

# Autoimmunità e malattia celiaca

# Esposizione

## Introduzione

Nel vasto ambito delle patologie associate alla malattia celiaca un importante ruolo spetta alle malattie autoimmuni. Un'aumentata prevalenza di malattie autoimmuni tra i soggetti celiaci (in particolar modo il diabete mellito di tipo 1<sup>(1)</sup> e le tireopatie autoimmuni<sup>(2,3)</sup> ma anche per esempio la sindrome di Sjögren<sup>(4)</sup> e sindromi da deficit di IgA), così come di celiaci (di regola misconosciuti) tra i soggetti con malattie autoimmuni è da tempo nota. È interessante notare come la prevalenza della celiachia, priva di sintomi gastroenterologici, aumenti significativamente nel caso in cui più malattie autoimmuni siano associate nello stesso individuo<sup>(5,6)</sup>, e come la stessa sia aumentata non solo nei soggetti affetti da malattie autoimmuni ma anche nei loro parenti di primo grado<sup>(15)</sup>. L'associazione tra malattie autoimmuni e celiachia viene usualmente attribuita alla condivisione di fattori genetici predisponenti, principalmente tale suscettibilità genetica sembrerebbe coinvolgere la regione HLA del cromosoma 6. Peraltro, esiste un'ampia serie di evidenze che lascia pensare che lo spettro dell'autoimmunità glutinica dipendente sia decisamente più ampio di quanto fino ad oggi ritenuto e che, nel soggetto celiaco, la comparsa di manifestazioni autoimmuni, al di là dell'enteropatia, possa dipendere anch'essa dall'assunzione di glutine.

**Tabella 1. Patologie autoimmuni con HLA sovrapponibile alla MC.**

Dermatite erpetiforme	(DR3/DQ2 & DR4/DQ8)
Diabete mellito	(DQ2/DQ8)
Tireopatie	(DQ2)
Deficit selettivo di IgA	(DR3-DR7/DQ2)
Epilessia	(DR4/DQ2 & DR7/DQ2)
Sindrome di Sjögren	(DR3/DQ2)
Malattia di Addison	(DR3/DQ2 & DR4/DQ8)
Spondiloartropatie	(DR4)
Epatite cronica autoimmune	(DR3/DQ2)
Cardiomiopatia dilatativa	(DR4 predisponente & DR3 protettivo)
Lupus eritematoso sistemico	(DR3)

## Epidemiologia

Già negli anni settanta, Cooper<sup>(7)</sup> aveva riscontrato malattie autoimmuni nel 19% di un gruppo di 57 pazienti affetti da malattia celiaca. Indagini successive hanno riportato, nel corso degli anni, una "higher-than-expected" prevalenza di malattie autoimmuni, sia in bambini che in adulti con celiachia. Un ampio studio policentrico italiano ha recentemente dimostrato che la prevalenza di malattie autoimmuni in adolescenti celiaci è effettivamente molto più elevata che nella popolazione coetanea generale (13.6% contro 5.2%,  $p < 0.000001$ ) ma, sicuramente, è più interessante evidenziare che tale prevalenza dipende dall'età alla diagnosi, vale a dire dalla durata dell'esposizione al glutine<sup>(8)</sup>. Altri studi hanno evidenziato, inoltre, un'altrettanto elevata prevalenza di celiachia in soggetti caratterizzati da patologie autoimmuni (Tabella 2)<sup>(9-14)</sup>.

**Tabella 2. Prevalenza di celiachia in patologie autoimmuni.**

Autore	Malattia autoimmune	Pazienti (no)	Pazienti con MC (%)
Mysliwiec M. et al. 2006 <sup>(9)</sup>	Diabete tipo 1	223	9.4
O'Leary C. et al. 2002 <sup>(10)</sup>	Morbo Addison	41	12.2
Szodoray P. et al. 2004 <sup>(11)</sup>	Sindrome di Sjögren	111	4.5
Larizza D. et al. 2001 <sup>(12)</sup>	Tiroidite	90	7.8
Prati D. et al. 2002 <sup>(13)</sup>	Cardiomiopatia dilatativa	642	1.9
Collin P. et al. 2002 <sup>(14)</sup>	Malattia di Berger	223	3.6
Villalta D. et al. 2005 <sup>(15)</sup>	Epatite autoimmune	47	6.4
De Bem RS et al. 2006 <sup>(16)</sup>	Cardiomiopatia dilatativa	74	2.6-6.7

# Autoimmunità e malattia celiaca

## Rischio di patologie autoimmuni nei parenti di primo grado di pazienti celiaci.

Un recente studio<sup>(17)</sup> ha evidenziato, tra i parenti di primo grado di soggetti affetti da malattia celiaca, un'aumentata prevalenza di patologie autoimmuni di almeno sei volte rispetto a quella rilevata tra soggetti di pari grado di parentela di controlli sani, e soprattutto che tale rischio era strettamente correlato all'aumento dell'età. Un sottogruppo, costituito da parenti di primo grado di pazienti celiaci, ugualmente affetti da una forma silente di malattia celiaca, presentavano una prevalenza di malattie autoimmuni significativamente più alta rispetto ai parenti di primo grado non affetti da celiachia, con un valore di OR pari a 6.3<sup>(17)</sup>. Gli autori hanno concluso che i parenti di primo grado di soggetti caratterizzati da enteropatia da glutine presentano un aumentato rischio di sviluppare malattie autoimmuni, probabilmente correlato ad una non diagnosticata e, quindi, non trattata malattia celiaca.

