

Università degli Studi di Parma

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Ginecologiche ed Ostetriche e di Neonatologia

Dottorato di Ricerca in Gastro-Endocrinologia Pediatrica – XXI Ciclo

Il Coordinatore: Prof. Giulio Bevilacqua

Patologia Tiroidea in pazienti celiaci:

“un anno di follow-up”

La Dottoranda: Dott.ssa Angomeh Ndongko

Anno Accademico 2007/2008

La Malattia celiaca (MC) è considerata un'unica malattia autoimmune; unica in quanto l'agente ambientale precipitante è conosciuto⁽¹⁾. Viene definito un disordine gastrointestinale immunomediato del piccolo intestino (duodeno) o enteropatia provocata dalla sensibilità permanente alla gliadina che determina un processo infiammatorio e quindi atrofia della mucosa intestinale in soggetti geneticamente suscettibili. La gliadina è una proteina presente nei cereali che contengono glutine quali grano, segale ed orzo. Esistono disaccordi in merito ad una probabile tossicità alimentare da avena, ma attualmente gli Autori ritengono che una dieta priva di avena non sia necessaria⁽²⁾ nei pazienti celiaci.

Storia^(2,3)

Nel 1888 Samuel Gee descrisse il primo caso clinico con manifestazioni di tipo classico (diarrea, scarso accrescimento, apatia) di MC in età infantile e nel 1950 Willem Karel Dicke dall'Olanda scoprì gli effetti deleteri del glutine. Nel 1950, grazie all'impiego della biopsia tramite capsula, fu scoperta la caratteristica alterazione della mucosa del piccolo intestino. Agli anni '60 risale la dimostrazione della guarigione della mucosa intestinale dopo dieta priva di glutine e la permanenza dell'intolleranza al glutine nei soggetti celiaci.

Epidemiologia

La MC in passato veniva considerata una patologia rara, di interesse prevalentemente europeo; la prevalenza della malattia negli anni '50 era stimata tra 1:4000 e 1:10000⁽⁴⁾.

I recenti studi epidemiologici in Europa e negli Stati Uniti indicano che la MC è piuttosto frequente nei bambini con una prevalenza di 3-13/1000 (1:300 a 1:80)^(2,5) mentre la prevalenza nella popolazione

generale è approssimativamente intorno all'1%⁽³⁾(tabella 1). La malattia è stata diagnosticata anche in altre popolazioni dell'Est Asia, del Sud America e del Nord Africa⁽¹⁾. Si ritiene che nel mondo esistono molti soggetti affetti in cui ancora la diagnosi rimane ignota⁽¹⁾. Nella tabella 2 viene riportata la prevalenza della MC in soggetti a rischio⁽⁴⁾.

Tabella 1: prevalenza stimata di malattia celiaca⁽³⁾.

Popolazione generale:	1:133
Bambini sintomatici:	1:322
Adulti sintomatici:	1:105
Parenti di 1° grado con MC:	1:22
Parenti di 2° grado con MC:	1:39
Malattia cronica (tipo NIIDM):	1:60
Africani, ispanici e americani-asiatici:	1:236
Prevalenza mondiale:	1:266

Tabella 2: prevalenza di malattia celiaca in soggetti a rischio⁽⁴⁾.

categoria di soggetti	bambino	adulto
Parenti di 1° grado		3-10%
Parenti di 2° grado		2-3%
Diabete mellito tipo 1	7.6%	7.1%
Atopia	3.4%	2.6%
Tiroidite autoimmune	1.2%	5%
Sindrome di Down	2.8-8%	0.3-5%
Sindrome di Turner	0.6-5%	0.8-8%
Deficit di IgA	1.7%	1%
Osteopenia		2-3%
Alopecia	0.3%	0.8%

Eziologia e Patogenesi

La MC è una malattia multifattoriale che coinvolge fattori suscettibili di tipi immunologico e genetico e che, verosimilmente, viene scatenata, oltre che da fattori alimentari, anche da altri fattori ambientali⁽²⁾.

Genetica

La prevalenza di MC tra i parenti di 1° grado è di circa il 10%. In uno studio sui gemelli è stato visto che la concordanza nei gemelli monozigoti è approssimativamente dell'86% rispetto al 20% nei gemelli dizigoti⁽²⁾.

Circa il 97% di soggetti affetti da MC presentano il marcatore genetico sul cromosoma 6p21^(3,6) noto come HLA classe II con aplotipo DR3-DQ2 o DR5/7-DQ2 (HLA-DQA1*0501-DQB1*02) e DQ8 (HLA-DQA1*0301-DQB1*0302). Solo il 40% della popolazione generale^(3,7) presenta i medesimi marcatori genetici e, più specificamente, il 15-20% è DQ2 positivo e il rimanente 20% DQ8 positivo⁽²⁾. Tra i pazienti affetti da MC il 90-95% sono positivi per DQ2 e circa il 5-10% sono positivi per DQ8⁽²⁾. Altri loci genetici possibilmente associati con la MC sono stati descritti in letteratura e sono localizzati sul cromosoma 15q11-13 e sul cromosoma 5 e 11⁽⁷⁾.

