

UNITÀ DIDATTICA 6



LA CELIACHIA E LE PATOLOGIE GLUTINE-RELATE

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN SCIENZE E CULTURE GASTRONOMICHE
PER LA SOSTENIBILITÀ (L-GASTR)**

CELIACHIA

Vs.

ALLERGIA AL GRANO

Vs.

SENSIBILITA' AL GLUTINE NON CELIACA
(SGNC o NCGS)

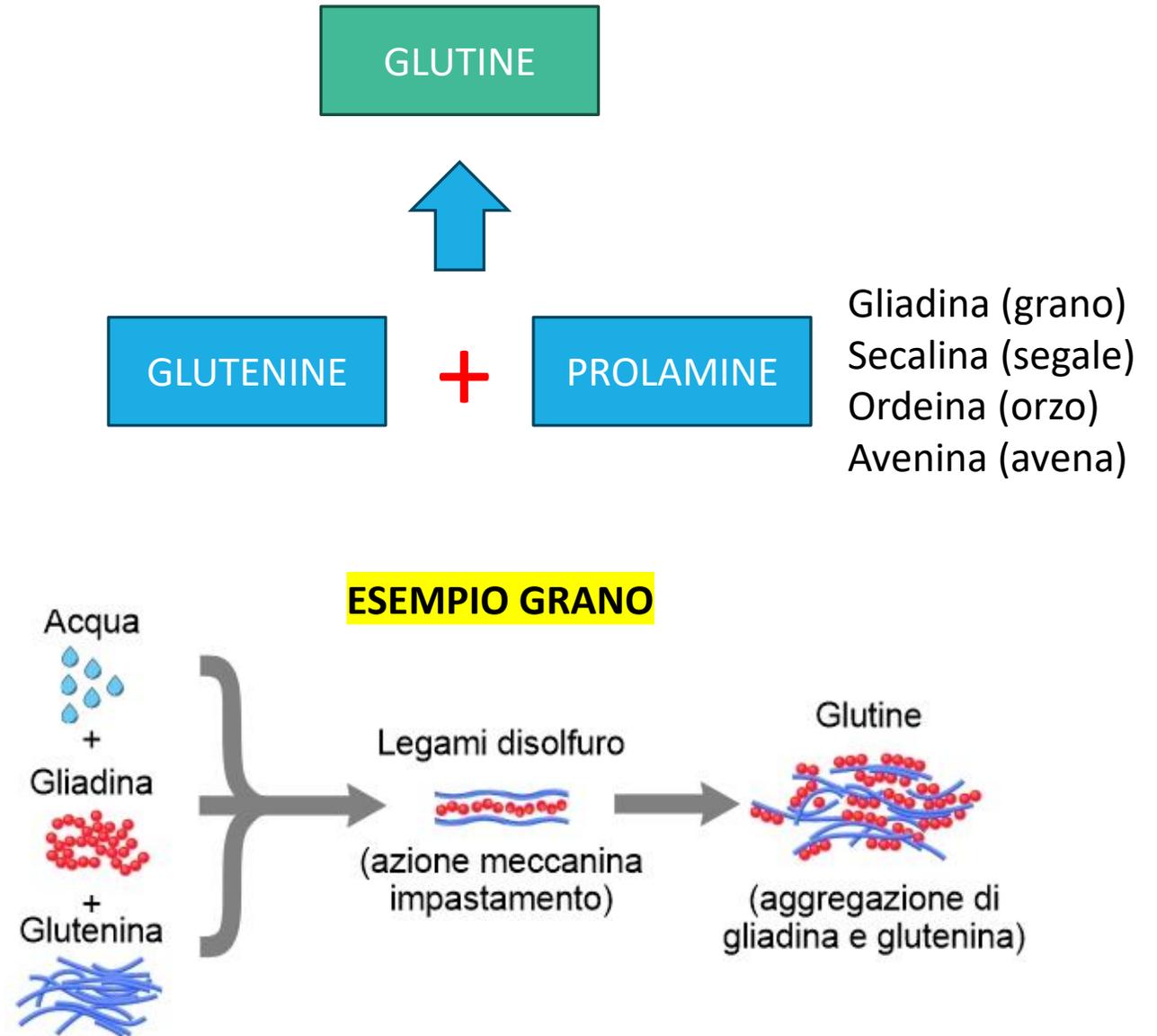
NCGS: non-celiac gluten sensibility

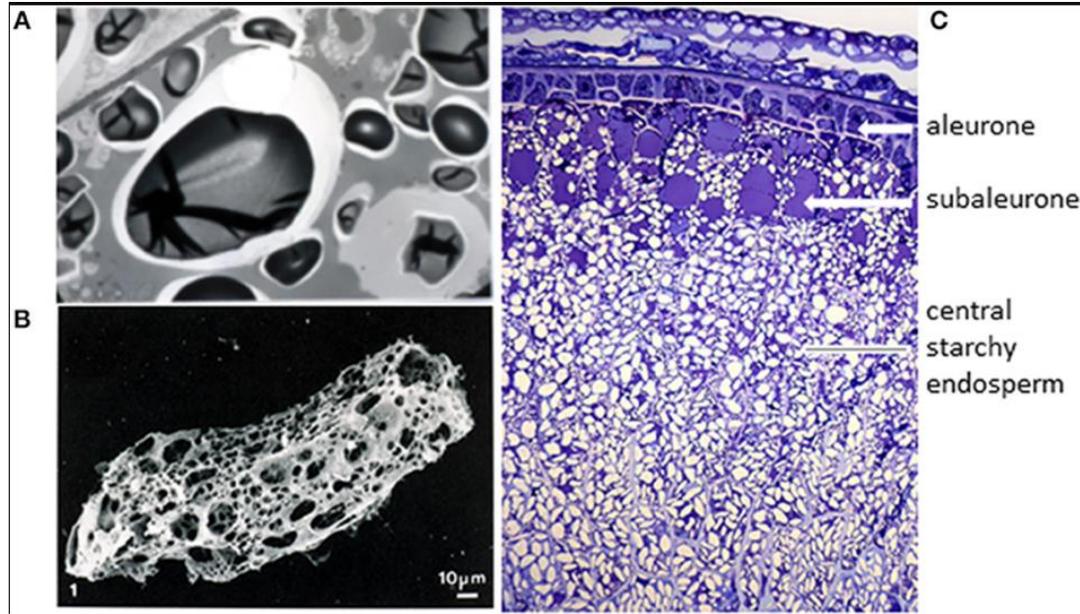
GLUTINE



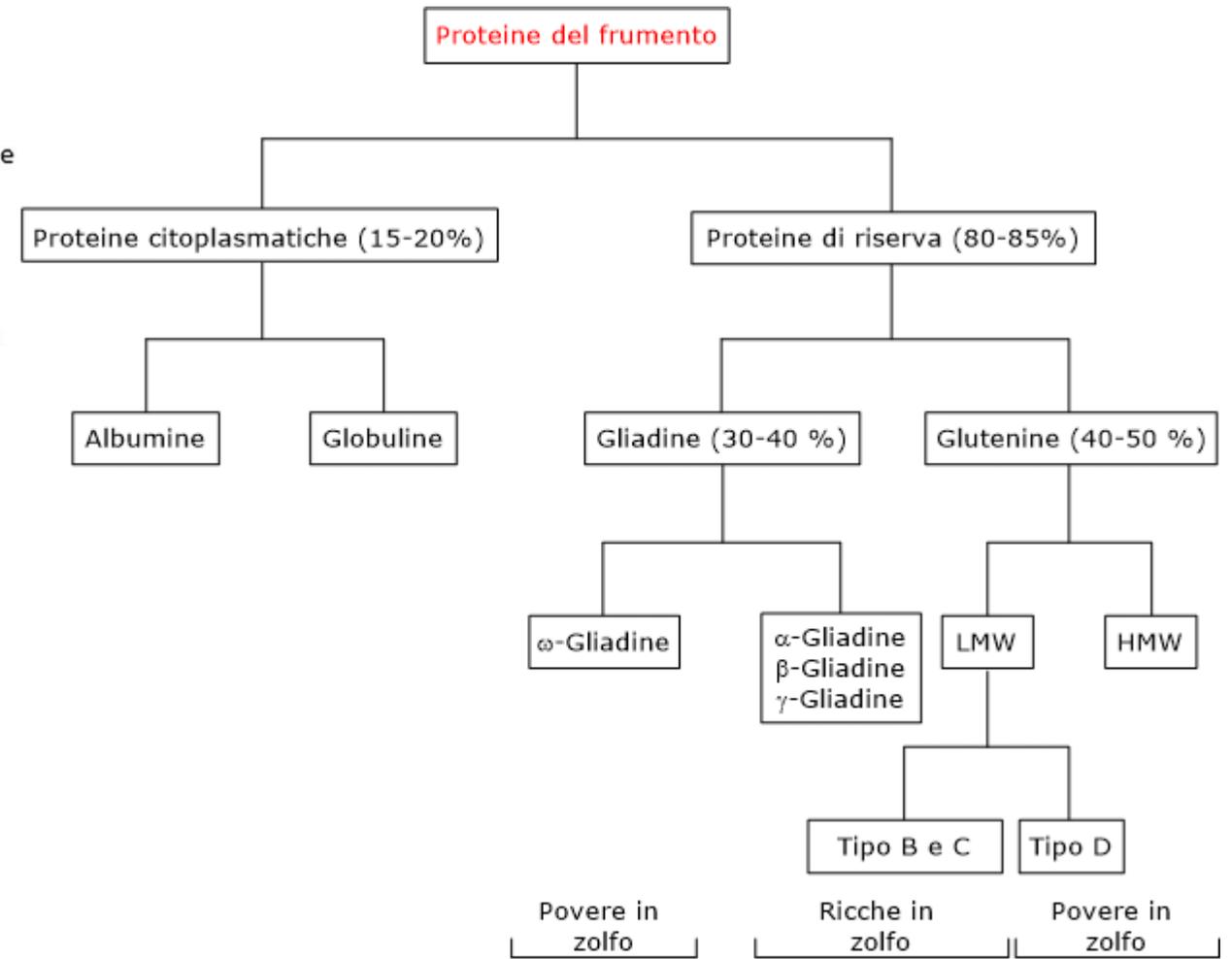
Glutine... cos'è?

- Il termine "glutine" deriva dal latino [gluten], è una sostanza che si ricavava quando l'amido veniva liberato dalla farina.
- "Glutine": complesso di proteine dei cereali contenenti **prolamine** tossiche in patologie come la celiachia.
