

Caleidoscopio

Italiano



Giovanni Orso Giacone, Daniela Zanella, Marina Ceretta

Celiachia dalla A alla Z

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

210

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA

Società verificata e risultata
conforme alla Norma UNI EN ISO 9001:2000

Il Sistema di Gestione per la Qualità applicato alla:
Progettazione ed erogazione di corsi
di formazione in campo sanitario.
Settore EA: 37



7414/ER/04/07



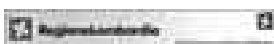
Sistema di Gestione certificato
UNI EN ISO 9001:2000
Certificato n° A2217

Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P. sas)

..... dalla Pedagogia all'Andragogia



Educazione Continua in Medicina



Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P.) Sede Legale Via Pietro Nenni, 6 - 07100 Sassari
Tel/Fax 079 270464; - e-mail: rahp80@yahoo.it - <http://rahp.blogspot.com/>
Sede Regione Lombardia: Via Mauro Macchi, 73 - 20124 Milano
P. IVA 01991360908

Caleidoscopio

Italiano



Giovanni Orso Giacone, Daniela Zanella¹, Marina Ceretta¹

*Laboratori di Analisi Cliniche di Rivoli (TO) -
¹Laboratorio di Analisi Cliniche di Giaveno (TO)*

Celiachia dalla A alla Z

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

210

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI



INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTISPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P. 203.

2) Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre il dattiloscritto, le fotografie, una copia del testo in formato .doc oppure .rtf ed copia di grafici e figure in formato Tiff con una risoluzione di almeno 240 dpi, archiviati su CD in buste separate.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituire al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendo il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al seguente indirizzo:

Restless Architect of Human Possibilities sas
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Una recente indagine fatta tra un numero significativo di ricercatori in attività nel campo della gastroenterologia ed epatologia ha collocato l'individuazione del ruolo del glutine nella malattia celiaca tra i dieci più significativi progressi fatti in questo settore nell'ultimo secolo (lista che annoverava progressi come l'individuazione del ruolo dell'*Helicobacter Pylorii* o l'endoscopia a fibre ottiche).

Come riportano con dovizia di particolari gli Autori, la storia della malattia è relativamente recente in quanto sebbene descritta per la prima volta da Aristeo di Cappadocia, che visse nel secondo secolo, solo nel 1888 Samuel Gee ne dette una dettagliata descrizione e bisognerà aspettare il 1952 per arrivare all'individuazione del ruolo del glutine.

Questo a significare l'importanza di questo capitolo della medicina che in questa monografia viene analizzato in tutti i suoi aspetti, partendo proprio con la storia ed analizzando tutti gli altri, quali quelli genetici, autoimmunitari e quelli clinici sia nel bambino come nell'adulto ed infine nell'anziano per arrivare alla diagnostica che costituisce un capitolo che ha registrato importanti aggiornamenti in questi ultimi anni.

Gli Autori sono sicuramente fedeli allo spirito della collana avendo maturato ormai una esperienza significativa con la realizzazione di altre monografie che hanno avuto un notevole successo di interesse.

La dott.ssa Zanella Daniela ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Torino e successivamente il diploma di specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva con orientamento di Sanità Pubblica e quello in Patologia Clinica con orientamento Direttivo. Ha prestato servizio in qualità di assistente presso il Servizio di Medicina di Base dell'USL 35 Giaveno e quindi come assistente di Laboratorio presso il Laboratorio dell'Ospedale Civile di Giaveno. Responsabile di Struttura Semplice presso il Laboratorio analisi del P.O. di Giaveno è stata anche insegnante presso la Scuola Infermieri Professionali Dell'Ospedale di Avigliana. Inoltre, ha un incarico di docenza presso la Scuola di Specializzazione di patologia Clinica di Torino. Autrice di circa 90 pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste nazionali del settore. Ha

partecipato a circa 160 convegni e congressi anche in qualità di relatore o moderatore. Membro delle principali Società scientifiche di Medicina di Laboratorio, è attualmente Vice-Presidente regionale della SIMeL (Società Italiana di Medicina di Laboratorio).

Il dottor Orso Giacone Giovanni, laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Torino, ha conseguito la specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva con orientamento di Laboratorio ed in Patologia Generale presso la stessa Università. Ha prestato servizio presso il Laboratorio Analisi dell'Ospedale M. Vittoria di Torino, e successivamente presso l'Ospedale di Giaveno dove ha percorso la carriera sino di diventare Primario. Quindi è stato nominato responsabile dei Laboratori degli Ospedali di Rivoli e Giaveno e del Poliambulatorio di Collegno. Successivamente ha avuto l'incarico di Direttore del Dipartimento dei Servizi Diagnostici dell'ASL5.

Incaricato per l'insegnamento presso la Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica dell'Università degli Studi di Torino, è autore di 86 pubblicazioni ed ha organizzato numerosi convegni ed ha partecipato a oltre 200 convegni e congressi anche in qualità di relatore o moderatore. Membro, infine, delle principali Società scientifiche di Medicina di Laboratorio, è attualmente Presidente regionale della SIMEL (Società Italiana di Medicina di Laboratorio).

La sig.ra Marina Ceretta dopo aver conseguito il diploma di tecnico di Laboratorio Chimico Biologico è stata assunta presso l'Ospedale Civile di Giaveno dove è inquadrata come dirigente tecnico CPSE. Autrice di alcune pubblicazioni scientifiche su riviste italiane del settore, ha partecipato a numerosi corsi e convegni anche in qualità di relatore.

Sergio Rassu

Introduzione

La sprue o malattia celiaca è una malattia caratterizzata da malassorbimento, alterazioni della mucosa dell'intestino tenue e intolleranza al glutine (proteina contenuta nel frumento e nei suoi derivati).

I dati attualmente disponibili circa la reale incidenza della malattia celiaca sono insufficienti e ciò è dovuto in gran parte all'estrema variabilità nella gravità della malattia e al fatto che alcuni soggetti, pure con lesioni mucosali tipiche, possono non presentare ancora alcun sintomo manifesto di malattia.

Nella maggior parte delle casistiche presenti in letteratura si tratta nel 70% dei casi di soggetti di sesso femminile.

L'incidenza nei fratelli di soggetti affetti dalla malattia sembra più elevata che nella popolazione generale e ciò pare dovuto alla trasmissione di un gene dominante a penetranza incompleta.

Oggi la celiachia rappresenta un notevole problema sociale e nel luglio 2005 è stata varata la legge n° 123 che prevede alcune norme per la protezione dei soggetti affetti da tale patologia.

Tali norme prevedono l'attuazione di provvedimenti mirati per:

- Diagnosi precoce;
- Miglioramento delle modalità di cura dei cittadini celiaci;
- Inserimento nelle attività scolastiche, sportive e lavorative;
- Adeguata educazione sanitaria sia del cittadino in genere circa la malattia e sia del soggetto celiaco e della sua famiglia al fine di prevenire le complicanze della malattia celiaca.

Si è inoltre visto che un'aumentata esposizione al glutine porta ad un aumento del rischio di sviluppare alcune patologie come ad esempio il diabete autoimmune. Oggi la celiachia comincia ad essere considerata come un disturbo del funzionamento immune legato al glutine e questo spiegherebbe l'associazione della celiachia ad altre patologie autoimmuni.

Storia della celiachia

Già nel 1^o secolo a.C., Celso introdusse il termine “Koiliakos” dal greco relativo all'intestino nel rappresentare malattie intestinali con diarrea ribelle.

La prima descrizione di bambini ed adulti affetti da celiachia avvenne nella seconda metà del 2^o secolo a.C. ad opera di Aristeo di Cappadocia e le sue testimonianze furono tramandate per secoli ed infine edite e tradotte da Francis Adams e stampate dalla Società Sydenham nel 1856. Nel testo greco originale il capitolo relativo alle “Diatesi celiache” descriveva steatorree per la prima volta nella letteratura europea ed inoltre erano incluse altre condizioni quali: perdita di peso, pallore etc. sia negli adulti che nei bambini.

Dopo la scoperta di Aristeo di Cappadocia, bisognerà arrivare verso la metà del 18^o secolo (1760) quando Jean Astruc in una pubblicazione dal titolo “Of the diarrhoeas of infants” definisce una particolare diarrea la denominazione di “celiaca” a causa di una presenza di “chilo” nelle feci.

Cento anni dopo nel 1880 Samuel GEE descrive nel testo dal titolo “The Coeliac Affection” la malattia celiaca rivelandone per primo la presenza in bambini di età compresa fra 1 e 5 anni. Si sofferma in modo particolare sulle caratteristiche delle feci: “pallide, non liquide ma non formate”. Non vi era piena conoscenza delle cause, ma era sconsigliato l'uso di farinacei.

Nel 1908, OA Herter, riscopre la malattia in America e da allora in Europa viene usato il termine di malattia di GEE-Herter con la definizione di “Infantilismo intestinale”. Ciò viene suggerito dalla compromissione della crescita. Intorno al 1924 Has descrisse la dieta della banana nel trattamento di bambini affetti da anoressia e diarrea.

Negli anni della 2^a Guerra Mondiale (1939-1945) avvenne una scoperta fondamentale che venne descritta da un pediatra tedesco WM Dicke. Tale scoperta aveva messo in risalto come i bambini in quell'inverno sfamati con patate, bulbi di tulipano e non con derivati del frumento, indiziasse fortemente il glutine come responsabile della celiachia e tale argomento fu oggetto della sua tesi di Laurea in Medicina.

Nel 1954 il Dr. J. W. Paulley descrisse la presenza di atrofia dei villi con ipertrofia delle cripte.

Negli anni 1965-66 McDonald suggerì un'ereditarietà autosomica dominante con penetranza incompleta. Venne richiamata l'attenzione sull'associazione dermatite erpetiforme e malattia celiaca (Marks J. Schuster S, Watson AI.: Small bowel changes in dermatitis Herpetiformis. Lancet 1966; 2:1280-1282).

Negli anni 1969-75, assumerà notevole importanza la diagnostica. Sono richieste 3 biopsie successive: una prima al sospetto diagnostico; la seconda

dopo la sospensione del glutine e la terza dopo reintroduzione del glutine per la conferma della sua tossicità sulla mucosa dell'intestino tenue.

Negli anni '70 iniziano a comparire i primi anticorpi:

Anticorpi anti-reticolina vengono segnalati da Seah et al.

Anticorpi anti-gliadina e successivamente anti-endomisio negli anni 1983-84.

Alla fine degli anni '80 viene elaborata in modo approfondito l'importanza di HLA-DR3 e DR7 e successivamente nel 1989 di DQw2.

Negli anni '90 viene ulteriormente identificato il locus facente parte del MHC inerente al cromosoma 6p213.

Infine negli anni 1996-2001 nelle popolazioni in cui la celiachia è endemica si è notato che il 99% dei pazienti sono portatori dell'antigene HLA di classe II alleli DQA1*0501 e DQB*02 (=DQ2) ed i pazienti DQ2 negativi sono generalmente portatori dell'apotipo DR4-DQ8.

Aspetti genetici

La gliadina è la frazione glicoproteica alcolsolubile del glutine, cioè della frazione proteica più importante che si ricava dall'endosperma del grano.

Questa famiglia è costituita da singole catene polipeptidiche di P.M. compreso fra i 30.000 ed i 75.000 D. e sono caratterizzate da un alto contenuto di glutamina e prolina.

L'Omega gliadina è la frazione meno tossica ed ha un più alto contenuto di glutamina e prolina.

Anche le prolamine presenti in orzo, segale ed avena sono strutturalmente simili alla gliadina, e contengono sequenze aminoacidiche ricche in glutamina e prolina. L'avena secondo recenti osservazioni pare essere meno tossica, ma presenta sequenze aminoacidiche simili a quelle dell'A-gliadina, che sono ritenute essere un epitopo tossico, e pertanto forse è la loro minor frequenza relativa che la renderebbe meno tossiche. Strutturalmente le gliadine sono quattro frazioni proteiche codificate da geni presenti sul cromosoma 6 e sul cromosoma 1. Mediante elettroforesi si possono separare in: alfa, beta, gamma, omega e la prima è la più tossica. All'interno dell'alfa una sequenza di 266 AA è la porzione sicuramente più importante (A-gliadina) e nel suo contesto l'epitopo più tossico è caratterizzato da una sequenza di circa 19 AA (2).

Il meccanismo con cui avviene il danno, non ancora del tutto chiarito, è attribuito ad un'anomalia del metabolismo di queste proteine, che, producendo sostanze tossiche, queste danneggerebbero la mucosa intestinale legandosi ad un recettore cellulare presente sull'enterocita. La comparsa del danno è geneticamente determinata, infatti il rischio di malattia tra i parenti di primo grado di malati di forma franca è del 2- 5%, e di circa il 10 % per quelli di malati con la forma latente.

La malattia celiaca (MC) o intolleranza al glutine geneticamente determinata (IGGD) è una condizione HLA - linked. In particolare correla con l'aplotipo HLA-DQ2, codificato dalla combinazione allelica DQA1*0501 e DQB1*0201, che è presente nel 98% dei celiaci NordEuropei ed è ereditata in cis mediante DR3 negli omozigoti e in trans mediante DR5, DR7 negli eterozigoti. L'associazione con DR3 si ritiene avvenire per *linkage disequilibrium* con DQ2. Di rilievo nel Sud Europa è il genotipo DQ2 (92% dei soggetti celiaci). Poiché però un quarto circa della popolazione è DQ2, oltre all'aplotipo sono necessarie altre condizioni genetiche ad azione modulante, non HLA linked.

