



Prevalenza della malattia celiaca in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 1

Valentina Nieswandt¹, Giovanna Brusco¹, Cristiana Gazzaniga¹, Rossana Colombi²

¹U.O. Medicina Interna, Ospedale Civile, Voghera (PV), e ²Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Unificato Broni-Stradella, Stradella (PV), Italia

Prevalenza della Malattia Celiaca in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1

L'associazione tra malattia celiaca (MC) e diabete mellito di tipo1 (DM tipo1) è nota. Gli obiettivi del nostro studio sono stati: 1) indagare la prevalenza della MC nella nostra popolazione adulta affetta da DM tipo 1, 2) verificare la sensibilità del test rapido Eu-tTG Quick che dosa gli anticorpi IgA anti-transglutaminasi su sangue capillare. Abbiamo arruolato nel nostro studio 100 pazienti adulti affetti da DM tipo1 afferenti al nostro Ambulatorio di Endocrinologia. Tutti sono stati sottoposti a screening per malattia celiaca attraverso ricerca di anticorpi IgA anti-endomisio (EMA), anticorpi IgG e IgA anti-transglutaminasi (tTG) e test rapido per malattia celiaca Xeliac-test (Eu-tTG Quick). I pazienti risultati positivi ad uno dei 3 test sono stati sottoposti ad esame endoscopico con biopsie della II porzione duodenale. I risultati ottenuti sono stati i seguenti: 9 pazienti su 100 sono risultati positivi ad uno dei 3 test di screening; 5 pazienti hanno mostrato alterazioni istologiche compatibili con MC. La prevalenza della MC nella nostra popolazione è risultata del 5%. Alla luce di questo dato e dell'assenza di sintomatologia caratteristica per MC nella nostra popolazione suggeriamo l'effettuazione di screening per MC in tutti i pazienti affetti da DM tipo1. Il test rapido ha mostrato una sensibilità dell'80%, significativamente inferiore rispetto ai test tradizionali.

Prevalence of coeliac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus

The association of coeliac disease (CD) and type 1 diabetes mellitus (DM type 1) is well documented. The aim of the study was: 1) to investigate the prevalence of CD in our series of adult with DM type 1, 2) to evaluate the sensitivity of the rapid Xeliac-test (Eu-tTG Quick) which detects anti-transglutaminase IgA antibodies. We enrolled 100 consecutive adult patients with CD. Every patient were screened with endomysium IgA antibodies (EMA), anti-transglutaminase IgA and IgG antibodies (tTG), rapid Xeliac-test. A small bowel biopsy was performed in all patients with a positive EMA and/or tTG and/or Xeliac test. Small bowel histology was evaluated in 9 of 100 adult diabetic patients with a positive EMA and/or tTG and/or Xeliac test. We obtained these results: morphological changes were consistent with CD in 5 of them. All the patients diagnosed with CD were asymptomatic. The prevalence of CD in our study is 5%. Since all patients were asymptomatic, we suggest that diabetic patients should be screened for this disease. The rapid Xeliac test showed a sensitivity 80%, slightly lower than the serum endomysium and tTG antibody tests from stored samples.