- Prolamine: parte proteica dei cereali (insolubili in acqua e in alcol puro; solubili nelle miscele acqua-alcol).
- I diversi tipi di prolamine contengono diversi aminoacidi e quanto più alto è il contenuto di prolina e glutamina tanto più sarà tossico per il paziente.
- I livelli più elevati di prolina e glutamina si trovano in grano, orzo e segale.





Shewry 2019. Front.Nutr.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00101>



Tuscany Diet

Glutine... dove si trova?

Presente

Orzo (ordeina)

Farro

Frumento o grano (gliadina)

Segale (secalina)

Non presente

Mais

Riso

Miglio

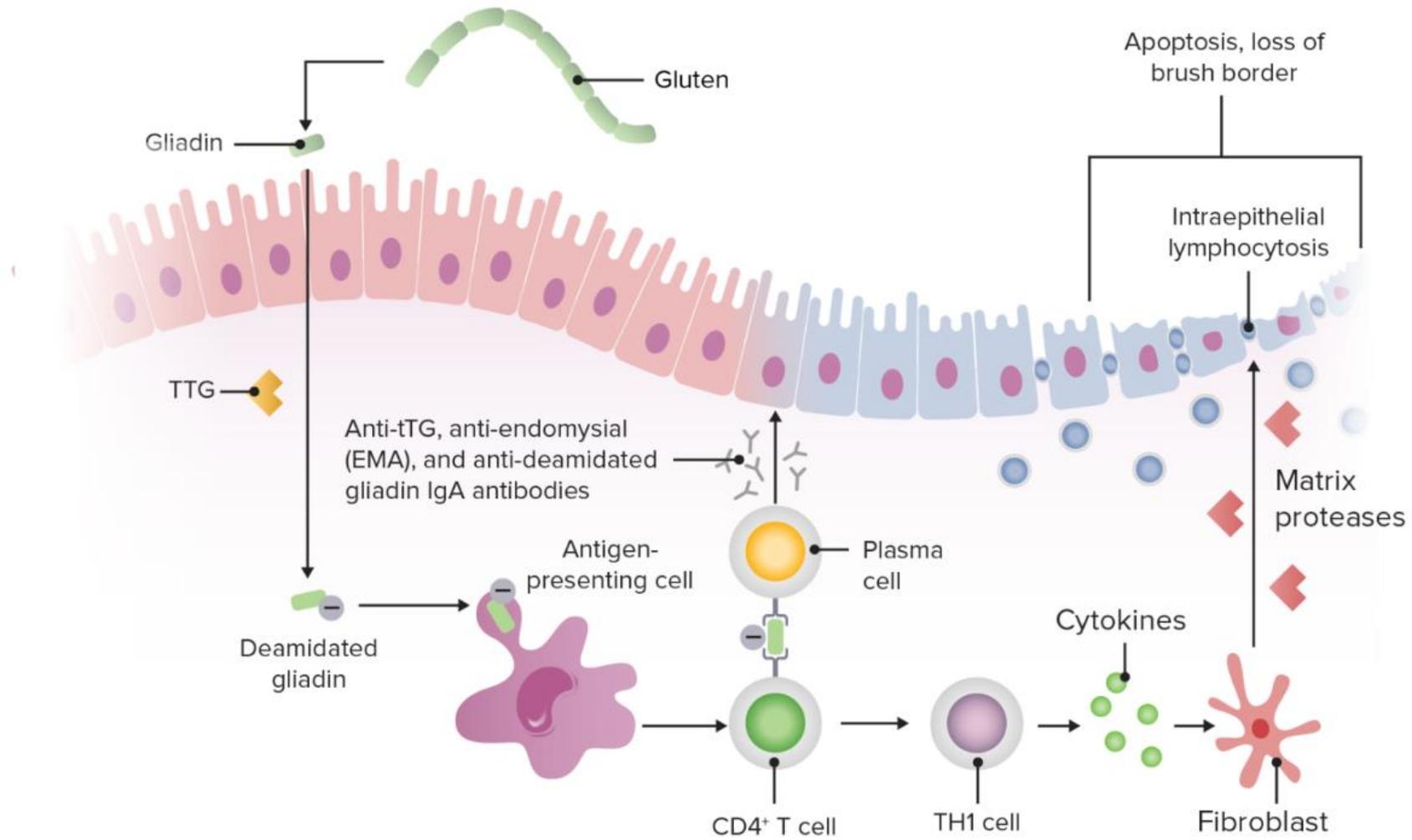
Sesamo

Avena* (avenina)

Celiachia... Cos'è?

