

**REVIEW****LA MALATTIA CELIACA: NUOVE IMPLICAZIONI IN UNA ANTICA CONDIZIONE  
CELIAC DISEASE: NEW IMPLICATIONS IN AN OLD CONDITION**

Salvatore Accomando\* e Claudia Albino

Sezione di Pediatria; Dipartimento Materno-Infantile; Università di Palermo, Italy.

Corrispondenza: salvoaccomando@hotmail.com

\* Componente Comitato Scientifico Associazione Italiana Celiachia, Sezione Regionale Siciliana.

**ABSTRACT:** La malattia celiaca è una enteropatia autoimmune permanente scatenata dall'ingestione del glutine contenuto in vari alimenti in soggetti geneticamente predisposti. Essa è ad oggi il modello di patologia autoimmune più studiata e forse meglio conosciuta. Alla sua patogenesi contribuiscono almeno due tipi di fattori differenti, quelli genetici e quelli ambientali. Il glutine, fattore ambientale responsabile, è la componente proteica della farina di frumento, orzo, segale e avena. I fattori genetici anch'essi molto importanti nel determinismo della malattia possono essere ascrivibili a geni HLA dipendenti ed HLA indipendenti. Oggi la prevalenza della malattia celiaca sia in Europa che negli USA si attesta in maniera variabile da 1:100 a 1:180. Lo spettro clinico della malattia è ampio: varia a seconda dell'età del paziente, della dieta, della durata e dell'estensione della stessa. A seconda delle caratteristiche cliniche e delle alterazioni istologiche ed immunologiche al momento della diagnosi, distinguiamo la forma classica, atipica, silente e potenziale. La maggior parte dei casi di celiachia si esprime infatti nella forma paucisintomatica dal punto di vista gastroenterologico, mentre sempre più frequenti sono i casi assolutamente asintomatici che sottendono un'intolleranza al glutine, o che si manifestano con sintomi extraintestinali. Dal punto di vista istologico possiamo osservare tre distinte fasi anatomopatologiche che rispecchiano l'evolutivezza del processo patogenetico. L'unica terapia attualmente disponibile consiste nel regime dietetico privo di glutine (GFD), che assieme al vantaggio di una assoluta efficacia nel recupero del danno istologico presenta quello aggiuntivo della mancanza di qualsiasi tipo di effetto collaterale.

CAPSULA EBURNEA, 1,2:1-5, 2006.

**KEYWORDS:** Celiac Disease, GFD, Histological Classification**PAROLE CHIAVE:** Malattia Celiaca, GFD, Classificazione Istologica**Introduzione**

La malattia celiaca è una enteropatia autoimmune permanente scatenata dall'ingestione del glutine, contenuto in numerosi alimenti, in soggetti con una predisposizione genetica [1].

La presenza del glutine nella dieta di questi soggetti determina una lesione al livello della mucosa duodenodigiunale. Il quadro istologico della lesione nella sua manifestazione tipica è dato dalla atrofia dei villi intestinali con iperplasia delle cripte e da un incremento dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale. Tale quadro regredisce allorché il soggetto segue una dieta priva di glutine [1,2].

**Patogenesi**

La malattia celiaca è ad oggi il modello di patologia autoimmune più studiata e forse meglio conosciuta. Alla sua patogenesi contribuiscono almeno due tipi di fattori differenti, quelli genetici e quelli ambientali [3]. Il fattore ambientale che in assoluto svolge un ruolo di primo piano è il glutine, che nella sua veste di antigene non self, è responsabile del "triggering" della risposta immunitaria. Il glutine è la componente proteica della farina di frumento, orzo, segale e avena; in particolare la frazione tossica del glutine di frumento è rappresentata dalla sua prolamina alcool solubile: la gliadina. Tra le proteine contenute nella farina di frumento, in base

alle proprietà fisico-chimiche e alla mobilità elettroforetica, è possibile distinguere le seguenti sottoclassi: le albumine e le globuline, solubili in soluzioni idrosaline, le prolamine solubili in etanolo e le glutamine insolubili, queste ultime distinte in glutamine ad alto e a basso peso molecolare. La prolamina della farina di frumento è detta gliadina e può essere distinta in quattro frazioni elettroforetiche: Alfa, Beta, Gamma e Omega gliadina. Le gliadine sono costituite da singole catene polipeptidiche di peso molecolare compreso tra i 35000 e 75000 Dalton e sono caratterizzate da un alto contenuto di glutamina e prolina [4]. Molto simili alla gliadina sono le prolamine di orzo e segale, rispettivamente definite Ordilina e Secalina. Anche le prolamine contenute in cereali tassonomicamente affini al frumento, simili alle gliadine per alcool solubilità e alto contenuto in glutamina e prolina risultano tossiche per l'intestino dei celiaci. Discorso a parte merita la prolamina dell'avena detta Avenina per il suo scarso contenuto in prolina e glutamina e per la presenza effimera di frammenti polipeptidici analoghi a quelli presenti nella gliadina di frumento in grado di provocare tossicità a livello della mucosa duodenale dei soggetti celiaci. Alla base di tali differenze strutturali sta la scarsa tossicità da più parti dimostrata dell'avenina nei confronti degli stessi soggetti geneticamente predisposti [2,3].