Introduzione

La malattia celiaca (MC) è una enteropatia cronica con lesioni caratteristiche ma non specifiche dell'intestino tenue che, nel tratto coinvolto, impediscono l'assorbimento dei nutrienti; tali lesioni migliorano con l'eliminazione della gliadina di frumento e le prolamine di orzo e segale dalla dieta. Il malassorbimento dei nutrienti dipenderebbe, quindi, dall'estensione delle lesioni dell'intestino tenue. Dal punto di vista clinico questo spiegherebbe l'estrema eterogeneità clinica della malattia celiaca dell'adulto, che può variare da forme severe e forme subcliniche o addirittura silenti [1]. Nell'adulto la frequenza della malattia celiaca è più facile da valutare in termini di prevalenza che di incidenza, a causa del frequente decorso subclinico e della conseguente difficoltà nel datare l'esordio della malattia. Anticorpi antigliadina (AGA) ed anticorpi antiendomisio (EMA) vengono utilizzati nello screening della malattia celiaca [2-3]. I meccanismi patogenetici di tale patologia non sono ancora completamente chiari. L'intolleranza alla gliadina innescherebbe una risposta autoimmune, evidenziata dalla presenza nel siero degli EMA diretti contro proteine reticolari non collageniche della lamina propria. Il recente riscontro che il principale antigene degli EMA sia rappresentato dalla transglutaminasi tissutale (tTG), un enzima citoplasmatico calcio-dipendente che catalizza reazioni di *cross-linking* proteico e che riconosce nella gliadina un substrato preferenziale, ha suggerito che, nella patogenesi della MC, possano assumere grande rilevanza movimenti autoreattivi nei confronti di componenti endogene della mucosa intestinale [4]. Tale ipotesi è stata rafforzata dalla successiva dimostrazione che la gliadina deamidata dalla tTG stimola l'attivazione dei linfociti T gliadina specifici, ottenuti dalla lamina propria di pazienti, molto più efficacemente di quanto non lo faccia la gliadina nativa. Questa evidenza, insieme al precedente risultato che l'attività tTGasica risulta marcatamente aumentata nella mucosa intestinale dei pazienti affetti da MC, supportano l'ipotesi che neoepitopi criptici, ottenuti dalla deamidazione della gliadina operata dalla tTG, siano importanti per la perdita della tolleranza orale e l'inizio della reazione autoimmune nella mucosa intestinale [5-6]. Tali risultati hanno permesso l'allestimento di un test ELISA anti-tTG da affiancare agli EMA ed agli AGA come test di screening con adeguata sensibilità e specificità per la MC [7-8]. Il valore clinico/diagnostico degli EMA, degli AGA e degli anticorpi antitransglutaminasi è indiscutibile, ma il loro reale contributo alla fisiopatogenesi delle lesioni intestinali è tuttora da chiarire [9-10]. Molte condizioni autoimmuni quali il diabete mellito di tipo 1, tireopatie, artrite reumatoide, epatopatia cronica autoimmune, malattia di Addison, sono state descritte in associazione alla MC, soprattutto in forma asintomatica [11].

Scopo del lavoro

Gli obiettivi del nostro studio sono stati i seguenti:

1. Valutare la prevalenza della malattia celiaca in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 1.
2. Valutare la sensibilità e specificità del monotest rapido su sangue capillare per la determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi Xeliac-test (EU-tTG Quick Eurospital, Trieste, Italia).
3. Confrontare la sensibilità e specificità dell'EU-tTG Quick con il test ELISA anti-tTG (TTA).

Materiali e metodi

Hanno partecipato allo studio 100 pazienti adulti di ambo i sessi affetti da diabete mellito di tipo 1, senza limiti di età, afferenti al nostro Ambulatorio di Endocrinologia. In tutti i pazienti è stato effettuato il dosaggio di anticorpi antitransglutaminasi di classe IgA ed IgG, anticorpi anti-endomisio e dosaggio tTG tramite EU-tTTG Quick. La determinazione degli anticorpi anti-endomisio è stata effettuata mediante immunofluorescenza indiretta; gli anticorpi antitransglutaminasi IgG ed IgM sono stati analizzati tramite test Elisa. Il monotest rapido è un'indagine immunocromatografica per la determinazione degli anticorpi di classe IgA anti tTG presenti in un campione di sangue capillare. Il dosaggio degli anticorpi antitransglutaminasi di classe IgG ci ha permesso di non considerare come "falsi negativi" i pazienti con deficit di IgA. Tutti i pazienti diabetici risultati positivi ad uno dei test sono stati sottoposti ad esofagogastroduodenoscopia con biopsie nella seconda porzione duodenale. Dopo l'arruolamento dei pazienti sono state analizzate le cartelle cliniche per valutare l'eventuale presenza di sintomatologia gastroenterologica e/o alterazioni bioumorali compatibili con MC.