- La malattia celiaca è una enteropatia immuno-mediata (patologia sistemica) causata da una reazione alle prolamine presenti nei cereali come il grano, segale e orzo, in soggetti geneticamente predisposti.
- La celiachia è una **malattia autoimmune** (malattia caratterizzata da una disfunzione del SI che porta ad una distruzione dei propri tessuti).

La celiachia è **un'infiammazione cronica** dell'intestino tenue, caratterizzata dalla distruzione della mucosa di questo tratto intestinale. Praticamente il sistema immunitario viene attivato dall'esposizione al glutine ed attacca la mucosa dell'intestino tenue, arrivando a distruggere i delicati villi che sono le strutture responsabili dell'assorbimento di nutrienti e minerali.



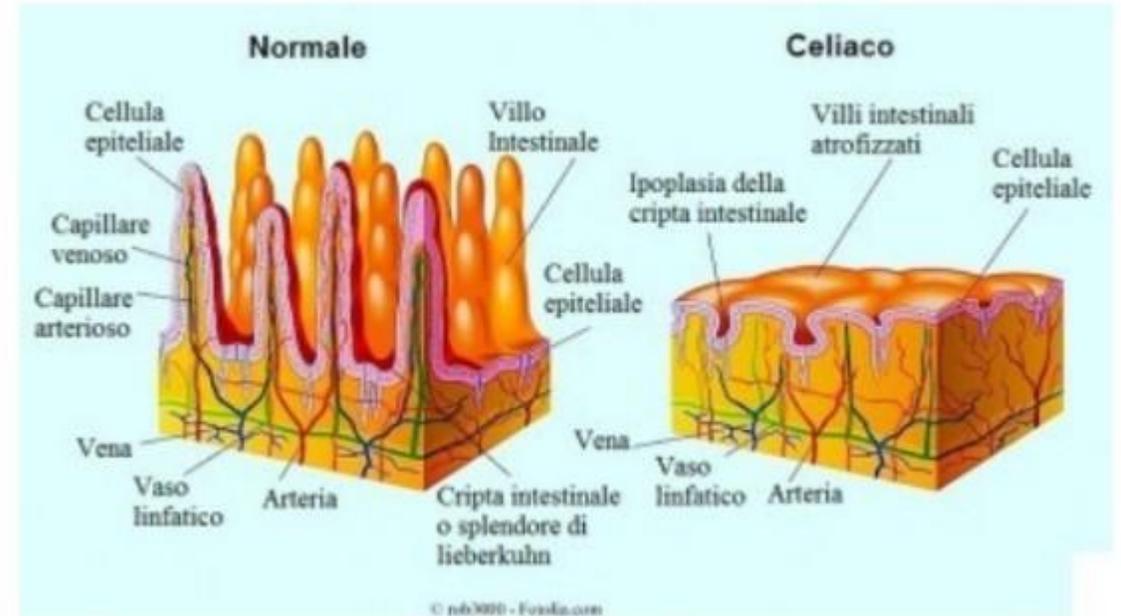
Pathophysiology of celiac disease

Image by Lecturio.

Duodeno Normale

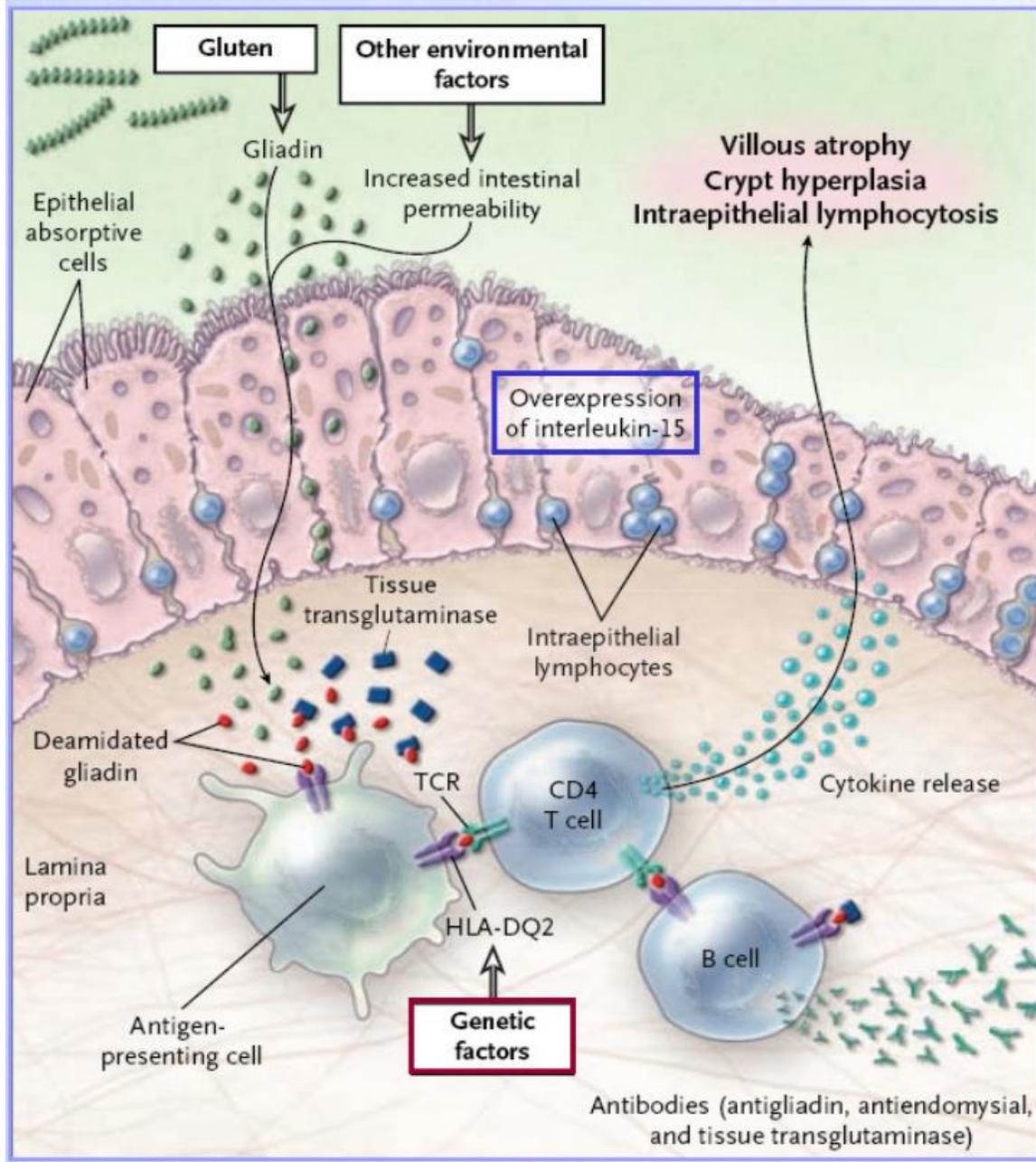


Duodeno in paziente celiaco



Come avviene?