Il meccanismo del danno immunoindotto

I T linfociti sensibili al glutine, presenti nell'intestino, riconoscono gli epitopi peptidici presentati nel contesto dell'HLA di classe seconda (DQ2) (fig. 1). L'attivazione dei CD4+ conduce ad una risposta infiammatoria Th1/Th0 a livello della mucosa duodenale con conseguente danno. Come già detto l'epitopo critico sembra essere una sequenza peptidica di 19 AA dalla regione N-terminale dell'A-gliadina. Lavori in vitro hanno evidenziato le capacità di danno indotta da tale peptide, del quale è anche stata dimostrata la capacità di legame al DQ2 e di attivazione di T cellule di derivazione ematica. Interessante e probabilmente implicata nella patogenesi della MC o IGGD è la rilevante presenza di linfociti T con recettore γ/δ nella mucosa dei soggetti affetti, sia trattati che non. L'evidenza nella mucosa di tali linfociti è considerato un segnale precoce e specifico dell'enteropatia. Si ritiene che la loro implicazione patogenetica possa essere duplice: a) progressiva atrofia dei villi mediante l'alterato *turn over* riproduttivo b) iperplasia delle cripte per l'aumentata attività proliferativa. Nel 1997 il gruppo di Walburga Dieterich ha identificato nell'enzima transglutaminasi tissutale (t-TG) il bersaglio degli anticorpi antiendomisio (AEA o EMA). La t-TG è implicata nei fenomeni di apoptosi cellulare e di riparazione. La gliadina, molto ricca di glutamina, rappresenta un substrato ad alta affinità per la t-TG e sarebbe in grado di determinare una risposta autoanticorpale specifica con due modalità: a) alterandone la struttura molecolare con conseguente formazione di *neoepitopi* b) attaccandosi in funzione di *carrier* e determinando quindi una desegregazione od una perdita del suo stato di antigene self. Altri autoantigeni però potrebbero essere coinvolti in sequenza nella reazione autoimmune glutine dipendente, con conseguente risposta immune autoaggressiva successiva all'azione flogistica iniziale indotta dalla gliadina. La successiva produzione di autoantigeni comporterebbe la comparsa di numerosi autoanticorpi organo-specifici in molti celiaci, responsabili di quadri clinici di autoimmunità correlati con la IMC (IGGD). A tal proposito va detto che, se il rischio di sviluppare malattie autoimmuni è trascurabile in caso di diagnosi di MC (IGGD) formulata nei primi due anni di vita, esso supera il 25% se la diagnosi è formulata dopo i dieci anni.

Interessante appare l'ipotesi che l'adenovirus 12 per omologia di sequenza tra gliadina A e la sua proteina E16 possa scatenare la malattia in soggetti geneticamente predisposti, per un errore del sistema immune che risponderebbe contro le gliadine presenti nell'intestino senza però riuscire a distruggere il virus. Va detto però che se è vero che anticorpi antiadenovirus 12 si sono trovati in pazienti con malattia in fase attiva, il DNA dell'adenovirus 12 non è un frequente riscontro nel duodeno di soggetti malati.

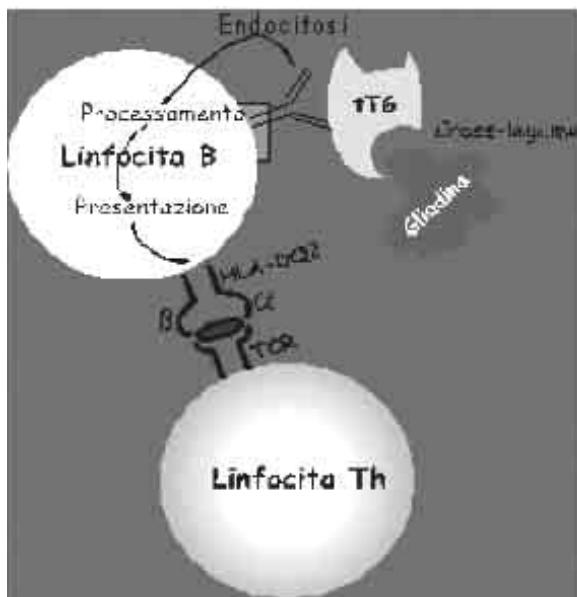


Figura 1. Meccanismo del danno immunoindotto.

La mucosa intestinale normale e celiaca

La mucosa intestinale normale (fig. 2) contiene cellule linfoide, plasmacellule e T linfociti, in ampia variabilità numerica, macrofagi e rari eosinofili, che nell'insieme vengono a costituire il MALT (= *mucosa associated lymphoid tissue*), anche detto GALT (= *gut*) nelle vie digerenti e BALT (= *bronchus*) nelle vie aeree. La mucosa normale del piccolo intestino non contiene leucociti neutrofili.

Lo sviluppo delle lesioni della MC (IGGD) nella mucosa intestinale è un processo *non di tutto o nulla*, ma dinamico e modulabile, che si presenta in vari stadi e con diversi aspetti. Tra i due estremi: mucosa piatta e mucosa normale, si incontra infatti tutta una serie di variazioni morfologiche che riguardano i villi, l'architettura delle cripte, la densità cellulare della lamina propria ed i linfociti intraepiteliali (IEL).

In una mucosa con normale architettura l'unico dato anomalo è il numero elevato di IEL. Tale incremento, presente anche nello stomaco e nel grosso intestino, è il più sensibile indice di danno indotto dal glutine, e pertanto è il dato singolo più rilevante nella MC (IGGD).

I linfociti T identificabili come IEL differiscono dai linfociti periferici e degli organi linfoidi non mucosali e sembrano svilupparsi almeno in parte nell'intestino e non nel timo. Di funzioni ancora incompletamente sconosciute, essi producono citochine, fattori epiteliali di crescita ed esprimono HML-1, $\alpha E\beta 7$ integrina, antigene espresso anche dal 50 % dei linfociti della lamina propria (LpL) ma non dai T linfociti periferici. Il 95% sono CD3+CD2+ ed il 70-90 % sono CD8+ (alcuni esprimono solo la catena α come omodimero CD8 α - α piuttosto dell'eterodimero CD8 α - β). Molti IEL contengono granuli a contenuto citolitico e si ritengono essere T citotossici. Il 90 % dei T linfociti ha TCR α/β e solo il 10 % presenta γ/δ , ma questi ultimi appaiono aumentati nella malattia celiaca attiva, nei famigliari di malati, nella dermatite erpetiforme e nei casi in cui, dopo la dieta senza glutine, il numero di IEL non si normalizza.

Tale incremento di IEL gammadelta non è esclusivo della malattia celiaca, ma si riscontra anche nell'enteropatia da intolleranza proteica al latte vaccino e nella sindrome post-enterite.

Per la diagnosi di malattia celiaca si contano 100 - 200 cellule epiteliali e gli IEL osservati vengono espressi come IEL/100 cellule epiteliali (EC). Normalmente la mucosa intestinale contiene sino a 40 IEL/ 100 EC, pertanto un valore > 40 è indice di reazione immunologica in corso. Da solo il conteggio degli IEL non è diagnostico di MC (o IGGD). Vanno infatti considerate nella diagnosi differenziale: la giardiasi, l'intolleranza proteica al latte vaccino (IPLV) ed altre intolleranze proteiche, la sprue tropicale, l'enteropatia autoimmune. Talora comunque un aumento di IEL si osserva anche in pazienti senza apparenti patologie.

Nei celiaci la mucosa intestinale del piccolo intestino istologicamente presenta un incremento della cellularità nella lamina propria in sede lesionale, particolarmente evidente nei due terzi superiori. Le plasmacellule produttrici *in loco* AGA ed EMA sono preponderanti. Aumentate, seppure in misura inferiore, sono anche le cellule T, sia *cytotoxic* con segni di attivazione, che *helper*, che giocano un ruolo centrale nella patogenesi. Si possono rinvenire anche neutrofili, eosinofili e mastociti. Eosinofili e neutrofili possono essere di sporadico riscontro in corso di esame biptico, ma talora sono numerosissimi ed addirittura scompaginano le cellule epiteliali. Nessuna delle alterazioni della lamina propria è comunque diagnostica.

Enterociti

Possono apparire normali nei pazienti con normale architettura dei villi, mentre sono ridotti in altezza negli stadi più avanzati. Se la mucosa appare piatta, l'epitelio superficiale si presenta spesso cuboidale e basofilo. L'epitelio

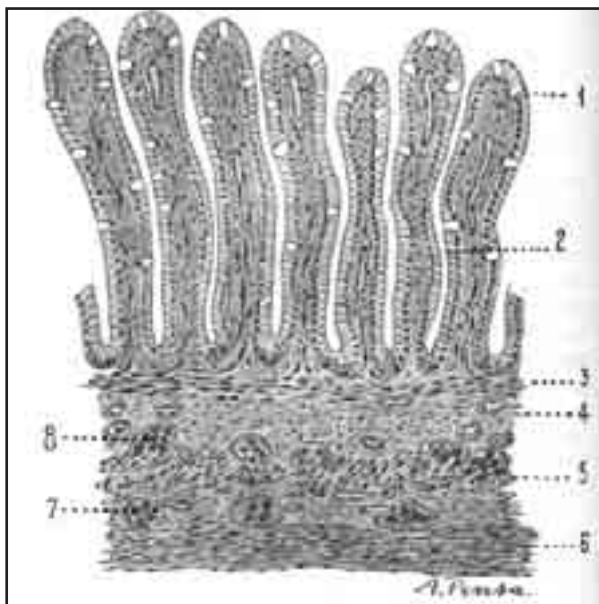


Figura 2. Sezione perpendicolare di intestino tenue (tratto da Atlante di Anatomia Umana-Antonio Pensa e Giuseppe Favaro)
1 villi; 2 ghiandole intestinali; 3 muscolare della mucosa; 4 sottomucosa, 5 strato circolare della tonaca muscolare; 6 strato longitudinale, 7 gangli simpatici del plesso mioenterico; 8 gangli simpatici del plesso sottomucoso del MEISSNER.

delle cripte presenta un elevato indice mitotico, e si ritiene che l'aumentata proliferazione sia un compenso al danno epiteliale.

Iperplasia delle cripte

Nella dinamicità del processo lesionale, il primo cambiamento si riscontra nell'iperplasia delle cripte, che all'inizio sono allungate e rivestite da villi apparentemente normali, ma che si assottigliano sempre più con il progredire delle lesioni. L'iperplasia delle cripte sembra essere stimolata da fattori di crescita come quelli prodotti da epatociti e cheratinociti. Nelle fasi più avanzate le metalloproteinasi della matrice, come la collagenasi e la stromalisina, sembrano essere rilevanti nel determinare il danno atrofico dei villi attraverso la degradazione del tessuto interstiziale.

Atrofia dei villi

La descrizione originale delle lesioni istologiche della mucosa duodenale e digiunale della MC (IGGD) si concentrava sulla atrofia dei villi.

L'atrofia dei villi è la lesione più severa della IGGD. Si distinguono vari aspetti, variabili in base ai diversi osservatori: a) parziale atrofia dei villi = accorciamento dei villi b) atrofia subtotale dei villi = atrofia marcata con aspetti di mucosa piatta c) totale atrofia dei villi = assenza di villi

Una classificazione modificata rispetto a quella di MARSH (fig. 3) distingue quattro diversi aspetti, con alcune altre sfumature, della mucosa, in rapporto al tipo di danno:

Tipo 0 = normale

Tipo 1: si può trovare a) in pazienti a dieta senza glutine ed in tal caso indicherebbe che una minima quantità di gliadina viene ancora ingerita, o che il paziente non è in remissione completa b) nei parenti di celiaci asintomatici c) in alcuni pazienti affetti da dermatite erpetiforme di Duhring. Questo aspetto NON è diagnostico di malattia celiaca ed i soggetti in cui si riscontra non andrebbero messi a dieta neanche se EMA positivi, ma andrebbero seguiti per lungo tempo, in quanto l'evoluzione verso una mucosa piatta può avvenire nel tempo, anche dopo diversi anni. Il numero di IEL diminuisce togliendo il glutine ed aumenta con la sua reintroduzione.

Tipo 2: è il tipo iperplastico (EC e cripte); è di raro riscontro, se non in condizioni sperimentali od in pazienti con dermatite erpetiforme.

Tipo 3: è il quadro definito distruttivo, e si divide in tre sottotipi in rapporto al grado di atrofia dei villi: lieve (mild), spiccata (marked), assente (absent). Il tipo 3 è diagnostico di malattia. Sebbene l'incremento degli IEL sia fondamentale per la diagnosi di tipo 3, talora il loro numero può rientrare nella norma, soprattutto se è stata già iniziata una dieta senza glutine.

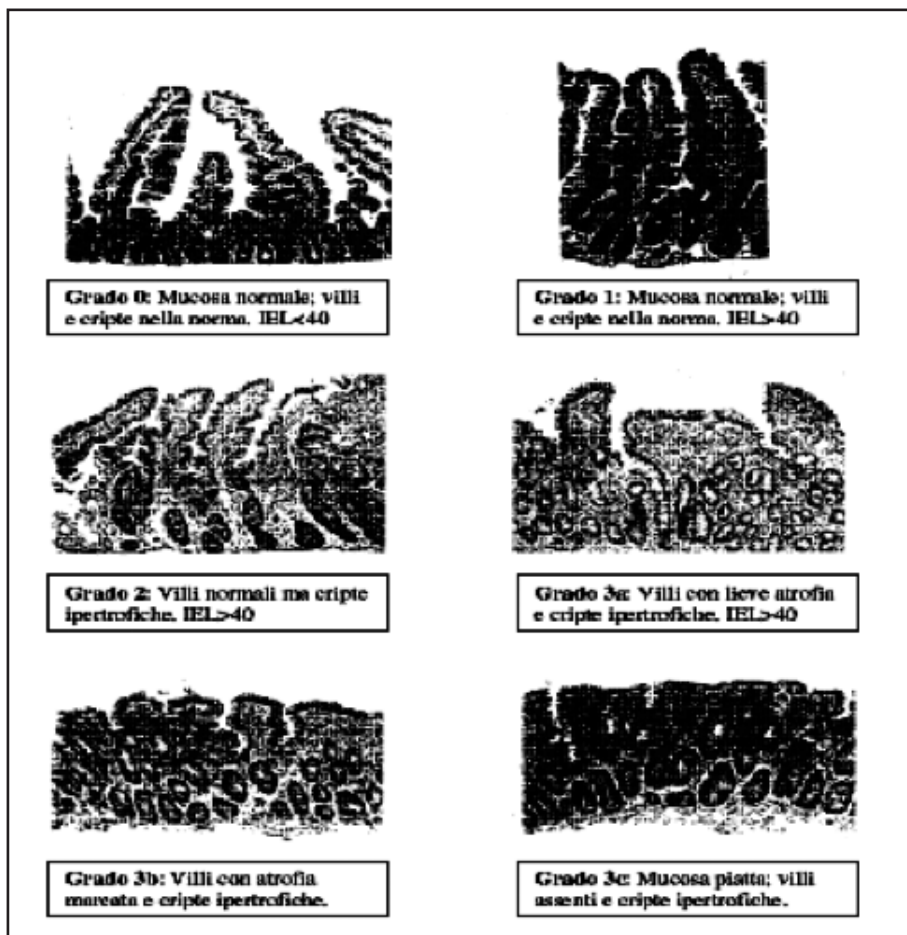


Figura 3

La malattia celiaca

In passato la malattia celiaca era rara ed il quadro clinico era limitato a disturbi gastrointestinali, quindi diarrea, dimagrimento, stanchezza e malassorbimento. Il gold standard della diagnosi era rappresentato dalla biopsia intestinale per la dimostrazione dell'atrofia dei villi con ipertrofia delle cripte ed infiltrato linfo - plasmacellulare.