In conclusione, dai dati sopra riportati si evince che la eziopatogenesi della MC è multigenica, essendo la presenza di DQ2 o DQ8 il componente essenziale⁽⁷⁾.

Il ruolo del glutine⁽¹⁾

La MC è indotta dall'ingestione di glutine, proteina derivata da grano, segale ed orzo. Il glutine è una proteina ricca in glutammina e prolina. Con il termine gliadina si intende la frazione alcol-solubile del glutine

che contiene componenti tossici. L' α -gliadina è la parte del glutine che non viene digerita; essa, infatti, è una frazione di 33 amminoacidi resistente alla degradazione gastrica, pancreatico e alle proteasi della membrana brush-border del piccolo intestino. Questi peptidi rimasti integri, una volta giunti a livello intestinale, in condizioni favorevoli un aumento della permeabilità mucosale (infezioni intestinali), riescono ad attraversare la barriera epiteliale interagendo con le cellule presentanti l'antigene situate nella lamina propria⁽¹⁾.

Patogenesi⁽²⁾

L'enteropatia è innescata dall'esposizione alimentare agli aminoacidi prolamina presenti nelle proteine gliadina e glutenin del grano, secaline della segale e hordeins dell'orzo. Come precedentemente citato, i peptidi ingeriti attraversano l'epitelio e raggiungono la lamina propria. La gliadina facilita l'abilità di espressione della zonulina, quindi aumentando le giunzioni serrate tra gli enterociti ed aumentando la permeabilità a livello della parete del piccolo intestino⁽⁸⁾. I peptidi del glutine a livello del lume della parte prossimale del piccolo intestino ed a livello della lamina propria sono deaminati da transglutaminasi tissutali che trasformano la glutamina in acido glutammico (parte negativa). La deaminazione in seguito favorisce il legame con i recettori di HLA DQ2 o DQ8 esposti sulle cellule presentanti l'antigene (parte positiva). Questo legame stimola la proliferazione dei linfociti CD4 + a livello della lamina propria e determina la secrezione di citochine di tipo infiammatorio (soprattutto IFN- γ) e il reclutamento di fibroblasti con conseguente aumento di metalloproteasi della matrice, ovvero gli ultimi effettori del danno intestinale. I linfociti B vengono attivati in un secondo tempo con conseguente produzione di autoanticorpi.

L'insieme di queste reazioni immunitarie determina distruzione della parete del piccolo intestino e quindi l'atrofia mucosale specifica nei soggetti affetti da MC.

Fattore ambientale⁽¹⁾

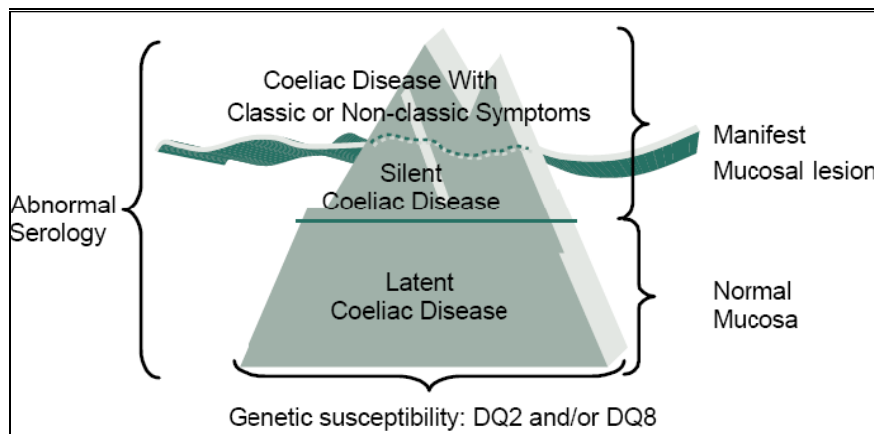
Alcuni studi epidemiologici hanno messo in evidenza il ruolo protettivo dell'allattamento materno contro lo sviluppo della MC e il ruolo favorente rappresentato dall'introduzione del glutine nel corso dello svezzamento; l'assunzione di glutine prima dei 4 mesi di vita aumenta il rischio di sviluppo della malattia che altresì viene notevolmente ridotto dall'introduzione dopo i 7 mesi di vita.