I fattori genetici anch'essi molto importanti nel determinismo della malattia possono essere ascrivibili a geni HLA dipendenti ed HLA indipendenti. A riprova del fatto che la componente genetica giochi un ruolo importante ma non esclusivo nel determinismo della malattia è l'aumentata prevalenza della patologia stessa nei familiari di primo grado dei soggetti affetti (fino al 10%) e la diversa concordanza nella suscettibilità ad ammalare di celiachia tra fratelli HLA identici (fino al 40%) e tra gemelli monozigoti (pertanto genotipicamente uguali) che non va oltre l'80% [3]. Nel 90% dei casi la malattia celiaca si riscontra in soggetti presentanti l'aplotipo HLA di classe II DQ2 o in alternativa, in un minor numero di casi (5%), DQ8 [5]. La regione HLA che codifica per i tre gruppi antigenici di classe II è sita sul braccio corto del cromosoma 6. La presenza dell'eterodimero  $\alpha$ - $\beta$ 0501-0201 per l'antigene DQ prende il nome di DQ2, mentre la presenza dell'eterodimero  $\alpha$ - $\beta$ 0301-0302 costituisce il DQ8 [5].

Il glutine o i suoi frammenti immunogeneticamente attivi ricchi in residui di prolina, lisina e glutamina giungendo alla lamina propria della mucosa per via trans-epiteliale fungono da ottimi substrati per l'attività enzimatica transglutaminasica tissutale (tTG) che, ubiquitariamente diffusa, altro non fa che deaminare o transaminare i residui aminoterminali dei suddetti amminoacidi. Tale transaminazione modificando la carica elettrica di alcuni oligo-peptidi, da una situazione di neutralità verso una carica negativa, elicitava una risposta HLA II ristretta da parte del linfocita T Helper CD4+ al cui T Cell Receptor la cellula APC della lamina propria presenta l'antigene solidamente legato ai propri solchi della tasca MHC. Il pathway che segue l'attivazione del linfocita TCD4+ è un pathway citochinico di tipo T helper I in cui dominano i danni causati dall'interferone gamma, dal TNFalfa e dal continuo recruitment linfocitario. Dall'interazione tra il braccio T e quello B del sistema immunitario scaturisce la differenziazione a plasmacellula dei linfociti B e la produzione di anticorpi anti-gliadina, anti-endomisio e anti-tTG (6). Queste classi anticorpali (AGA, EMA, tTG) rappresentano l'epifenomeno dell'attività di malattia e possono pertanto essere impiegati a scopo diagnostico (screening sierologico) e di monitoraggio (follow-up del GFD) [1,2]. Gli anticorpi anti-endomisio e quelli anti-tTG riconoscono lo stesso autoantigene (la transglutaminasi tissutale umana) e contro esso sono entrambi diretti, come se il sistema immunitario associato alla mucosa intestinale (GALT), resosi conto della responsabilità del danno, tentasse strenuamente di porvi rimedio. Gli stessi epitelociti del brush-border sottoposti all'azione dei mediatori proflogistici della risposta Th1 mediata sono in grado di comportarsi come cellule APC e di presentare l'antigene incriminato a quella quota di linfociti T CD8+ che nella malattia celiaca infiltrano diffusamente e caratteristicamente lo stesso epitelio.

La presentazione antigenica a questo livello sembrerebbe essere mediata dall'espressione di molecole aberranti appartenenti all'MHC di classe I, tramite un

meccanismo stressogeno simile a quello delle Heat Shock Proteins [7,8]. Le cellule della serie monocitofagocitaria e le cellule NK costituenti l'immunità innata giocano infine un ruolo importante nella produzione di IL-15 e IFN-alfa, citochine che vanno ulteriormente ad incrementare la cascata dell'immunità adattativa [9,10].