Esiste grande variabilità circa la gravità del danno che varia da soggetto a soggetto ed anche rispetto alle diverse aree dell'intestino.

Un tempo si riteneva che la prevalenza media della celiachia negli Stati Europei oscillasse tra 1:1000 a 1:4000.

Negli anni '80 in Inghilterra sembrava scomparsa mentre in Svezia la prevalenza era di 1:300, in Finlandia ed in Irlanda era di 1: 1000, in Danimarca 1:4000, mentre in Italia la prevalenza variava da Regione a Regione con punte massime in Piemonte 1:4000 e circa 1:500 in Sicilia.

Si è notato un aumento di prevalenza delle malattie autoimmuni tra i soggetti celiaci (Diabete Mellito di tipo I, tireopatie autoimmuni, sindrome di Sjogren etc.) (vedi Tab. 1).

Questa associazione tra malattie autoimmuni e celiachia viene attribuita alla presenza di fattori genetici predisponenti appartenenti ad alcuni antigeni HLA.

Esistono molte ipotesi circa il legame tra celiachia e malattie autoimmuni.

Il Diabete mellito di tipo 1 è una malattia a patogenesi multifattoriale in cui concorrono fattori ereditari multigenici ed elementi ambientali. Lo studio genetico delle Regioni HLA appare interessante poiché la chiave patogenetica dell'autoimmunità è in grado di collegare la genetica con l'ambiente. Si è visto che il D.M ha in molti soggetti una progressione a più stadi, in una prima fase si sviluppa una risposta autoimmune sufficiente a far comparire

Autore	Diabete mellito	Tireopatie autoimmuni	M.A.I.S
Lancaster 1974	3.5%	5.2%	1.8%
Snook 1989	1.4%	4.1%	N.D
Collin 1994	5.4%	5.4%	7.2%
Cooper 1978	3.2%	3.2%	6.1%
Midhagen 1988	N.D	10.8%	3.6%

Tabella 1. Prevalenza delle malattie autoimmuni in soggetti celiaci.

in circolo gli autoanticorpi senza apparente compromissione della funzione insulare.

In una seconda fase altri fattori consentono di superare i meccanismi di controllo fino a condurre al diabete manifesto. Tra i possibili fattori ambientali in causa, appaiono importanti l'alimentazione e le infezioni a carico del tratto gastrointestinale, glutine, latte vaccino ed infezioni da Enterovirus sono tra quelli maggiormente importanti.

La caratteristica comune di questi fattori è quella di entrare in contatto con l'organismo a livello della mucosa intestinale. È stato messo in evidenza il ruolo patogenetico del glutine almeno in alcuni soggetti, in quanto i pazienti celiaci non diagnosticati, esposti per lungo tempo alla dieta contenente glutine hanno un rischio elevato di sviluppare il diabete nella misura del 25% dopo 30 anni di dieta con glutine.

Questa situazione si riduce grandemente in pazienti celiaci diagnosticati precocemente. In accordo con quanto detto è l'osservazione che gli anticorpi anti-pancreas quando presenti tendono a scomparire con dieta priva di glutine.

Anche per ciò che concerne il ruolo delle infezioni da enterovirus gli studi sono stati assai complessi per la difficoltà di associare l'evento infettivo allo sviluppo del diabete.

Un recente studio comparato prospettico ha seguito lo sviluppo di infezioni da enterovirus e la positivizzazione degli ICA in un gruppo di fratelli diabetici di età compresa fra i 3 ed i 19 anni.

Durante un'osservazione di 3 anni circa gli ICA sono comparsi in 23 soggetti. Nel 70% dei periodi di comparsa di tali anticorpi si era verificata un'infezione da Enterovirus.

Il meccanismo con cui le infezioni avviano o stoppano l'autoimmunità contro il pancreas non è noto. È possibile che esista un ruolo di mimetismo molecolare tra proteine virali e pancreatiche.

Analizzando la casistica in tabella 2 si è vista una prevalenza che varia dall'1.1% al 7.8% proprio in relazione a fattori ambientali e genetici e senza essere correlata all'età dei pazienti all'insorgenza. Un primo studio condotto da Cacciari nel 1987 riporta una prevalenza simile a quella segnalata da altri autori quali Barera nel 1991 e Lorini nel 1996. Lo studio condotto da Pocecco nel 1995 mostra una frequenza lievemente inferiore.

Come si può notare dai dati riportati la prevalenza del D.M. associato a celiachia è maggiore nei soggetti adulti e mentre il IDDM prevale leggermente nel sesso maschile la sua associazione con MC mostra preponderanza nel soggetto di sesso femminile.

Recenti studi hanno confermato che in una percentuale statisticamente significativa i figli di genitori diabetici di tipo I presentano molto precocemente malattia autoimmune associata alla M.C. nella forma silente.

Secondo Koukien non vi sarebbero variazioni significative nel controllo

metabolico e nell'incidenza di episodi ipoglicemici prima e dopo l'introduzione della dieta aglutinata. In genere le linee guida per IDDM raccomandano l'uso di una grande quantità di carboidrati ricchi di glutine e le restrizioni imposte da una dieta che ne è priva sono difficili da attuare ed inoltre pazienti celiaci asintomatici tendono ad essere motivati al rispetto della dieta priva.

I benefici del trattamento pertanto sono difficili da quantificare, ma studi condotti suggeriscono che l'abolizione del glutine diminuisce grandemente il rischio di patologie associate quali neoplasie ed i linfomi.

Tra le patologie autoimmuni di spicco vi sono le tireopatie autoimmuni. Recenti casistiche mostrano la presenza di autoanticorpi antitiroide in una percentuale variabile dal 15 al 30% ed affetti da tireopatie dal 5.4 al 14% (tab. 3).

In particolare i soggetti affetti da tiroidite di Hashimoto corrono il rischio più elevato di presentare la M.C. rispetto ai pazienti con malattia di Graves.

Nei pazienti affetti da celiachia e tireopatia autoimmune, la patologia tiroidea si manifesta per prima e l'età è più elevata rispetto ai soggetti con solo M.C.

Autore	Stato	Numero pazienti	Prevalenza (%)
Maki	Finlandia	215 bambini	2.3
Savilahti	Finlandia	201 bambini	3.5
Cacciari	Italia	146 bambini	3.4
Koletzko	Germania - Svizzera	1032 adulti	1.1-1.3
Collin	Finlandia	195 adulti	4.1
Barera	Italia	498 bambini	3.2
Gadd	Australia	180 bambini	2.2
Rossi	USA	211 bambini	1.4
Sigurs	Svezia	436 bambini	4.6
Page	U.K	767 adulti	2.0
Verge	Australia	273 bambini	1.8
Sategna- Guidotti	Italia	383 adulti	2.6
Maki	Finlandia	283 bambini	3.8
Pocecco	Italia	4514 bambini	2.7
Rensch	USA	47 adulti	6.4
Saukkonen	Finlandia	776 bambini	2.4
De Vitis	Italia	639 adulti	7.8
Cronin	Irlanda	101 adulti	4.9
Lorini	Italia	172 bambini	3.5
Vitoria	Spagna	93 adulti	6.4

Tabella 2. Prevalenza della celiachia in pazienti con IDDM.

La dieta priva di glutine infine favorisce la riduzione di anticorpi antitiroidei ed un minor fabbisogno di tiroxina negli ipotiroidi,

Altra patologia autoimmune, peraltro rara, è la Malattia di Addison.

Si stima che la sua prevalenza nella popolazione sana sia tra 0.004% e 0.01%. Nei pazienti celiaci si ha una prevalenza dello 0.6%. La percentuale di anticorpi anti corticosurrene nei soggetti celiaci è dello 0.5-4% mediamente.

Bisogna altresì ricordare che i sintomi di questa malattia (affaticamento, dimagrimento, vomito etc.) sono molto simili alla M.C. e questo può comportare una diagnosi tardiva con gravi conseguenze.

Sono stati descritti rari casi di ipoparatiroidismo idiopatico con comparsa solitamente al di sotto dei 15 anni. Anche nella M.C. è presente malassorbimento del calcio e della vitamina D e la presenza di ipoparatiroidismo rende ancora più grave l'ipocalcemia. Importante è il dosaggio del PTH.

Tra le patologie autoimmuni associate alla M.C. alcuni autori hanno descritto le "sindromi poliendocrine" autoimmuni caratterizzate dall'associazione di due o più malattie autoimmuni organo-specifiche. Tali malattie sono suddivise in 4 tipi a seconda delle varie combinazioni cliniche:

I Tipo: candidosi cronica mucocutanea associata a ipoparatiroidismo e/o insufficienza surrenale

II Tipo: insufficienza surrenale associata a tireopatia autoimmune e/o diabete mellito tipo I

Autore	Num. paz. celiaci	Malattie tiroidee	Ipotiroidismo (%)	Ipertiroidismo (%)	Anticorpi (%)
Lancaster-Smith et al	57	5.3	0	5.3	-
Cooper et al	314	3.5	2.3	1.3	-
Hovdenak	54	5.6	5.6	0.	-
Biamond et al	678	6.2	-	-	-
Midhagen et al	139	10.8	5.8	5.0	-
Snook et al	148	4.1	2.7	1.4	-
Counsell	107	14	10.3	3.7	ATMS15 ATG11
Collin	335	5.4	3.3	2.1	-
Velluzzi	47	10.6	10.6	-	ATPO29.7
Volta	70	7.1	5.7	14	ATMS21

Tabella 3. Prevalenza della celiachia in pazienti con malattie autoimmuni.

III Tipo: tireopatia autoimmune e altre patologie autoimmuni (escluso insufficienza surrenale e ipoparatiroidismo):

- a) Diabete mellito di tipo I
- b) Gastrite cronica trofica
- c) Vitiligine, alopecia, miastenia gravis
- d) Ipogonadismo ipergonadotropo e malattie autoimmuni non organo-specifiche

IV Tipo: associazioni che non ricadono nelle precedenti categorie (p.es.: alopecia e/o Vitiligine e Diabete mellito di tipo I, miastenia gravis e Diabete mellito di tipo I). Si è visto che la M.C. si può trovare associata con le sindromi poliendocrine autoimmuni.

Clinica della celiachia in età pediatrica

Le manifestazioni cliniche della M.C. sono molteplici non a caso si è detto che può essere rappresentata da un "ICEBERG".



Tuttavia l'evoluzione delle conoscenze in campo diagnostico avvenute in questi ultimi anni ha permesso di inquadrare in tutti i suoi aspetti la malattia.

Da uno studio condotto da Catassi et al su un campione di oltre 17.000 soggetti di età compresa tra 11 e 14 anni è emerso che la M.C. ha una prevalenza elevata di circa 1 caso ogni 180 soggetti.

Come già detto nei paragrafi precedenti la celiachia è legata a due fattori:

1. alla predisposizione genetica del paziente
2. alla presenza del glutine nella dieta

Può presentarsi ad ogni età, tuttavia i sintomi compaiono generalmente dopo l'introduzione di una dieta contenente glutine (quindi al 6°-8°-15° mese di vita). In questi casi l'esordio avviene diversi mesi dall'introduzione e si manifesta nella forma tipica.

Si possono riconoscere diverse forme cliniche di celiachia:

1. forma tipica
2. forma atipica
3. forma silente
4. forma latente
5. forma refrattaria

Forma tipica

Il sintomo principe che caratterizza la forma tipica è la diarrea. Può manifestarsi in maniera insidiosa oppure essere acuta; in genere le feci sono abbondanti, maleodoranti, chiare e lucide con evacuazioni mucose e talvolta con un'unica evacuazione abbondante.

Di rado si manifesta con stipsi ostinata.

Alcune situazioni sono aggravate da shock e grave disidratazione. Oltre alla diarrea si possono avere altri sintomi quali anoressia, dolori addominali, vomito, scarso accrescimento e calo ponderale.

Vi possono essere alterazioni dell'umore con irritabilità ed apatia.

L'addome (globoso ed espanso) contrasta nettamente con la magrezza degli arti inferiori

Forma atipica

La forma atipica si manifesta con prevalenza di sintomi extraintestinali senza diarrea.

Vi è malassorbimento a cui conseguono le seguenti manifestazioni cliniche: anemia ferrocarenziale, bassa statura, rachitismo, osteoporosi, anomalie dello smalto dei denti.

Altri sintomi sono rappresentati da dolori addominali, aftosi recidivante, ritardo puberale, stipsi, ipertransaminasemia, sindromi emorragiche, alopecia.

Uno studio multicentrico condotto nel 1995 ha evidenziato una prevalenza della M.C. atipica del 23.2%.

I disturbi che si manifestano frequentemente sono l'anemia sideropenica, bassa statura ed anoressia.

Da quanto esposto si evince che i casi atipici rappresentano un'elevata percentuale di casi di celiachia nell'infanzia.

