

# I RECENTI PROGRESSI NELLA MALATTIA CELIACA

## INTRODUZIONE

La Malattia celiaca è una enteropatia immuno-mediata caratterizzata da intolleranza al glutine. La malattia celiaca è di solito caratterizzata da diversi sintomi gastrointestinali (diarrea, malassorbimento, perdita di peso) associati al consumo di cereali contenenti glutine (grano, orzo, segale). Sebbene alcuni pazienti celiaci possono avere principalmente sintomi gastrointestinali, altri possono essere riconosciuti a causa di disturbi extraintestinali, anche in assenza di sintomi gastrointestinali, o per lo screening per la malattia celiaca o sulla base di una storia familiare positiva. La malattia celiaca ha una forte associazione con HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Test sierologico per gli anticorpi anti transglutaminasi tissutale (tTG) è di solito positivo (-95%) nei pazienti non trattati. Un danno endoscopico e istologico visto nell'intestino prossimale è caratteristico, ma non diagnostico. A conferma di come la malattia celiaca viene definita, una enteropatia glutine-sensibile, la diagnosi definitiva dipende in ultima analisi su una piccola biopsia intestinale positiva e la dimostrazione di una risposta ad una dieta priva di glutine (GFD). Comuni cambiamenti sierologici comprendono la comparsa di anticorpi anti-tTG e altri anticorpi, ad esempio, gli anticorpi anti-endomisio (EMA). Questi anticorpi sono stati segnalati in alcuni, ma non in tutti gli studi, di apparire o di scomparire in associazione con una risposta clinica e / o istologica ad una dieta priva di glutine.

Lo spettro clinico di pazienti con malattia celiaca include: 1) quelli con classici sintomi gastrointestinali (es. diarrea e perdita di peso), 2) quelli che vengono rilevati sullo screening a causa di una storia familiare di malattia celiaca, 3) quelli che hanno una malattia celiaca associata a condizione autoimmune, 4) quelli che hanno una predisposizione per lo sviluppo di malattia celiaca, 5) ma in un particolare quelli che in teoria non hanno sintomi, sierologia negativa e un intestino istologicamente normale.

## EPIDEMIOLOGIA

La malattia celiaca è molto diffusa nelle popolazioni caucasiche e dei loro discendenti. L'età di esordio clinico (sulla base di diagnosi) viene spesso descritto da alcuni esperti come bimodale: il primo picco è da 8 a 12 mesi di età, e il secondo durante la terza e la quarta decade di vita. Recenti studi suggeriscono, tuttavia, che la malattia celiaca dovrebbe essere considerata come un disturbo che ha un rischio di svilupparsi per tutta la vita, anche negli anziani. Nel complesso, la malattia celiaca è due volte più frequente tra le donne rispetto ai maschi, forse perché gli aplotipi HLA necessari, DQ2/DQ8, sono più frequenti nelle donne che nei pazienti di sesso maschile con malattia celiaca (cioè 94% vs 85%). Inoltre, la malattia celiaca può essere rilevata con maggiore frequenza nelle femmine, perché le femmine tendono a cercare assistenza medica più spesso rispetto ai maschi, di solito in età più giovane. Con l'invecchiamento, tuttavia, questo modello femminile dominante scompare. Negli anziani, il rapporto tra maschi e femmine è equivalente.

Mentre si stima che la malattia celiaca colpisce fino al 2% dei caucasici, il rischio è maggiore nei parenti di primo grado delle coppie di fratelli affetti (17%), i gemelli monozigoti (75%) e HLA-identici fratelli (40%). Infatti, il singolo fattore di rischio più importante per la celiachia è avere un parente di primo grado con malattia celiaca già definita, in particolare un fratello. La prevalenza stimata di celiachia a parenti di primo grado che vivono a Minneapolis, USA è di 11% di tutti i membri della famiglia

(HLA-DQ2 in oltre il 90% dei casi, mentre il resto portando HLA-DQ8 ) Circa la metà di queste persone sono clinicamente "malattia silente", e tuttavia, la loro biopsia dell' intestino tenue può mostrare gravi alterazioni architettone. La prevalenza di celiachia sembra essere in aumento, in particolare con l'invecchiamento della popolazione. La prevalenza stimata di celiachia in individui nel Regno Unito tra i 45 e 76 anni di età è di circa 1,2%. Circa il 20% di tutti i nuovi casi diagnosticati celiaci hanno più di 60 anni di età. La presentazione clinica in questi soggetti anziani è variabile, spesso hanno una malattia "silenziosa", di rari disturbi addominali, e anemia. Questi sintomi limitati potrebbe anche portare a un ritardo nella diagnosi. L'esposizione prolungata al glutine in celiaci non diagnosticati ha visto aumentare l'incidenza di malattie autoimmuni, come il diabete e tiroidite autoimmune. Otto per cento delle persone anziane nelle case di riposo o nei centri di assistenza vengono curate come eccessiva crescita batterica intestinale, che si manifesta con diarrea, malassorbimento e sintomi simili. Esaurimento degli elementi nutritivi in è comune, e l'incidenza della malattia ossea osteoporosi è aumentata. Infine, disturbi neurologici, come la demenza, sono sempre più riconosciuta nei pazienti anziani con celiachia. Test di screening sierologici (IgA e IgG) sembrano essere età-indipendente negli adulti. Tuttavia, le persone anziane sembrano avere una maggiore incidenza di siero-negativi alla malattia celiaca. È interessante notare come diversi anticorpi celiaci presenti in bambini, a rischio di celiachia, con una dieta normale, sorprendentemente, questi sembrano scomparire spontaneamente. In particolare, gli anticorpi tTG ed EMA sono stati persi spontaneamente nel 49% e 45%, nonostante la continua esposizione al glutine. Sebbene il rischio di procedura di endoscopia e biopsia può essere aumentato marginalmente nei pazienti anziani, la biopsia endoscopica rimane cruciale come il "gold standard" per la diagnosi di malattia celiaca in questa fascia di età così come in tutte le altre fasce d'età.

## **GENETICA**

La malattia celiaca è una malattia eterogenea, non solo per le diverse presentazioni cliniche, ma anche per idiversi gradi di variazione patologica nella mucosa dell'intestino tenue. Ulteriori studi morfometrici ed immunoistochimici su popolazioni diverse geograficamente e geneticamente sono necessari per confermare le osservazioni su un aumento dei linfociti intraepiteliali (IELS) in altro modo architettone. normale dell'intestino tenue.

