

®

Enteropatia

Introduzione

Una vasta varietà di disturbi dell'apparato epatico e biliare, in particolare di tipo infiammatorio, possono complicare il decorso clinico della malattia celiaca (MC).⁽¹⁾

In generale si distinguono:

- "Coeliac hepatitis"⁽²⁾: si sviluppa sia in pazienti che presentano sintomatologia intestinale, sia in individui affetti da celiachia asintomatica. Questa condizione è la più frequente, di natura benigna, clinicamente silente, forse mediata da una risposta immunitaria, e risolvibile con una dieta priva di glutine;
- infiammazione cronica epatica di tipo autoimmune: di solito rappresentata da epatite autoimmune oppure, a volte, da cirrosi biliare primitiva e/o da colangite sclerosante primitiva. Queste patologie, comunque meno frequenti, necessitano di una specifica terapia immunosoppressiva, in quanto è stato evidenziato che una dieta aglutinata risulta essere poco efficace⁽³⁾;
- raramente possono comparire altri tipi di lesioni epatiche quali, ad esempio, iperplasia nodulare rigenerativa e carcinoma epatocellulare⁽⁴⁾.

Aspetti clinico-epidemiologici

La prima segnalazione di complicazione epatica nella MC risale al 1977 quando Hagander et al.⁽⁵⁾ rilevarono, alla diagnosi, una ipertransaminasemia in 30 su 75 (40%) pazienti celiaci non trattati, nella maggior parte dei casi reversibile con una dieta priva di glutine. Dieci anni dopo fu descritto un aumento dell'attività dell'enzima aminotransferasi anche in 39 su 65 (60%) bambini con intolleranza al glutine e sintomi gastrointestinali⁽⁶⁾. Nello stesso anno fu riportato il caso di una giovane ragazza che presentava un persistente e criptogenico aumento di aminotransferasi seriche ed una lieve infiammazione del tratto portale. In questo caso la diagnosi di celiachia fu suggerita da un'elevata presenza di anticorpi anti-reticolina, a dimostrazione del fatto che la malattia può presentarsi anche atipicamente come un criptogenico disordine epatico⁽⁷⁾. Due successivi studi retrospettivi confermarono tale ipotesi, evidenziando che più del 9% dei pazienti, caratterizzati da una persistente e criptogenica elevata attività di aminotransferasi serica, risultavano affetti da una asintomatica malattia celiachia^(8,9). Questa condizione, oggi conosciuta come *coeliac hepatitis*^(2,3), è caratterizzata da:

- assenza di epatomegalia, splenomegalia o di qualunque segno clinico che possa suggerire una malattia cronica epatica;
- assenza di ipergammaglobulinemia e di anticorpi nel siero (con l'eccezione degli antitransglutaminasi specifiche per la MC);
- presenza di una lieve infiammazione a livello del tratto globulare e portale, reversibile con una dieta priva di glutine.

Una diagnosi alternativa va presa in considerazione nel caso in cui non si abbia una risposta, oltre i dodici mesi di trattamento dietetico⁽¹⁰⁾. L'ipertransaminasemia può, infatti, nascondere un danno epatico severo^(5,11). In questi casi le analisi istologiche potrebbero evidenziare un disturbo epatico di tipo autoimmune caratterizzato da cirrosi biliare primitiva (PBC) e/o da colangite sclerosante primitiva (PSC) ed epatiti autoimmuni⁽¹⁰⁾.

Un studio⁽¹²⁾ condotto su 4732 pazienti adulti affetti da malattia celiaca ha dimostrato un rischio tre volte superiore di sviluppare PBC e PSC rispetto a quello stimato nei soggetti sani.

Inoltre, recentemente, sono stati descritti due casi di iperplasia rigenerativa nodulare (NRH)⁽¹³⁾ in individui affetti da enteropatia da glutine che presentavano anticorpi IgA anticardiolipina (aCL). E' stato suggerito che cellule T-help derivanti dalle T-cellule specifiche per il glutine inneschino una risposta anticorpale IgA diretta sia contro la transglutaminasi, sia contro i complessi proteina/fosfolipide determinando la formazione di IgA aCL. Tali complessi provocano trombosi a livello delle piccole radicole della vena porta, causan-

Fegato e celiachia

do, così, iperplasia del tessuto circostante⁽¹³⁾.

Nella tabella 1 sono riportati i dati più significativi ottenuti da alcuni studi relativi all'associazione tra malattia celiaca e disturbi epatici:

Tabella 1. Prevalenza di celiachia in pazienti con malattie epatiche.