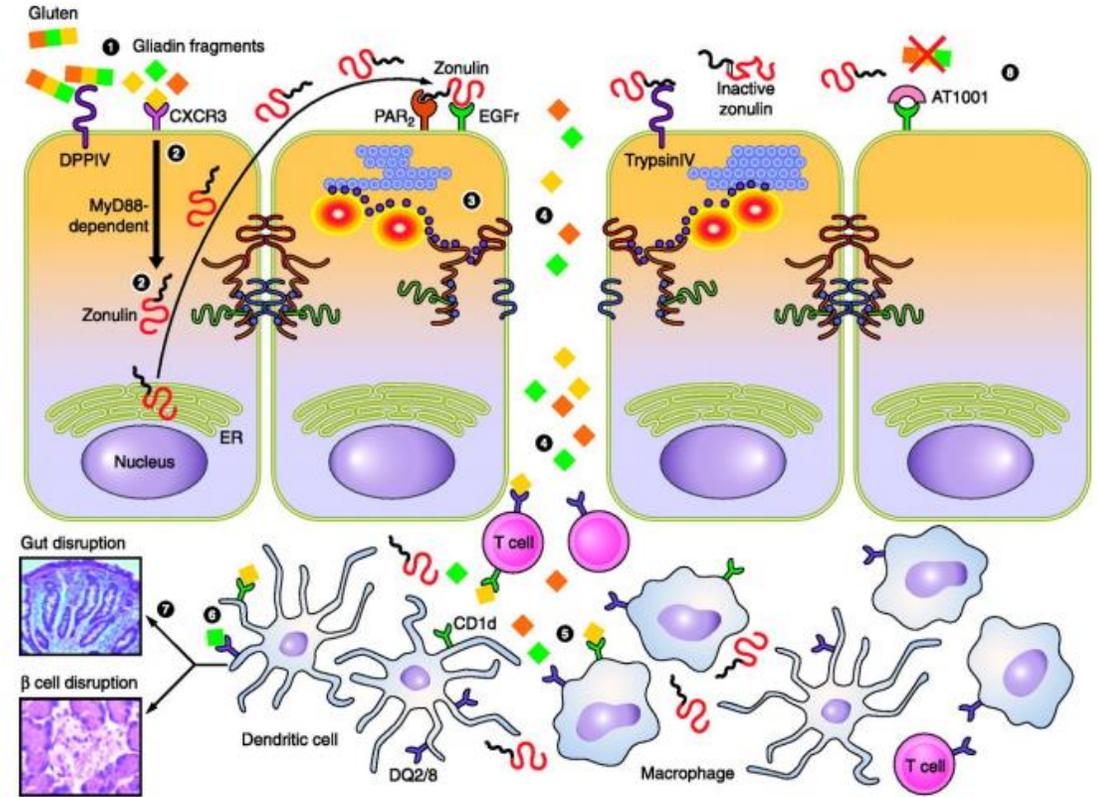
- Il sistema immunitario dei soggetti predisposti geneticamente riconosce il glutine come sostanza pericolosa e instaura una risposta abnorme
- Il contatto del glutine con la parete intestinale attiva meccanismi immunologici complessi non IgE dipendenti a seguito dei quali i linfociti T liberano sostanze tossiche per le cellule intestinali, danneggiandole.
- La proteina glutine viene endocitata dagli enterociti e viene frammentata nel citoplasma in peptidi più piccoli. Alcuni di questi complessi peptidici vengono esposti sulla superficie cellulare
- I linfociti T citotossici "sbagliano" il loro bersaglio riconoscendo come non-self i peptidi (che infatti sarebbero innocui) e inducono l'apoptosi dell'enterocita (e quindi, distruzione dell'epitelio intestinale).
- Così facendo, l'enterocita ucciso riversa nel lume intestinale tutto il suo contenuto, tra cui la gliadina stessa (anticorpi anti-Gliadina) e gli enzimi intracellulari come la TransGlutamminasi che di norma stanno all'interno della cellula e quindi non sono stati "conosciuti" dal sistema immunitario
- L'enzima transglutamminasi è attaccata dalle IgA, che lo riconoscono come non-self, sbagliando una seconda volta (Anticorpi antiTransGlutamminasi)
- Per finire, la membrana basale resta scoperta, e vengono prodotti anche Anticorpi anti-Endomisio (EMA)



Patogenesi della malattia celiaca

- ❑ **Zonulina:** proteina prodotta dalla mucosa intestinale danneggiata. Modula le “giunzioni strette” degli enterociti (parete intestinale). Si lega ai recettori EGFR e PAR2 sulla superficie intestinale, producendo il disassemblaggio delle cellule epiteliali e quindi un aumento della permeabilità intestinale (maggiori sono le concentrazioni di zonulina nelle feci, maggiore è il danno alla mucosa).
- ❑ Le prolamine, precursori del glutine, sono ricche di prolina. L'uomo non ha enzima capace di rompere il legame endopeptidico che coinvolge questo aminoacido.

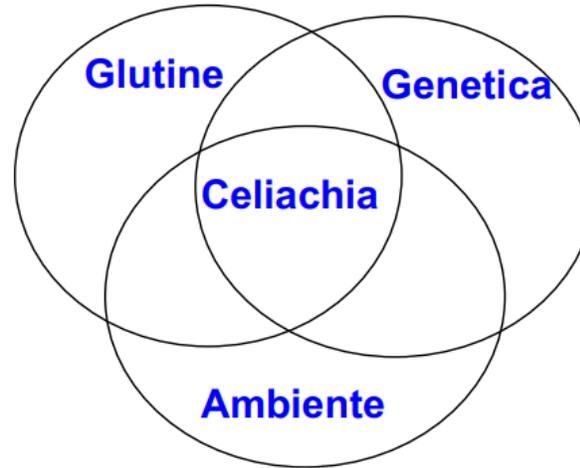
La digestione incompleta delle prolamine => elevata concentrazione di frammenti gliadinici. I frammenti gliadinici che non vengono digeriti, vengono trasformati da un enzima trasglutaminasi TG (deaminazione glutamina => acido glutammico) e migliora la presentazione antigenica DQ2/DQ8 a linfociti T CD4+



Incidenza e informazione sulla malattia celiaca

- In Italia l'incidenza di questa patologia è stimata in un soggetto ogni 100/150 persone
- Ogni anno vengono effettuate cinquemila nuove diagnosi ed ogni anno nascono 2.800 nuovi celiaci, con un incremento annuo del 10%

Glutine (grano, orzo, segale, avena?): presenza di specifica sequenza aminoacidica che determina la sensibilizzazione della lamina propria dei linfociti.



Fattori Ambientali

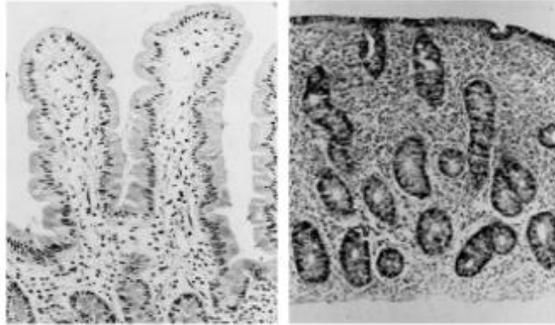
- ✓ 30% di discordanza relativa alla celiachia in gemelli identici
- ✓ 70% di discordanza negli HLA indentici
- ✓ Differente età di esordio nella stessa famiglia
- ✓ Esordio scatenato da interventi chirurgici intestinali, gravidanza, antibiotici, diarrea intercorrente.

Genetica:

- ✓ 2-5% di parenti di 1° grado di celiaci sono celiaci-sintomatici
- ✓ 10% di parenti di 1° grado di celiaci asintomatici
- ✓ Associazione con i fenotipi HLA:
oltre il 90% dei pazienti celiaci presenta la molecola HLA DQ2/DQ8.

