, e nell'uomo sono presenti alterazioni della spermatogenesi [5].

La celiachia va sempre ricercata nell'ambito della patologia autoimmune, con cui è frequentemente associata (Tabella II).

Al di là dell'ormai ben nota correlazione con la dermatite erpetiforme, definita come la celiachia della cute, un'aumentata prevalenza di malattia celiaca è stata riscontrata in pazienti con diabete mellito autoimmune (tipo 1), deficit di IgA, alopecia, tireopatie autoimmuni, malattie del connettivo, cardiomiopatia dilatativa idiopatica, patologia neurologica (atassia cerebellare, neuropatia periferica, epilessia), epatite autoimmune e cirrosi biliare primitiva [6-13]. L'importanza di diagnosticare queste forme di celiachia associate a patologia autoimmune o idiopatica è duplice, dal momento che la dieta aglutinata non solo è in grado di prevenire le manifestazioni cliniche dell'enteropatia da glutine, ma anche talvolta di determinare un miglioramento del quadro clinico limitatamente ad alcune di queste patologie.

La diagnosi di celiachia si basa sulla **sierologia** e sulla **biopsia intestinale**. A partire dagli anni '90, test di laboratorio sempre più sensibili e specifici, quali la ricerca degli autoanticorpi antiendomio e antitransglutaminasi [14] (Tabella III), hanno consentito di identificare con certezza quasi assoluta, mediante un semplice prelievo di sangue, i pazienti con sospetta celiachia, da confermare con l'esecuzione della biopsia duodenale in corso di esofagogastroduodenoscopia. La **biopsia duodenale**, che documenta le tipiche alterazioni istologiche caratterizzate da atrofia più o meno severa dei villi con aumento dei linfociti intraepiteliali e iperplasia delle cripte, resta comunque l'esame *gold standard* per la diagnosi [15] (Tabella IV). Esistono rari casi con sierologia negativa, ma con lesioni intestinali tipiche per malattia celiaca, confermando un ruolo preminente della biopsia sulla sierologia.

La **dieta senza glutine**, che, una volta posta diagnosi, deve essere seguita rigorosamente per tutta la vita, porta alla normalizzazione della mucosa intestinale nel giro di 12-15 mesi, consentendo un regolare assorbimento dei nutrienti. Pertanto i celiaci,

a patto di osservare strettamente tale dieta, possono condurre una vita regolare senza alcun tipo di complicanze. Peraltro, la mancata diagnosi o la diagnosi tardiva espongono i pazienti al rischio di sviluppare malattie di vario tipo fra cui patologia autoimmune a carico del sistema nervoso centrale e periferico, dell'apparato cardiocircolatorio, del sistema endocrino, del fegato e della cute, nonché severe complicanze quali digiuno-ileite ulcerativa e sprue collagenosica o quadri di scarsa o assente risposta alla dieta (celiachia refrattaria) e insorgenza di neoplasie, in particolare linfoma non Hodgkin a livello intestinale e varie forme di neoplasia epiteliale dell'apparato gastroenterico [16, 17].

La sfida del terzo millennio nel campo della celiachia è tutta incentrata sull'**identificazione di nuove prospettive terapeutiche in grado di sostituirsi alla dieta aglutinata** [18]. I tentativi sono rivolti alla desensibilizzazione del soggetto celiaco verso i peptidi tossici del glutine mediante la messa a punto di vaccini.

Altro approccio è quello che prevede la preparazione di cereali senza le frazioni tossiche, o, come recentemente riportato anche dalla letteratura non medica, la messa a punto di una "pillola", che con vari meccanismi (blocco della permeabilità intestinale, impiego di enzimi batterici in grado di digerire il glutine a livello gastrico, uso di citochine protettive) sia in grado di neutralizzare la tossicità del glutine per l'intestino del celiaco, consentendo in tal modo il consumo di una dieta libera. Per non alimentare facili illusioni, anche se la ricerca scientifica è estremamente attiva in tal senso, non vi sono al momento prospettive concrete per un'alterativa alla tanto odiata ma così sicura dieta aglutinata.