Forma silente

In questa forma sono presenti lesioni della mucosa intestinale tipiche che regrediscono con dieta aglutinata.

Da studi condotti si è visto che nel 10% circa dei parenti di 1° grado (asintomatici) di soggetti celiaci vi è una mucosa intestinale atrofica.

Forma latente

Questa variante si manifesta in soggetti in cui la malattia esiste ma in modo non manifesto.

Al momento della diagnosi questi soggetti presentano una mucosa intestinale normale con marker sierologici positivi.

In questi casi è importante monitorare nel tempo tali soggetti per poterli identificare e trattare prima che compaiono le complicanze che potrebbero rappresentare la prima manifestazione clinica della malattia.

Forma refrattaria

Quando il paziente non risponde alla terapia. Primaria, se il paziente non risponde fin dall'inizio alla dieta iniziata dopo la diagnosi, secondaria, se dopo un periodo di risposta alla dieta senza glutine, il paziente diventa non più responsivo. Il punto critico è stabilire se il paziente è davvero celiaco o se esiste un altro problema, p.es. un linfoma (alcuni Autori infatti ritengono che in alcuni casi di malattia celiaca vi possa già essere un linfoma nascosto in una cripta intestinale). Comunque è fondamentale stabilire la causa della non responsività: introduzione inavvertita o involontaria del glutine, intolleranza proteica, insufficienza pancreatico od altro.

La malattia celiaca nel soggetto adulto

Generalmente la M.C. nell'adulto si configura nella forma classica (quindi con atrofia dei villi, iperplasia delle cripte) ed è costellata di sintomi classici quali: steatorrea, vomito, epigastralgia, dispepsia, depressione, infertilità, etc.

Vi sono alcune patologie e complicanze a carico dell'apparato digerente:

1. affezioni epatiche quali la colangite sclerosante primitiva e la cirrosi biliare. Uno studio condotto da Bordella e coll. nel 1997 ha dimostrato una positività di EMA e biopsie della II° porzione del duodeno nell'11% della popolazione considerata.
2. coliti microscopiche quali la colite linfocitaria e la colite collagena. Sono più frequenti nel sesso femminile e compaiono nel 2.5% delle diarree croniche con colonscopia normale. Queste patologie sono caratterizzate dal punto di vista istologico da un aumento di linfociti intraepiteliali per quanto riguarda la colite linfocitaria, mentre la colite collagena presenta una spessa banda di collagene sottoepiteliale
3. atrofia della milza
4. infine un'aumentata incidenza di neoplasie dell'apparato digerente quali linfoma di tipo T, adenocarcinoma del tenue, cancro faringeo e cancro esofageo.

Il rischio di linfoma è di 40 volte aumentato rispetto al rischio per la popolazione normale, l'adenocarcinoma del tenue è ancora più elevato.

Facendo un review dei dati ottenuti dalla letteratura internazionale dal 1941 al 1997 la prevalenza delle neoplasie nei soggetti celiaci è compresa tra il 3 ed il 21%. Per il solo linfoma la % è tra lo 0 ed il 9% (tabella 4).

ANNO	N°casi di M.C	Neoplasie	N° pazienti	%	Referenze
1941-65	202	Neoplasie	32	16	Austad WI 1967
		Linfoma	14	7	
1941-75	202	Neoplasie	43	21	Holmes GKT 1976
		Linfoma	18	9	
1969-81	198	Neoplasie	16	8	O'Discoll BRC 1982
		Linfoma	10	5	
1969-94	166	Linfoma	13	8	Ilyas M 1995
1972-94	400	Linfoma	31	8	Egan LJ 1995
1980-90	335	Neoplasie	10	3	Ilyas M.1995
		Linfoma	0	0	
1980-97	216	Neoplasie	10	5	Cottone M.1999

Tabella 4.

Il rischio di sviluppare una neoplasia invece è drasticamente ridotto se si osserva una dieta ferrea.

Vi sono poi patologie extraintestinali quali il diabete mellito insulino dipendente, tireopatie, M. di Addison etc.: patologie dermatologiche quali la dermatite erpetiforme, l'alopecia; malattie dell'apparato osteoarticolare quali l'oligoartrite sieronegativa; depressione, insonnia, infertilità, aborti ripetuti, alterazione del ciclo mestruale.

La malattia celiaca nell'anziano

Il sintomo maggiore della M.C. è il malassorbimento e pare essere legato all'estensione delle lesioni intestinali.

Si è notato negli ultimi anni un discreto aumento di casi di M.C. negli adulti e negli anziani e questo grazie alla disponibilità di test di screening sensibili e specifici.

Si è assistito ad un progressivo cambiamento della sintomatologia nel tempo. Si è visto ad esempio secondo uno studio condotto da Gasparrini nel ventennio 70-90 che si è avuto una diminuzione della "diarrea" per lasciare il posto ai sintomi cosiddetti "atipici".

Si è anche visto che una certa percentuale di pazienti (4.5%) presentava clubbing ungueale e stomatite aftosa.

A tutt'oggi non sono molte le casistiche che hanno studiato un'ampia popolazione veramente anziana.

Lo studio di Kirby e Fielding nel 1994 ha considerato 18 pazienti e solo 3 avevano oltre 60 anni. In un altro studio sono stati studiati 42 pazienti ed in questi si sarebbe potuto avere la diagnosi molto tempo prima: 7 pazienti infatti avevano già manifestato la dermatite erpetiforme e 6 pazienti precedentemente diagnosticati come affetti da colite o da intestino irritabile lamentavano una sintomatologia da circa 9 anni.

La diagnosi sierologica

Come già detto la disponibilità di marcatori sierologici molto specifici e sensibili per la malattia celiaca ne ha modificato considerevolmente l'epidemiologia, anche se allo stato attuale la **biopsia** resta il *gold standard* per la diagnosi.

La collocazione di questi tests sierologici nella pratica clinica è quella di:

a) fungere da *screening* in pazienti asintomatici o con condizioni di malattia potenzialmente associabili a celiachia, come il diabete mellito, o nei familiari di celiaci, al fine di evitare una biopsia non necessaria, che deve comunque essere praticata dove sussistano forti sospetti di malattia.

b) servire per valutare l'aderenza del paziente alla dieta senza glutine.

A loro almeno parziale merito va anche ascritta la revisione dell'iter diagnostico per malattia celiaca, maturato dal 1977 al 1989. Nel 1977 infatti i criteri stabiliti dall'ESPGAN (Società europea di gastroenterologia e nutrizione pediatrica) prevedevano 3 successive biopsie:

- 1) riscontro di mucosa digiunale subatrofica concordemente ai dati clinico-laboratoristici di malassorbimento.
- 2) riscontro di normalizzazione mucosale con miglioramento clinico
- 3) peggioramento istologico dopo la riassunzione del glutine nella dieta.

Il rispetto di questi 3 criteri, quasi al limite dell'etico, considerando la rialimentazione con glutine di un paziente verosimilmente non tollerante, necessitava di tre successivi campionamenti di mucosa intestinale.

Nel 1989, anche in virtù dell'utilizzo dei tests sierologici come AGA ed EMA si è introdotta una revisione semplificata, come già indicato qualche tempo prima dalla Società Italiana di gastroenterologia pediatrica.

Si ritengono pertanto presupposti diagnostici indispensabili:

- a) l'atrofia subtotale dei villi con l'iperplasia delle cripte, le alterazioni dell'epitelio superficiale e l'incremento di linfociti intraepiteliali
- b) la scomparsa dei sintomi, rapida e persistente, dopo esclusione del glutine dall'alimentazione

La modificazione da positivi (in fase attiva di malattia) a negativi (dieta senza glutine) degli AGA e degli EMA è un rafforzamento della diagnosi.

Un' eventuale altra biopsia va condotta solo nei pazienti asintomatici alla diagnosi o in quelli in cui la risposta clinica è controversa, per oggettivare la normalizzazione istologica della mucosa.

Il protocollo tradizionale (con tre biopsie) va invece attuato nel caso si abbiano dubbi sulla diagnosi iniziale (se p.e. manca la prima biopsia o il dato istologico non è probante) o se è stata formulata prima dei due anni di vita,

per escludere altre condizioni di atrofia mucosale (intolleranza proteica al latte vaccino, giardiasi, malassorbimenti postenteritici...). Sarebbe comunque meglio, per evitare interferenze nella crescita, non reintrodurre il glutine prima dei due o meglio ancora dei sei anni di età e nemmeno nella fase di sviluppo puberale.

In tutti questi casi la prima biopsia va eseguita prima di introdurre il glutine e la seconda alla ricomparsa dei sintomi clinici e comunque entro 3-6 mesi. Poiché non sempre il dato clinico procede di pari passo con quello istologico, i tests sierologici trovano utilità nel far scegliere i tempi corretti della biopsia. In caso di riscontro di mucosa normale, il paziente va seguito nel tempo per ripetere la biopsia al ricomparire dei sintomi, ed in ogni caso dopo due anni dalla reintroduzione di prova.

I più comuni tests sierologici per la diagnosi di malattia celiaca sono distinguibili in anticorpi:

- a) antireticolina (ARA)
- b) antigliadina (AGA)
- c) antiendomisio (EMA)
- d) anti transglutaminasi (tTG).

Prima dell'introduzione di tali tests i mezzi di laboratorio per porre diagnosi di malattia celiaca si basavano sulla valutazione della steatorrea e sulla determinazione del valore di xilosio (un aldopentoso comunemente non presente nell'uomo) nel sangue e nell'urina, i cui bassi valori riscontrati dopo il carico orientavano verso il malassorbimento.

Anticorpi antireticolina (ARA)

L'uso di anticorpi antireticolina è stato suggerito nel 1971 da Seah. Il test, eseguito in I.F.I. (fig. 4 e fig. 5) che ha avuto il merito di far individuare per primo forme di celiachia oligosintomatiche, non ha comunque avuto ampio sviluppo e diffusione, per le difficoltà di lettura del pattern, che registrava sensibilità variabili dal 16 al 76 %, con una specificità intorno al 100 %.

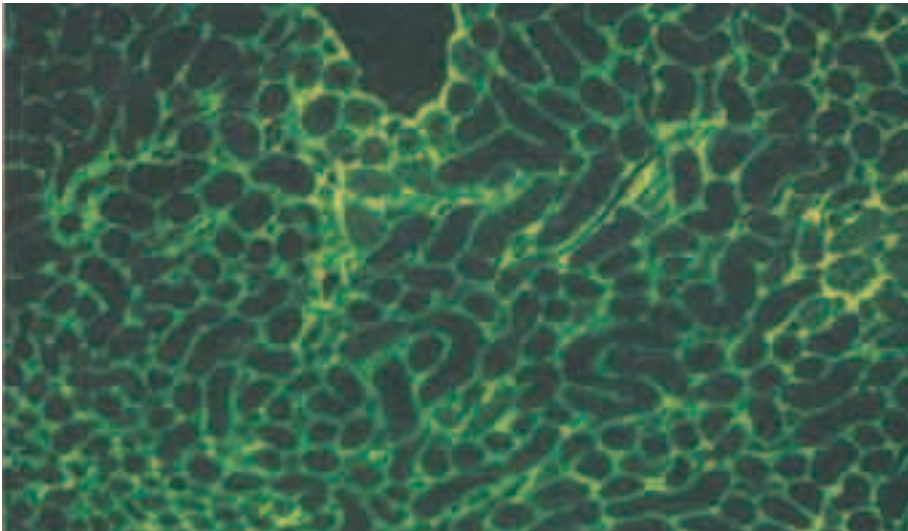


Figura 4. Substrato = rene di gatto. La positività è data da una fluorescenza delle fibre reticolari periglobulari e peritubulari di rene di ratto (tratto da Atlante di Microscopia in Immunofluorescenza di Roberto Pozzoli - Milano).

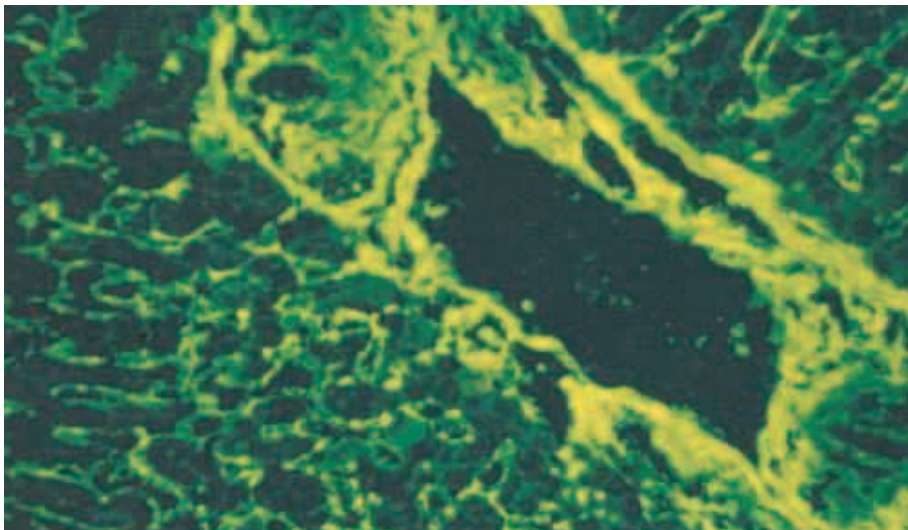


Figura 5. substrato=fegato di ratto. Fluorescenza delle fibre reticolari attorno ai sinusoidi e del tessuto connettivo attorno agli spazi portali del fegato. (tratto da Atlante di Microscopia in Immunofluorescenza di Roberto Pozzoli - Milano).