Celiachia: manifestazioni cliniche

Processo di atrofia intestinale

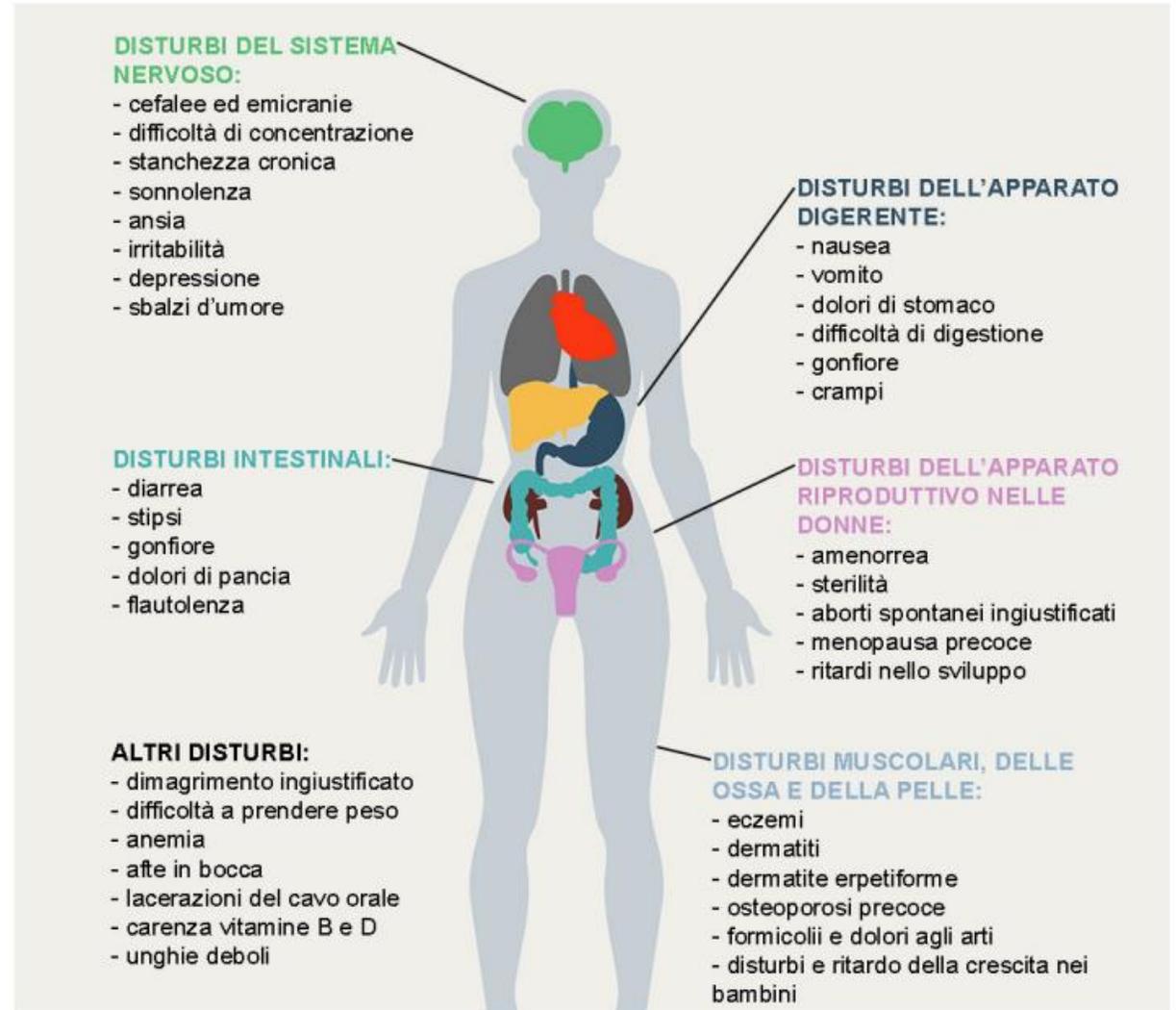


DANNI

- Interessa maggiormente la parte prossimale del piccolo intestino
- La reazione immunitaria comporta:
 - Atrofia del villo
 - Iperplasia delle cripte
 - Infiltrato linfocitario
 - Danno dell'epitelio intestinale

CONSEGUENZE

- Riduzione dell'assorbimento intestinale
- Riduzione della produzione di colecistochinina e secretina
- Riduzione della secrezione pancreaticata



Celiachia... DIAGNOSI

Sospetto diagnostico → sierologia (analisi del sangue)

- Anticorpi anti-transglutaminase di classe IgA
- IgA totali
- Anticorpi anti peptide della gliadina deamidate di classe IgG
- Anticorpi anti-endomisio IgA in sangue periferico

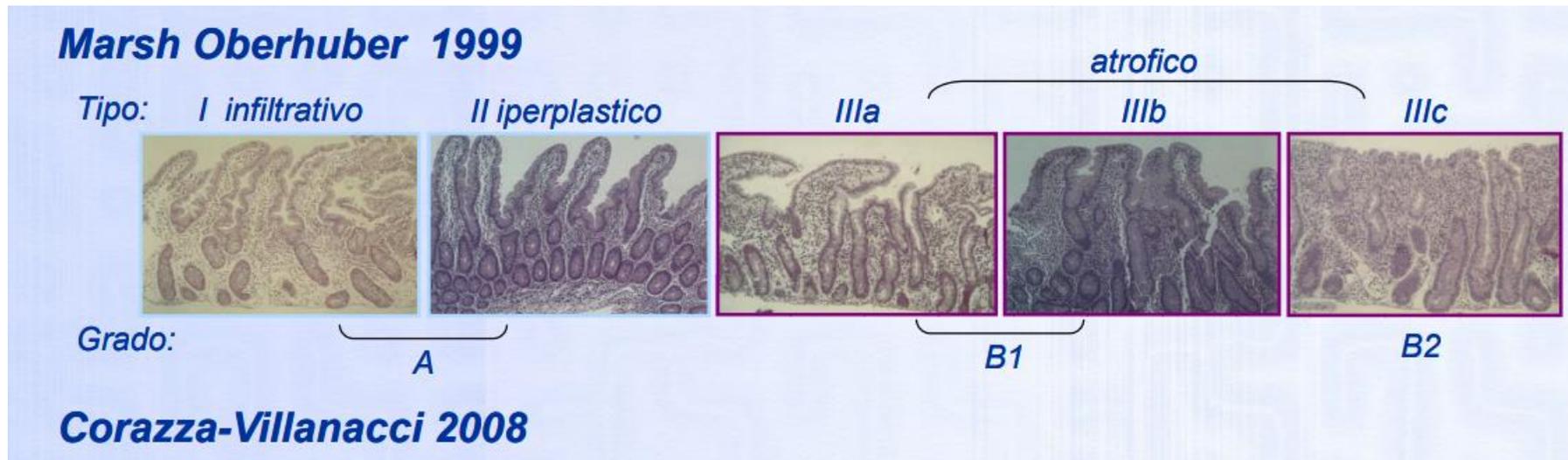
| | SENSIBILITÀ (%) | SPECIFICITÀ (%) | UTILITÀ |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---|
| AGA IgA | 75-90 | 82-95 | Non usati negli adulti |
| AGA IgG | 69-85 | 73-90 | Deficit selettivi IgA |
| EMA IgA | 90-98 | ~100 | "Gold standard" costoso, operatore dipendente |
| tTG IgA | 95-98 | 95-99 | Sostituzione EMA basso costo, facilità di esecuzione |

