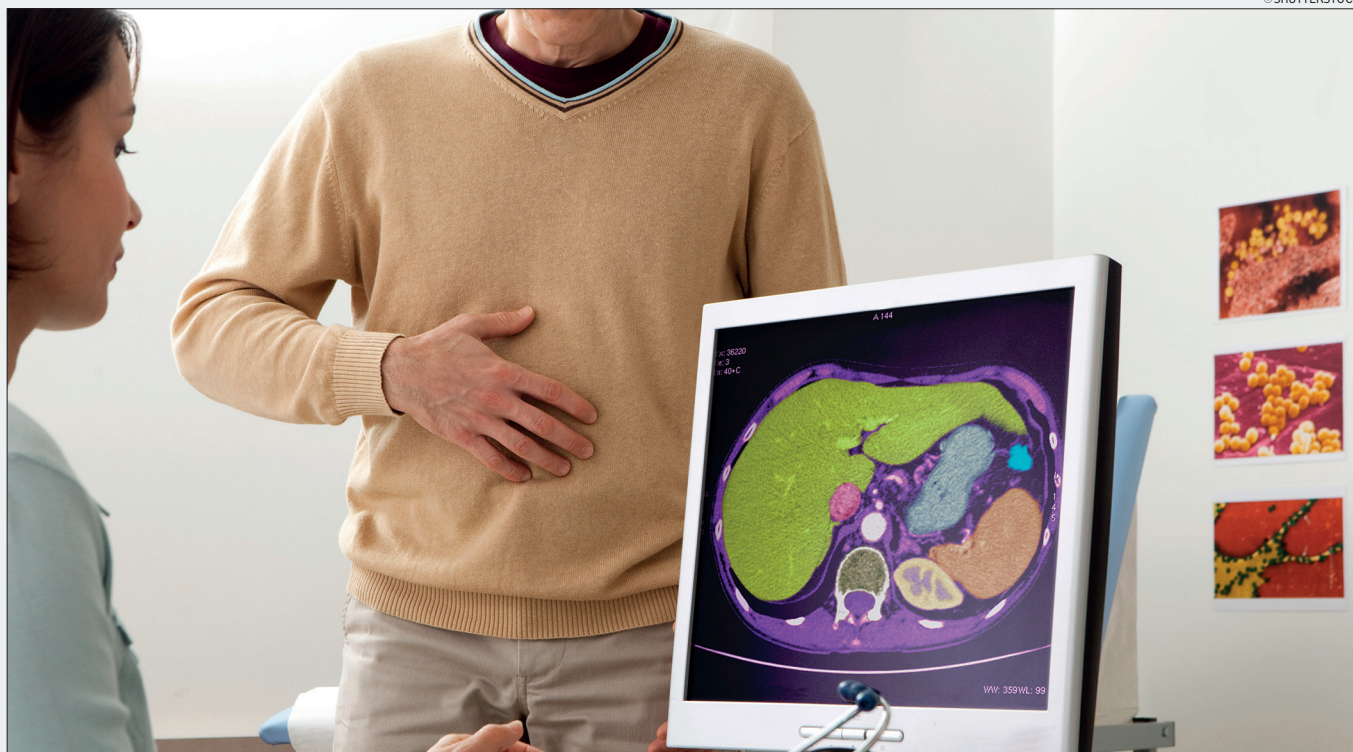


FEGATO E CELIACHIA: UNA RELAZIONE PERICOLOSA?

Transaminasi elevate alla diagnosi di celiachia: epatite aspecifica risolutiva con dieta senza glutine o malattia autoimmune del fegato? Ecco come scoprirlo e come comportarsi in caso di valori alterati

©SHUTTERSTOCK



di **Giuseppe Maggiore, Silvia Nastasio**
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA
E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA
e **Alberto Maggiore**
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA,
UNIVERSITÀ DI PAVIA

Anche se l'elevata prevalenza della celiachia nella popolazione generale rende possibile una sua associazione fortuita con qualsiasi malattia cronica del fegato e delle vie biliari, esiste sufficiente evi-

denza che la celiachia possa essere, per se stessa, responsabile di uno spettro di lesioni infiammatorie, alcune, le più frequenti, reversibili con l'astensione dal glutine nella dieta, mentre altre, più rare, potenzialmente evolutive verso la fibrosi e la cirrosi e generalmente insensibili alla sola dieta priva di glutine.

L'epatite celiaca

È comune ritrovare una moderata elevazione delle transaminasi in un pazien-

te celiaco alla diagnosi ed è egualmente comune osservare come, abitualmente, quest'anomalia di laboratorio rientri nella norma, dopo alcuni mesi di dieta senza glutine. Negli individui che in ragione di quest'anomalia degli enzimi epatici si sono sottoposti a biopsia epatica, questa ha mostrato un quadro di epatite cosiddetta aspecifica, reattiva, scarsamente infiammatoria e con scarsa fibrosi.