Una piccola percentuale di pazienti positivi EMA può avere una biopsia dell'intestino tenue, in cui la mucosa potrebbe essere considerata da alcuni patologi architettone. normale. Di 409 bambini che sono risultati positivi alla presenza di anticorpi per la celiachia, 24 (5,9%) degli individui sono stati segnalati per avere una mucosa dell'intestino tenue architettone. normale, il 46% (11 di questi 24 pazienti) era aumentato CD3 + linfociti intra-epiteliali, e 71 % (17 su 24) avevano una maggiore densità di gamma-delta delle cellule + .In 17 di queste 24 persone (70%), il numero di lamina propria delle cellule CD25 + è stata aumentata, e / o l'espressione di ICAM-1 e la cripta HLA-DR è stata rafforzata. Una dieta priva di glutine di solito non è raccomandata nei soggetti con una biopsia intestinale normale architettone. di piccole dimensioni. Sostanziosi risultati immunoistochimici, come questi, sollevano la questione se la definizione di "normale" deve essere estesa, e se per tali soggetti con anticorpi anomali nella biopsia intestinale potrebbe essere necessario un ulteriore monitoraggio per determinare se una dieta priva di glutine è indicata. Inoltre, il rilevamento nella mucosa duodenale di tTG migliora la sensibilità della diagnosi di malattia celiaca per le persone con alterazioni istologiche molto miti, cioè Marsh 1

lesioni .Così, la definizione di malattia celiaca può plausibilmente essere estesa alle persone con una normale biopsia della mucosa da un punto di vista architettonico, ma con anomalie celiache-associate a cambiamenti immunoistochimici. Ulteriori studi sono necessari per confermare, valutare e chiarire ulteriormente queste osservazioni interessanti.

Circa il 40% della ereditarietà della malattia celiaca include l'antigene leucocitario umano HLA-DQ2 e HLA-DQ8 eterodimeri. L'HLA DQ2 e HLA-DQ8 molecole sono necessarie per sviluppare la celiachia, ma non sono di per sé sufficienti per l'espressione fenotipica della malattia. In effetti, i marcatori HLA spiegano solo il 40% del rischio ereditario per la malattia celiaca. Pertanto, gli altri non-HLA geni devono essere coinvolti. Uno di questi può riguardare le varianti genetiche sul cromosoma 19, nel gene della miosina IXB (cioè MYO9B), e può potenzialmente predire la risposta ad una dieta priva di glutine.

Una piccola percentuale di pazienti celiaci sono DQ-2 negativi, ma DR4-positivi per l'antigene di classe 2, DQ8. Con due copie di DQB1 \* 02 è associato un rischio ancora maggiore per la celiachia ma non prevede un'età più precoce di insorgenza di malattia o di gravità della malattia. Questo suggerisce che la valutazione del numero di copie dell'allele DQB1 \* 02 possa permettere stratificazione del rischio.

Una doppia dose di DR3 (spesso con DQ2) è associato ad un rischio ancora più elevato di sviluppo di celiachia. LA HLA genotipizzazione HLA è utile per escludere una malattia celiaca a membri della famiglia, o in persone in cui vi è un aumentato rischio di celiachia, come quelli con sindrome di Turner o la sindrome di Down. Oltre al coinvolgimento di Classi HLA anche il CD8 + T-cellule, il sistema immunitario innato possono essere coinvolti nella malattia celiaca. Nella mucosa del celiaco non trattato, vi è un aumento di cellule + T attive contenenti grandi granzimi B (GRB) granuli positivi, così come l'espressione della superficie delle cellule del ligando Fas (FasL). CD8 + T-cellule citotossiche nella mucosa dei pazienti con celiachia (attraverso Fas e FasL-mediata uccisione degli enterociti). L'interazione gliadina per questo CD8 + T risposta cellulo-mediata (che si verificano attraverso TCR / HLA di classe I) induce l'apoptosi degli enterociti [ 24 ]. Variazione tra i quattro geni strettamente legati sul cromosoma 4q27 rappresenta un non-HLA fattore di rischio genetico per celiachia, la mappatura di una regione che contiene IL2, IL21, TENR e K1AA1109 .

Gli studi genetici hanno recentemente identificato nove non-HLA loci che contribuiscono al rischio di celiachia. La combinazione di HLA e non HLA genotipi di rischio aumenta la sensibilità della diagnosi di celiachia nel 6,2% rispetto all'utilizzo del solo HLA per l'identificazione, con solo una leggera diminuzione di specificità .Ci può essere una relazione quantitativa tra il tipo e la proporzione di eterodimeri DQ e il rischio di celiachia.

## **PATOGENESI**

Le Gliadine, sono proteine presenti nel frumento, orzo e segale e altri cereali che contengono glutine (anche se di minore importanza. Gliadine sono caratterizzate da un elevato contenuto di residui di glutammina e prolina. La prima risposta immunitaria nei pazienti con celiachia è diretta verso alcuni di questi peptidi, mentre la lunga risposta infiammatoria può essere azionata da deamidati glutine peptidi o cross-linked da TTG e legato più strettamente alla HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Le modifiche catalizzate daTG in gliadina non sono limitati ai tipi gliadina singoli o epitopi. Prolamine di orzo e segale sono conosciute come ordeina e secalina, rispettivamente. Queste prolamine dell'orzo e della segale inducono una risposta

interferone-gamma. L' $\alpha$ -2-gliadina 33mer sembra attraversare la membrana a spazzola (BBM) degli enterociti del digiuno con un meccanismo dose-dipendente. La forma degradata del 33mer migliora la traslocazione negli enterociti. L'interferone-gamma migliora la traslocazione del 33mer.