## Patogenesi

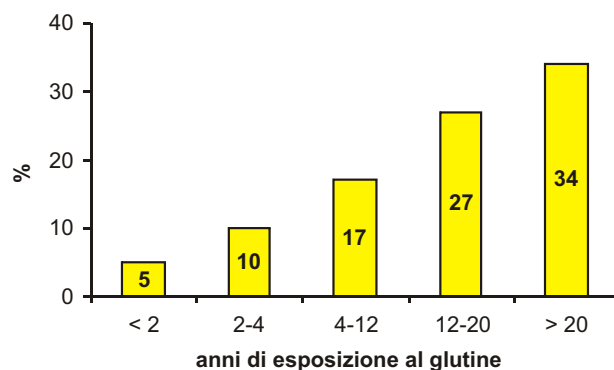
Il meccanismo patogenetico alla base della associazione tra enteropatia da glutine e malattie autoimmuni non risulta ancora del tutto chiarito; la predisposizione genetica, i meccanismi immunologici e i fattori ambientali (l'intestino per la sua ampia superficie di contatto con l'ambiente costituisce la prima porta di ingresso per eventuali "triggers" ambientali per le malattie autoimmuni), sono tutti implicati nell'etiopatogenesi di entrambe.

In passato, Scott et al.<sup>(18)</sup> avevano avanzato l'ipotesi di un deposito di immunocomplessi ma ciò non era stato confermato da ulteriori studi. Più recentemente, l'evidenza di depositi di IgA a livello della transglutaminasi (TG2) extra-cellulare del fegato, del muscolo e dei gangli linfatici indica che tale enzima risulta accessibile agli auto-anticorpi sintetizzati all'interno della mucosa intestinale<sup>(19)</sup>.

E' stato anche dimostrato che i linfociti T specificamente diretti contro la transglutaminasi possono sfuggire al controllo timico e scatenare una reazione immunologia specifica e rapida ovunque nell'organismo, se degli epitopi sono presenti a concentrazioni elevate<sup>(20)</sup>. Gravi disturbi extraintestinali in pazienti affetti da celiachia (a livello epatico, a livello cardiaco, a livello del sistema nervoso, etc.) potrebbero essere correlati alla presenza di autoanticorpi in situ.

Alcuni studi, inoltre, suggeriscono un rapporto di causa effetto tra ingestione di glutine e sviluppo di patologie autoimmuni. E' stato segnalato<sup>(6)</sup>, infatti, che il rischio di sviluppare patologie autoimmuni è significativamente correlato alla durata di esposizione al glutine e, quindi, all'età della diagnosi (Grafico 1).

**Grafico 1. Rischio di patologie autoimmuni correlato alla durata di esposizione al glutine.**



## Conclusioni

Da quanto sopradescritto si evince l'importanza di un'attenta valutazione clinica ed anamnestica del paziente affetto da patologia autoimmune con lo scopo di ottenere un Inquadramento diagnostico quanto più possibile precoce ed appropriato. Considerata l'alta prevalenza di malattie autoimmuni nei pazienti affetti da enteropatia da glutine, diventa indispensabile operare una diagnosi precoce di MC e seguire correttamente i pazienti sottoponendoli a dieta priva di glutine con lo scopo di ottenere, almeno per quelle patologie per le quali è stato documentato essere possibile, un miglioramento clinico.

## Bibliografia

1. Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease. *Lancet* 1997;349:1096-7.
2. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur.J.Endocrinol.* 1994; 130:137-40.
3. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A et al. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig.Dis.Sci.* 2000; 45:403-6.
4. Maclaurin BP, Matthews N, Kilpatrick JA. Coeliac disease associated with auto-immune thyroiditis, Sjogren's syndrome, and a lymphocytotoxic serum factor. *Aust.N.Z.J.Med.* 1972; 2:405-11.
5. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297-303.
6. Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig.Dis.Sci.* 1999; 44:1428-33.
7. Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. *BMJ* 1978;1(6112):537-539.
8. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
9. Mysliwiec M, Balcerska A, Stepinski A et al. Prognostic factors of celiac disease occurrence in type 1 diabetes mellitus children. *End Diab* 2006;12:281-285.
10. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, O'Regan P, et al. Celiac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM* 2002;95:79-82.
11. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S and M. Zeher. Coeliac disease in Sjögren's syndrome study of 111 Hungarian patients. *Rheumat. Int.* 2004; 24(5):278-282.
12. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001;139:73840.
13. Prati D, Bardella MT, Peraqchi M, Porretti L, et al. High frequency of anti-endomysial reactivity in candidates to heart transplant. *Dig Liver Dis.* 2002;34(1):39-43.
14. Collin P, Syrjanen J, Partanen J, et al. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *AM J Gastroenterology* 2002;97:2486-2488.
15. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase antibodies. *J Clin Lab Anal* 2005;19:6-10.
16. De Bem RS, Da Ro Sa Utayama SR, Nishihara RM, et al. Celiac disease prevalence in Brazilian dilated cardiomyopathy patients. *Dig Dis Sci* 2006;51:1016-9.
17. Cataldo F and Marino V. Increased Prevalence of Autoimmune Diseases in First-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease. *J Ped Gastroent Nutr.* 2003;36:470-473.
18. Scott BB and Losowsky MS. Coeliac disease: a cause of various associated disease? *Lancet* 1975;2: 956-957.
19. Troncone R, Auricchio R, Paparo F, Maglio M et al. Coeliac disease and extraintestinal autoimmunity. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2004;39:S740-S741.
20. Quarantino S, Feldman M, Dayan CM et al. Human self-reactive T-cell clones expressing identical T-cell receptor b-chains differ in their ability to recognise a cryptic self-epitope. *J Exp Med* 1996; 183:349-358.