Che la malattia celiaca potesse esordire come malattia cronica epatobiliare, fu segnalato per la prima volta, nel 1986, in una giovane adolescente senza sintomi gastrointestinali suggestivi di celiachia, che presentava una persistente elevazione delle transaminasi di causa sconosciuta e un quadro istologico di malattia infiammatoria del fegato di entità lieve/moderata. Nel suo caso la diagnosi di celiachia fu suggerita dal riscontro occasionale di positività degli anticorpi anti-reticolina, precursori degli anticorpi antiendomio. Quest'osservazione fu confermata, sempre in età pediatrica, in pazienti in cui la dieta priva di glutine determinava non solo una normalizzazione delle transaminasi, ma anche un miglioramento del quadro istologico e in cui un "challenge" con il glutine si associava a un nuovo incremento delle transaminasi.

Studi su adulti hanno confermato queste osservazioni suggerendo che fino al 9% di tutte le ipertransaminasemie persistenti e criptogeniche dell'adulto potessero nascondere una celiachia.

Questa condizione di danno epatico infiammatorio glutine-sensibile e glutine-dipendente, definita come epatite celiaca, è quindi caratterizzata dall'assenza di segni clinici e/o sintomi di malattia cronica di fegato, da una moderata alterazione del bilancio epatico, limitata a un modesto incremento delle transaminasi, e da un quadro istologico di moderata infiammazione portale e lobulare. La normalizzazione degli enzimi epatici con l'esclusione del glutine dalla dieta è lo strumento fondamentale di conferma diagnostica. Questa normalizzazione ha tempi variabili, ma avviene di solito entro sei mesi

dall'inizio della dieta senza glutine.

Malattie autoimmuni del fegato associate a celiachia

La celiachia, di per sé una malattia autoimmune, può associarsi ad uno spettro di malattie autoimmuni d'organo o sistemiche come il diabete mellito di tipo 1, la tiroidite autoimmune, l'artrite cronica giovanile ed altre malattie del connettivo. I celiaci hanno un rischio da due a sei volte più elevato, rispetto alla popolazione generale, di ammalarsi di una malattia del fegato, e la prevalenza di celiachia ne-

I CELIACI HANNO UN RISCHIO DA DUE A SEI VOLTE PIÙ ELEVATO DI AMMALARSI DI UNA MALATTIA DEL FEGATO

gli adulti con epatopatia cronica è di circa quindici volte quella della popolazione generale. La celiachia, in particolare, può essere associata a malattie del fegato a patogenesi autoimmune, quali la cirrosi biliare primitiva, la colangite sclerosante primitiva, l'epatite autoimmune e tutte le condizioni di sovrapposizione tra queste entità cliniche.

L'associazione tra celiachia e cirrosi biliare primitiva è la più studiata nell'adulto, con una prevalenza di pazienti celiaci tra i malati di cirrosi biliare primitiva tra il 2.6 e il 7%. In questi pazienti, la sospensione del glutine dalla dieta non modifica l'evoluzione della malattia epatobiliare.

Per l'epatite autoimmune, la prevalenza di celiachia varia nei pazienti affetti dal 3.4 al 6.4%, cioè una prevalenza circa otto volte rispetto a quella attesa. Uno studio multicentrico effettuato in Italia su bambini con malattie autoimmuni del fegato ha mostrato una prevalenza di celiachia ancora più elevata, dell'ordine del 16%. Nella maggioranza dei casi, la diagnosi di celiachia aveva preceduto quella di epatopatia autoimmune, anche se nella quasi totali-

IN CIFRE

40%

ADULTI CELIACI

asintomatici nei quali si riscontra un aumento delle transaminasi che regredisce in dieta senza glutine

36%

BAMBINI

celiaci che alla diagnosi presentano una elevazione delle transaminasi

4-10

VOLTE L'ATTESO

è l'incidenza di celiachia nei pazienti in attesa di trapianto di fegato. Sorprendentemente in alcuni di loro la dieta priva di glutine migliora in maniera talmente rilevante la funzione del fegato da permettere di escluderli dalla lista di attesa.

tà dei pazienti era comunque già presente, alla diagnosi, un aumento persistente delle transaminasi non modificabile dalla dieta priva di glutine. Tutti i pazienti avevano poi una biopsia epatica compatibile con un danno di tipo autoimmune del fegato, con vari gradi di fibrosi e con una cirrosi in poco meno del 20% dei casi. Tutti i pazienti inoltre andavano incontro a remissione grazie ad un trattamento immunosoppressivo, mentre la dieta priva di glutine non influenzava il decorso iniziale della malattia né proteggeva dal manifestarsi dell'epatopatia autoimmune.

Quale potrebbero essere i meccanismi responsabili del danno del fegato nei pazienti celiaci?