Dopo il passaggio attraverso il BBM, la gliadina innesca un Th-1 a seconda del tipo di reazione infiammatoria. Gli effetti dei peptidi della gliadina e A-gliadina peptide P31-43 su linee cellulari in coltura e biopsie dell'intestino tenue sono mediati da recettori del fattore di crescita epidermico (EGFR), interferendo con l'attivazione endocitica di EGFR. La Gliadina ha un effetto immunogenico, ma anche influisce direttamente nelle cellule in coltura e preparati intestinale per mezzo dei peptidi separati come A-gliadina p31-43 (P31-43). La gliadina induce un ritardo di endocitosi di EGFR in colture di biopsie intestinali e suggerisce un ruolo per l'attivazione di EGFR nei celiaci. Il 33 frammento amminoacido di  $\alpha$ -2 gliadina è un trigger importante del processo infiammatorio. Nei pazienti con celiachia, c'è traslocazione transepiteliale del 33mer attacco, così come la degradazione incompleta del 33mer durante il trasporto intestinale. Nelle persone con celiachia, vi è un accumulo marcato di Th-1 le cellule che producono grandi quantità di interferone  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). T-bet, è un membro della famiglia T-box di fattori di trascrizione, è presente in CD4 + e CD8 + T cellule della mucosa in pazienti con celiachia. L'interleuchina 21 (IL-21) è presente in CD4 + cellule T attivate, così come in natura cellule T killer (NK cellule T). IL-21 regola la produzione di citochine da parte delle cellule T sottoinsiemi. IL-21 IL-21 aumenta l'espressione di Stat4 e T-bet, e stimola la produzione di IFN $\gamma$  nelle cellule T umane. I Nelle persone con una predisposizione genetica a sviluppare celiachia, la gliadina interagisce con l'intestino per far scattare lo smontaggio delle giunzioni strette tra enterociti (TJs). I peptidi 20mer 2 $\alpha$ -gliadina sintetico di gliadina si legano al recettore delle chemochine, Questo legame induce MyD88-dipendente al rilascio di zonulina. A sua volta, il rilascio di zonulina porta ad un aumento della permeabilità intestinale. L'aumento della permeabilità intestinale si verifica prima dell'inizio della malattia celiaca clinicamente evidente. Anche con una dieta priva di glutine, la permeabilità intestinale inizialmente avanzata non torna necessariamente alla normalità.

Un altro aspetto importante correlato alla patogenesi di celiachia può comprendere la microflora intestinale che può essere fondamentale per l'espressione clinica della malattia. Infine, in altri studi recenti relativi alla patogenesi celiaca sono state direttamente utilizzate biopsie intestinali di persone celiache e non celiache. Per esempio, IL-15 mRNA espressione dei recettori  $\alpha$  è maggiore nelle biopsie duodenali dei celiaci rispetto ai nonceliaci indipendentemente dal fatto che i soggetti celiaci sono o non sono glutine consumando. IL-15 induce una forte reazione immunologica in CD, con la produzione di nitriti e IFN gamma.

## **SIEROLOGIA**

Marcatori sierologici di significato includono anticorpi EMA e tTG. La sensibilità del tTG è del 98% e specificità 96%, mentre l'EMA è specifico al 100% e la sensibilità è maggiore del 90%. Test per gli anticorpi anti tTG sono in gran parte meno affidabili rispetto al test EMA, tuttavia, i test tTG sono più affidabili e più riproducibili, in gran parte perché l'EMA è un'analisi qualitativa e saggi tTG sono di tipo quantitativo.

Gli anticorpi di tTG e gliadina deamidati peptide (DGP) sono stati combinati in un immunodosaggio multiplex di persone sospettate di avere la celiachia, per fornire potenzialmente un fenotipo completo degli anticorpi, e quindi per migliorare le prestazioni del test sierologici. Una meta-analisi ha dimostrato che il test degli anticorpi tTG ha una sensibilità maggiore del 5,2% (93,0% vs 87,8%) e una specificità

del 2,4% maggiore (96,5% vs 94,1%), rispetto al test degli anticorpi DGP

DGP è stato suggerito di essere forse un test diagnostico migliore per celiachia prima di una dieta priva di glutine che è il tradizionale test degli anticorpi antigliadina: la sensibilità, specificità e accuratezza dei deamidati-gliadina IgA (74%, 95% e 86%), deamidati-gliadina IgA (65%, 98% e 84%), e deamidati-gliadina IgA + IgG (75%, 94% e 86%), erano superiori a-gliadina IgA (63%, 90%, e 79 %) ( $p > 0,05$ ) e-gliadina IgG (42%, 90% e 60%) ( $p > 0,01$ ), e sono stati simili a-tTG IgA (78%, 98% e 90%) . Ulteriore valutazione comparativa con più moderni metodi di analisi sierologiche sarebbe utile, compresi gli anticorpi tTG.

Poiché la biopsia del piccolo intestino nella persona con celiachia non ha una caratteristica patognomonica istologica, test sierologici possono avere un importante ruolo di supporto nel fornire informazioni aggiuntive per la diagnosi di Celiachia. Transglutaminasi tissutale (tTG) catalizza la  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente la formazione di legami incrociati tra glutamina legato alle proteine di glicina. Il residuo glutamina può essere deamidati di acido glutammico per tTG, tra cui glutamines specifici contenenti glutine proteine. Proteine deamidati hanno migliorato affinità per l'HLA-DQ eterodimero di cellule presentanti l'antigene. Questo attiva i linfociti T e produce un T-helper di tipo 1 risposta nella mucosa di pazienti celiaci. La tTG-glutine complesso sono trattate con cellule B, e presentato al glutine-specifica delle cellule T, che danno origine a degli anticorpi tTG T-helper di tipo 2 risposta. Gli autoanticorpi tTG interagiscono con le transglutaminasi legate alla membrana extracellulare, e quindi, svolge un ruolo importante nella proliferazione delle cellule epiteliali nelle persone con predisposizione alla celiachia.

Le prestazioni degli anticorpi anti-tTG possono dipendere dalla situazione clinica del celiaco; esempio classico malattia sintomatica o asintomatica della malattia silente. Nei pazienti stima che Marsh-III A, B, C o grado di atrofia dei villi, la sensibilità, specificità, valori predittivi positivi e negativi del test anti-tTG anticorpi sono stati 71%, 65%, 91% e 30%, rispettivamente. La sensibilità è stata del 90% per i soggetti con totale atrofia dei villi, e solo il 42% per quelle con parziale atrofia dei villi. Nelle persone che si pensa avere una elevata probabilità pre-test di avere celiachia sulla base di sintomi come perdita di peso, anemia, diarrea, il 9,1% erano anti-tTG negativi, indicando che i test sierologici possono perdere un numero consistente di casi di celiaci non trattati che sono negativi per gli anticorpi. Fortemente positivi i risultati del test tTG senza celiachia con però biopsie che presentano cambiamenti sono stati anche registrati. Nel secondo caso, non si sa se in biopsie di un secondo momento si rivelano i cambiamenti morfologici tipici del celiaci non trattati.

Le fonti di approvvigionamento per l'EMA sono limitati a esofago di scimmia o di cordone ombelicale, e molti saggi sono fatti "in casa" e non possono essere facilmente duplicati in altri laboratori. EMA sono considerati altamente sensibile e specifici per i cambiamenti sierologici nei celiaci non trattati. Tuttavia, i saggi EMA sono costosi, EMA viene sempre più sostituito da test sierologici per gli anticorpi anti tTG, soprattutto perché il test anti-tTG può essere più precisamente quantificato.