Il protocollo è stata approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Civile di Voghera ed i pazienti sono stati arruolati dopo acquisizione di consenso informato.

I pazienti diabetici che hanno preso parte allo studio erano 44 femmine e 66 maschi, di età compresa tra 20 e 77 anni (età media 48.5 anni).

Risultati

Su 100 pazienti 6 sono risultati positivi al dosaggio anticorpale sierico con metodo tradizionale (EMA e/o tTG). Solo 5 di questi 6 hanno mostrato un quadro istologico compatibile con malattia celiaca caratterizzato da atrofia dei villi, ipertrofia ed iperplasia delle cripte ed aumento dei linfociti intraepiteliali. Nonostante l'elevata specificità e sensibilità degli anticorpi anti-tTG nei nostri risultati è presente un falso positivo. Per quanto riguarda invece i dati ottenuti attraverso il test rapido Eu-tTG effettuato su sangue capillare i risultati sono stati contrastanti. Su 7 pazienti positivi al test rapido solo 4 avevano un esame istologico indicativo di malattia celiaca. Inoltre nell'ambito dei pazienti arruolati, 1 paziente era negativo al test rapido ma positivo alla sierologia classica (Figura 1). La prevalenza della malattia celiaca nella nostra popolazione è risultata pari al 5%, dato in accordo con la letteratura ed i risultati ottenuti mediante Eu-tTG test sono stati sensibilmente inferiori rispetto ai test tradizionali.

Discussione

La malattia celiaca è stata descritta in letteratura associata ad altre condizioni autoimmuni quali il diabete mellito di tipo 1, tireopatie autoimmuni, artrite reumatoide, malattia di Addison ed altre. Mentre per alcune l'associazione è reale e basata su correlazioni probabilmente causali, è verosimile che per altre l'associazione sia casuale e dovuta alla relativa probabilità di sovrapposizione ad una condizione che, come la malattia celiaca, dura per tutta la vita. La rilevanza clinica di queste associazioni è duplice: da una parte la malattia celiaca può presentarsi solo con i sintomi della patologia associata e dall'altra vi sono evidenze, anche se solo aneddotiche, che la dieta priva di glutine possa portare ad un miglioramento delle patologie associate. Inoltre pazienti celiaci sviluppano frequentemente anticorpi