I meccanismi di danno epatico nel paziente celiaco non sono ben definiti, ma è possibile che possano integrarsi in un per-

L'EPATITE CELIACA È UNA CONDIZIONE REVERSIBILE CON LA SOLA ESCLUSIONE DEL GLUTINE DALLA DIETA

corso patogenetico comune in cui fattori individuali, quali la predisposizione genetica, e ambientali, quali la precocità e la durata dell'esposizione al glutine, possono influenzare la gravità e la reversibilità del danno epatico. Le malattie autoimmuni del fegato e la celiachia hanno in comune l'HLA DQ2, principale marcatore genetico della celiachia. La transglutaminasi tissutale di tipo 2, il principale autoantigene coinvolto nella patogenesi della celiachia, è inoltre presente anche nel fegato.

LA STORIA DI FRANCESCA

Francesca è una bella bambina che a circa sedici mesi presenta un progressivo arresto della crescita in peso accompagnato da un cambiamento dell'umore e dalla comparsa di diarrea. Un cugino di 1° grado è celiaco. Lo screening sierologico per la celiachia è positivo e la biopsia duodenale mostra una completa atrofia dei villi. La dieta priva di glutine migliora molto rapidamente i sintomi gastrointestinali e Francesca riprende a crescere in peso.

Tuttavia circa cinque mesi dopo la diagnosi di celiachia compare improvvisamente un ittero per cui è ospedalizzata: le sue condizioni generali sono buone, ma esiste oltre all'ittero cutaneo e sclerale un'epatomegalia omogenea di consistenza aumentata e delle urine scure.

La bilirubina aumenta molto rapidamente fino a circa 12 mg/dl, le transaminasi sono elevate (circa trenta volte il valore massimo della norma) e aumentano ulteriormente fino a cinquanta volte la norma, esiste una moderata ipergammaglobulinemia per

l'età e si assiste a una progressiva e preoccupante alterazione della attività protrombinica, non corretta dalla somministrazione parenterale di vitamina K che sottende una significativa riduzione della funzione del parenchima epatico. Gli autoanticorpi che tipicamente illustrano le malattie autoimmuni del fegato sono però inaspettatamente assenti. Si decide allora per l'esecuzione di una biopsia epatica che mostra un'architettura conservata, una infiammazione dello spazio portale con linfociti, plasmacellule ed eosinofili che superano la lamina limitante e tendono ad invadere il lobulo epatico: un quadro istologico suggestivo di epatite autoimmune. Francesca inizia un trattamento immunosoppressivo "convenzionale" con prednisone e azatioprina che è rapidamente efficace nell'indurre una remissione dei sintomi, del quadro clinico (ittero, epatomegalia) e delle anomalie di laboratorio. Francesca sarà trattata per un totale di oltre 70 mesi passando ad una monoterapia di mantenimento con azatioprina attualmente in fase di completa discontinuazione.

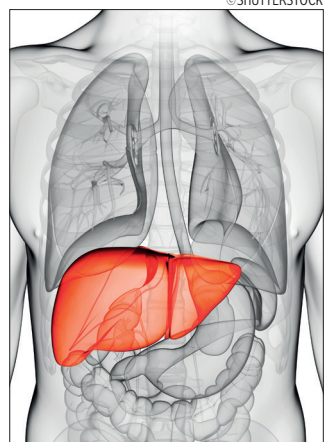
Gli individui affetti da celiachia hanno un'aumentata permeabilità intestinale che potrebbe facilitare l'assorbimento di antigeni dal lume intestinale che, interagendo con antigeni propri quali appunto la transglutaminasi 2, potrebbero innescare la risposta immune verso antigeni presenti nel tessuto epatico. Il ripristino della permeabilità della mucosa intestinale nel paziente celiaco non più esposto al glutine potrebbe migliorare il controllo della malattia autoimmune del fegato, una volta indotta la remissione della malattia grazie ad una specifica terapia immunosoppressiva.

Questa ipotesi sembrerebbe suffragata da recenti osservazioni per cui la dieta priva di glutine potrebbe avere un effetto "adiuvante" nel mantenere la remissione in caso di sospensione della terapia immunosoppressiva (leggi la storia di Francesca).

Conclusioni

Un'elevazione degli enzimi epatici è frequente alla diagnosi di individui con celiachia: in assenza di evidenza clinica di malattia cronica del fegato, l'ipotesi più verosimile è che si tratti di una epatite celiaca, condizione reversibile con la sola esclusione del glutine dalla dieta. Se la malattia del fegato è invece manifesta al momento della diagnosi di celiachia o se le anomalie di laboratorio non si risolvono con la sola esclusione del glutine dalla dieta, deve essere ipotizzata, in prima istanza, una malattia autoimmune del fegato, e l'ipotesi diagnostica opportunamente verificata.

Una volta diagnosticata una malattia autoimmune del fegato questa va trattata con specifici protocolli terapeutici da centri specializzati nella gestione di questi pazienti. ♦



NELLA FOTO: Alcuni fattori individuali, quali la predisposizione genetica, e ambientali, quali la precocità e la durata dell'esposizione al glutine, possono influenzare la gravità e la reversibilità del danno epatico in un paziente celiaco