I modelli EMA vincolanti e campioni di siero di pazienti celiaci sono tTG-2 mirati, e la risposta umorale contro la tTG avviene a livello della mucosa intestinale. tTG-2 mirati depositi extracellulari IgA sono stati dimostrati con l'immunofluorescenza nella mucosa dell'intestino tenue nei soggetti celiaci non trattati, anche quando sono assenti dal siero. In quei soggetti sospettati di avere celiachia, ma che sono EMA e anti-tTG negativi, trovando l'anticorpo tTG-2 mirata a livello della mucosa digiunale può aiutare a fare la diagnosi di celiachia. Sezioni congelate di campioni del piccolo

intestino sono stati valutati da immuno-fluorescenza con anticorpi di coniglio contro IgA umane. Anche se nella migliore delle ipotesi, semi-quantitativa, questi depositi immunofluorescenza possono essere migliori marcatori iniziale per la sensibilità al glutine di piccola densità di IEL mucosa intestinale. Mentre i cambiamenti architetturici, come atrofia dei villi, può portare al sospetto di celiaci non trattati, tTG-2 specifici depositi IgA possono potenzialmente essere più utile. Sono necessari ulteriori studi.

Sieronegativi (EMA o tTG) CD si verificano in meno del 10% dei celiaci, in particolare in quelli con meno gradi di atrofia dei villi. La presenza di EMA in soggetti con una biopsia intestinale architetturicamente normale potrebbe indicare la presenza di celiachia via di sviluppo. Linfociti anti-celiachia antibodies e intraepiteliali intestinali siero e sono state valutate come possibili indicatori di sviluppo di celiachia. Celiachia depositi autoanticorpi sono stati registrati per fornire una sensibilità e una specificità del 93% e 93%, rispettivamente, nel rilevare CD successivi, questo è rispetto al 59% e 57% per CD3+, 76% e 60% per gamma-delta+, e 88% e 71% per i villi punta linfociti intraepiteliali.

La sensibilità e la specificità degli anticorpi anti-tTG è laboratorio-dipendente, ed i risultati del test possono essere diversi per la clinica rispetto ai laboratori di ricerca. Perché la malattia celiaca non ha una caratteristica istologica patognomonica, la sierologia può avere un ruolo di supporto nel fare la diagnosi. In base alla definizione di celiachia come una enteropatia glutine-sensibile, una risposta clinica o sierologica ad una dieta priva di glutine è essenziale per stabilire una diagnosi di CD. A volte, una nuova biopsia dopo una dieta priva di glutine è necessaria, o anche un'ulteriore valutazione dopo una sfida glutine può essere richiesta.

Un livello normale tTG non prevede il recupero di atrofia dei villi in soggetti celiaci in dieta priva di glutine. Per esempio, 16 su 48 (33%) soggetti con celiachia con una dieta priva di glutine aveva persistente atrofia dei villi, ma 7 di queste 16 (44%) avevano una normale tTG. In uno studio multicentrico, prospettico che coinvolgono soggetti adulti che frequentano una delle tante pratiche di assistenza primaria, e in individui che non hanno sintomi o una condizione nota per essere associate a celiachia, test iniziale è stato fatto con anti-tTG. Quelli con elevata anti-tTG sono stati testati per EMA (IgA), e poi quelli a sua volta, che erano positivi per EMA ha subito una biopsia intestinale e tipizzazione HLA. Un positivo anti-tTG è stato trovata nel 3,1%, e la prevalenza di celiaci nel campione sierologicamente screening è stata del 2,3%. Quando uno studio simile è stato condotto in un ospedale universitario, la prevalenza di celiaci è stata del 3,5%, e l'assenza dell'allele HLA-DQ ha escluso la diagnosi. Quando le risposte EMA e anti-tTG rimangono elevate nel celiaco in una dieta priva di glutine, può essere utile misurare CD163 solubile, un recettore scavenger capannone da parte dei macrofagi dei tessuti e correlati con la lesione infiammatoria nella malattia celiaca. Quei soggetti con una più grave (Marsh grado 3) lesione avevano più alti livelli di CD163 rispetto a quelle con più mite un (Marsh grado 2, grado 1 o grado 0) lesione. Sono necessari ulteriori studi.

Ci sono tre proteine vincolante nel citosol dell'intestino: FABP intestinale (I-FABP), fegato FABP (L-FABP), e proteine degli acidi biliari (I-BABP). Questi sono presenti in quantità aumentata nel siero di soggetti con danni degli enterociti, per esempio, trombosi mesenterica o enterite necrotizzante. Perché I-FABP e L-FABP si trovano prevalentemente nel enterociti nella parte superiore dei villi digiunali, non è sorprendente che la loro concentrazione è aumentata nel plasma di soggetti con celiachia. Quando le misurazioni sono state effettuate dopo un anno dall'introduzione di una dieta priva di glutine, L-FABP è sceso a livelli normali. La qualità della vita,

la sierologia, la valutazione della permeabilità intestinale potenzialmente possono rivelarsi un utile test non invasivo per seguire il miglioramento istologico dei pazienti celiaci con una dieta priva di glutine.

L'attuale standard per la valutazione di adesione ad una dieta priva di glutine nei pazienti adulti con celiachia è in gran parte sulla base di una valutazione clinica personale. Tuttavia, i saggi sierologici più sembrano confrontare adeguatamente in sensibilità e specificità di una valutazione approfondita nutrizionale della valutazione di adesione ad una dieta priva di glutine. Questo è importante, dato che solo circa il 45% -80% dei pazienti con celiachia segue rigorosamente una dieta priva di glutine. Questo è pensato per metterli a rischio di sviluppare malattie metaboliche ossee, anemia, sintomi gastrointestinali, così come ridotta benessere psicologico e qualità della vita.

## **MUCOSA**

Criteri per la diagnosi di celiachia sono cambiamenti architettonici della mucosa del piccolo intestino quale atrofia dei villi con iperplasia delle cripte, insieme a una maggiore intra-epiteliali linfocitosi. Tuttavia, questo può essere un processo con sviluppo lento e le modifiche non sono specifiche. Inoltre, alcune persone possono soffrire di sintomi prima che la celiachia venga evidenziata istologicamente. Mentre alcuni autori hanno suggerito che un alto livello di anti-tTG livello può essere definito un valore predittivo positivo del 100% per celiachia, rimane come standard di pratica una biopsia per determinare se i cambiamenti istologici di celiaci non trattati sono presenti prima dell'inizio di una dieta priva di glutine.

