

71° Congresso Nazionale Fimmg - Metis

UN MEDICO PER LA PERSONA, LA FAMIGLIA, LA SOCIETÀ

PERCORSI SIMPeSV PER UN AMBULATORIO  
DEGLI STILI DI VITA

NELLE PATOLOGIE GASTROINTESTINALI  
**MORBO CELIACO E MALASSORBIMENTO**



Antonio Verginelli

5 - 10 ottobre 2015

**SIMP**eSV

Società Italiana di Medicina  
di Prevenzione e degli Stili di Vita

# Malassorbimento – Morbo celiaco

Definiscono la **riduzione** dell'assorbimento

- di un nutriente

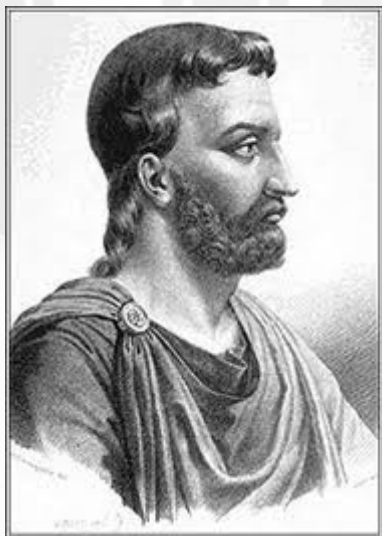
**Malassorbimento selettivo**

- di più nutrienti

**Malassorbimento globale**

# Malassorbimento – Morbo celiaco

Con il termine greco ***koiliakos***, il medico Areteo di Cappadocia, nel I sec. d.c., descrive una **malattia addominale** nel suo libro «**sulla diatesi celiaca**»



# Malassorbimento

## Obiettivi

Sospettare la **diagnosi**

a) Prescrivere i **test di primo livello** utili alla diagnosi differenziale

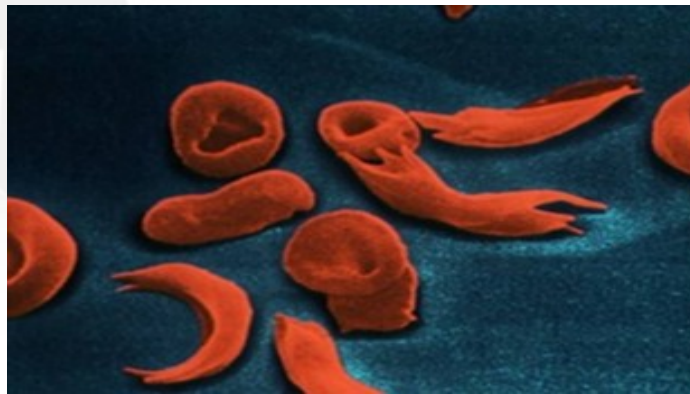
b) Impostare e **gestire la terapia** a breve termine



# Malassorbimento

Gestire la **diagnostica** di secondo livello in condivisione con lo specialista

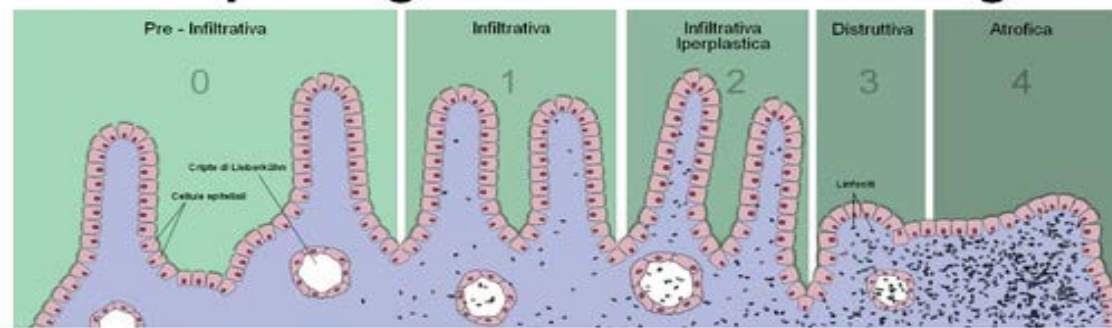
- a) Impostare e gestire il **trattamento** a lungo termine
- b) Informare ed educare il **paziente** ed i suoi familiari



# Malassorbimento

- Verificare **l'impatto dei disturbi** sulla qualità della vita
- Prevenire le **ospedalizzazioni** ed i **costi** inappropriati
- Impostare e gestire un **follow-up**