Nel 2006 lo studio longitudinale di Stene ha messo in evidenza un aumento di rischio di MC in età infantile in soggetti con gastroenterite da Rotavirus.

Clinica

Nel corso degli anni si è verificato un cambiamento dei sintomi di presentazione della malattia celiaca. La presentazione clinica della MC varia in base all'età del paziente, alla durata e all'estensione della malattia e alla presenza di manifestazioni extraintestinali^(3,4). Inoltre il quadro clinico (segni e/o sintomi) è diverso nelle varie fasce di età (tabella 3) ⁽⁶⁾. Un importante studio italiano multicentrico basato sull'impiego di test di screening sierologici ha permesso di identificare 7 nuovi soggetti affetti da MC per ogni soggetto affetto già conosciuto, dimostrando la natura spesso asintomatica della malattia e dando origine alla definizione di "iceberg celiaco"(figura 1)⁽⁹⁾.

Figura 1: iceberg celiaco⁽⁹⁾



La sintomatologia classica, che si presenta con il tipico quadro di malassorbimento, nei bambini è meno frequente. Invece vengono costantemente diagnosticate casi subdoli, ossia casi in cui non ci sono i ben noti sintomi di tipo gastrointestinale o non-gastrointestinale⁽²⁾. Pertanto la manifestazione classica (circa 10% dei casi) viene rappresentata dalla cima dell' iceberg⁽²⁾.

La MC veniva descritta in due forme: *quella classica* caratterizzata da sintomi gastrointestinali e *quella atipica* caratterizzata da sintomi non gastrointestinali. Ma negli anni si è introdotta anche una *forma silente* caratterizzata dal riscontro anticorpale e dal reperto anatomicopatologico compatibili con MC. Questa forma spesso si trova in soggetti che si sottopongono ai test come screening in quanto soggetti a rischio. Infine la *forma latente o potenziale* è caratterizzata da soggetti con test sierologici positivi ma con normali reperti istologici della mucosa intestinale. Come già evidenziato nella figura 1, i pazienti sintomatici sono rappresentati dalla cima dell'iceberg mentre la parte più larga del iceberg rappresenta i pazienti asintomatici (MC silente, latente e atipica). Nella tabella 3 sono riportati i segni e i sintomi clinici che si presentano più di frequente nelle varie fasce di

età.

Tabella 3: segni, sintomi comuni e condizioni associate alla MC⁽⁶⁾

<p><i>Segni e sintomi (adulti)</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Addominalgia- Artralgia- Diarrea cronica- Aborto spontaneo e/o ricorrente- Anemia sideropenica- Colon irritabile- Neuropatia periferica- Malessere e stanchezza cronica- Perdita ponderale <p><i>Segni e sintomi (bambini)</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Distensione addominale (flatulenza)- Diarrea cronica- Pubertà ritardata- Scarso accrescimento ponderale <p><i>Patologia associate</i></p> <ul style="list-style-type: none">- disordini autoimmuni- dermatite- sindrome di Down- epilessia- cardiomiopatia dilatativa idiopatica- deficit di IgA- nefropatia IgA mediata- colite microscopica- osteoporosi- malattia tiroidea- sindrome di Turner- diabete mellito tipo 1

Manifestazioni gastrointestinali⁽²⁾.

La forma classica negli ultimi anni è diventata meno frequente. E' una forma tipica del periodo infantile 6-24 mesi, caratterizzata dalla comparsa di sintomi gastrointestinali che compaiono dopo l'introduzione del glutine nella dieta. I sintomi sono i seguenti: anoressia, diarrea cronica, distensione addominale, vomito e scarso

accrescimento staturo-ponderale. In alcuni casi possono associarsi malnutrizione e grave deficit nutrizionale (quali deficit di ferro e ac. Folico) con conseguente anemia, ipoalbuminemia, rachitismo. Possono inoltre presentarsi disturbi comportamentali quali irritabilità, letargia.

Rara la presentazione clinica di crisi celiaca che è caratterizzata da diarrea acquosa importante, marcata distensione addominale, disidratazione, ipotensione e letargia a volte associata a diselettrolitemia.

In età scolare l'insorgenza è più insidiosa con sintomi gastrointestinali che sono aspecifici e non gravi quali sono diarrea intermittente, dolore addominale ricorrente, stipsi, rallentamento della crescita staturo-ponderale.

Manifestazioni non gastro-intestinali⁽²⁾

I bambini più grandi si presentano spesso con una sintomatologia di tipo non gastrointestinale quale bassa statura, pubertà ritardata, anemia sideropenica resistente alla terapia, deficit dello smalto, stomatiti ricorrenti ed osteopenia. In alcuni casi si verifica un'ipertransaminasemia isolato. In rari casi la presentazione può avvenire con epilessia con calcificazioni intracraniche o con artrite.