Alcuni hanno notato che ci possono essere differenze significative di interpretazione della biopsia della mucosa fra patologi. Un sistema di classificazione più semplice è stata proposto sulla base di tre morfologie dei villi (A, non-atrofica, B1, atrofica, villosa-rapporto <3:1; B2, atrofica, villi non è più rilevabile), e una conta dei linfociti intraepiteliali di > 25/100 enterociti. Rispetto al vecchio sistema di classificazione, questo schema di classificazione più semplice è stato dagli investigatori definito essere superiore.

Tuttavia, la gravità di atrofia dei villi sulla base di analisi istologica di campioni biopsici prelevati dall'intestino prossimale non deve necessariamente prevedere la gravità dei sintomi nella malattia celiaca per bambini o adulti. Per esempio, quando i sintomi clinici di 18 pazienti celiaci con un buon recupero istologici sono stati confrontati con 13 celiaci che aveva persistente piccola atrofia dei villi intestinali pur mantenendo una dieta priva di glutine, i sintomi possono essere assenti, nonostante la persistenza di anomalie morfologiche. Altri autori hanno notato la mancanza di associazione tra la lesione istologica e le manifestazioni cliniche. Infatti, la mancanza di correlazione tra il grado di atrofia dei villi e dei sintomi è stato sottolineato in un ulteriore studio di 499 pazienti celiaci, in cui il 44% aveva una presentazione classica e il 56% aveva celiachia atipica o silente. Questi risultati non sono sorprendenti, tuttavia, poiché la risposta ad una dieta priva di glutine si verifica in primo luogo nella maggior parte distale dell'intestino piccolo. Mesi, anche anni di una rigorosa dieta priva di glutine può essere necessaria prima che si verificano miglioramenti a livello della mucosa intestinale prossimale. Mentre la biopsia duodenale rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di celiachia, la capsula endoscopica (CE) ha rivelato che oltre un terzo dei pazienti celiaci hanno macroscopici cambiamenti della mucosa che si estende oltre il duodeno, e in circa il 7%, tutto l'intestino piccolo è stato coinvolto. In confronto con labiopsia duodenale per la rilevazione di cambiamenti in

celiachia, la sensibilità del CE è stato segnalata essere 88%, specificità 91%, valore predittivo positivo del 97% e valore predittivo negativo del 71%.

"Celiachia latente" è definita come anormale sierologia celiaca e una normale biopsia del piccolo intestino (Marsh stadio 0). Questi cosiddetti "latente Celiaci" i pazienti hanno un rischio maggiore (HR) di morte rapporto paragonabile a quelli con Marsh 1-2 e Marsh 3: 1,35, 95% CI, 1,14-1,58, follow-up medio, 6.7 anni; HR , 1,72, 95% CI, 1,64-1,79; follow-up medio, 7.2 anni, HR 1,39, 95% CI, 1,33-1,45; follow-up medio, 8.8 anni, rispettivamente . Questa corrispondenza con eccesso di mortalità di 1,7 per 1000 persone-anno nel "Celiaco latente", il 10,8 a Marsh 1-2, e 2,9 a Marsh 3 Celiaco palco. Ciò solleva la possibilità che può essere importante per la diagnosi celiachia molto presto. Tuttavia, questa etichetta di "Celiachia latente" può differire dalla definizione originale di celiachia latente (senza studi sierologici), dove sono stati indotti anomali piccoli cambiamenti architetonici intestinale con un alto contenuto di glutine nella dieta (inizialmente riportati in dermatite erpetiforme) e poi normalizzato su un GFD.

Dato che la biopsia duodenale è ancora il "gold standard" per la diagnosi di CD, è interessante sapere che quando vengono fatte solo due biopsie duodenali , la diagnosi di celiachia non trattata è confermata nel 90%, invece, aumentando il numero di biopsie a 3 è aumentata di rilevazione al 95% e al 4 biopsie, 100% rispettivamente. Mentre alcuni si presentano con sintomi e la biopsia intestinale viene fatta per escludere la malattia celiaca, altri saranno presenti con sierologia positiva e la biopsia duodenale viene poi fatta. Occasionalmente le lesioni possono essere a chiazze o rilevate solo nel duodeno, con conseguente possibilità di errore di campionamento e un falso negativo. (CEM) è un nuovo metodo che permette ingrandimenti *in vivo* la mucosa gastrointestinale fino a 1000 volte. Nelle persone con nota malattia celiaca, la precisione del CEM per la diagnosi è stato segnalata per essere eccellente, la sensibilità del 94% e una specificità del 92% . CEM è stato anche sensibile nella rilevazione di cambiamenti istologici dopo trattamento con una dieta priva di glutine.

"Enterite linfocitaria" (Marsh 1) può essere associata a sintomi, ma i marcatori sierologici di celiachia sembravano essere un valore limitato per identificare queste persone. In 130 di 221 parenti di primo grado di HLA-DQ2 pazienti positivi all'influenza con celiachia, i parenti sono stati positivi anche per HLA-DQ2, e il 49% era Marsh 0, il 25% Marsh 1, meno dell'1% Marsh 2 e il 10% Marsh3. Solo 17 di 221 parenti erano positivi marcatori sierologici per celiachia. Questi autori hanno sostenuto che il maggior numero di pazienti sintomatici con enterite linfocitaria (Marsh 1) supporta HLA-DQ2 genotipizzazione strategia seguita da biopsia duodenale nei parenti di pazienti con celiachia. Ulteriori studi per confermare queste osservazioni sono necessarie. Anti-tTG livelli hanno continuato ad essere utilizzato per valutare l'inizio e il mantenimento di una dieta priva di glutine. Si ritiene che i livelli tTG potrebbe essere seguita per ridurre il rischio di complicanze e monitorare i cambiamenti istologici nel piccolo intestino superiore.

## FENOTIPI CLINICI

L'ESPGHAN(Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica, Epatologia e Nutrizione) distingue tre diverse forme di malattia celiaca: la forma latente o *potenziale* definita dalla presenza di anticorpi anti-celiachia, la forma silente (*asintomatica*) definita dalla presenza di anticorpi anti-celiachia e atrofia dei villi del piccolo intestino, e la forma sintomatica definita dalla presenza di anticorpi anti-celiachia, atrofia dei villi e dei sintomi clinici.