ESAME DEL CASO CLINICO

Alcuni elementi presenti nella storia clinica della paziente avrebbero dovuto allertare immediatamente il medico verso una possibile diagnosi di celiachia prima ancora del riscontro della patologia autoimmune epatica e tiroidea, che di per sé implica di fatto uno *screening* sierologico per ricercare l'intolleranza al glutine (Tabella V).

Innanzitutto, il riscontro di stipsi è già un sintomo di possibile presentazione clinica di celiachia, dal momento che una stipsi ostinata viene riscontrata nel 30% circa dei pazienti con celiachia alla diagnosi. Talvolta, la stipsi

Tabella V

Spie di malattia celiaca nel caso clinico presentato

Stipsi	Presente nel 30% delle celiachie all'esordio
Anemia sideropenica	Presente nel 40% dei celiaci non trattati
Menarca tardivo	Età media nella celiachia non trattata: 13,7 anni vs 12,6 anni nei controlli
Ipertransaminasemia	Presente in oltre il 40% dei celiaci non trattati
Cirrosi biliare primitiva (CBP)	Prevalenza della celiachia nella CBP pari al 5%
Tiroidite autoimmune	Prevalenza di celiachia nella tiroidite autoimmune pari al 4%
Psoriasi	Patologia correlata alla celiachia, anche se ancora oggetto di verifica

è così severa da portare a veri e propri quadri clinici di subocclusione intestinale. Le cause della stipsi come sintomo di celiachia non sono ancora state completamente chiarite: fra i possibili fattori eziologici si pensa a una alterata motilità intestinale o alla presenza di un fattore immunologico, rappresentato dalla produzione di autoanticorpi anti-neurone diretti verso i plessi mioenterici di Auerbach, presenti nella parete intestinale.

Altro elemento che poteva indirizzare immediatamente alla diagnosi di celiachia era la presenza di anemia sideropenica. Nel caso della nostra paziente, pur non essendo i valori di emoglobina molto bassi, era presente una chiara sideropenia con bassi valori di sideremia e ferritina.

Va ricordato che oltre il 40% dei pazienti con celiachia non trattata presenta un'anemia sideropenica più o meno severa, mentre una percentuale minore di soggetti celiaci è affetta da anemia macrocitica da ridotto assorbimento di acido folico o da carenza di vitamina B12.

Un terzo elemento che in qualche modo poteva essere ricondotto a una celiachia misconosciuta era il riscontro anamnestico di un menarca tardivo. La paziente infatti riferiva il menarca all'età di 15 anni ed è noto che nelle donne celiache il menarca avviene più tardivamente che nelle donne non celiache, ove l'età media della prima mestruazione avviene poco prima dei 13 anni.

Il rialzo delle transaminasi poteva di per sé essere già un altro dato suggestivo per celiachia, soprattutto dopo aver escluso cause virali o tossiche (danno da alcol) di danno epatico. È noto infatti che il 40-50% dei pazienti celiaci non trattati, sia adulti sia in età pediatrica, presenta valori elevati di transaminasi che rientrano nella norma dopo un periodo di dieta aglutinata della durata di almeno 6 mesi. Nella nostra paziente il concomitante rialzo degli enzimi epatici di colestasi (fosfatasi alcalina e gamma-GT) e soprattutto il riscontro di anticorpi anti-mitochondriali ci ha indirizzato immediatamente verso una patologia colestatica su base autoimmune: la cirrosi biliare primitiva. E

proprio dal riconoscimento della cirrosi biliare primitiva viene un ulteriore elemento che ci induce a ricercare la celiachia. È infatti noto che la cirrosi biliare primitiva è una delle patologie epatiche autoimmuni (insieme all'epatite autoimmune e alla colangite sclerosante) in cui la prevalenza di celiachia è elevata (intorno al 5%).