**ATTENZIONE! Sierologia negativa nel 10-20% dei soggetti con danno intestinale.
Per tanto, sierologia negativa NON esclude celiachia.**

Per confermare la diagnosi → istologia dell'intestino tenue prossimale (endoscopia + biopsia)

QUADRO TIPICO:

- Atrofia dei villi: mucosa “piatta”
- Enterociti di altezza ridotta, *brush border* irregolare e vacuoli intracitoplasmatici
- Aumento linfociti intraepiteliali



**Endoscopia
ad alta risoluzione**

**Endoscopia alta
risoluzione con
immersione in acqua**

Narrow band imaging

NORMALE



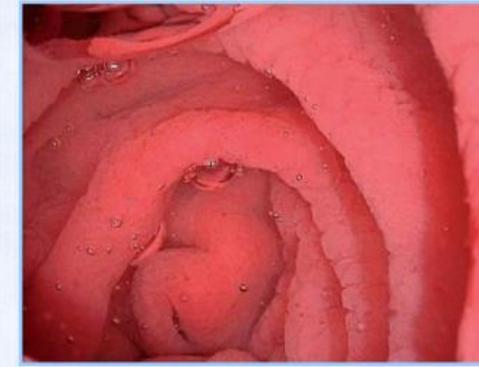
ATROFIA DIFFUSA



NORMALE



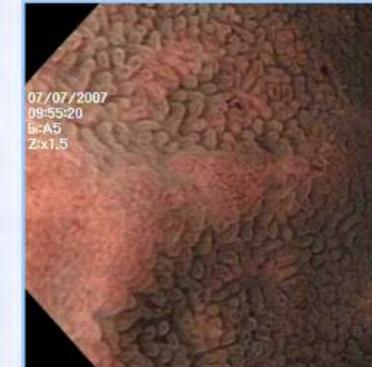
ATROFIA DIFFUSA



NORMALE



ATROFIA ZONALE



Celiachia 2022

Prevalenza in Italia 0,43% pari a 251.939 casi



Celiachia 2022

Prevalenza in Italia 0,43% pari a 251.939 casi



Abruzzo

La prevalenza è 0,45% pari a 5755 casi



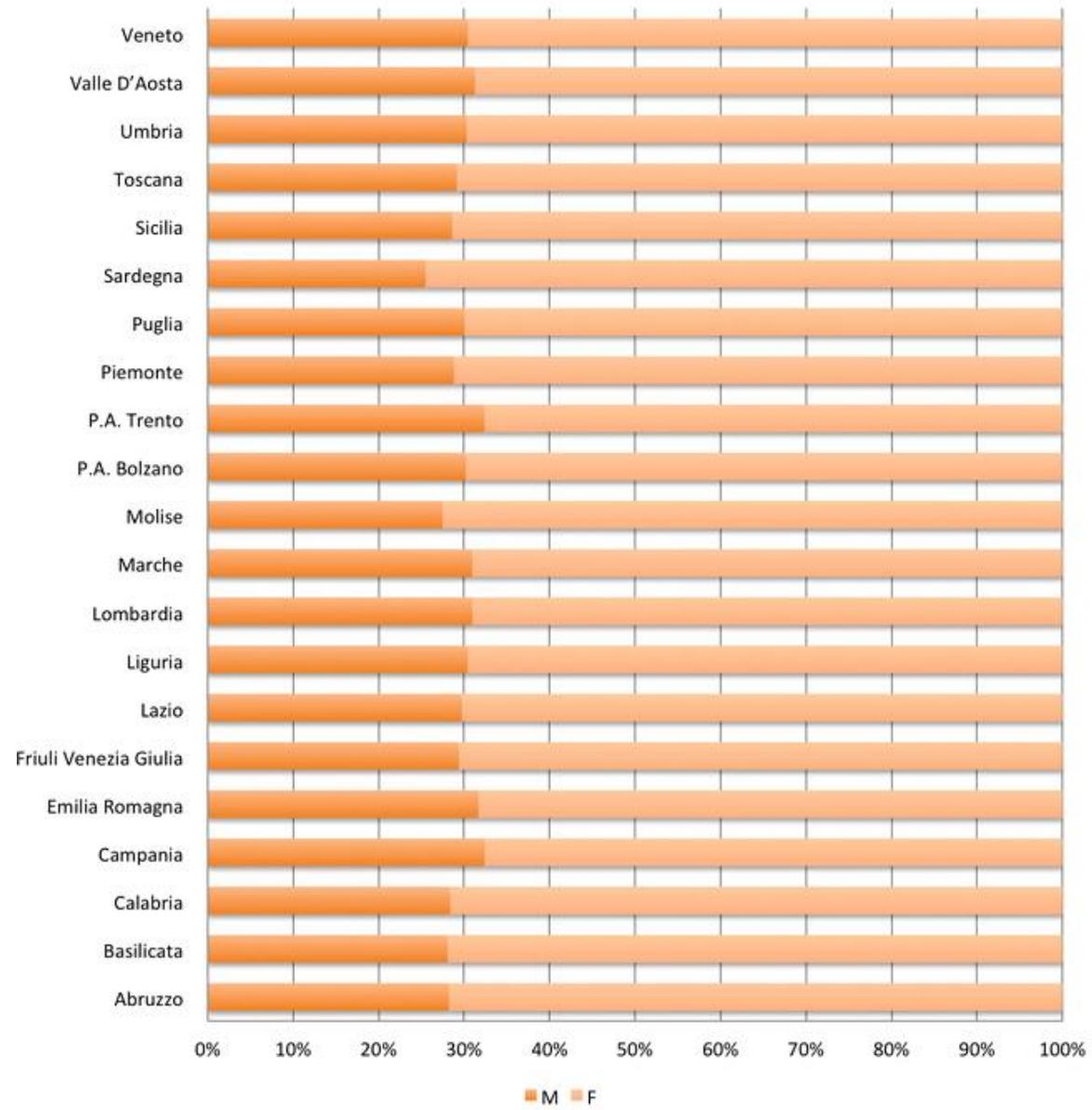
Fonte: Ministero della Salute

Andamento dai casi di celiachia

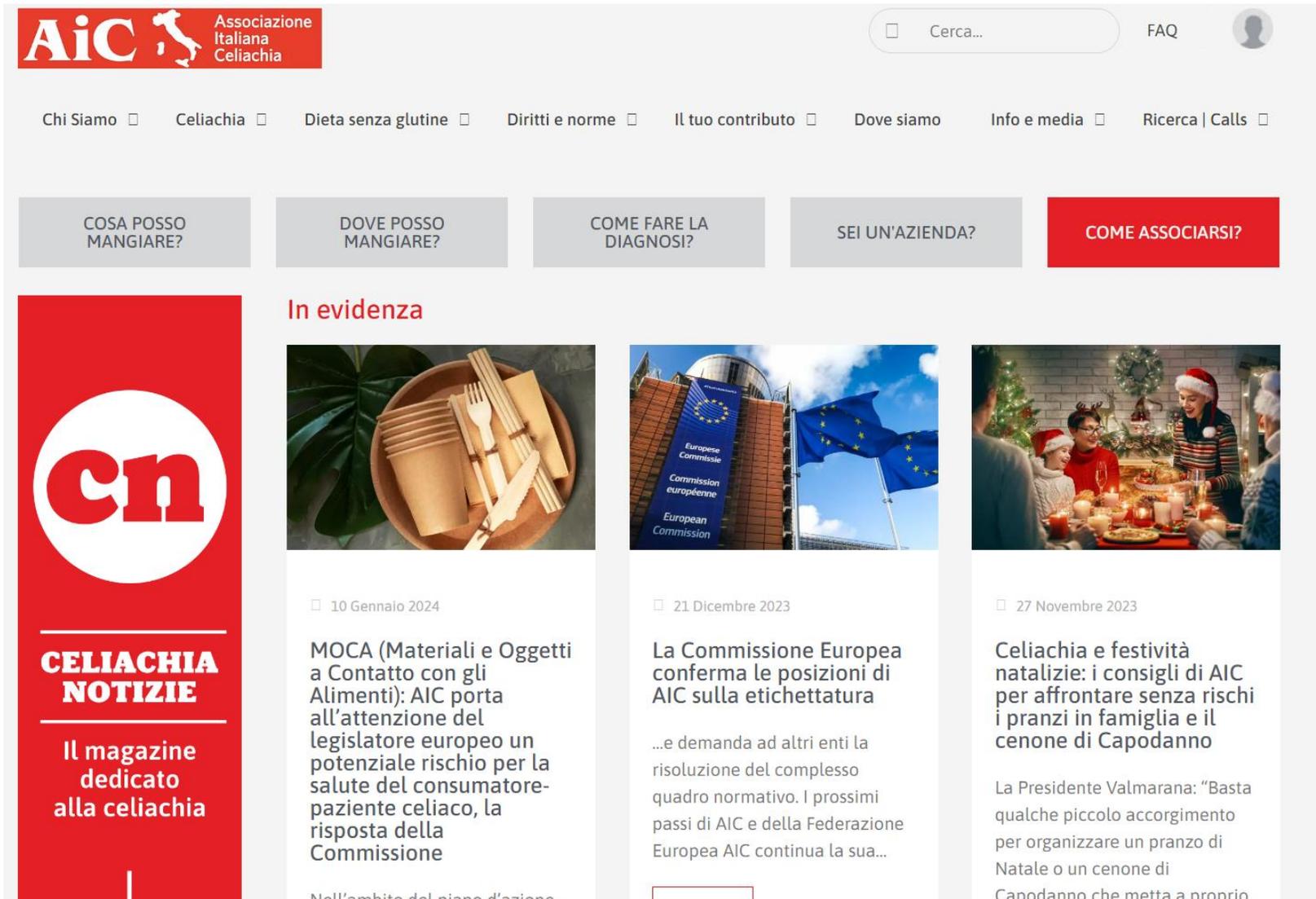


EpiCentro

Fonte: Ministero della Salute



Associazione Italiana Celiachia (AIC)



The screenshot shows the homepage of the Associazione Italiana Celiachia (AIC). At the top left is the AIC logo with the text "Associazione Italiana Celiachia". To the right is a search bar labeled "Cerca..." and a "FAQ" link. Below the header is a navigation menu with links: "Chi Siamo", "Celiachia", "Dieta senza glutine", "Diritti e norme", "Il tuo contributo", "Dove siamo", "Info e media", and "Ricerca | Calls". A row of five buttons is displayed: "COSA POSSO MANGIARE?", "DOVE POSSO MANGIARE?", "COME FARE LA DIAGNOSI?", "SEI UN'AZIENDA?", and "COME ASSOCIARSI?". The main content area is titled "In evidenza" and features three articles. The first article, dated 10 Gennaio 2024, is about MOCA (Materiali e Oggetti a Contatto con gli Alimenti) and features an image of bamboo cutlery. The second article, dated 21 Dicembre 2023, is about the European Commission's stance on labeling and features an image of the European Commission building. The third article, dated 27 Novembre 2023, is about Christmas and Capodanno and features an image of a family dining. On the left side, there is a red vertical banner for "Cn CELIACHIA NOTIZIE" with the subtitle "Il magazine dedicato alla celiachia".