L'altezza adulta dei bambini con malattia celiaca (ad esempio sintomatica con diarrea) è influenzata dalla loro conformità ad una dieta priva di glutine. I bambini con diagnosi di malattia celiaca dopo 4 anni di età mostrano un più lento e meno completo recupero della crescita. Una diagnosi ritardata di malattia celiaca può essere associata ad una altezza inferiore negli uomini adulti, ma non nelle donne

Mentre i sintomi addominali possono rispondere rapidamente ad una dieta priva di glutine, potrebbero essere necessari fino a un anno o più dopo l'introduzione di una dieta priva di glutine per persone con celiachia per ottenere la normalizzazione della loro biopsia intestinale inizialmente anomala. I pazienti anziani rispondono più lentamente rispetto a pazienti più giovani ad una dieta priva di glutine.

"Sensibilità al glutine" può essere definito con sintomi, come diarrea, apparentemente indotta da cibi contenenti glutine. Questi sono stati riportati in assenza di variazioni nella piccola istologia intestinale. Nelle persone con diarrea predominante, sindrome da intestino irritabile (IBS-D), la frequenza della defecazione ed i sintomi gastrointestinali tendono a tornare a valori normali nel 60% nei soggetti con D-IBS che sono risultati positivi per HLA-DQ2 e con associate IgG sieriche dopo sei mesi di una dieta priva di glutine, solo il 12% non sono rientrati nei valori normali.

Tra le complicazioni di non diagnosticata e quindi non trattata celiachia sono il deficit di accrescimento nei bambini, infertilità, anemia, osteoporosi, linfoma non-Hodgkin. Questo potrebbe sottolineare l'importanza di diagnosticare e trattare anche celiachia latente. Pazienti celiaci sono stati segnalati per avere 5,4 volte più alto il rischio di linfoma non-Hodgkin, ma nessun aumento del rischio di Hodgkin o leucemia linfatica cronica. Una suscettibilità condivisa tra fratelli è osservato.

C'è un aumento nei celiaci di sviluppare neoplasie linfoproliferative 5 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

## ASSOCIAZIONI CLINICA

La prevalenza delle malattie autoimmuni (ad esempio malattie autoimmuni della tiroide) è maggiore nelle persone con malattia celiaca alla popolazione sana di controllo. Al contrario, la celiachia è maggiore nelle persone con malattie autoimmuni. Il rischio cumulativo di malattie autoimmuni nei pazienti con malattia celiaca è di 8% a 15 anni, e il 16% all'età di 30 anni. I fattori associati ad un aumentato rischio di malattie autoimmuni associate alla malattia celiaca includono una storia familiare di malattie autoimmuni, e una diagnosi di celiachia prima dei 36 anni. Una volta che la diagnosi di malattia celiaca è stata fatta, i pazienti che sono aderenti ad una dieta priva di glutine hanno un rischio del 6% di sviluppare malattie autoimmuni a 10 anni, contro il 16% in coloro che non sono compatibili con una dieta priva di glutine.

La malattia celiaca asintomatica è visto anche nei bambini e negli adulti con epatite autoimmune e malattia autoimmune dei dotti biliari. La malattia celiaca può essere

associato ad aumenti asintomatici dei valori delle transaminasi. Le persone con malattia epatica autoimmune dovrebbero essere esaminati per una possibile malattia celiaca. Nelle persone con celiachia che hanno l'epatite acuta, una causa autoimmune deve essere sospettata .

Sempre più associazioni cliniche sono state riscontrate nella malattia celiaca . Per esempio, il 42% dei pazienti con celiachia aveva lesioni orali dei tessuti molli, rispetto al 2% dei pazienti non celiaci . Stomatite aftosa ricorrente scomparsa nel 89% dei pazienti dopo un anno di una dieta priva di glutine.

Biopsie definite celiache sono di 4 volte maggiore prevalenti nei soggetti con sindrome dell'intestino irritabile .

Fino al 10% dei pazienti con celiachia hanno sintomi neurologici che vanno da polineuropatia, epilessia, mioclono, leucoencefalopatia multifocale, demenza, corea, emicrania, la memoria / compromissione attenzione e la neuropatia periferica assonale e demielinizzante e acetilcolina-anticorpo positivo miastenia grave . Autoimmunità può fungere da meccanismo di innesco di disfunzione neurologica , e anti-neuronali, anti-gliadina e anticorpi tTG possono contribuire al deterioramento neurologico attraverso Apaf-1 con l'attivazione di Bax e traslocazione del citocromo C, con conseguente compromissione della mitocondriale-dipendente apoptosi. Non vi è alcuna associazione statisticamente significativa tra malattia celiaca e successivo sviluppo di malattia di Parkinson, morbo di Alzheimer, l'atassia ereditaria, sintomi di atassia, malattia di Huntington, o atrofia muscolare spinale .

Pazienti adulti, ma non pediatrici con malattia celiaca hanno un aumentato rischio di sepsi, infezione particolarmente pneumococco . Nel celiaci vi è una maggiore prevalenza di ipofunzione splenica .

Ci possono essere anche un'associazione tra celiachia e esofagite eosinofila .

Aldolasi B carenza provoca l'intolleranza ereditaria al fruttosio, e questo può essere associato con la malattia celiaca , Nei pazienti celiaci, rispetto ai soggetti con dispepsia , le concentrazioni sieriche di ghrelin sono più alte, e tornano alla normalità nel corso di una dieta priva di glutine, nonostante la persistente infiltrazione duodenale linfatica.

In 18 pazienti con malattia celiaca, ci è stato un aumentato del numero di cellule intestinali 5-HT-enterocromaffini, più alto picco plasmatico 5-HT livelli post-prandiali e l'area sotto la curva di 5-HT livelli dopo un pasto ricco di carboidrati.. Gli autori hanno suggerito che l'eccesso di serotonina possa mediare sintomi dispeptici in celiaci non trattati. Valutazione più approfondita è necessaria.

## TRATTAMENTO

Dieta priva di glutine. Qual è la definizione di una dieta priva di glutine? Anche il prodotto "senza glutine" non può essere completamente privo di glutine. Nel 1998, l'Organizzazione Mondiale della Sanità / Alimentazione e l'Agricoltura della Commissione Organizzazioni ha proposto che gli alimenti che si dice di essere "senza glutine" non poteva contenere più di 200 ppm di glutine. Ogni individuo con celiachia può avere una soglia propria di tolleranza alla quantità di glutine nella dieta. L'assunzione giornaliera di glutine inferiore a 10 mg è improbabile che possa causare notevoli anomalie istologiche nell'intestino dei pazienti con celiachia. I pazienti che aderiscono ad una dieta priva di glutine hanno un miglioramento della salute della vita correlata.