Un insegnamento interessante che si può trarre dal caso clinico presentato viene dal fatto che la paziente, dopo la diagnosi di cirrosi biliare primitiva e prima del riconoscimento della celiachia, non ha avuto alcun miglioramento del prurito e degli enzimi di colestasi a seguito della terapia con acidi biliari somministrati per os.

È possibile speculare che la presenza di una mucosa intestinale piatta (successivamente documentata dalla biopsia duodenale) abbia impedito l'assorbimento degli acidi biliari a livello intestinale. Una conferma indiretta di tale ipotesi viene dal fatto che, dopo 6 mesi di dieta senza glutine, la paziente ha normalizzato gli enzimi di colestasi con scomparsa del prurito a seguito del verosimile avvenuto assorbimento del farmaco grazie alla ricrescita dei villi intestinali. È interessante altresì segnalare, come peraltro già noto in letteratura, che la dieta senza glutine da sola non riesce a controllare il quadro clinico e bioumorale della cirrosi biliare primitiva, come dimostrato dalla temporanea sospensione della terapia con acidi biliari, cui faceva seguito il nuovo rialzo degli enzimi di colestasi e la ripresa del prurito.

La tiroidite autoimmune, riscontrata nella nostra paziente, è un altro elemento importante del puzzle celiachia. Davanti a un malato con tiroidite autoimmune di Hashimoto va sempre eseguita la ricerca dei marker sierologici di celiachia, dal momento che il 4% dei soggetti con tiroidite su base autoimmune è affetto da celiachia. Gli stretti rapporti fra tiroide e celiachia sono confermati dal fatto che circa 1/4 dei celiaci presenta alla diagnosi o negli anni successivi la comparsa di anticorpi antitiroidei, indipendentemente da una buona compliance alla dieta aglutinata. Il fatto che la dieta aglutinata non protegga

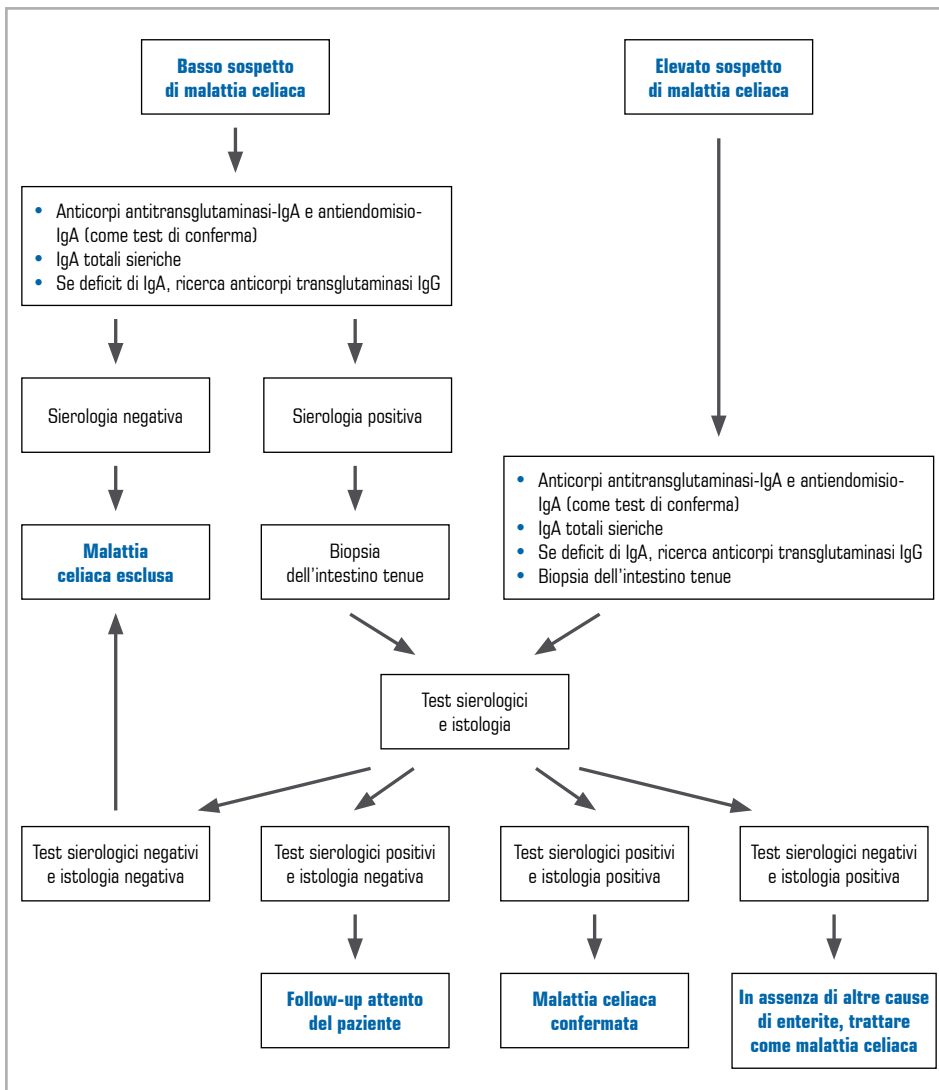
più di tanto il celiaco dall'insorgenza di manifestazioni autoimmuni tiroidee ha indotto ad inserire la ricerca del TSH e degli anticorpi antitiroidei fra gli esami di follow-up della celiachia.