AiC Associazione Italiana Celiachia

Cerca... FAQ

Chi Siamo □ Celiachia □ Dieta senza glutine □ Diritti e norme □ Il tuo contributo □ Dove siamo □ Info e media □ Ricerca | Calls □

COSA POSSO MANGIARE? DOVE POSSO MANGIARE? COME FARE LA DIAGNOSI? SEI UN'AZIENDA? **COME ASSOCIARSI?**

In evidenza



□ 10 Gennaio 2024

MOCA (Materiali e Oggetti a Contatto con gli Alimenti): AIC porta all'attenzione del legislatore europeo un potenziale rischio per la salute del consumatore-paziente celiaco, la risposta della Commissione

Nell'ambito del piano d'azione



□ 21 Dicembre 2023

La Commissione Europea conferma le posizioni di AIC sulla etichettatura

...e demanda ad altri enti la risoluzione del complesso quadro normativo. I prossimi passi di AIC e della Federazione Europea AIC continua la sua...



□ 27 Novembre 2023

Celiachia e festività natalizie: i consigli di AIC per affrontare senza rischi i pranzi in famiglia e il cenone di Capodanno

La Presidente Valmarana: "Basta qualche piccolo accorgimento per organizzare un pranzo di Natale o un cenone di Capodanno che metta a proprio

Cn

CELIACHIA NOTIZIE

Il magazine dedicato alla celiachia

<https://www.celiachia.it/>

Trattamento / terapia

- Attualmente nessuna. Dieta senza glutine a vita.



- Livello di tolleranza: <20 ppm (parti per milione)
- Esistono promettenti studi clinici, ancora in fase sperimentale (fase I-II)

| <i>Terapia</i> | <i>Meccanismo d'azione</i> | <i>Trial clinico</i> |
|--|--|----------------------|
| | | |
| <i>Proteasi per via orale</i> | Distruggono i determinanti tossici del glutine nell'intestino o durante la preparazione dei cibi | Fase 1-2 |
| | | |
| <i>Inibitori della zonulina</i> | Riducono il passaggio paracellulare intestinale del glutine | Fase 2 |
| | | |
| <i>Vaccino (peptide-based)</i> | Induce tolleranza al glutine | Fase 1 |

Modif da: Tye-Din J and Anderson R, Curr Gastroent Rep, 2009

Celiachia... Cosa non è??

Allergia al grano

Meccanismo allergico (IgE mediato):

- Sensibilizzazione respiratoria
- Sensibilizzazione cutanea (test cutanei o prick test e dosaggio IgE specifiche)
- WDEIA (wheat dependent exercise induced anaphylaxis)
- Allergia alimentare

NCGS (non-celiac gluten sensitivity)