Autore	Disturbo epatico	No pazienti	Nr. pazienti con MC (%)
Bardella et al. 1999 ⁽⁹⁾	Ipertransaminasemia	200	9.3
Volta et al. 2001 ⁽¹⁶⁾	Ipertransaminasemia	110	9.1
Gillette t al. 2000 ⁽¹⁷⁾	Cirrosi biliare primitiva	378	2.6
Volta et al. 2002 ⁽¹⁸⁾	Cirrosi biliare primitiva	173	4
FrancaVilla et al. 2001 ⁽¹⁹⁾	Epatiti autoimmuni	96	3.4
Villalta et al. 2005 ⁽²⁰⁾	Epatiti autoimmuni	47	6.4

Patogenesi

Il meccanismo patogenetico alla base del danno epatico in pazienti celiaci non è ancora del tutto chiaro. I differenti tipi di patologie precedentemente descritti possono rappresentare un ampio spettro di un medesimo disturbo nel quale singoli fattori, come la predisposizione genetica e la durata di esposizione al glutine, possono influenzare la reversibilità del danno epatico⁽⁴⁾. Disturbi autoimmuni del fegato e malattia celiaca condividono, in effetti, aplotipi HLA di classe II. Nella popolazione caucasica, sono stati identificati due aplotipi come markers predisponenti alle epatiti autoimmuni: il complesso HLA A1 B8 DR3 e l'aplotipo HLA DR4. Similmente, specifici antigeni HLA di classe II come HLA-DR3, in particolare la molecola HLA-DQ2 e HLA DR4, conferiscono predisposizione genetica alla malattia celiaca^(3,1). Inoltre, i pazienti con malattia celiaca presentano un'aumentata permeabilità intestinale che può facilitare l'assorbimento di antigeni dall'intestino. L'incrementata permeabilità agli antigeni potrebbe indurre, in individui geneticamente predisposti, una risposta immunitaria sia contro antigeni che condividono epitopi comuni alle stesse proteine epatiche e/o contro antigeni criptici smascherati dalla reazione con la gliadina⁽⁴⁾. Inoltre, Novacek⁽¹⁴⁾ et al. hanno trovato una stretta correlazione tra l'indice di permeabilità intestinale ed i livelli serici di transaminasi. E' risaputo, infine, che il danno mucosale nei pazienti celiaci conduce all'esposizione dell'enzima tissutale transglutaminasi, l'antigene bersaglio riconosciuto dagli anticorpi anti-endomisio. L'ipotesi che questo anticorpo possa giocare un ruolo nelle manifestazioni extraintestinali della MC, e particolarmente nei disturbi epatici, è supportata da una recente scoperta di deposito extracellulare di anticorpi anti-transglutaminasi tissutali di classe IgA in biopsie di fegato di due pazienti con malattia celiaca in fase attiva⁽¹⁵⁾.

Conclusioni

La forte associazione tra malattia celiaca e disturbi epatici impone un'efficace azione di screening ed un'attenta sorveglianza nei confronti della prima. Infatti, risulta ancora alto il numero di pazienti celiaci con malattia non diagnosticata e non trattata, e l'enteropatia da glutine, complicata da disturbi subclinici al fegato, può nella maggior parte dei casi, condurre ad una forma più grave di danno epatico. Poiché alcune di queste alterazioni risultano reversibili, si ritiene molto importante una diagnosi tempestiva e l'adozione di una opportuna dieta priva di glutine.

Bibliografia

1. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. Arch Dis Child 2002;87:293-296.
2. Bridoux-Henno L, Dabadie A, Briard D, et al. A case of celiac disease presenting with autoimmune hepatitis and erythroblastopenia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33:616-619.
3. Maggiore G and Caprai S. The liver in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:117-119.
4. Maggiore G and Caprai S. Liver involvement in celiac disease. Indian J Pediatr 2006;73:809-811.
5. Hagander B, Brandt L, Sjolund K, et al. Hepatic injury in adult celiac disease. Lancet 1977;12:270-272.
6. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F, et al. Il danno epatico nella malattia celiaca del bambino. Minerva Pediatr 1986;38:959-62.
7. G. Maggiore, C. De Giacomo, M. Scotta, et al. Celiac disease presenting as chronic hepatitis in girl. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986;5:501-3.
8. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. Lancet 1998;352:26-29.
9. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999;29:654-657.
10. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: The liver in celiac disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:515-518.
11. Demir H, Yuce A, Caglar M, et al. Cirrhosis in children with celiac disease. J Clin Gastroenterol 2005;39:630-633.
12. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with celiac disease: a population-based study of their association. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:401-405.
13. Austin A, Campbell E, Lane P, Elias E. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and coeliac disease: potential role of IgA anti-cardiolipin antibody. Gut 2004;53:1032-1034.
14. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:283-288.
15. Korponay-Szabo IR, Haltunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. Gut 2004;53:641-648.
16. Volta U, Granito A, De Franceschi L, et al. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. Dig Liv Dis 2001;33:420-425.
17. Gillett HR, Cauch-Dudek K, Jenny E, et al. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. Can J Gastroenterol 2000;14:672-675.
18. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. Am J Gastroenterol 2002;97:2609-2613.
19. Francavilla R, Castellana SP, Davis T, et al. Coeliac disease in children with autoimmune hepatitis. Dig Liver Dis 2001;33:624.
20. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. J Clin Lab Anal 2005;19:6-10.