In letteratura viene ampiamente documentata una forte associazione tra MC e dermatite erpetiforme; la manifestazione cutanea migliora di pari passo con la manifestazione istologica intestinale dopo l'eliminazione del glutine dalla dieta.

Comorbidità⁽²⁾

E' stata ampiamente descritta la frequente coesistenza di MC con altri stati patologici o sindromici (tabella 4). La prevalenza della MC in soggetti con DM tipo 1 varia da 0.97% a 16.4%. Esiste una forte evidenza clinica di associazione tra sindrome di Down e MC con una prevalenza del 5-12%. Inoltre la prevalenza di MC aumenta in soggetti con tiroidite autoimmune, sindrome di Turner e, sembrerebbe, anche con sindrome di William.

I bambini affetti da MC hanno un'alta prevalenza di malattia tiroidea di tipo autoimmune anche dopo aver intrapreso una dieta priva di glutine; pertanto si ritiene utile eseguire uno screening per malattia tiroidea nell'ambito del follow-up di questi pazienti.

Tabella 4: malattie associate a MC⁽²⁾

patologie associate a MC	prevalenza
DM tipo 1	4.5% (0.97%-16.4%)
Parenti 1° grado MC	~ 10%
Deficit selettivo IgA	7.7%
Tiroidite autoimmune	3.3%
Sindrome di Down	5-12%
Sindrome di Turner	6.4%
Sindrome di William	9.5%

Esiste una forte associazione tra MC e deficit di IgA. Circa il 2% di bambini con MC hanno un deficit selettivo di IgA mentre circa il 7.7% dei soggetti con deficit di IgA sono affetti da celiachia. Si rende necessario pertanto dosare i livelli sierici di IgA nell'ambito del rischio celiaco. Nella tabella 5, sono riportati le patologie che più frequentemente si associano con la MC.

Tabella 5: disordini associati a MC⁽¹⁰⁾

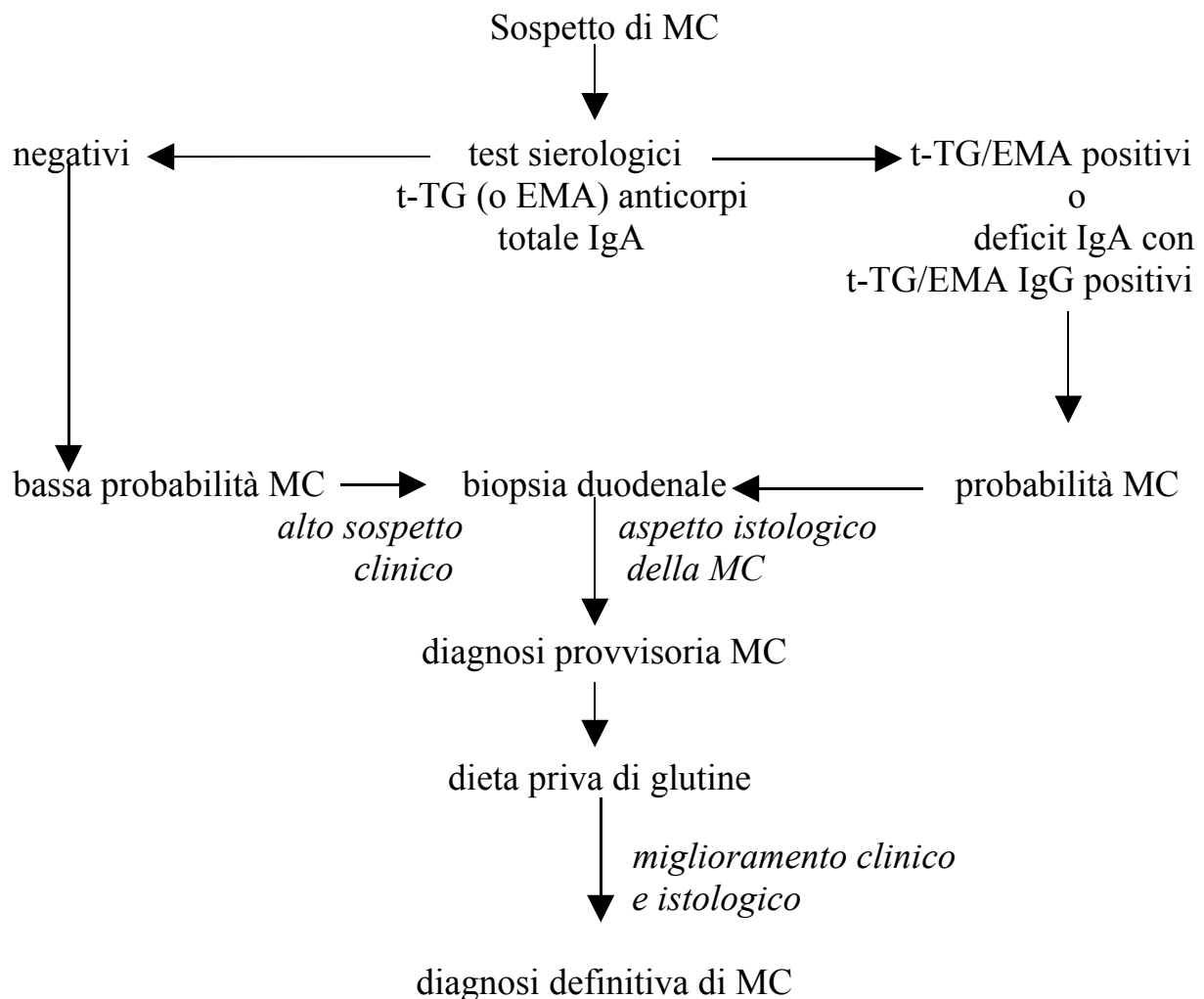
<i>Endocrina</i>	<i>Neurologica</i>
Diabete tipo 1	atassia cerebellare
Patologia tiroidea autoimmune	neuropatia
Malattia di Addison	epilessia
Disordine della patologia riproduttiva	emicrania
Alopecia areata	
Atassia cerebellare	
<i>Cardiaca</i>	<i>Epatica</i>
Cardiomiopatia idiopatica dilatativa	Cirrosi biliare primaria
Miocardite autoimmune	Epatite autoimmune
Colangite autoimmune	
	<i>Altri</i>
	Anemia
	Osteoporosi
	Deficit di IgA selettivo
	Sindrome di Sjogren
	Artrite cronica giovanile
	Sindrome di Turner
	Sindrome di Down
	Deficit dello smalto