Un obiettivo primario nella cura dei pazienti con celiachia è quello di migliorare la qualità della loro vita, attraverso una collaborazione delle parti interessate. Lanzini et al ha valutato in 465 pazienti celiaci l'esito istologico dopo una dieta priva di glutine c per una media di 16 mesi. Mentre la sierologia è diventato negativo nel 83% dei pazienti con celiachia con lesioni Marsh III con dieta priva di glutine, la biopsia della mucosa istologia si è normalizzato a solo l'8%, il miglioramento tranne che per un aumento dei linfociti intraepiteliali nel 65%, è rimasto invariato nel 26% e peggiorata nel 1%. Gli autori hanno concluso che "la completa normalizzazione delle lesioni duodenali è eccezionalmente rara in pazienti adulti celiaci nonostante adesione alla dieta priva di glutine, la scomparsa dei sintomi e sierologia negativa connessi".

La diagnosi precoce ed il trattamento sono importanti nei celiaci, in quanto alcune delle complicazioni associate possono essere irreversibili, a meno che il celiaco viene trattato. Ritardo della crescita, osteoporosi e anomalia della dentizione è permanente, se non trattata precocemente. La prevalenza della depressione è associata fino al 37%, simile a quella delle persone con altre condizioni croniche.

Nei bambini con celiachia il consumo a lungo termine di avena può essere ben tollerato, anche se è stata espressa una preoccupazione per quanto riguarda la possibile contaminazione di avena con altri cereali contenenti glutine. Altri ricercatori hanno dimostrato che transamidation di farina di grano inibisce la risposta alla gliadina delle cellule T intestinali nei celiaci. Si è sempre pensato che i pazienti con celiachia debba avere una dieta priva di glutine per tutta la vita. Tuttavia, fino al 10% dei pazienti celiaci diagnosticati durante l'infanzia sono stati segnalati casi con un lungo periodo di latenza del loro malattia quando sono ritornati ad una dieta contenente glutine. Nei pazienti con una dieta priva di glutine che presentavano nell'intestino anomalie istologiche.

Gli individui affetti da atrofia dei villi, ma che non presentano sintomi si dicono che hanno una celiachia "silenziosa". Quasi la metà dei pazienti clinicamente celiaci può tollerare un contenuto di glutine nella dieta, circa il 10% dei pazienti diagnosticati celiaci nell'infanzia può sviluppare la tolleranza clinica al glutine. Nel Regno Unito, circa un terzo dei soggetti celiaci non ha alcun follow-up attivo.

### Alternative ad una dieta priva di glutine

La dieta priva di glutine è difficile e i prodotti senza glutine sono costosi. Per queste ragioni, nuovi approcci sono state adottate nel trattamento dei celiaci. Alcuni di questi includono endopeptidasi somministrato per via orale, gli antagonisti alla proteina S100B, IL-15 bloccanti, diete elementari e transamidation di farina di grano. Lattobacilli aggiunto al lievito per la fermentazione sono in grado di abbattere il

peptide glutine proline-/glutamine-rich. Questo può avere un ruolo nel trattamento futuro dei celiaci. . Uno studio multicentrico ha mostrato un significativo miglioramento del benessere generale dopo 6 mesi di apporto di vitamina B .

La terapia orale con prolil-endopeptidasi, enzimi proteasi esogene, rappresenta un nuovo approccio alla gestione della celiachia. . Batterica prolil-endopeptidasi da *Flavobacterium meningosepticum* elimina la tossicità del glutine, con l'adesione in piccoli frammenti che mancano di cellule T proprietà stimolanti . Dopo una prolungata esposizione ad alte concentrazioni di batteri prolil-endopeptidasi, la quantità di peptidi della gliadina immunostimolante raggiunge il sistema immunitario locale con miglioramenti della celiachia. Il prolil-endoprotease da *Aspergillus niger* (AN-PEP) è un membro della famiglia peptidasi serina, e questo degrada rapidamente peptidi di glutine . Questa AN-PEP è capace di accelerare la degradazione del glutine in un modello gastrointestinale che strettamente mima la digestione *in vivo* . Il pH ottimale dell'enzima è compatibile con quella che si trova nello stomaco, e l'enzima è resistente alla degradazione da pepsina.

Le proteine possono essere appositamente modificato in modo da abolire la loro capacità di stimolare l'interferone gamma di CD4 + T-cellule . Un altro approccio per la terapia del celiaco è la progettazione di atossici grano, segale e orzo in base alla loro omologia di proteine . Altri approcci terapeutici che comprendono il legame di glutine per HLA-DQ2 o HLA-DQ8, o bloccando il glutine cellule T reattive per l'immunoterapia (es. vaccinazioni). Per esempio, transamidation di farina di grano con un alimento di qualità e di un enzima donatore ammina appropriato (transglutaminasi microbica ed estere metilico di lisina) può essere utilizzato per bloccare l'attività delle cellule T gliadina mediata .Il Glutine contiene molti peptidi immunogenici, ma ci possono essere le varietà deboli con un basso numero di cellule T-stimolatorie epitopi [. Leganti polimerici riducono gli effetti deleteri della gliadina in epitelio intestinale in cellule in coltura e topi transgenici . Questi leganti hanno una forte affinità per la gliadina, disorganizzazione del citoscheletro inibendo e ultra-strutturali cambiamenti nelle cellule epiteliali intestinali. Il loro uso benefico nell'uomo rimane da stabilire. Cellule presentanti l'antigene includono le cellule dendritiche, macrofagi e cellule B. Un particolare sottogruppo di cellule dendritiche sembra essere responsabile per l'attivazione locale di glutine-reattiva cellule T nella lesione celiaca. Enterica cellule gliali (EGC) rilasciano fattori neurotrofici e sono attivati infiammatori. EGC-proteina S100B è aumentata nel duodeno di pazienti con celiachia, con un aumento S100B RNA messaggero ed espressione di proteine, un aumento dell'espressione proteica iNOS, e la produzione di nitriti aumentato in celiaci trattati . Ciò non si verifica in quei pazienti che seguono una dieta priva di glutine, . I prodotti derivati EGC derivati B può avere un ruolo terapeutico.

IL-15 ha proprietà pro-infiammatorie e anti-apoptotico. IL-15 è over-espressa nella enterociti lamina propria e delle cellule mononucleate dei celiaci non trattati, in cui il suo livello è correlato a quanto pare con il grado di danno della mucosa . IL-15 promuove anche la sopravvivenza IEL. Blocco IL-15 e la soppressione di attivazione IEL incontrollata e la sopravvivenza ha il potenziale per fornire un nuovo approccio terapeutico per evitare danni ai tessuti nei celiaci. Nella mucosa intestinale dei pazienti con celiachia, IL-15 ostacola Smad3-dipendente TGF-beta segnalazione in linfociti T umani a valle da traslocazione Smad3 nucleare . Ciò fornisce un ulteriore supporto alla proposta del potenziale effetto terapeutico del blocco IL-15.