Anticorpi antigliadina (AGA)

Già nel 1967 - 1970, l'identificazione di anticorpi antiglutine ed antilatte sembrava poter fornire utili informazioni nei pazienti con malattia celiaca. Negli anni '90 poi, lo sviluppo di metodiche immunoenzimatiche (ELISA) e di immunoblot per identificare gli isotipi anticorpali (IgG, IgA) specifici, hanno consentito di applicare tali test su vasta scala. La loro ricerca è semplice e, dato il metodo usato, non risente della variabilità soggettiva dell'operatore, come per gli anticorpi antiendomiso, ma sono presenti oltre che nella celiachia non trattata, anche in altre malattie gastroenteriche, nella dermatite atopica ed anche talora in soggetti sani. Pertanto non sono specifici di celiachia e tendono ad aumentare con l'età nei soggetti normali. Nell'infanzia, nei soggetti con manifestazioni cliniche di malassorbimento la sensibilità è di circa il 100 %, mentre negli adulti si scende sino al 50 - 80 %. Utilizzati come screening si ha un notevole numero di falsi positivi anche a titolo elevato. Sono infatti falsi positivi per la malattia celiaca, ma indicano un danno recente, anche modesto, della mucosa intestinale. E' importante l'età del paziente per stabilire un livello di *cutoff*. Per esempio con un alto livello di *cutoff*, che nel bambino sotto i due anni è ancora in grado di dare sensibilità di circa il 100 % e specificità di circa il 97 %, nel bambino più gran-

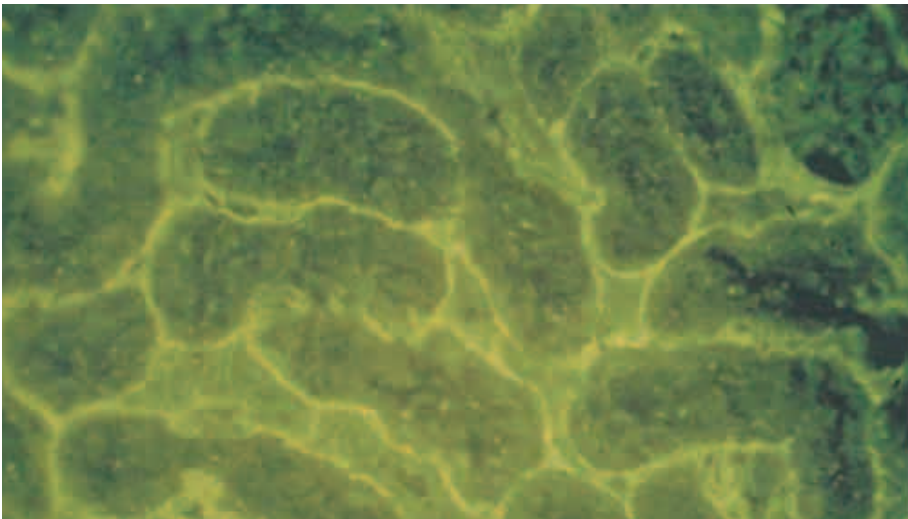


Figura 6. Anticorpi antigliadina; substrato=rene di ratto la positività è evidenziata da una fluorescenza peritubolare e perglomerulare del tessuto renale (tratto da Atlante di Microscopia in Immunofluorescenza di Roberto Pozzoli - Milano).

de o nell'adulto si perdono circa il 50 % dei positivi. Ma se per contro si abbassa il *cut off* al valore in cui solo il 90 % dei celiaci adulti è ancora identificato, permane un 30 % di falsi positivi.

Anticorpi antiendomizio (EMA)

Confrontando AGA, ARA ed EMA, la sensibilità (90%) e specificità (100%) più elevata è posseduta dalle IgA antiendomizio, che però presentano tre svantaggi. Il primo è che la loro lettura in immunofluorescenza indiretta (IFI) è critica e dipende dall'esperienza dell'osservatore, per cui l'affidabilità delle risposte dipende strettamente dal livello di accuratezza e di esperienza diagnostica dei vari laboratori. Il secondo è che il 3-10 % dei celiaci che presentano associato il deficit di IgA non può essere valutato con tale metodo, pena dei falsi negativi. Pertanto è sempre bene conoscere il valore delle immunoglobuline prima di eseguire il test oppure eseguire contemporaneamente EMA IgA ed AGA IgG. Da ultimo uno dei substrati utilizzati è l'esofago di scimmia, con conseguenti connessi problemi di eticità e di costo. L'uso però di cordone ombelicale umano ha consentito recentemente di ovviare almeno a quest'ultimo problema. Gli anticorpi antiendomizio (EMA) di classe A sono stati descritti nel 1983 (Chorzelski et al., 1984) come anticorpi diretti contro l'endomizio, cioè il rivestimento di fibre reticolari circondante ciascuna fibrocellula muscolare liscia. Sono stati riscontrati nella dermatite erpetiforme e nella malattia celiaca e riconoscerebbero come antigene proteine della matrice del tessuto connettivale.

I substrati utilizzabili sono:

- a) esofago di scimmia III inferiore
- b) cordone ombelicale umano
- c) digiuno di scimmia.

Dal punto di vista strettamente operativo laboratoristico i punti critici della valutazione degli EMA sono:

- 1) fonte del substrato e sua conservazione
- 2) specificità e diluizione del coniugato
- 3) interpretazione del pattern fluoroscopico.

Per contro, come già detto, la loro specificità (circa 100%) e sensibilità (circa 90 %) consentono una completa correlazione con il dato bioptico

EMA su esofago di scimmia

La lettura deve essere condotta utilizzando il terzo inferiore dell'esofago perchè è la zona più ricca di proteine reagenti con gli anticorpi, data l'abbondanza di tessuto muscolare liscio e di *muscularis mucosae*.

Nell'esofago di scimmia si distinguono 4 strati:

- a) la tonaca mucosa ricoperta dal suo rivestimento epiteliale, che giace sopra ad un connettivo lasso inglobante la *muscularis mucosae* (tessuto muscolare liscio)
- b) la tonaca sottomucosa di tessuto connettivale lasso contenente vasi sanguigni
- c) la tonaca muscolare composta da due strati di tessuto muscolare liscio, uno più interno circolare ed uno più esterno longitudinale.

La positività caratteristica è fornita dall'aspetto cribroso, detto a nido d'ape, che viene ad assumere il reticolo delle fibre endomisiali per il legame degli anticorpi con la sostanza intermiofibrillare della *muscularis mucosae*.

Naturalmente è positiva anche la tonaca muscolare, mentre una tenue fluorescenza si nota anche sulle miofibrille interposte tra le fibrille reticoliniche.

Sono possibili interferenze con aspecificità di fluorescenza per la presenza degli autoanticorpi tipo antimuscolo liscio (ASMA) ed antinucleo (ANA).

La positività del pattern degli autoanticorpi ASMA si presenta diversamente, in quanto essi sono rivolti verso strutture citoplasmatiche delle fibrocellule muscolari lisce, in particolare verso strutture costituenti il citoscheletro cellulare. Si riscontrano in soggetti normali (10 %), in soggetti affetti da epatite virale o da mononucleosi infettiva. Si presentano come un negativo fotografico del positivo, intendendo per positivo l'EMA.

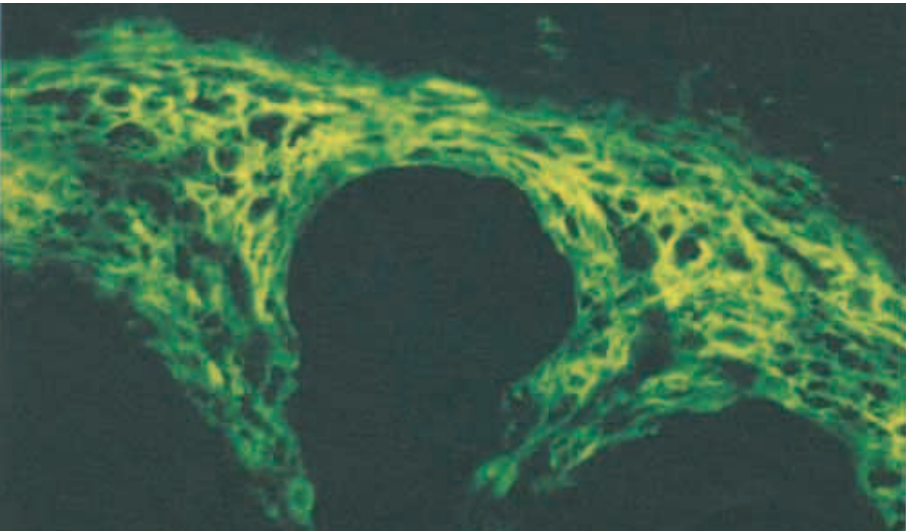


Figura 7. Antiendomizio ; substrato = stomaco di scimmia. (tratto da Atlante di Microscopia in Immunofluorescenza di Roberto Pozzoli - Milano).

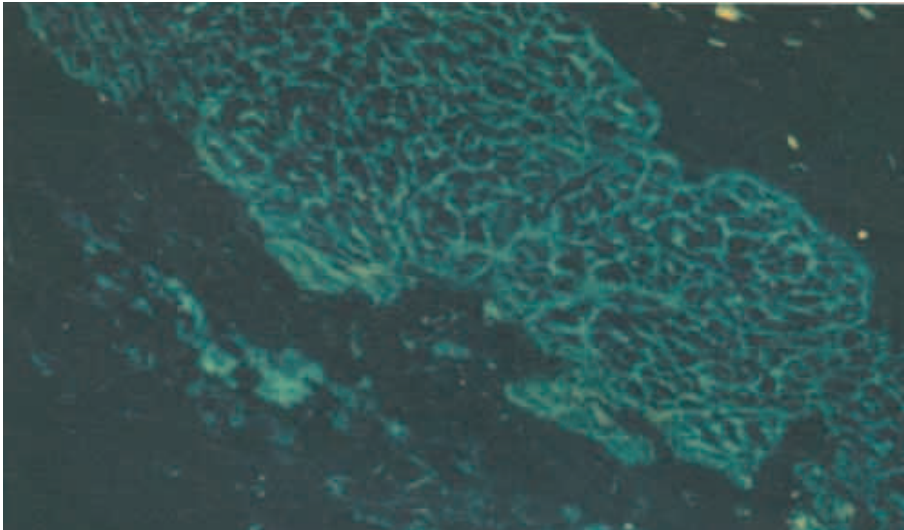


Figura 8. Antiendomizio; substrato = terzo inferiore dell'esofago di scimmia. La positività è evidenziata da una fluorescenza di tipo reticolare nella capsula della muscolatura liscia vicina alla mucosa dell'esofago. (tratto da Atlante di Microscopia in Immunofluorescenza di Roberto Pozzoli - Milano).

La presenza di ASMA può mascherare il pattern EMA ed allora i sieri vanno testati con titoli diversi 1:20, 1: 50, o più, in modo da ridurre la fluorescenza di copertura dell'ASMA ed evidenziare l'eventuale presenza di EMA.

EMA su cordone ombelicale umano.

Il problema etico ed il costo degli anticorpi su esofago di scimmia ha condotto all'introduzione del cordone ombelicale umano (HUC ed HUC EMA). Le fibre muscolari lisce, presenti nella parete della vena ombelicale restante (una si occlude alla quinta settimana di vita fetale) e delle due arterie ombelicali, sono circondate da fibrille reticoliniche analoghe per struttura e conformazione all'endomizio della tonaca muscolare dell'esofago di scimmia. Sensibilità e specificità' sono identiche all'esofago di scimmia, ed inoltre si evitano problemi etici ed i costi sono più ridotti.

Il pattern di lettura degli HUC EMA presenta una fluorescenza di lettura più critica almeno all'inizio e può necessitare di un breve training. Nei sieri positivi la fluorescenza è riscontrabile a livello dell'endomizio delle fibre della tonaca media dei vasi ombelicali.

Mentre su esofago di scimmia il pattern di positività riguarda tutte le fibre endomisiali della tunica muscolare del III inferiore dell'esofago, con maggiore o minore intensità, proporzionalmente al titolo anticorpale del siero in esame, su cordone ombelicale il pattern si presenta diverso in funzione del titolo anticorpale.

In presenza di un titolo elevato quasi tutte le fibre reticoliniche che circondano le fibre muscolari (tonaca media) poste intorno al lume del vaso in sezione sagittale sono positive, dalla zona periendoteliale sino alla periferia estrema. Con titoli elevati è positivo anche l'endotelio delimitante il vaso (transglutaminasi). Se invece il titolo è basso la fluorescenza si riduce alla sola porzione esterna del vaso, dove si identificano i filamenti di reticolina, scarsi, discontinui e quindi di talora arduo riconoscimento. In caso di assenza però di anticorpi nel siero in esame, si ha il buio completo.

Anche con il cordone ombelicale si può avere il mascheramento (*masking effect*) da parte degli anticorpi antimuscolo liscio, e pertanto si può rendere necessaria una maggiore diluizione del siero (1: 50), per smascherare la copertura e rendere visibile l'eventuale fluorescenza per le fibre reticoliniche nella parete dell'arteria.

In conclusione, la progressiva introduzione dei *kits* diagnostici per gli anticorpi antireticolina (ARA), gliadina (AGA) ed endomisio (EMA) e del tutto recentemente per l'antitransglutaminasi (t-TG) hanno determinato una vera rivoluzione diagnostica e conseguentemente epidemiologica, nel senso che si è compreso come il classico quadro di malattia celiaca, caratterizzata da spiccato malassorbimento e dalle sue dirette conseguenze, è solo la punta dell'iceberg, cioè la più rara delle varie manifestazioni della intolleranza al glutine (o meglio all'alfa gliadina) geneticamente correlata.

Molti celiaci addirittura non hanno sintomi o, se li presentano, essi sono di natura eterogenea e con sfumature svariate e dipendenti dalla selezione evolutiva avvenuta, in rapporto al diverso modo di interagire del proprio sistema immunitario con il glutine.

Le transglutaminasi

Le transglutaminasi (TG) sono enzimi che catalizzano le reazioni aciltrasferasiche che avvengono nel processo di modificazione post-traslazionale delle proteine. La loro azione determina la formazione di legami isopeptidici all'interno di molecole polipeptidiche o tra diverse catene polipeptidiche; ne risulta pertanto la formazione di strutture irreversibilmente "cross-linked".