Diagnosi

Nel 1969 l'European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition descrisse alcuni criteri per diagnosticare la MC nei bambini. Per la certezza della diagnosi veniva raccomandata l'esecuzione di tre biopsie intestinali (alla diagnosi, dopo dieta priva di glutine per confermare la guarigione della mucosa e dopo dieta di scatenamento). Nel 1990 una revisione della linea guida ha permesso la diagnosi con una singola biopsia intestinale supportata però dalla sierologia positiva e dall'evidenza di una risposta clinica positiva alla dieta priva di glutine in bambini al di sopra dei 2 anni di età⁽¹¹⁾. La figura 2 mette in evidenza un algoritmo possibile per la diagnosi della MC, basata sui criteri stabili dal European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition e raccomandazioni dal National Institutes of Health Consensus Development Conference sulla MC⁽¹⁰⁾. In bambini al di sotto dei due anni di vita, la MC doveva essere confermata dopo 6 anni di vita e prima della pubertà con una dieta da scatenamento dato un ampio range di diagnosi differenziale in questa fascia di età.

Al 2005 risale l'ultima linea guida per la diagnosi e il trattamento della MC realizzata da un gruppo di lavoro del North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition sulla base di evidence based medicine. In questa linea guida viene consigliato di eseguire i test sierologici di screening in soggetti con sintomi suggestivi gastrointestinali e non-gastrointestinali (già citati) e in soggetti asintomatici a rischio.

Figura 2: algoritmo sulla valutazione di pazienti con sospetto di MC⁽¹⁰⁾



E' molto importante che, prima dell'esecuzione dei test sierologici, i bambini assumano il glutine per un periodo lungo per evitare di incorrere in falsi negativi.

Attualmente tra i test sierologici è altamente consigliato il dosaggio di EMA IgA e di t-TG IgA perché questi due test hanno un'elevatissima specificità e sensibilità nei bambini (vedi tabella). Inoltre AGA IgA/IgG hanno una bassa accuratezza pur mantenendo ancora utilità la ricerca di AGA IgA nei bambini al di sotto dei due anni di età.

Come già esposto precedentemente, l'evidenza in letteratura di un'alta prevalenza di MC in soggetti con deficit selettivo di IgA, rende utile eseguire un dosaggio IgA in tutti i soggetti a rischio o per cui viene

posto il sospetto di malattia celiaca. In soggetti con deficit di IgA e sospetto clinico di celiachia, si richiede il dosaggio di t-TG IgG.

Tabella 6: specificità e sensibilità dei test sierologici⁽⁷⁾

test sierologico	specificità	sensibilità
AGA IgA	92-97%	52-100%
AGA IgG	50%	52-100%
EMA	91-100%	88-100%
t-TG	91-100%	92-100%

La ricerca di t-TG è il test di scelta perché l'autoanticorpo viene misurato utilizzando una metodica non operatore dipendente e quantitativa (ELISA) mentre la ricerca di EMA è operatore dipendente ed è qualitativa utilizzando una metodica di immunofluorescenza. Inoltre la ricerca t-TG ha un costo basso rispetto alla ricerca di EMA. E' possibile incorrere in falsi positivi (esofagite, gastrite, gastroenterite, MICI, FC, ALPV).