## Immunopatologia della Mucosa del Digiuno



# *Malassorbimento*

Complessa **condizione** conseguente a **differenti** patologie (che possono coesistere) con disturbi

- della digestione nel lume intestinale
- dell'assorbimento a livello degli enterociti
- del trasporto nei vasi linfatici



# *Malassorbimento*

## *Digestivo*

Pancreatite cronica

Carcinoma del pancreas

Fibrosi cistica

Resezione pancreatica

Iperacidità gastrica (S. di Zollinger Ellison)

Epatopatie croniche

Colestasi

Farmaci



# *Malassorbimento*

## *Assorbimento*

### **Intolleranza ai carboidrati**

Malattia celiaca

Malattia di Whipple

Gastroenterite eosinofila

Morbo di Crohn

A-beta-lipoproteine

Sindrome dell'intestino corto

# *Malassorbimento*

## *Trasporto*

**Da alterazione linfatica dovuta da**

**Linfomi**

**Cardiopatie**

**Linfadenomegalie**

**Linfangectasia intestinale**

# Malassorbimento

**Clinicamente** le alterazioni dipendono dalle **cause** e dalla **severità** del danno

selettivo

parziale

globale



# Malassorbimento

## Selettivo

**carboidrati**

**lipidi**

**lattosio**

epatopatie croniche

itteri ostruttivi

pancreatiti croniche

malattie del tenue

alterazioni ereditarie

# Malassorbimento

## Parziale

**danno limitato**

la restante parte  
dell'intestino ha  
capacità vicariante  
nell'assorbimento  
dei nutrienti

# Malassorbimento

## Globale

**alterazione  
dell'assorbimento  
di tutti i nutrienti**

enterite da raggi  
morbo di Crohn  
ischemia del tenue  
amiloidosi  
morbo di Whipple  
linfomi intestinali  
morbo celiaco

# Malassorbimento

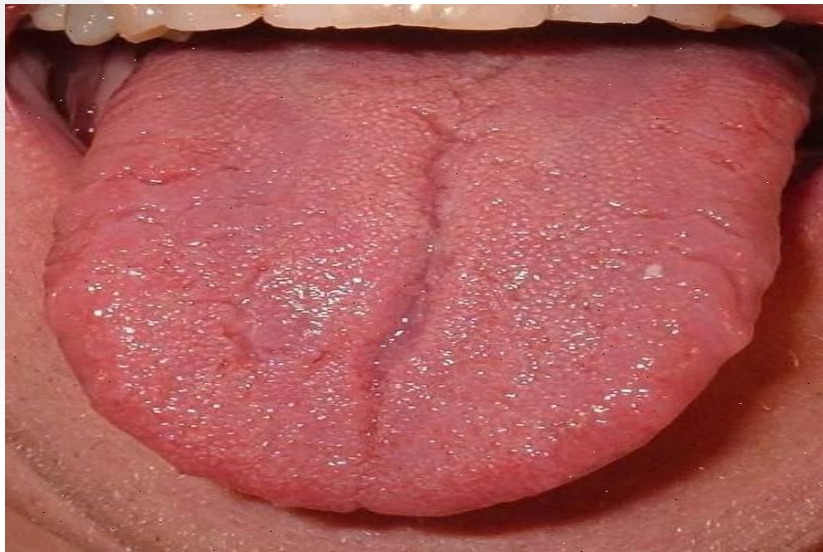
## sintomi precoci

modificazioni dell'alvo

discromie della lingua

astenia

deficit staturali nei bambini





# Malassorbimento

## sintomi clinici

diarrea

anemia

ecchimosi

edemi

discromie cutanee

crisi tetaniche

# Malassorbimento

## sintomi conclamati

steatorrea

feci voluminose

distensione addominale

anemia

dimagrimento

atrofia muscolare

# *Il morbo celiaco*

**Enteropatia cronica** conseguente all'ingestione di **glutine** in individui **geneticamente** predisposti che causa alterazioni nella **mucosa** dell'intestino **tenue**