### Epidemiologia

Fino a pochi anni fa c'era la generale consapevolezza che la malattia celiaca fosse una malattia tipica delle popolazioni Europee. Grazie ai diversi studi epidemiologici condotti nelle ultime decadi, sappiamo invece che la malattia celiaca è la più comune intolleranza alimentare presente anche nel Nord e nel Sud America e in Nord Africa. La distribuzione geografica della celiachia nel mondo sembra aver seguito, nel corso della storia dell'umanità, la diffusione del consumo del grano ed il maggiore uso dei cereali contenente glutine. L'uomo, infatti, non era originariamente un consumatore di glutine, lo divenne solo quando, circa 10.000 anni fa, i primi insediamenti umani divennero stabili. Nella regione della mesopotamia chiamata "Semiluna Fertile" iniziarono ad insediarsi le prime tribù di agricoltori; la caccia e la pesca, che fino a quel momento avevano costituito la maggiore fonte di apporto alimentare del cacciatore nomade, vennero sostituite dalla coltivazione dei cereali [11]. I primi cereali ad essere coltivati dall'uomo per impiego alimentare furono l'*hordeum spontaneum* ed il *triticum dicoccoides*, rispettivamente i precursori dell'orzo e del grano. Questi cereali primordiali non avevano le stesse caratteristiche agrobiologiche dei loro moderni discendenti; infatti davano un raccolto povero a causa di una precoce caduta dei semi ma soprattutto avevano uno scarso contenuto di glutine. Invece, il moderno *triticum aestivum* è un grano esaploide che a differenza del suo avo diploide possiede un quantitativo di glutine che può costituire fin oltre il 50% del corredo proteico di questo cereale. La capacità di panificare e di creare un amalgama dalla farina di frumento è diretta funzione del quantitativo di glutine in essa contenuto. Per questo motivo durante gli anni sono stati selezionati *cultivars* di grani con un quantitativo di glutine sempre crescente [11,12].

Nelle ultime decadi, diversi studi epidemiologici sono stati condotti in Europa per stabilire la reale incidenza della malattia celiaca. Uno dei primi studi, effettuato nel 1950, mise in evidenza che l'incidenza in Inghilterra e nel Galles era di 1:8000 mentre in Scozia era di 1:4000. All'epoca, la diagnosi era basata esclusivamente sulla ricerca di sintomi tipici e confermata attraverso test laboriosi e non specifici. Con l'introduzione della biopsia perorale in età pediatrica e, in seguito, di test più specifici su base immunologica, è stato possibile valutare in maniera più accurata la reale frequenza di questa condizione. Grazie all'avvento dei nuovi test di screening sierologici dotati di alta specificità e sensibilità, quali la determinazione di anticorpi anti-EMA e anti-tTG, oggi la prevalenza della malattia celiaca sia

in Europa che negli USA si attesta in maniera variabile da 1:100 a 1:180. Queste indagini di screening hanno rilevato che la malattia celiaca è una delle più frequenti tra quelle con una forte componente genetica [12]. Ciò ha permesso di ridurre considerevolmente la parte sommersa dell'iceberg di Anne Ferguson [3]. Inoltre, mentre in passato si riteneva che la celiachia fosse appannaggio esclusivo delle popolazioni europee, è emerso che questa patologia ha una distribuzione su scala mondiale, e che in presenza di fattori genetici permissivi la insorgenza della patologia sembra dipendere esclusivamente dal quantitativo e dall'età di introduzione del glutine nella dieta [3,13].

### Quadri clinici

I nuovi test di screening sierologici hanno permesso di evidenziare la eterogeneità della malattia da un punto di vista clinico. Infatti, lo spettro clinico della malattia celiaca è ampio: varia a seconda dell'età del paziente, della dieta, della durata e dell'estensione della malattia. A seconda delle caratteristiche cliniche e delle alterazioni istologiche ed immunologiche al momento della

diagnosi, distinguiamo la forma classica, atipica, silente e potenziale. La malattia può insorgere in qualsiasi periodo della vita; molto spesso la forma classica si manifesta tra il sesto e il ventiquattresimo mese, a seguito del svezzamento quando il bambino passa da una alimentazione esclusivamente latte ad un'alimentazione includente cibi contenenti glutine [12].

Il quadro clinico classico della celiachia, dato da diarrea cronica, arresto della crescita, distensione addominale fino alla distrofia di grado estremo, è una presentazione oggi relativamente rara [3].