La biopsia intestinale è l'indagine gold standard per confermare la diagnosi di MC. Viene raccomandato di eseguire prelievi biotici multipli nella parte distale del duodeno, in quanto esistono evidenze del possibile aspetto patchy delle alterazioni mucosali con vari possibili gradi di severità. Un corretto orientamento delle biopsie facilita l'identificazione dei differenti aspetti istologici della MC. Esiste una classificazione istologica attuale della MC (di Marsh), che ha sostituito quella convenzionale precedente, basata sulla severità dell'alterazione mucosale. Il sistema convenzionale classificava le alterazioni mucosali come seguenti: mucosa normale, atrofia parziale lieve, atrofia parziale marcata, atrofia sub-totale e atrofia totale. La classificazione secondo Marsh prevede i seguenti tipi di lesione: tipo 1 o lesione infiltrativa, tipo 2 o lesione iperplastica, tipo 3 o lesione

distruttiva e tipo 4 o lesione ipoplastica. Il tipo 3 è stato modificato in tipo 3a (atrofia parziale), tipo 3b (atrofia sub-totale) e tipo 3c (atrofia totale). Il quadro endoscopico può essere: atrofia dei villi, assenza dei foldings, visibilità dei vasi sottomucosali ed un aspetto a mosaico della mucosa tra i folds. Il referto istologico può essere variamente interpretato sulla base dei risultati dei test sierologici. Esiste una evidenza certa che il tipo 3 è espressione certa di MC, il tipo 2 è suggestivo di MC ed in questi casi la diagnosi è certa se i test sierologici sono positivi. In caso di test sierologici negativi quindi è importante considerare altre condizioni patologiche gastrointestinali e, se a loro volta vengono escluse, si impone una rivalutazione per MC. In presenza di un quadro istologico di tipo 1, la positività dei test aumenta la possibilità di MC. In questi casi sarà utile determinare la classe HLA, ripetere la biopsia duodenale o eseguire una dieta priva di glutine e successivamente ripetere i test sierologici e la biopsia.

Trattamento⁽³⁾

Attualmente l'unica terapia scientificamente provata per la MC è la dieta priva di glutine. Una dieta strettamente priva di glutine comporta una remissione sintomatica, sierologica ed istologica nella maggiore parte dei pazienti. Un controllo adeguato della dieta determina una normalizzazione degli anticorpi in 6 – 12 mesi ed una completa remissione istologica in circa 2 anni. Ma in una piccola percentuale di pazienti la remissione è incompleta. In questi soggetti è importante la valutazione da parte di una dietista che abbia esperienza in MC, in grado di valutare e affrontare lo stato di malnutrizione che spesso si presenta in questi pazienti. L'educazione dei pazienti e l'adesione alla dieta è molto importante. Tra le maggiori cause di non adesione alla dieta vi sono un'educazione insufficiente, la disinformazione e la

natura restrittiva della dieta. Il National Institutes of Health Consensus Development Panel sulla MC ha identificato sei elementi essenziali nel trattamento di soggetti affetti da MC:

C: consultation with a skilled dietitian (consulenza con un dietista esperto)

E: education about celiac disease (educazione sulla malattia celiaca)

L: lifelong adherence to a gluten-free diet (adesione perenne alla dieta)

I: identification and treatment of nutritional deficiencies (identificazione e trattamento dei deficit nutrizionali)

A: access to an advocacy group (partecipazione a gruppi di sostegno)

C: continuous long-term follow-up (follow-up a lungo termine).

Alcuni studi hanno messo in evidenza che è difficile evitare la contaminazione con glutine degli alimenti specifici per celiaci. Molti paesi europei hanno accettato la definizione “gluten-free”, designata dal CODEX Alimentarius, che ha stabilito le caratteristiche standard per questi alimenti limitando a 20 ppm (parti per mille) le tracce di glutine consentite.

Patologia tiroidea su base autoimmune

La patologia tiroidea su base autoimmune è frequente nei pazienti con MC ed è dovuta ad un'apparente reazione immunitaria diretta contro antigeni self tiroidei⁽¹²⁾. Alcuni Autori ritengono che la coesistenza di MC e malattie autoimmuni sia dovuta in parte alla comune predisposizione genetica. Infatti gli alplotipi HLA-DQ2 e DQ8 sono presenti in molte malattie autoimmuni ⁽¹²⁾.