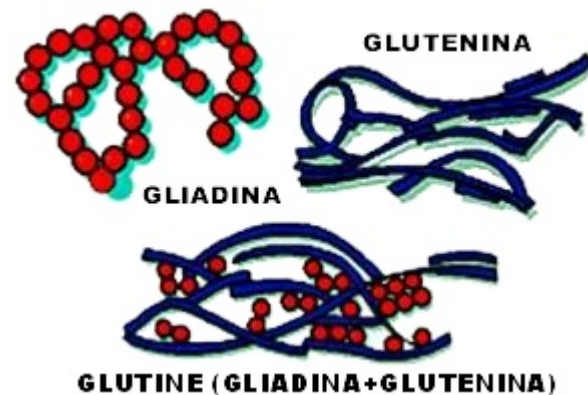


# Il morbo celiaco

Il glutine è un **complesso proteico** presente nel grano ed è formato dall'unione di due proteine:

- la **gliadina** (proteina principale) e
- la **glutenina**

Proteine simili sono estratte dall'orzo e dalla segale (**ordeina, secalina**)



# *Il morbo celiaco*

La **predisposizione genetica** è condizione necessaria (HLA) ma non sufficiente a sviluppare la malattia: sono necessari anche **fattori ambientali** e solo il **30 % della popolazione mondiale**, che presenta tali alleli, sviluppa la malattia

Qiao SW, Sollid LM, Blumberg RS. Antigen presentation in celiac disease. Curr Opin Immunol. 2009; 21: 111-7.

# Il morbo celiaco

## Le **condizioni predisponenti**

- ✓ aumentano la *permeabilità intestinale*
- ✓ permettono l'*ingresso dei peptidi*
- ✓ attivano lo stato *infiammatorio della mucosa potenziato nei soggetti attivi DQ2/DQ8*

Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012; 22: 639-60.

# *Il morbo celiaco*

## *Meccanismo di azione*

- a. Deaminazione in acido glutammico** dei residui di glutamina attraverso la transglutaminasi 2
- b. Creazione di un complesso immune** ritenuto estraneo
- c. Produzione di anticorpi specifici** della celiachia
  - 1) anti gliadina**
  - 2) anti endomisio(EMA)**
  - 3) anti TG2**

-Vader LW, de Ru A, van der Wal Y, Kooy YM, Benckhuijsen W, Mearin ML, Drijfhout JW, van Veelen P, Koning F. Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. J Exp Med. 2002; 195: 643-9

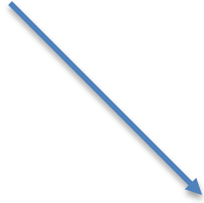
-Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. Nat Rev Immunol. 2013; 13: 294-302

-Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, Picard J, Osman M, Quarantino S, Londei M. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. Lancet. 2003; 362: 30-7

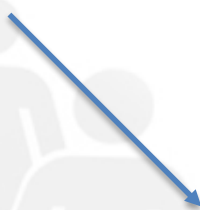


# *Il morbo celiaco*

## **Attivazione dei linfociti T**



Elevati livelli di **citochine pro infiammatorie**  
( interferon gamma)



**Distruzione della mucosa**



**Atrofia dei villi**

Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, Picard J, Osman M, Quaratino S, Londei M. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. Lancet. 2003; 362: 30-7.

# *Il morbo celiaco*

## *Epidemiologia*

### ➤ **Forme tipiche**

segni e sintomi gastro intestinali

### ➤ **Forme atipiche**

patologie sistemiche

Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(3):226-45.

# *Il morbo celiaco*

La **prevalenza** nella popolazione **europea adulta** con la positività agli anticorpi **anti-TG2** è dell'**1%** con un range di variabilità che va dallo

- **0,3% della Germania** al
- **2,4% della Finlandia**  
(0,7% per l'Italia)

Relazione del Parlamento sulla celiachia anno 2012

Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Mäki M; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. Ann Med. 2010; 42: 587-95.

# *Il morbo celiaco*

In Italia nel 2012

**celiaci diagnosticati 148.662**

più **12.862** del 2011

Rapporto maschi femmine **1:2**

**M 44.252**

**F 104.334**

Relazione annuale al Parlamento sulla celiachia

# Il morbo celiaco

Attualmente, in Italia, si stima che circa **600.000** persone siano **affette** da celiachia delle quali oltre **400.000** non sono consapevoli di esserlo



[The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren.](#)

Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, Lucantoni F, Mennini M, Luparia RP, Panimolle F, Mastrogiorgio G, Pietropaoli N, Magliocca FM, Bonamico M.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Apr;56(4):416-21. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827b7f64