Da ultimo anche la presenza di una psoriasi anamnestica può essere considerata una possibile spia di celiachia, anche se l'associazione fra psoriasi e celiachia è stata messa talvolta in discussione in letteratura.

Le risposte alle domande emerse nel corso del caso clinico

- La dieta aglutinata senza la terapia specifica con acidi biliari non è in grado di controllare i sintomi né di normalizzare gli enzimi di colestasi
- Grazie al miglioramento dell'assorbimento dei farmaci (acidi biliari), la dieta aglutinata è in grado di favorire la normalizzazione degli enzimi di colestasi
- Gli anticorpi antimitocondriali, marcatori di cirrosi biliare primitiva (CBP), non si negativizzano dopo dieta aglutinata nei casi di CBP associati a celiachia
- La prevalenza di positività degli anticorpi antitiroidei nella malattia celiaca è del 25%
- La tiroidite autoimmune può presentarsi anche a distanza di 30 anni dall'inizio di una dieta aglutinata stretta
- La forma di anemia più frequentemente associata celiachia è l'anemia sideropenica, presente nel 40% dei celiaci non trattati

FLOW CHART PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA



BIBLIOGRAFIA

1. Alaedini A, Green PHR. Narrative review. Coeliac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Int Med* 2005; 142: 289-98
2. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1500-5
3. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469-77
4. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken E et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801
5. Volta U. Coeliac disease: recent advances in pathogenesis, diagnosis and clinical signs. *Rec Progr Med* 1999; 1: 37-44
6. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 315-8
7. Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1096-7
8. Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003; 52: 1567-71
9. Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini F et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001; 64: 61-5
10. Curione M, Barbato M, De Biase L, Viola F, Lo Russo L, Cardi E. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1999; 354: 222-3
11. Volta U, De Giorgio R, Petrolini N, Stanghellini V, Barbara G, Granito A et al. Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1276-81
12. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzi M et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2190-5
13. Volta U, Rodrigo L, Granito L, Petrolini L, Muratori P, Muratori P et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-13
14. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillet H et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1317-21
15. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94
16. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 243-51
17. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287: 1413-9
18. Branski D, Fasano A, Troncone R. Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J Pediatr* 2006; 149: 295-300