Transglutaminasi plasmatica	Fattore XIII, fibrinoligasi	731 aa.	83 kDa
Transglutaminasi tessutale	TG _c , tTG, TG tipo II	685-691 aa.	77 kDa
Transglutaminasi dei cheratinociti	TG _κ , TG tipo I	820 aa.	90 kDa
Transglutaminasi dell'epidermide	TG _E , TG tipo III	692 aa.	77 kDa
Transglutaminasi prostatica	TG _p , vescicolasi	668 aa.	71 kDa
Transglutaminasi eritrocitaria	B 4.2	691 aa.	77 kDa
Transglutaminasi del Limulus	TG _H , analogo del fattore XIII negli invertebrati?	764 aa.	86 kDa
Annulina	Analogo della TG _κ negli invertebrati?	772 aa.	87 kDa

Tabella 5. Terminologia delle transglutaminasi.

Nei vertebrati le TG formano un'ampia famiglia di proteine distribuite in numerosi tessuti e fluidi corporei. In tutto l'organismo è possibile ritrovare proteine modificate dalle TG: nei coaguli di fibrina, nella membrana cellulare degli eritrociti, nelle matrici extracellulari, nello strato cornificato dell'epidermide.

Le TG sono comparse precocemente nel corso dell'evoluzione ed enzimi con funzione simile alle TG dei vertebrati sono state trovate negli invertebrati, nelle piante, negli organismi eucarioti unicellulari e nei batteri. Mentre le TG presenti negli animali superiori richiedono sempre ioni calcio per la loro attività, ciò è meno vincolante nelle piante e nei microrganismi.

Le TG catalizzano reazioni aciltransferasiche Ca⁺⁺-dipendenti che danno origine a legami isopeptidici tra i gruppi γ -carbossamidici di residui di glutamine legati alle proteine e varie amine primarie. Il residuo di glutamina funge da donatore di acili e i più comuni accettori di acili sono gli ϵ -amino-gruppi dei residui di lisina legati alle proteine oppure aminogruppi primari di alcune poliamine (putrescina o spermidina).

La reazione enzimatica catalizzata dalle TG può essere schematicamente divisa in due momenti: all'inizio un residuo di cisteina presente al sito attivo della TG reagisce con il gruppo γ -carbossamidico della glutamina formando un acil-enzima intermedio con liberazione di ammoniaca. Successivamente questo composto può reagire o con amine primarie (in genere l' ϵ -amino-gruppo della lisina) in una reazione aminotransferasica che determina la formazione di un cross-link oppure con acqua a formare acido glutammico per idrolisi (deamidazione). Quest'ultima reazione avviene specialmente quando i livelli di amine primarie sono bassi o addirittura assenti. Il legame con ioni

calcio induce un'alterazione conformazionale nella TG che ne determina l'acquisizione dell'attività catalitica.

La transglutaminasi tessutale

E' stata la prima TG ad essere scoperta. E' un enzima sintetizzato da un ampio spettro di cellule ma normalmente rimane confinato allo spazio intracellulare; può essere rilasciato dalle cellule durante svariate condizioni. Sebbene non siano ancora stati chiariti i meccanismi che portano alla sua esterificazione si sa che una volta rilasciato dalla cellula nella matrice extracellulare, interviene nei processi di riparazione tissutale mediante cross-link di proteine extracellulari e nell'attivazione del TGF- β che stimola la sintesi del collagene e induce differenziazione delle cellule epiteliali.

La tTG è un polipeptide di circa 690 aminoacidi con un peso molecolare di 77 kDa. Entrambe le reazioni catalizzate dall'enzima, la reazione transferasica che porta all'incorporazione di amine primarie sulla glutamina di un peptide (cross-link) e la reazione idrolitica (deamidazione), richiedono l'attivazione dell'enzima attraverso una modificazione conformazionale indotta dal legame di ioni Ca^{2+} . L'enzima può legare 3-4 ioni Ca^{2+} ad almeno due siti con differente affinità dando così origine a vari possibili complessi enzima-metallo. Il complesso con il calcio legato ad un solo sito catalizza la reazione di deamidazione, mentre il complesso con il metallo legato ad entrambi i siti catalizza la reazione di incorporazione di amine sulla glutamina. La specificità del legame con ioni Ca^{2+} è talmente alta che solo lo Sr^{2+} , ma a concentrazioni dieci volte maggiori, può spiazzare il calcio dal sito attivo ed attivare la tTG. Pur in presenza di calcio, l'attività dell'enzima è fortemente inibita da ioni Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} o Hg^{2+} , così come dai nucleotidi GTP o GDP. Nell'ambiente extracellulare c'è un'alta concentrazione di ioni Ca^{2+} e sono praticamente assenti GTP o Zn^{2+} così che diventa possibile l'attivazione dell'enzima.

Come accennato precedentemente la TG catalizza la formazione di legami isopeptidici irreversibili fra residui di glutamina (che fungono da donatori di acili) e lisina (accettori di acili). Se molti sono i substrati accettori, limitati sono invece i substrati donatori. In particolare la gliadina è un ottimo substrato per la tTG essendo composta per circa il 40% dei suoi aminoacidi da glutamina. Questa caratteristica della molecola potrebbe spiegare il possibile ruolo della transglutaminasi tessutale nella eziopatologia del morbo celiaco. I primi lavori in questa direzione si devono al gruppo tedesco di Dieterich e Schuppan che, per primi, hanno identificato la tTG come l'autoantigene predominante riconosciuto dagli anticorpi antiendomisio nella malattia celiaca. I loro dati hanno dimostrato che la tTG forma dei complessi

con la gliadina nei quali vengono smascherati dei neoepitopi che possono infine scatenare una risposta immune diretta contro la gliadina e la tTG.

Successivamente Molberg ha chiarito meglio come la tTG medi la deamidazione enzimatica di residui di glutamina della gliadina (in particolare la glutamina in posizione 148) che in tal modo acquistano una carica negativa che ne permette il legame al DQ2 presente sulle cellule presentanti l'antigene (APC) a loro volta riconosciute da cellule T intestinali gliadina-specifiche presenti nella mucosa intestinale dei pazienti celiaci.

Sulla base di questi lavori il gruppo norvegese di Sollid ha proposto un interessante modello eziopatogenetico che si può così schematizzare. In condizioni normali esistono cellule B specifiche per antigeni self solubili, in stato di quiescenza. Queste producono anticorpi solo dopo un *aiuto appropriato* da parte delle cellule T helper. Questo aiuto appropriato può essere fornito dal legame fra un antigene self e un epitopo T cellulare di un antigene estraneo (carrier). La formazione di complessi fra tTG e gliadina rientra in una situazione di questo tipo. Cellule CD4+ gliadina-specifiche sono presenti nella mucosa intestinale di pazienti celiaci. Quando gliadina e tTG reagiscono, le cellule T gliadina-specifiche forniscono l'aiuto necessario alle cellule B specifiche per tTG per produrre anticorpi anti-tTG. Quando la gliadina è esclusa dalla dieta questo aiuto da parte delle cellule T non c'è più e la produzione di IgA anti-tTG declina progressivamente. Di fatto la gliadina non costituirebbe l'antigene del morbo celiaco, ma rappresenterebbe solo un "trigger" che rende disponibile per il riconoscimento immunologico epitopi critici normalmente nascosti al sistema immune, preferenzialmente riconosciuti in un particolare contesto HLA. Il fatto poi che l'aiuto alle cellule B tTG-specifiche arrivi da cellule T gliadina-specifiche e non da cellule T tTG-specifiche rappresenterebbe, secondo gli autori, una sorta di meccanismo limitante l'instaurarsi di una risposta immune cronica essendo la tTG espressa in molti organi e rilasciata dal danno tissutale. Si ipotizza addirittura che una reattività delle cellule T alla stessa tTG sia improbabile a causa della ubiquitaria presenza dell'enzima nei tessuti.

Questo meccanismo proposto da Sollid può anche fornire una spiegazione del perché gli anticorpi anti-tTG sono più specifici per la malattia celiaca di quanto non lo siano gli anticorpi anti-gliadina (AGA). Infatti la produzione di anticorpi anti-tTG richiederebbe una risposta T cellulare alla gliadina localizzata in un ambiente dove la gliadina possa essere legata alla tTG, cioè la mucosa intestinale. La malattia sarebbe la manifestazione di questa risposta immune locale. Molti individui hanno anticorpi anti-gliadina senza nessun segno di patologia intestinale. Questi anticorpi potrebbero essersi formati dopo un'interazione T e B cellulare avvenuta in linfonodi regionali e quindi non sempre sono segno di patologia intestinale.

Questo scenario immunologico rende ragione del danno mucosale se si

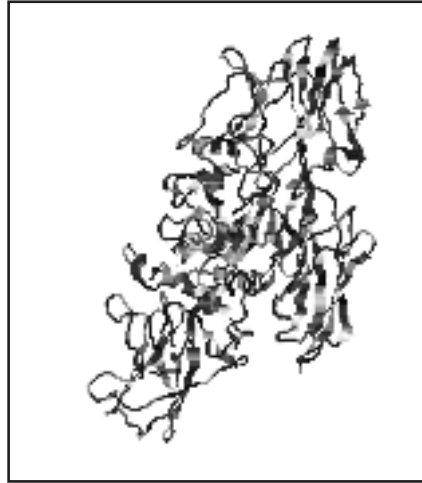


Figura 9. Struttura terziaria della molecola della transglutaminasi tessutale.

considera ancora che la tTG è necessaria per l'attivazione proteolitica del Transforming Growth Factor β (TGF- β) coinvolto nella differenziazione dell'epitelio intestinale. Un eccesso di produzione di anticorpi anti-tTG a livello mucosale blocca l'azione della tTG sull'attivazione del TGF- β determinando la mancata differenziazione dell'epitelio intestinale nel celiaco con conseguente atrofia. Inoltre il TGF- β è un agente soppressore le cellule T e la sua ridotta attivazione facilita un'aumentata attivazione dei linfociti T della mucosa intestinale.

Marcatori genetici

L'identificazione che i soggetti affetti da MC esprimono selettivamente gli antigeni HLA di classe II DQ2 DQ8 ha permesso di introdurre questo test nella pratica clinica.

La determinazione degli antigeni HLA può essere effettuata con metodi che sierologiche o con tecniche di biologia molecolare, oggi rese disponibili da più fonti commerciali, con riduzione dei tempi e dei costi di esecuzione. A questo proposito, è opportuno sottolineare che è sufficiente che venga richiesta al laboratorio la determinazione dei soli alleli DQ2 e DQ8 e non la

mappatura completa degli antigeni HLA classe I e II, la cui identificazione, in tali circostanze, non è di alcuna utilità pratica.

Anticorpi anti-actina

L'enterocita è una cellula epiteliale polarizzata munita di numerosi microvilli sul lato apicale. Nell'enterocita, il citoscheletro costituisce una complessa rete dinamica intracellulare che svolge numerose funzioni fra cui quelle di sostegno, di mantenimento della polarità della cellula, regolazione del flusso citoplasmatico di soluti etc.

Il glutine provoca una rapida redistribuzione dei filamenti di actina nella mucosa intestinale in soggetti celiaci.

Uno studio condotto da Clemente et al. dell'Università degli Studi di Cagliari mostra autoanticorpi circolanti diretti verso i filamenti di actina in pazienti con MC e particolarmente con i gradi più severi di atrofia dei villi intestinali ed in misura maggiore nel soggetti adulti (fig 10).

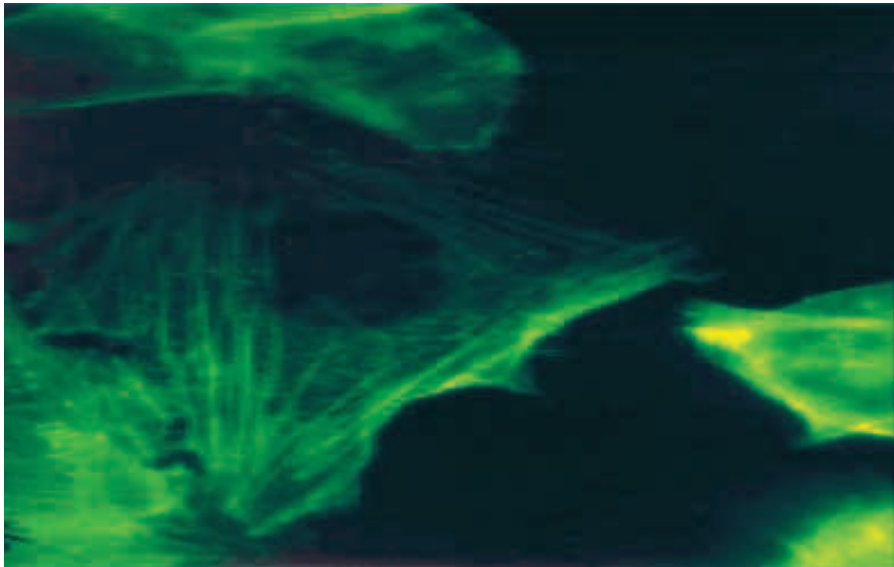


Figura 10. Autoanticorpi diretti verso i filamenti di actina.

Algoritmo per la diagnosi di celiachia

1. Procedura per soggetti di età superiore ai 2 anni

L'introduzione di metodi analitici per la determinazione degli Ac. Antitransglutaminasi ha determinato l'obsolescenza dei test AGA, ARA ed EMA.

Viene sempre effettuato oltre alla determinazione degli Anti tTg di classe IgA la determinazione delle IgA totali. Può essere affiancato in corso di negatività e ad un basso valore di IgA totali la determinazione di anti tTg IgG.

Pertanto:

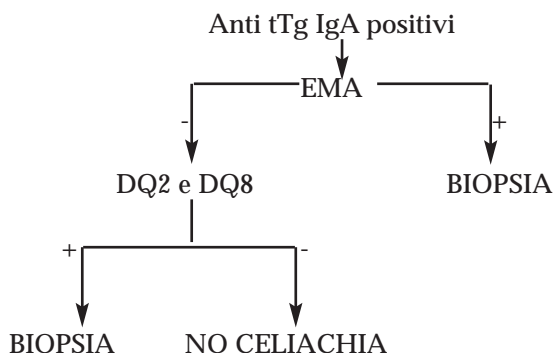
- 1) In caso di negatività per entrambe le classi anticorpali si può escludere la presenza di M.C.
- 2) In caso di positività per Anti tTg IgA si consiglia la ricerca di EMA IgA in I.F.I.