# *Il morbo celiaco*

## *Quadri clinici classici*

**Esordio precoce con malassorbimento globale**

### Sintomi

**diarrea**

**steatorrea**

**distensione addominale**

**astenia**

**anoressia**

### Segni

***accrescimento ritardato***

***ipotrofia muscolare***

# *Il morbo celiaco*

## *Quadri clinici paucisintomatici*

**Esordio a tutte le età con sintomi isolati**

### Intestinali

diarrea

steatorrea

### Extra-intestinali

anemia

petecchie

dolori ossei

stomatite

amenorrea

depressione



# *Il morbo celiaco*

## *Quadri clinici silenti*

**Paziente asintomatico (apparente)**

### Sintomi

irritabilità  
sideropenia  
affaticabilità  
osteopenia

# Il morbo celiaco

**NCGS**

*(Non-celiac gluten sensitivity)*

Alcuni pazienti con sintomi della Malattia Celiaca hanno **esami negativi** ed **endoscopie normali**

**SENSIBILITA' AL GLUTINE NON CELIACA**

Potrebbe essere una **allergia alimentare**

Pub med 537 articoli

[Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac glutensensitivity.](#)

Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT.

World J Gastroenterol. 2015 Jun 21;21(23):7110-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7110. Review.

PMID:

[Non-celiac gluten sensitivity: Another condition that responds to gluten\].](#)

Navarro E, Araya M.

Rev Med Chil. 2015 May;143(5):619-26. doi: 10.4067/S0034-98872015000500010. Spanish

[Gluten-Related Disorders: Celiac Disease, Gluten Allergy, Non-Celiac Gluten Sensitivity.](#)

Allen PJ.

Pediatr Nurs. 2015 May-Jun;41(3):146-50. Review

# *Il morbo celiaco*

## **Diagnosi**

**clinica**

familiarità

segni clinici obiettivi

**dosaggio anticorpale**

anticorpi anti TG2 (IgA)

antigliadina (IgA IgG)

anticorpi anti endomisio (EMA)

# *Il morbo celiaco*

## **Diagnosi**

**se un paziente presenta un dosaggio di  
anti-TG2 dieci volte superiore alla norma  
con positività agli EMA  
e dell'aplotipo DQ2/DQ8**

**si può fare diagnosi di Morbo celiaco  
evitando la duodenoscopia**

**inizio di una dieta senza glutine**

# *Il morbo celiaco*

## **Diagnosi**

**in presenza di una severa sintomatologia  
con valori anticorpali dubbi e  
e persistenza di sintomi oltre sei  
mesi con dieta senza glutine**

**Ci sono indicazioni per la duodenoscopia  
con biopsie multiple**

# *Il morbo celiaco*

**La terapia è unica**

**Dieta senza Glutine**

**Per quanto tempo?**

**Per tutta la vita**

Gut. 2007 Oct; 56(10): 1379–1386.

Published online 2007 Feb 15. doi: [10.1136/gut.2006.100511](https://doi.org/10.1136/gut.2006.100511)

PMCID: PMC2000276

**Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet**

[Tamara Matysiak-Budnik](#), [Georgia Malamut](#), [Natacha Patey-Mariaud de Serre](#), [Etienne Grosdidier](#), [Sylvie Segquier](#), [Nicole Brousse](#), [Sophie Caillat-Zucman](#), [Nadine Cerf-Bensussan](#), [Jacques Schmitz](#), and [Christophe Cellier](#)

# *Il morbo celiaco*

**A chi va prescritta**

**a tutti i pazienti sintomatici e**

**asintomatici**

**con o senza alterazioni enteriche**

(Eccesso di mortalità 2.9 per mille in pazienti celiaci  
1.7 per mille pazienti potenziali celiaci)

Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):454-63



<b>Alimenti</b>	<b>si</b>	<b>dubbio</b>	<b>no</b>
<b>Segale</b>			<b>X</b>
<b>Mais</b>	<b>X</b>		
<b>Miglio</b>	<b>X</b>		
<b>Farina di grano saraceno</b>		<b>X</b>	
<b>Farro</b>			<b>X</b>
<b>Quinoa</b>	<b>X</b>		
<b>Polenta pronta</b>		<b>X</b>	
<b>Spelta</b>			<b>X</b>
<b>Pop corn confezionati</b>		<b>X</b>	
<b>Triticale</b>			<b>X</b>
<b>Sesamo</b>	<b>X</b>		
<b>Crusca di cereali</b>			<b>X</b>
<b>Amido e farina di mais</b>		<b>X</b>	