Ventura et al furono i primi a ipotizzare il ruolo dell'ingestione di glutine nella patogenesi della malattia autoimmune tiroidea nella MC⁽¹³⁾. Le tre patologie tiroidee che hanno una eziologia autoimmune

sono la tiroidite di Hashimoto, il mixedema idiopatico e la malattia di Graves. Gli antigeni tiroidei contro cui la reazione autoimmunitaria è diretta sono tireoglobulina, tireoperossidasi e recettori del TSH⁽¹²⁾. La MC e la patologia tiroidea hanno un comune denominatore chiamato DQ2 che spiega l'alta incidenza di disordini tiroidei nei pazienti celiaci rispetto alla popolazione generale⁽¹²⁾. In letteratura numerosi studi hanno studiato l'incidenza della MC in soggetti con patologia tiroidea e viceversa. Tra questi Collin et al hanno segnalato una frequenza di circa 4,3% di MC in soggetti con patologia tiroidea (tabella 7). Velluzzi et al hanno studiato l'incidenza di malattia tiroidea autoimmune in MC, eseguendo test anticorpi antitiroidei ed ecografia tiroidea in 47 pazienti affetti da MC e 91 controlli sani dimostrando un aumento dell'incidenza di 3-4 volte di patologia tiroidea autoimmunitaria (tabella 7)⁽¹²⁾.

Tabella 7⁽¹²⁾ modificato: associazione tra MC e malattia tiroidea autoimmunitaria.

Gruppo di pazienti	% associazione	
	Collin et. al (1994)	Veluuzzi et. al (1998)
patologia tiroidea autoimmunitaria	4.8	29.7
malattia di graves	4	
tiroidite di hashimoto	6	
patologia tiroidea nonimmunitaria	4	
donatori di sangue	0.6	9.6

Sategna-Guideti et al in uno studio prospettico (studio italiano multicentrico) con un campione di 241 pazienti celiaci non trattati hanno diagnosticato ipotiroidismo in circa il 12.9%, valore circa tre volte superiore rispetto ai controlli (4.2%). Inoltre la patologia tiroidea autoimmune con eutiroidismo è stata diagnosticata in 39 pazienti (16,2%) e in 8 controlli (3,8%)^(14,15).

Materiali e Metodi

Lo studio prende in considerazione soggetti che sono afferiti presso l'Unità semplice di Gastroenterologia ed Endoscopia Pediatrica dell'Ospedale Maggiore di Parma per sospetta MC.

Pazienti

Nel periodo compreso tra ottobre 2004 e novembre 2005 sono stati considerati 59 pazienti con recente diagnosi di MC. Di questi solo 51 soggetti hanno soddisfatto i criteri necessari per lo studio: hanno eseguito almeno due controlli stabiliti nel protocollo dello studio, non erano affetti da patologia tiroidea al momento della diagnosi di MC. Lo studio comprendeva 15 maschi e 36 femmine (rapporto femmina:maschio 2,85). L'età dei pazienti era variabile tra 15 mesi e 46 anni 8/12 (media 11,69 anni);

La diagnosi di malattia celiaca è stata eseguita secondo i criteri standard cioè la storia clinica, i test sierologici positivi, la biopsia duodenale con classificazione istologica secondo Marsh. Alla diagnosi di MC tutti i pazienti sono stati posti in dieta priva di glutine.

Metodi

A questi pazienti sono stati eseguiti tre prelievi ematici per il dosaggio degli anticorpi antitiroidei (anticorpi antitireoglobulina (TG), antitireoperossidasi (TPO), e anticorpi antirecettori TSH (TRAB) al momento della diagnosi, a 6 mesi e a 12 mesi.

I valori sierici di FT3 e FT4 sono stati valutati con la metodica di immunodosaggio in chemiluminescenza e sono stati considerati normali i seguenti valori: FT3 1.8 - 4.8 pg/ml e FT4 0.8 - 1.9 ng/dl. I valori sierici di TSH sono stati valutati con metodica immunometrica in chemiluminescenza e valutati normali valori nel range 0.4 - 4

uIU/ml. Gli anticorpi TG, TPO e TRAB erano valutati col metodo immunoenzimatico. Sono stati considerati normali i seguenti valori TG 0-100 Um/L, TPO 0-100Um/L e TRAB inferiore o uguale a 1, dubbio 1.1-1.5, positivo > 1.5 UI/L. In caso di positività degli anticorpi antitiroidei e/o degli ormoni tiroidei si proseguiva all'esecuzione di un' ecografia tiroidea e quindi ad una valutazione endocrinologia. L'ecografia tiroidea valutava la struttura (ecogenicità), la vascolarizzazione ed il volume della ghiandola. Venivano considerati affetti da patologia tiroidea tutti i pazienti con alterazioni degli anticorpi antitiroidei con funzione tiroidea più o meno nella norma ed ecografia tiroidea con segni di tiroidite cronica.