La permeabilità intestinale è aumentata nei pazienti con celiachia, ed è associata ad alterazioni di proteine stretta (ad esempio zonulina). L'aggiunta di zonulina può impedire la stimolazione delle cellule T mediata nei celiaci. In doppio cieco,

randomizzato, controllato con placebo di dosi milligrammo di AT-1001, un inibitore della permeabilità paracellulare derivati *Vibrio colera*, ha impedito il previsto aumento di permeabilità intestinale nei soggetti con celiachia sfidati con glutine .AT-1001 è anche l'uso associato ad una diminuzione del previsto aumento di livelli di interferone-gamma .

## **MALATTIA REFRATTARIA**

Sintomi ricorrenti a volte si sviluppano in pazienti con celiachia che seguono una dieta priva di glutine. La causa più comune di celiachia che non risponde, che si verifica nel 30% circa dei pazienti celiaci, non è determinata da una dieta priva di glutine. Il glutine è onnipresente, essendo documentata in capsule pillole e altri materiali, come ostie.

Altre cause, possono essere responsabili di sintomi ricorrenti anche se il paziente celiaco sembra seguire una rigorosa dieta priva di glutine. Alcune cause sono associate a insufficienza pancreatica primaria o secondaria, piccola crescita eccessiva batterica intestinale, sprue collagene, o colite linfocitica o collagene. . Raramente, una complicazione potrebbe essere responsabile (ad esempio linfoma, carcinoma).

A volte, nessuna risposta iniziale ad una dieta priva di glutine si verifica e i sintomi persistono. In questi soggetti, la biopsia è anormale, ma che sia il glutine a determinare le anomalie del piccolo intestino non è mai stato documentato. Questo è stato etichettato come "sprue non classificate" o "sprue-come la malattia intestinale". Circa la metà dei pazienti con celiachia che segue una dieta priva di glutine per più di due anni può essere in grado di tollerare una sfida al glutine, anche se hanno alterazioni della mucosa .. Circa il 10% dei pazienti diagnosticati celiaci nell'infanzia può sviluppare tolleranza temporanea al glutine. Tuttavia, a causa delle continue anomalie della mucosa restano a rischio di sviluppare complicanze della malattia celiaca. Infatti, gli adolescenti che non seguono una dieta priva di glutine hanno una qualità inferiore della vita .Etichettatura immunoistochimica ha contribuito a definire un profilo anormale prognostico dei linfociti intra-epiteliali della mucosa del piccolo intestino, la cosiddetta "malattia celiaca refrattaria di tipo 2 (RCD 2)" caratterizzata da una popolazione aberrante IEL clonali con la perdita di antigeni IEL. Circa la metà dei RCD 2 pazienti sviluppa una enteropatia associata al linfoma a cellule T (EATL) entro 5 anni, e un particolare sottotipo HLA-DQ, DQ2, se omozigote, predispone al RCD 2 . Completo recupero della mucosa duodenale nei celiaci può essere limitato e può richiedere periodi prolungati di una dieta priva di glutine. In uno studio, la remissione è stata osservata nel 65% e nessun miglioramento istologico è stato osservato nel 26% dei pazienti.

La celiachia refrattaria è stata definita come persistente o ricorrente atrofia dei villi con iperplasia delle cripte e aumento dei linfociti intraepiteliali (IELS) nonostante una rigorosa dieta priva di glutine per più di 12 mesi (o se gravi sintomi persistono richiedere l'intervento indipendente dalla durata della GFD). Nel valutare la risposta dieta priva di glutine, il sito di re-biopsia e la durata di una rigorosa dieta priva di glutine sono cruciali per la definizione di malattia refrattaria. In alcuni, come suggerito da questa definizione, la possibilità di rivalutazione è molto limitata a causa della rapida progressione della malattia intestinale.

RCD si manifesta solitamente con una ricaduta dei sintomi e anomalie intestinali, nonostante l'aderenza ad una dieta priva di glutine. RCD può essere ulteriormente definita da un punto di vista prognostico dall' aspetto istologico dei linfociti intraepiteliali monoclonali o policlonali (RCD tipo 2) vs linfociti normali (tipo 1)

Questi cambiamenti e lo sviluppo di un EATL hanno dimostrato di essere i fattori negativi per la prognosi di celiachia, in particolare nei primi due anni dopo celiachia è stato ritenuto refrattario .Malattia celiaca refrattaria (RCD) di tipo 2 ma non di tipo 1 riduce l'aspettativa di vita del malato . I Corticosteroidi possono migliorare i sintomi clinici in alcuni pazienti con RCD. Purtroppo, la risposta istologica di steroidi non è sempre coerente .I pazienti con RCD 1 possono trarre beneficio dalla terapia immunosoppressiva, mentre quelli con RCD 2 possono rispondere a Cladribina o al trapianto di cellule staminali. Il trattamento con cladribina e anti-CD-52 ha dimostrato di essere associato con il miglioramento istologico. Fattore- $\alpha$  necrosi azatioprina e anti-tumorali hanno dimostrato un successo limitato. Lo sviluppo di un linfoma conclamato entro 8 settimane di trattamento è stata osservata in 3 su 4 di questi pazienti, impedendo in tal modo l'ulteriore utilizzo. Strategie alternative che sono state suggerite includono il trapianto di cellule staminali per sostituire l'anormale popolazione linfocitaria intra-epiteliale e il blocco di IL-15 .

### **CONCLUSIONE**

La celiachia è una malattia che può essere presente senza significativi sintomi intestinali, può essere associata ad altri disturbi autoimmuni e può essere diagnosticata tramite uno screening sierologico e una biopsia intestinale prima del trattamento con una dieta priva di glutine. In alcuni pazienti, si può richiedere un'ulteriore biopsia intestinale dopo un periodo di dieta priva di glutine. I test sierologici possono essere utili nel fornire ulteriori elementi di prova che la malattia celiaca è presente e può essere utile in alcuni pazienti per valutare la conformità alla dieta priva di glutine. Recenti studi focalizzati sulla base genetica e la patogenesi di celiachia sono emersi per migliorare la comprensione delle alterazioni molecolari complesse che si verificano nella malattia celiaca..

Si ringrazia per la traduzione il

**Dott. Luigi Natalicchio Medico Chirurgo specializzato in Chirurgia Generale - Nefrologia e Dialisi**