<b>Alimenti</b>	<b>Si</b>	<b>Dubbio</b>	<b>no</b>
<b>Amaranto</b>	<b>X</b>		
<b>Estrusi di mais</b>		<b>X</b>	
<b>Frumento</b>			<b>X</b>
<b>Amido di frumento</b>			<b>X</b>
<b>Carrube</b>	<b>X</b>		
<b>Riso soffiato</b>		<b>X</b>	
<b>Avena</b>			<b>X</b>
<b>Castagne</b>	<b>X</b>		
<b>Patatine in sacchetto</b>		<b>X</b>	
<b>Grano saraceno</b>	<b>X</b>		
<b>Purè istantaneo</b>		<b>X</b>	
<b>Orzo</b>			<b>X</b>
<b>Farina di castagne</b>		<b>X</b>	

<b>Alimenti</b>	<b>si</b>	<b>dubbio</b>	<b>no</b>
<b>Amido e farina di riso</b>		X	
<b>Malto d'orzo</b>			X
<b>Sorgo (o saggina)</b>	X		
<b>Tapioca</b>	X		
<b>Farina di ceci</b>		X	
<b>Muesli e fiocchi di cereali</b>			X
<b>Manioca</b>	X		
<b>Amido e fecola di patate</b>		X	
<b>Pasta fresca con o senza ripieno</b>			X
<b>Patate</b>	X		
<b>Prodotti da forno dolci o salati</b>			X
<b>Farina di tapioca manioca o miglio</b>		X	
<b>Riso</b>	X		