Qualora il test risulti positivo al paziente deve essere proposta la biopsia duodeno-digiunale. Qualora il test fosse negativo si consiglia l'esecuzione dell'aplotipo HLA per l'identificazione degli alleli DQ2 e DQ8.

Nei pazienti DQ2 e DQ8 positivi è consigliato la biopsia duodeno-digiunale.

Non è consigliato invece in soggetti Anti tTg IgA positivi, ma EMA IgA e DQ2 e DQ8 negativi tranne i casi in cui presentino sintomi clinici suggestivi per M.C.

Algoritmo per bimbi > 2 anni

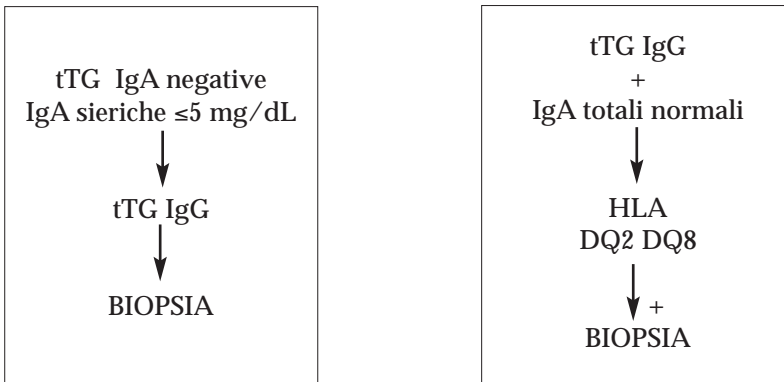


Qualora il soggetto presentasse sola positività per classi anti tTg IgG e deficit di IgA totali (generalmente in letteratura si intende un valore <5 mg/dL) è consigliata l'esecuzione della biopsia intestinale.

In presenza di normali livelli di IgA sieriche è consigliata l'esecuzione dell'aplotipo HLA.

Con normali livelli di IgA sieriche e positività per gli antigeni DQ2 o DQ8 è consigliabile la biopsia.

Algoritmo di soggetto > 2 anni



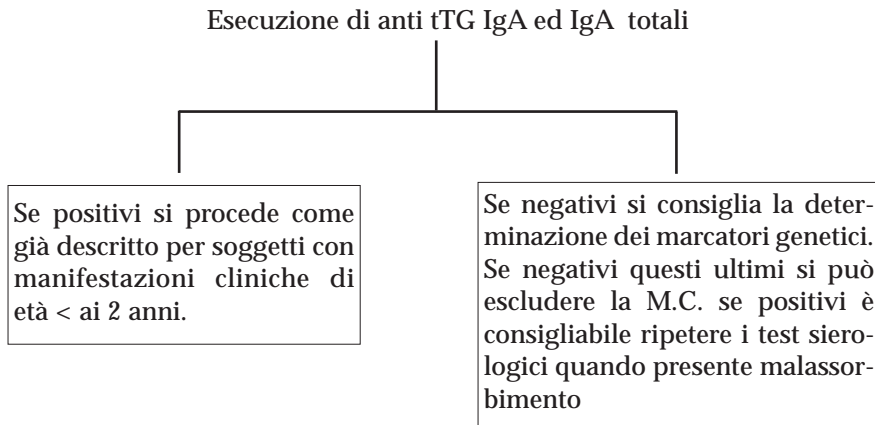
2. Procedura in soggetti di età < 2 anni

Nei soggetti di età inferiore ai 2 anni che presentino manifestazioni cliniche suggestive oltre alla ricerca di anticorpi anti tTG di classe IgA e IgG è consigliata la determinazione degli AGA di classe IgG.

Qualora risultassero positivi gli anticorpi AGA IgG con IgA totali normali, è importante valutare attentamente dal punto di vista clinico il soggetto prima di sottoporlo a biopsia

3. Diagnosi sierologica per soggetti appartenenti a gruppi a rischio

(famigliari di primo grado di celiaci, diabetici, pazienti con deficit di IgA, soggetti Down)



4. Monitoraggio dei soggetti celiaci in terapia

Per questi soggetti è necessario la sola determinazione degli anticorpi anti tTG di classe IgA e IgG a seconda della positività che avevano dimostrato alla diagnosi.

Diagnostica invasiva

Per la diagnosi di MC è fondamentale la biopsia intestinale. In Pediatria sono ancora usate talora le biopsie per suzione con le capsule di Crosby-Kugler o di Watson, che vanno condotte in sede digiunale vicino all'ansa del Treitz. Hanno il vantaggio di essere larghe e facilmente orientate dal Clinico. Inoltre si possono valutare in stereomicroscopia. Negli adulti le biopsie si eseguono endoscopicamente. La mucosa può essere valutata macroscopicamente e si possono eseguire diversi prelievi: se ne consigliano almeno quattro.

Ora viene frequentemente eseguita nel corso di una esofagoduodenoscopia attualmente usata per ottenere biopsie dalla II o III porzione di duodeno.

I quadri endoscopici più significativa sembrano essere:

- Riduzione o scomparsa delle pliche di Kerkring (fig. 11)
- Scalloping delle pliche duodenali; (fig. 12)
- Pattern a mosaico;
- Visibilità dei vasi sottostanti la mucosa.

La presenza di uno o più markers endoscopici mostrano una sensibilità variabile dal 50% al 100% ed una specificità tra il 99.6% ed il 100% con VPP tra il 60% ed il 100% ed un VPN del 99% circa.

Altra metodica invasiva è rappresentata dalla enteroscopia che viene utilizzata per lo studio dei sanguinamenti del tratto intestinale. Questa tecnica non si differenzia dalla EDGscopia tradizionale per quanto riguarda la dimostrazione dei segni macroscopici riferibili a MC, ma presenta il vantaggio di poter effettuare biopsie più distali a livello digiunale.

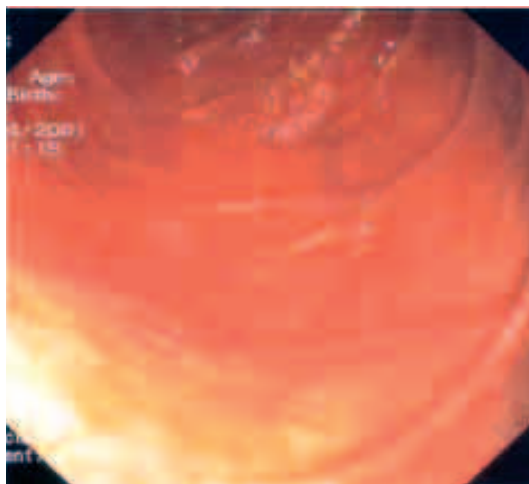


Figura 11. Riduzione delle pliche di Kerkring.

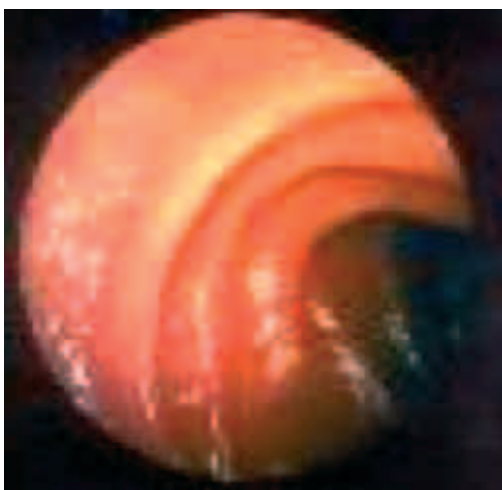


Figura 12. Mucosa a scalloped.

Bibliografia

- Antiendomysium. Diverse soluzioni per la ricerca degli EMA nella diagnosi di malattia celiaca. Fascicolo tecnico scientifico di U. Volta. Eurospital.
- Ascher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch. Dis Child* 1991;66:608-11.
- Auricchio S, Greco L, Troncone R. gluten - sensitive enteropathy in childhood. *Pediatr. Clin. North Am.* 1988; 35:157-87.
- Bach JF, Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type 1 diabetes. *Annu Rev. Immunol* 2001;19:131-61.
- Balli F et al: coeliac disease and lymphoma. *Pediatr med chir* 1999 may-jun;21(3):111-3.
- Bardella MT, Mitoli G, Radaelli F, Quattrini M, Bianchi PA, Conte D, Re-evaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of coeliac disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:714-16.
- Barnett AH, Eff C, Lesile RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20:87-93.
- Bottaro G et al: the clinical pattern of subclinical/silent Coeliac Disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am j Gastroenterol* 1999 mar;94(3):691-6
- Castro M: celiachia. *Gastroenterologia pediatrica*; 10:127-137.
- Catassi C, Ratsch IM, Fagiani E, Rossigni M, Candela F, Mordicchia F, et al: Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg.
- Catassi C, Ratsch IM, Fagiani E et al. coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1997;343:200-3.
- Catassi C, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadine antibodies screening for coeliac disease in school-age subject *acta Paediatric* 1996; suppl 412:29-35.

Cellier C, et al: severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of celiac disease. *Lancet* 2000;335-806.

Cellier C, Cuillerier E, Patey-Mariaud de Serre N et al. push enteroscopy in celiac sprue and refractory sprue. *Gastrointest Endosc* 1999;50:613-7.

Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, et al: IgA-antiendomysial antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395-402. Swift G.L., Smith P.M.: Screening test for coeliac disease. *Lancet*, 349 (26),: 1254, 1997.

Corazza GR, Andreani ML, Biagi F et al. The smaller size of the coeliac iceberg in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:917-9.

Corazza GR et al: subclinical coeliac disease as a frequent cause of iron - deficiency anemia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:153-56.

Corvaglia L, et all: depression in adult untreated celiac subjects: diagnosis by the paediatrician. *Am j gastroent* 1999;94:839-843.

Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease. *Lancet* 1997;349:1096-7.

Csizmadia CG, Mearin ML von Blomberg BM, Brend R, Verlooven-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in Netherlands. *Lancet* 1999;353:813-4.

Dickey W, Hughes D: Prevalence of celiac disease and its endoscopic markers among patients having routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am j Gastroenterol* 1999;94(8):2182-6.

Ferguson A.: Coeliac disease research and clinical practice: maintaining momentum into the twenty-first century. *Baillieres Clin. Gastroenterol*, 1995; 9:395-412.

Francesca Castellino, Nadia Scaglione, Silvia B. Grosso and Carla Sategna-Guidetti: A novel method for detecting IgA endomysial antibodies by using human umbilical vein endothelial cells. *European Journal of Gastroenterology e Hepatology* 2000, 12: 45-49.

Fry L, et all: effect of gluten free diet on dermatological, intestinal and haematological manifestation of dermatitis Herpetiformis. *Lancet* 1968;1:557-61.

- Gasbarrini A et al: recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation es symptoms of coeliac disease. *Lancet* 2000;356:399-400.
- George EK, Mearin ML, van d, V et al. Low incidence of childhood celiac disease in the Netherlands. *Pediatr Res.* 1995;37:213-8.
- Gobbi G et al: coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;340:439-43.
- Herman AE, Freeman GJ, Mathis D, Benoist C. CD4+CD25+ T regulatory cells dependent on ICOS promote regulation of effector cells in the pre-diabetic lesion. *J Exp.Med* 2004;199:1479-89.
- Iavarsson A, et al: High prevalence of undiagnosed celiac disease in adult. *J intern med* 1999;245:63-68.
- Johnston SD, Watson RG, Mc Millan SA, Sloan J, Love AH. Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997;350:1370.
- Kagnoff M.F., Austin R.K., Hubert S.J. et al.: Possible role for human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J.Exp. Med.*, 160: 1544, 1984.
- Kaukinen K, Collin P, Mikkanen AH, Partenen J, Maki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig.Dis.Sci* 1999;44:1428-33.
- Knip M, Akerblom hk. Enviromental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp.Clin.Endocrinol Diabetes* 1999;107 Suppl 3:S93-100
- Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J. Gastroenterol* 1998;33:1280-3.
- Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Czinner A, Goracz G, Vamos A, Szabo T. High prevalence of silent disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999, 28:26-30
- Kutlu T., Brousse N., Rambaud C, et al.:Numbers of T cells receptor (TCR) alpha beta+ but not of TCR gammadelta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut*, 34: 208-14, 1993.

Lancet 1994; 22: 200-203.15. Visakorpi JK, Immonem P: Intolerance to cow's milk and wheat gluten in the primari malabsorption sindrome in infancy. Acta paediatr Scand 1967: 56: 49-56.

Leslie RD, Elliot RB. Early environmental events as a cause of IDDM. Evidence and implications. Diabets 1994;43:843-50.

Maki M: Tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. Gut 1997; 41: 565.

Maky M., Hallstrom O., Marttinem A., Lipsanen V., Viander M., Holm K., Collin P., Koskimies S.: Screening Tools for Use in Coeliac Disease. Dynamic Nutrition Research. Vol 2, pp 93-104.

Marsh M N: Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. Molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. Gastroenterology 1992 JAN;102:330-354.

Meloni G, Dore A, Fanciulli G, Tanda F Bottazzo GF. Subclinical coeliac disease in schoolchildren from northern Sardinia. Lancet 1999;353:37.

Meloni G F, et all: the prevalence of coeliac disease in infertility. Human reproduction 1999: 14(1) 2759-61.

Mustalahti K, et all: osteopenia in patients with clinically silent Coeliac Disease warrants screening. Lancet 1999;354:744-45.

Not T, Horvath K, Hill ID et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. Scand J. Gastroenterol 1998;33:1280-3.

Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H.: The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 1999, 11: 1185-1194.

Parnell N.D.J., Ciclitira P.J.:Review article: coeliac disease and its management. Aliment.Pharmacol.Ther.1999;13, 1-13.Prospect.Ped.,29: 181-96,1999.