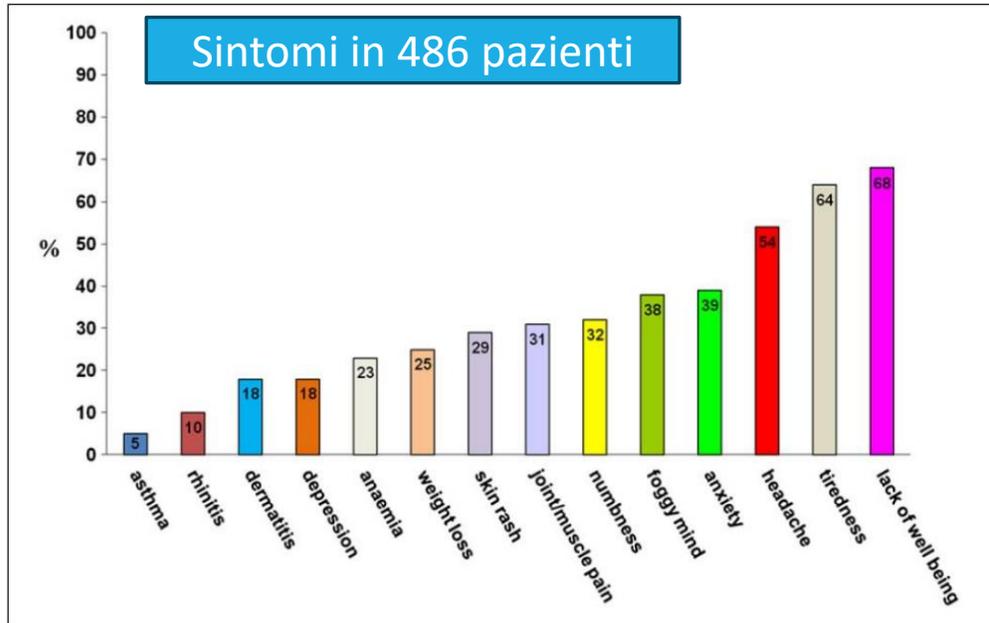
Meccanismo sconosciuto
(NO implicazione del SI)

Allergia al grano

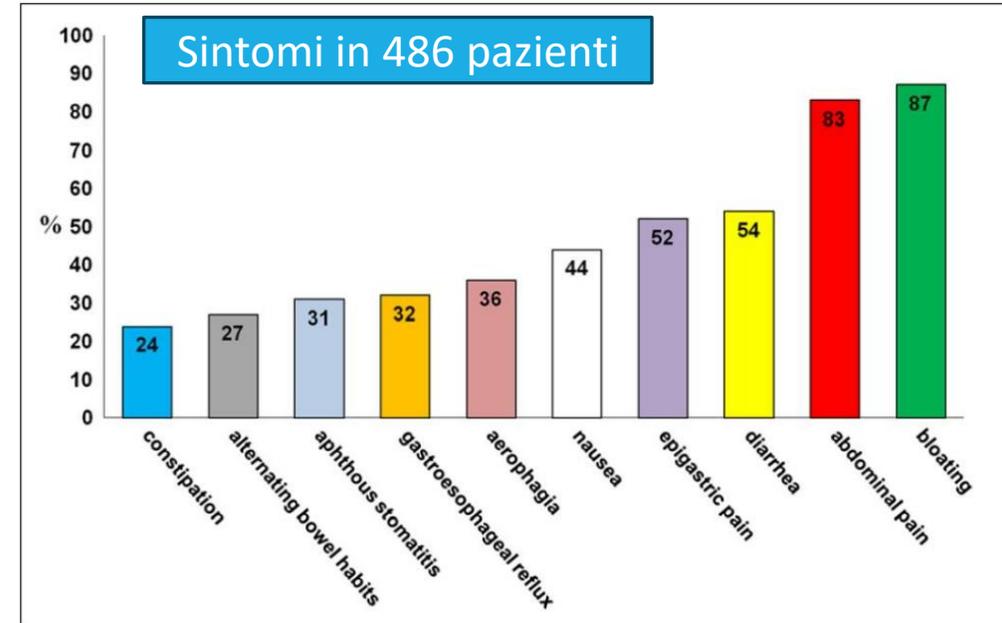
- ❑ Presente soprattutto nei bambini. Normalmente sparisce con l'età.
- ❑ Prevalenza: 3,6% della popolazione europea
- ❑ IgE mediata, meccanismo allergico.
- ❑ È indipendente dagli alleli (DQ2/8)
- ❑ Sintomatologia fondamentalmente respiratoria o cutanea (prurito, asma, ecc). Occasionalmente anche intestinale
- ❑ Manifestazione clinica dei sintomi immediate
- ❑ Test IgE, allergene specifiche: rTri a 14, rTri a 19, gliadina, rPhl p 12, MUXF3

NCGS (*sensibilità al glutine non celiaca*)

- E' una sindrome caratterizzata da sintomi intestinali ed extra intestinali correlati con l'assunzione di glutine in soggetti che non sono ne' celiaci ne' allergici



Volta et al. BMC Medicine 2014



Volta et al. BMC Medicine 2014

Diagnosi

- E' una diagnosi di esclusione (di celiachia ed allergia)
- Non ci sono test di laboratorio affidabili

Celiachia Vs. NCGS Vs. Allergia al grano

| | CELIACHIA | SGNC | ALLERGIA |
|-----------------|--|--|--|
| Genetica | Presenza alleli DQ2/DQ8 | Indipendente | Indipendente |
| Patogenesi | Risposta immunitaria – linfociti T | Sconosciuta | IgE scatenante |
| Sintomi | Sintomatologia varia e generalizzata | Sintomatologia varia e generalizzata | Sintomi respiratori / cutanei |
| Malassorbimento | SI | In alcuni casi | In alcuni casi |
| Latenza | Ore – giorni – settimane - anni | Da ore a giorni | Immediata (max ore) |
| Biopsia duodeno | Atrofia villi | Normale | Normale |
| Diagnosi | Anticorpi positivi / Gastroscopia con biopsia (atrofia villi e presenza linfociti intraepiteliali) | Test di provocazione | Prick test IgE |
| Complicanze | Possibili, | Sconosciute | Immedieate, se presenti |
| Dieta | Rigorosa senza glutine a vita | Variabile (concessi errori? Temporanea?) | Rigorosa (nei casi di probabile anafilassi) |
| Diffusione | 0.5% (Italia) | Sconosciuta | Più frequente nei bambini, rara negli adulti |

| | Celiachia | Sensibilità al glutine non celiaca | Allergia al grano |
|---|---|--|---|
| Tempo intercorso tra l'esposizione al glutine e manifestazione dei sintomi | Settimane o anni | Ore o giorni | Reazione immediata: |
| | | | poche ore |
| | | | Reazione tardiva: |
| | | | poche ore, due giorni massimo |
| Patogenesi | Autoimmune (immunità innata + adattiva) | Reazione immunologica ignota | Formazione di IgE, IgE-mediata |
| HLA | HLA DQ2/8 (nel 95% circa dei casi) | Ignota | - |
| Autoanticorpi | Positività (alta sensibilità e specificità) | Negatività (eccettuati anticorpi anti-gliadina IgA e/o IgG) | Positività |
| Enteropatia | Tipica | Assente; può verificarsi lieve incremento IEL (scala Marsh 0-1) | Assente |
| Sintomi | Intestinali ed extra-intestinali | Intestinali ed extra-intestinali | Intestinali ed extra-intestinali |
| Complicanze | Patologie correlate, complicanze a lungo termine | Nessuna patologia correlata non si conoscono complicanze a lungo termine | Nessuna patologia correlata |
| Terapia | Alimentazione senza glutine a tempo indeterminato | La dieta va rispettata almeno per uno o due anni | Può essere sufficiente rinunciare occasionalmente agli alimenti contenenti grano |
| | Soggetto celiaco deve astenersi continuamente dal consumo di alimenti che contengono tracce di glutine | La soglia di tolleranza nei pazienti affetti da NCGS è variabile Apporto di glutine dev'essere calibrato individualmente | Può rendersi necessario assumere cortisone |

Riassumendo...

- Celiachia e attivazione del SI
- Differenze celiachia vs. NCGS vs. allergia al grano