organo specifici che si è ipotizzato potrebbero essere coinvolti nella patogenesi del danno all'organo bersaglio. Numerosi studi hanno confermato attraverso test di screening non invasivi, una prevalenza variabile da 1 a 8.7% della malattia nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Si tratta prevalentemente di popolazioni pediatriche e/o di giovani adulti [12-13]. Nel 1989 Collin ha individuato 8 celiaci su 183 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 1. In tale studio lo screening è stato effettuato con anticorpi antireticolina. Considerando le elevate ma non assolute sensibilità e specificità di tale test è verosimile che la reale prevalenza della malattia celiaca in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 1 sia però maggiore e che, tuttora, vi sia una sottostima di tale associazione [11]. Altri Autori hanno rilevato una prevalenza simile utilizzando gli EMA, test notoriamente ad elevata sensibilità ed assoluta specificità, ma il numero dei pazienti esaminati era esiguo e con una importante eterogeneità etnica. Più recentemente sono stati effettuati numerosi studi che hanno utilizzato come test di screening sia gli EMA che gli anticorpi antitransglutaminasi. Molte ipotesi sono state proposte per spiegare l'associazione con altre condizioni che hanno una patogenesi immunologica. In particolare pazienti con malattia celiaca e diabete mellito di tipo 1 presentano lo stesso aplotipo HLA (B8, DR3). La deposizione in organi bersaglio di immunocomplessi originati nell'intestino e la ridotta sorveglianza immunitaria potrebbero predisporre all'insorgenza di patologie autoimmuni. L'anomalo passaggio di antigeni attraverso la mucosa intestinale danneggiata, in soggetti con malattia celiaca asintomatica, porterebbe ad un aumentato assorbimento di determinati antigeni presenti nella dieta che potrebbero facilitare reazioni autoimmuni in soggetti con predisposizione genetica al diabete. È stato inoltre suggerito che in pazienti celiaci geneticamente predisposti si abbia l'induzione di anticorpi diretti contro proteine reticolari non collageniche della lamina propria. Questi processi immunitari innescati dalla gliadina, potrebbero essere responsabili dello "smascheramento" di antigeni criptici, a livello intestinale, che potrebbero avere epitopi in comune con altri antigeni presenti in altri organi, soprattutto in alcune ghiandole endocrine. Si ipotizza la presenza di altri fattori genetici ed ambientali allo stato attuale non noti. L'inizio della dieta priva di glutine nei pazienti affetti da malattia celiaca, se correttamente rispettata, porta ad una normalizzazione della mucosa intestinale riducendo il rischio di evoluzione in malattie linfoproliferative. È stato riportato come nei pazienti affetti da malattia celiaca e diabete mellito di tipo 1 l'inizio della dieta priva di glutine abbia determinato anche un miglior controllo glicemico associato ad una riduzione degli episodi di ipoglicemia [14]. Riteniamo pertanto di notevole importanza effettuare uno screening per la malattia celiaca nei pazienti affetti da diabete mellito vista l'alta prevalenza in tale popolazione [15]. Analizzando i nostri dati lo screening ha offerto risultati sensibilmente significativi se effettuato con le classiche metodiche sierologiche quali anticorpi anti-endomiso e antitransglutaminasi. Segnaliamo la mancata concordanza di risultati tra test rapido e sierologia tradizionale: in particolare un paziente risultato celiaco all'esame istologico era positivo solo agli EMA ed agli anti-TTG.

Tabelle e figure

Pz	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMA	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
tTG	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg	Neg	Neg
Eu-tTG test	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg	Neg	Pos	Pos	Pos
Istol.	MC	MC	MC	MC	MC	Norm	Norm	Norm	Norm

Figura 1. Risultati ottenuti attraverso le 3 metodiche di screening a confronto in correlazione all'esame istologico.

Bibliografia

1. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991;325:1709-1719.
2. MaKi, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1755-1759.
3. Savilhati E, Vlander M. IgA anti gliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood celiac disease. *Lancet* 1983;1:320-322.
4. Ferreira M, Lloyd Davies S. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease?. *Gut* 1992;33:1633-1637.
5. Dieterich W, Ehnis T. Identification of tissue transglutaminase as autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
6. Marsh MN. Transglutaminase, gluten and celiac disease: food for thought. *Nat Med* 1997;3:725-726.
7. Maki M. Tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Gut* 2010;41:565-566.
8. Sollid LM, Molberg O. Autoantibody in coeliac disease: tissue transglutaminase guilt by association?. *Gut* 1997;41:851-852.
9. Molberg O, McAdam SN. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-717.
10. Biagi F, Ellis HJ. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2187-2192.
11. Collin P, Salmi J. High frequency of coeliac disease in adult patients with type 1 diabetes. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:81-84.
12. Talal AH, Murray JA. Celiac disease in an adult population with insulin-dependent diabetes mellitus: use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1280-1284.
13. Lampasona V, Bazzigaluppi E. Tissue transglutaminase and combined screening for coeliac disease and type diabetes-associated autoantibodies. *Lancet* 1998;352:1192-1193.
14. Holmes G.K. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus- the case for screening *Diabet Med*. 2001;18(3):169-177.
15. Mahumd FH, Murray JA. Coeliac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening and clinical features. *Mayo Clin Proc* 2005;80(11):1429-1434.