Ramos P M et all: hipertransaminasemia: indication for the diagnosis of coeliac disease. Gastroenterology & Hepatology 1999 dec;22(10)501-4.

Ridondo MJ, Rewers M, Yu L et al. Genetic determination of islet cell autoim-

- munity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999;318:698-702.
- Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Greenphr. All that scallops is not coeliac disease. *Gastrointest endosc* 2000;51:717-20.
- Sategna-Guidetti C., Grosso S.B., Bruno M., Grosso S.: Is human umbilical cord the most suitable substrate for the detection of endomysium antibodies in the screening and follow up of coeliac disease? *Hepato*. 1997, 9: 657-660.
- Schuppan D: Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000 Jul;119(1):234-242.
- Seah PP., Fry L., Rossiter M.A., Hoffbrand A.V., Holborow E.J.: Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult celiac disease. *Lancet*, 1971, i: 834 - 836.
- Sollid L.M., Thorsby E.: HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993: 105:910-922.
- Spunkland A et al.: Susceptibility to develop celiac disease is primarily associated with HLA-DQ alleles. *Hum. Immunol*:1990 Nov;29(3):257-65.
- Stazi AV, et al: celiac disease. Risk factor for women in reproductive age. *Minerva ginecol* 2000 may;52(5)189-96.
- Swinson CM, Levi AJ. Is celiac disease underdiagnosed? *BMJ* 1980;281:1258-60
- Tommasini A., Not T., Marzari R., Ventura A.: Malattia celiaca tra passato e futuro.
- Tommasini A., Not T., Kiren V et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004;89:512-5
- Tonutti E, Visentini D, Bizzaro et al. proposte di linee guida per la diagnosi di laboratorio della malattia celiaca.
- Unsworth DJ, Walzer-Smith JA, Holborow EJ: Gliadin and reticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet* 1983; 874-875.

Ventura A et al.: celiachia:screening si, screening no? *medico e Bambino* 2000 gen;19(1):7-8.

Ventura A., Petaros P., Gerarduzzi T., Torre G., Martellosi S., Persic M. Celiachia: dal bambino all'adulto. *Medico e Bambino*, 19, I, 19-30, 2000.

Ventura A et all: dental enamel defects coeliac disease. *Arch dis child* 1997 jul 77(1):91.

Ventura A., Magazzu G., Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP S tudy Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.

Ventura A., Not T., Neri E, Ughi C, Leopardi A, Citta A. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid - related autoantibodies in patients with celiac disease. *J.Pediatr* 2000;137:263-5.

Walburga Dieterich, Tobias Ehnis, Michael Bauer, Peter Donner, Umberto Volta, Ernst Otto Riecken e Detlef Schuppan: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease.

Indice

Editoriale	pag. 3
Introduzione	» 5
Storia della celiachia	» 7
Aspetti genetici	» 9
Il meccanismo del danno immunoindotto	» 11
La mucosa intestinale normale e celiaca	» 12
Enterociti	» 13
Iperplasia delle cripte	» 14
Atrofia dei villi	» 15
La malattia celiaca	» 17
Clinica della celiachia in età pediatrica	» 23
La malattia celiaca nel soggetto adulto	» 27
La malattia celiaca nell'anziano	» 29
La diagnosi sierologica	» 31
Anticorpi antireticolina (ARA)	» 32
Anticorpi antigliadina (AGA)	» 34
Anticorpi antiendomizio (EMA)	» 35
Le transglutaminasi	» 38
Marcatori generici	» 42
Anticorpi anti-actina	» 43

Algoritmo per la diagnosi di celiachia	» 45
1. Procedura per soggetti di età superiore ai 2 anni	» 45
2. Procedura in soggetti di età < 2 anni	» 46
3. Diagnosi sierologica per soggetti appartenenti a gruppi a rischio ..	» 46
4. Monitoraggio dei soggetti celiaci in terapia	» 47
Diagnostica invasiva	» 49
Bibliografia	» 51
Indice	» 57

Caleidoscopio

Italiano

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.

31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriagonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterin nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.

69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radio-nuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.

103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (I)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo I*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (II)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunostochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. Aiello V., Caselli M., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata*. Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche*. Maggio '99.
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili*. Giugno '99.
134. Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.
135. Chieffi O., Bonferraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.
136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi*. Ottobre '99.

137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: *Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati*. Novembre '99.
138. Giovanella L.: *Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*. Dicembre '99.
139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: *Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*. Gennaio 2000.
140. La Vecchia C.: *Come evitare la malattia*. Febbraio 2000.
141. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Cellule dendritiche*. Marzo 2000.
142. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*. Aprile 2000.
143. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II)*. Maggio 2000.
144. Croce E., Olmi S.: *Videolaparoscopia*. Giugno 2000.
145. Martelli M., Ferraguti M.: *AllergoGest*. Settembre 2000.
146. Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: *TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici*. Gennaio 2001.
147. Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: *L'umanizzazione dei servizi sanitari*. Febbraio 2001.
148. Giovanella L.: *I tumori della tiroide*. Marzo 2001.
149. Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: *L'ipertensione arteriosa*. Aprile 2001.
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: *Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*. Settembre 2001.
151. Dominici R.: *Riflessioni su Scienza ed Etica*. Ottobre 2001.
152. Lenziardi M., Fiorini I.: *Linee guida per le malattie della tiroide*. Novembre 2001.
153. Fazii P.: *Dermatofiti e dermatofitosi*. Gennaio 2002.
154. Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: *Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*. Febbraio 2002.
155. Trombetta C.: *Il Varicocele*. Marzo 2002.
156. Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: *Ambiente e polmone*. Aprile 2002.
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: *I Markers tumorali*. Maggio 2002.
158. Loviselli A., Mariotti S.: *La Sindrome da bassa T3*. Giugno 2002.
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: *Helicobacter Pylori: stato dell'arte*. Ottobre 2002.
160. Canini S.: *Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato*. Novembre 2002.
161. Atzeni M.M., Masala A.: *La β -talassemia omozigote*. Dicembre 2002.
162. Di Serio F.: *Sindromi coronariche acute*. Gennaio 2003.
163. Muzi P., Bologna M.: *Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*. Febbraio 2003.
164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: *Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*. Marzo 2003.
165. Magri G.: *Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*. Aprile 2003.
166. Rapporto dello Hastings Center: *Gli scopi della medicina: nuove priorità*. Maggio 2003.
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: *Il sonno e le sue alterazioni*. Giugno 2003.
168. Macchia V., Mariano A.: *Marcatori tumorali nel cancro della vescica*. Luglio 2003.
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: *La Tuberculosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*. Agosto 2003.

170. Aebischer T.: *Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*. Settembre 2003.
171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: *Il manuale della sicurezza*. Ottobre 2003.
172. Canigiani S. e Volpini M.: *Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione*. Novembre 2003.
173. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: *Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee*. Dicembre 2003.
174. Savron G.: *Le Fobie*. Gennaio 2004.
175. Paganetto G.: *Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*. Febbraio 2004.
176. Giovanella L.: *Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*. Marzo 2004.
177. Severino G., Del Zompo M.: *Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata"*. Aprile 2004.
178. Arigliano P.L.: *Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie*. Maggio 2004.
179. Bruni A.: *Malattia di Alzheimer e Demenza Frototemporale*. Giugno 2004.
180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dalleria M.: *Eziopatogenesi e diagnostica allergologica*. Luglio 2004.
181. Franzoni E., Gualandi P., Pellegrini G.: *I disturbi del comportamento alimentare*. Agosto 2004.
182. Grandi G., Peyron F.: *La toxoplasmosi congenita*. Settembre 2004.
183. Rocca D.L., Repetto B., Marchese A., Debbia E.A.: *Patogeni emergenti e resistenze batteriche*. Ottobre 2004.
184. Tosello F., Marsano H.: *Scientific English Handout*. Novembre 2004.
185. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D.: *Iperensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio*. Dicembre 2004.
186. Paganetto G.: *Malattie Neoplastiche: dalla Paleopatologia alle Fonti Storiche*. Gennaio 2005.
187. Savron G.: *La sindrome dai mille tic: il disturbo di Gilles de la Tourette*. Febbraio 2005.
188. Magrì G., Baghino E., Florida M., Ghiara F.: *Leishmania*. Marzo 2005.
189. Lucca U., Forloni G., Tiraboschi P., Quadri P., Tettamanti M., Pasina L.: *Invecchiamento, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer*. Aprile 2005.
190. Volpe G., Delibato E., Orefice L., Palleschi G.: *Tossinfezioni alimentari e metodiche recenti ed innovative per la ricerca dei batteri patogeni responsabili*. Maggio 2005.
191. Mazzarello M.G., Albalustri G., Audisio M., Perfumo M., L. Cremonese G.: *Aerobiologia ed allergopatie*. Giugno 2005.
192. Scalabrino G., Veber D., Mutti E.: *Nuovi orizzonti biologici per la vitamina B12*. Luglio 2005.
193. Zepponi E.: *Guida pratica per gli utenti del laboratorio analisi*. Settembre 2005.
194. Faricelli R., Esposito S., Martinotti S.: *La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi*. Ottobre 2005.
195. Baccini C., Bezzi F., Conti M., Tazzari V.: *Doping e antidoping nello sport*. Novembre 2005.
196. Lozzi M.: *La Mediazione pacifica dei conflitti. Una risorsa socio-relazionale in ambito medico-sanitario*. Dicembre 2005.

197. Bracco G.: *Progettare un Laboratorio di Analisi*. Gennaio 2006.
198. Angelucci A.: *Apoptosi e sistema immunitario: regolazione e patologie associate*. Febbraio 2006.
199. Commissione Tecnica sul Rischio Clinico: *Risk management in Sanità. Il problema degli errori*. Marzo 2006
200. Casati G., Marchese E., Roberti V., Vichi M.C.: *La gestione dei processi clinico assistenziali per il miglioramento delle prassi*. Aprile 2006.
201. Zanella D., Ceretta M., Orso Giacone G.: *Peptidi natriuretici: nuove frontiere in cardiologia?* Maggio 2006.
202. Cicala M., Dal Lago U., Vinci P., Maggiorotti M.: *L'accusa di malpractice in ambito medico*. Giugno 2006.
203. Martino R.: *Manuale Qualità UNI EN ISO 9001*. Luglio 2006.
204. Mazzarello M.G., Arata M., Perfumo M., Marchese A., Debbia E.A.: *Tubercolosi e micobatteri*. Settembre 2006.
205. Matrullo R.: *Anoressia: la negazione della sessualità come difesa narcisistica*. Ottobre 2006.
206. Crotti D.: *Le parassitosi intestinali ed uro-genitali*. Novembre 2006.
207. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: *Il referto interpretativo in infettivologia*. Dicembre 2006.
208. Baghino E., Magrì G., Nicoletti L., Novaro G., Vignale C., Mazzei C.: *Stato dell'arte delle aneuploidie fetali, dall'indagine clinica prenatale alla diagnosi anatomo-patologica*. Gennaio 2007.
209. Mazzarello M.G., Brunetti R., Perfumo M., Torriglia A.M., Montresor G.: *Principali Tecniche Analitiche in uso nei Laboratori di Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche*. Febbraio 2007.
210. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: *Celiachia dalla A alla Z*. Marzo 2007.



I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 25, numero 210

Direttore Responsabile

Sergio Rassa
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassa@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti

Giusi Cunietti

Servizio Abbonamenti

Maria Grazia Papalia
Laura Cecchi

Progettazione e Realizzazione



Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Maria Speranza Giola

EDITORE

... il futuro ha il cuore antico  **MEDICAL SYSTEMS SpA**

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.

Internet URL: <http://www.medicalsystems.it>

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato,
Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del
Laboratorio, Guida Pratica Immulite[®], Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora,
Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia Nuova ATA
Via Gelasio Adamoli, 281 - 16138 Genova
Tel. 010 513120 - Fax 010 503320 - info@nuovaata.com - www.nuovaata.com

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Marzo 2007
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano



Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P. sas)

..... dalla Pedagogia all'Andragogia



Sistema di Gestione certificato
UNI EN ISO 9001:2000
Certificato n° A2217

Prossimi Corsi ECM

- 17-12-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 05-12-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 05-12-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso della workcell Trinity Genova
- 29-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso della workcell Trinity Genova
- 28-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del Konelab 30/60 Genova
- 27-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 22-11-2007 Metodologie di impostazione dei lavori scientifici Genova
- 21-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 2000 (corso avanzato) Genova
- 21-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del PathFinder (corso avanzato). Genova
- 07-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite Genova
- 18-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 18-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso della workcell Trinity Genova
- 17-10-2007 Metodiche di trasformazione dei dati Genova
- 16-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 16-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso del PathFinder Genova
- 11-10-2007 Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT)
- 10-10-2007 Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT)
- 01-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 2000 (corso avanzato) Genova
- 20-09-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del Konelab 30/60 Genova
- 20-09-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 19-09-2007 Utilizzo di curve ROC nell'analisi di dati di microarrays Genova
- 18-09-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 12-07-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 10-07-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 29-06-2007 La Qualità nel Laboratorio Analisi. La Gestione del rischio nel Laboratorio Analisi Lecce
- 28-06-2007 Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT)
- 27-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nel dosaggio dei marcatori tumorali con l'Immulite 2000 Milano
- 27-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del Konelab 30/60 Genova
- 27-06-2007 Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT)
- 26-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite Genova
- 26-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 2000 (corso avanzato) Genova
- 26-06-2007 Linee Guida sugli screening pre e post natali e valutazione diagnostica della gravidanza Tricase (LE)
- 25-06-2007 Tecniche di Comunicazione efficace e gestione gruppi in sanità Pizzo (Vibo Valentia)
- 22-06-2007 Patologia cromosomica in epoca prenatale e neonatale Lagonegro (PZ)
- 21-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 21-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del CQI Online Montecchio Maggiore (VI)
- 21-06-2007 Omocisteina, linee guida per l'utilizzo come fattore predittivo di eventi tromboembolici Nizza Monferrato (AT)
- 20-06-2007 Biobanche Genova