# *Il morbo celiaco*

## **Come controllare la risposta e l'aderenza alla terapia**

attraverso il **monitoraggio**

- dell'anti TG2
- degli anticorpi anti gliadina
- degli anticorpi anti endomisio

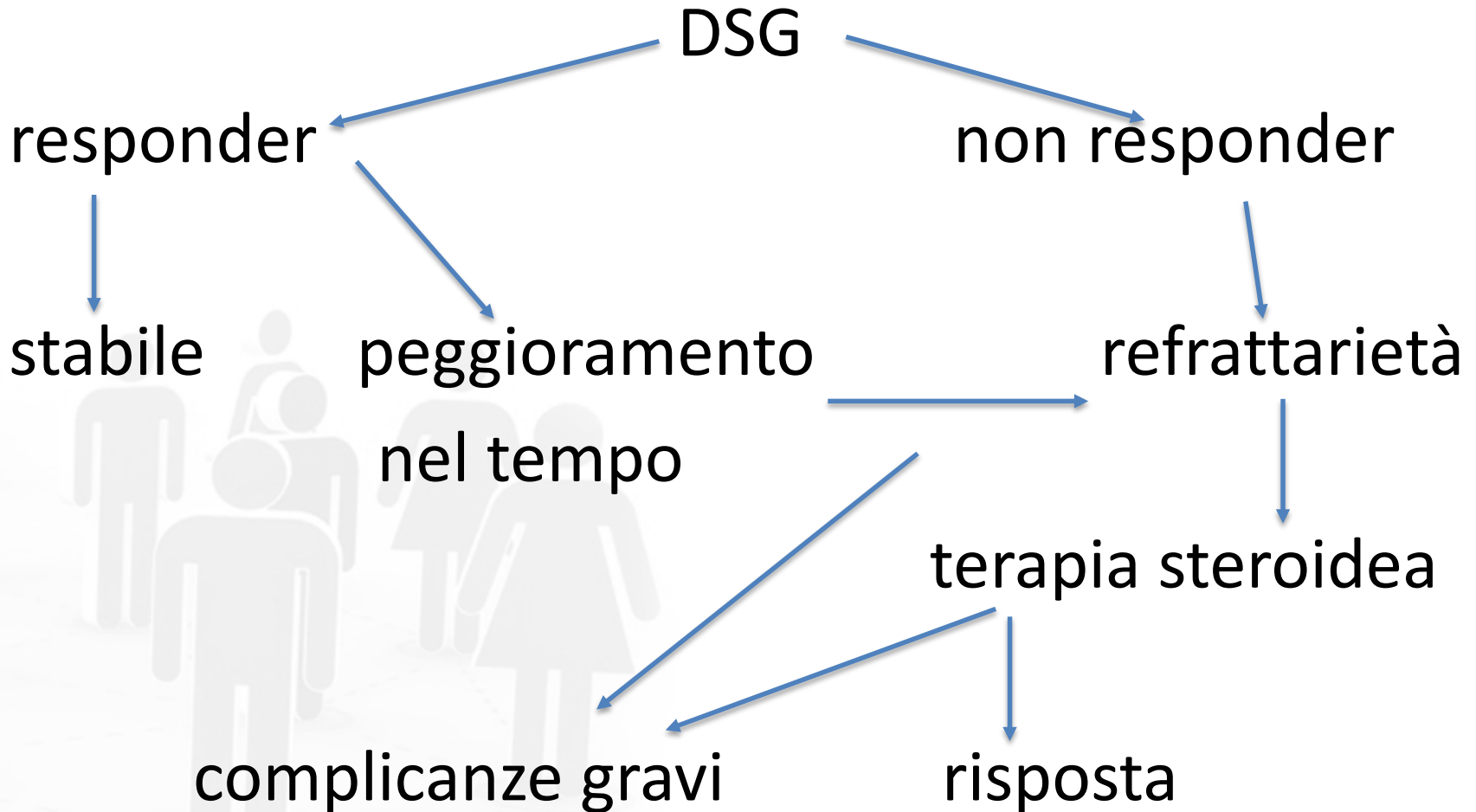
Non svelano le trasgressioni moderate

[J Pediatr Gastroenterol Nutr.](#) 1995 Jul;21(1):69-72.

**Endomysial antibodies as unreliable markers for slight dietary transgressions in adolescents with celiac disease.**

[Troncone R](#)<sup>1</sup>, [Mayer M](#), [Spagnuolo F](#), [Maiuri L](#), [Greco L](#)

# *Il morbo celiaco*



# *Il morbo celiaco*

## **Complicanze**

**linfomi**

**atrofia splenica**

**digiuno ileite ulcerativa**

**sprue refrattaria**

**altre neoplasie**



# *Il morbo celiaco*

## Terapie alternative

Il **glutine** per l'elevato contenuto di **residui di prolina** è resistente all'azione di **pepsina e tripsina**

strategia **terapeutica alternativa** alla DSG  
somministrazione di **endopeptidasi batteriche**  
**e/o fungine**

# *Il morbo celiaco*

## **Terapie alternative**

### **AT 1001 (laratozide acetato)**

Farmaco in via di sperimentazione che sembra abbia ottenuto risultati positivi al termine della 2° fase

Blocca l'attività della **zonulina** per prevenire l'alterazione della permeabilità intestinale

-Di Pierro M, Lu R, Uzzau S, Wang W, Margaretten K, Pazzani C, Maimone F, Fasano A. Zonula occludens toxin structure-function analysis Identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. J Biol Chem. 2001; 276: 19160-5.

-Kelly CP, Green PH, Murray JA, Dimarino A, Colatrella A, Leffler DA, Alexander T, Arsenescu R, Leon F, Jiang JG, Arterburn LA, Paterson BM, Fedorak

RN; Larazotide Acetate Celiac Disease Study Group. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 252:262.



# *Il morbo celiaco*

## **Terapie alternative**

### **Due trials clinici**

1) Propil-endopeptidasi

(dall'Aspergillus Niger) **AN-PEP**

2) Due endopeptidasi ricombinanti

**ALV 003**

Tye-Din JA, Anderson RP, French RA, Brown GJ, Hodsman P, Siegel M, Botwick W, Shreeniwas R. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. Clin Immunol. 2010; 134: 289-95.

# Il morbo celiaco

## Terapie alternative

infestazione del **parassita Anchilostoma**

*(Necator Americanus)*

tolleranza nei confronti dei **peptidi tossici**

*(riduzione dell'infiammazione)*

McSorley HJ, Gaze S, Daveson J, Jones D, Anderson RP, Clouston A, Ruysers NE, Speare R, McCarthy JS, Engwerda CR, Croese J, Loukas A. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. PLoS One. 2011; 6: e24092.

Silano M, Di Benedetto R, Maialetti F, De Vincenzi A, Calcaterra R, Trecca A, De Vincenzi M. A 10-residue peptide from durum wheat promotes a shift from a Th1-type response toward a Th2-type response in celiac disease. Am J Clin Nutr. 2008; 87: 415-23.

# *Il morbo celiaco*

## **Terapie alternative**

### **Vaccini per la prevenzione della reazione indotta**

*(Nexvax 2 Immusan T)*

somministrazione di tre **peptidi immunogenici**  
del glutine responsabili del **60%** della risposta  
delle **cellule T glutine-specifiche**

Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, Henderson K, Mannering SI, Gianfrani C, Jewell DP, Hill AV, McCluskey J, Rossjohn J, Anderson RP. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med.* 2010; 2: 41-51.

sembra adeguato