Risultati

I pazienti in questo studio erano 51, tutti affetti da MC senza patologia tiroidea precedente alla diagnosi di MC. L'età media dei pazienti era 11,69. Il rapporto femmine: maschio era 2,4 (cioè 36 femmine:15 maschi). La patologia tiroidea è stata riscontrata in 8 su 51 pazienti con un'incidenza di 0,1568 (15.68%). Nel nostro studio la patologia tiroidea più frequentemente rappresentata era la Tiroidite cronica di Hashimoto. 6 celiaci erano affetti da Tiroidite cronica di Hashimoto; di cui 5 in uno stato di eutiroidismo ed uno in uno stato di ipotiroidismo subclinico. 1 paziente era affetto da Malattia di Basedow ed 1 presentava un nodulo tiroideo. Il paziente affetto da Malattia di Basedow era stato sottoposto a terapia con tapazolo. Analizzando la frequenza della positività degli anticorpi antitiroidei, abbiamo trovato che 8 pazienti (15.68%) presentavano una positività sia agli anticorpi antitireoglobulina sia agli anticorpi antitireoperossidasi; 2 su 51 (3,9%) erano positivi agli anticorpi antitireoglobulina; 3 su 51 (5,8%) mostravano una positività agli anticorpi antitireoperossidasi; 2 su 51 (3.9%) avevano gli anticorpi anti recettori TSH positivi. In conclusione 15 pazienti (29%) presentavano la positività di almeno un anticorpo antitiroideo.

Discussione

La malattia celiaca è un disordine multisistemico ed autoimmunitario, che affligge circa l'1% della popolazione generale. Di conseguenza può coesistere con molte malattie extraintestinali. Il nostro studio, in linea con numerosi Autori, conferma che i pazienti affetti da MC sono a rischio di sviluppare una patologia tiroidea. Il nostro studio ha messo in evidenza una frequenza di patologia tiroidea di circa il 15% tra i pazienti affetti da MC. Abbiamo confermato, come nella letteratura, che la frequenza di malattia tiroidea è più alta nel sesso femminile, in quanto dal nostro studio 6 femmine su 8 erano affette da patologia tiroidea. Nel nostro studio non è stata valutata la frequenza di patologia tiroidea in soggetti normali. Quindi in pazienti affetti da malattia celiaca è opportuno eseguire test sierologici per la patologia tiroidea.

Bibliografia

- 1) Peter Green, Christophe Collier. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1731-43
- 2) A.F Rodrigues, H.R Jenkins. Investigation and management of celiac disease. *Arch Dis Child* 2008; 93:251-254
- 3) Mary M. Niewinski. Advances in Celiac disease and Gluten-Free Diet. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108: 661-672
- 4) Graziano Barera, Barbara Parma. Allergia gastrointestinale: La celiachia. *UO Pediatria e Neonatologia IRCCS Ospedale San Raffaele –Milano. 11° corso pratico finalizzato allo sviluppo continuo professionale di allergologia clinica per medici e infermieri 12-12 novembre 2008- Azienda ospedaliera Niguarda Ca' Grande Milano*
- 5) Fasano A, Berti I et al. Prevalence of the celiac disease in at-risk and not-at risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92
- 6) Dyanne P. Westerberg, DO; James M. Gill, MD, MPH et al. New Strategies for Diagnosis and Management of Celiac disease. *JAOA Clinical Practice.* Vol 106.No3. March 2006. pg 145-151
- 7) Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. Clinical Guideline. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 40:1-19. January 2005
- 8) Fasano A, Not T, Wang W et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in celiac disease. *Lancet.* 2000; 355:1518-1519.

- 9) Fasano A. Clinical presentation of celiac in Pediatric population. *Gastroenterology*. 2005; 128 (suppl 1): S68-S73.
- 10) Armin Alaedini and Peter H.R Green. Narrative review: Celiac disease: understanding a complex Autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005; 142:289-298
- 11) Walker smith JA et al. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
- 12) Vijay Kumar et al. Celiac disease-related autoimmune endocrinopathies. *Clinical and diagnostic Laboratory immunology*, July 2001, vol 8 p. 678-685.
- 13) Ventura A et al. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders, 2002, *Gut* 51: 897; author reply 897-898.
- 14) Chin Lye Ch'ng et al. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clinical medicine and research*, 2007 vol 5, number 3: 184-192
- 15) C. Sategna-Guidetti, U. Volta et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated Adult Celiac patients and Effect of Gluten Withdrawal: An Italian Multicenter Study. *Am J Gastr*. Vol 96, No 3, 2001 pg 751-757