La maggior parte dei casi di celiachia si esprime infatti nella forma paucisintomatica dal punto di vista gastroenterologico (forme "fruste"), mentre sempre più frequenti sono i casi assolutamente asintomatici che sottendono un'intolleranza al glutine (celiachia "silente"), o che si manifestano con sintomi extraintestinali quali: anemia sideropenica, arresto della crescita, osteopenia, displasia dello smalto dentario, dermatite erpetiforme (tabella 1). Inoltre sono state descritte in associazione alla celiachia, diverse alterazioni neurologiche quali:

FORMA CLASSICA	FORMA ATIPICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea cronica</li> <li>- Scarso Accrescimento</li> <li>- Distensione addominale</li> <li>- Arresto della crescita</li> <li>- Distrofia estrema</li> <li>- Crisi celiaca</li> <li>- Ipotrofia Glutea</li> <li>- Vomito ripetuto</li> <li>- Malassorbimento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia sideropenica</li> <li>- Bassa statura</li> <li>- Osteopenia</li> <li>- Dermatite Erpetiforme</li> <li>- Aborti ricorrenti / Difficoltà a concepire</li> <li>- Alopecia</li> <li>- Epilessia / Cefalea</li> <li>- Epatite autoimmune</li> <li>- Ipertransaminasemia</li> <li>- Tiroidite autoimmune</li> <li>- Diabete mellito</li> <li>- Alterazioni dello smalto dentario</li> </ul>

depressione, autismo, epilessia con o senza calcificazioni endocraniche [3, 13].

La definizione di celiachia silente comprende quei casi con lesioni tipiche della mucosa intestinale che regrediscono con una dieta priva di glutine, in assenza di una evidente sintomatologia clinica. La maggior parte dei pazienti che rientrano in questa categoria sono stati diagnosticati nell'ambito di screening di gruppi a rischio quali i familiari di primo grado. Una accurata anamnesi rivela che la maggior parte di questi casi silenti sono in realtà paucisintomatici. Spesso infatti riferiscono alterazioni psicofisiche quali irritabilità e stanchezza e la generica sensazione di "non stare bene" che migliorano dopo l'inizio della dieta senza glutine. Nella forma potenziale o latente rientrano quei soggetti che a dieta libera presentano positività dei markers sierologici, con una normale architettura istologica alla biopsia intestinale. La gran parte di tali pazienti sono destinati a sviluppare la tipica enteropatia celiaca e spesso si trovano in una fase di danno istologico di tipo infiltrativo [2,12]. Inoltre è stato evidenziato che gli adolescenti celiaci hanno una maggiore prevalenza di

malattie autoimmuni quali il diabete mellito insulino-dipendente (6-9%), la tiroidite autoimmune (6-13%), il deficit di IgA (0.5%), rispetto alla popolazione generale della stessa età. Questa aumentata prevalenza sembra essere in relazione al tempo di esposizione al fattore ambientale e quindi alla durata della malattia non osservandosi nei soggetti esposti al glutine per meno di due anni [1]; quindi la prolungata esposizione al glutine come fattore di innesco della reazione di tipo autoimmunitario.

### Anatomia Clinica

Prima della disponibilità dei test sierologici su menzionati la diagnosi di celiachia si fondava soltanto su di un criterio istologico (Gradi III-IV-V di Marsh, oggi IIIa-IIIb-IIIc-di Oberhuber) [14]. Il campionamento bioptico, effettuato a livello del legamento sospensore di Treitz in corrispondenza della regione duodenodigiunale, avveniva in base al sospetto clinico di una patologia classicamente manifesta. Dal punto di vista istologico possiamo osservare tre distinte fasi anatomo-

mopatologiche che rispecchiano l'evoluitività del processo patogenetico [14,15].

La prima fase detta "infiltrativa" corrispondente agli stadi I-II di Marsh caratterizzata dall' incremento di un infiltrato linfocitario intraepiteliale, una seconda fase "iperplastica rigenerativa" caratterizzata da un iperplasia delle cripte mucosali e da un attivo rimodellamento della matrice extracellulare ad opera delle metalloproteinasi (III stadio di Marsh); infine una terza fase "distruittiva" caratterizzata dalla progressiva riduzione dell'altezza e del numero dei villi (stadi IV-V di Marsh). Sempre maggiore importanza, si tende a dare agli stadi I-II di Marsh in quanto espressione di danno precoce.

#### Approccio terapeutico attuale e prospettive

In atto, l'unica terapia internazionalmente codificata consiste nel regime dietetico privo di glutine (GFD), che assieme al vantaggio di una assoluta efficacia nel recupero del danno istologico presenta quello aggiuntivo della mancanza di qualsiasi tipo di effetto collaterale. Studi in vivo volti a valutare la tossicità delle tracce di glutine negli alimenti hanno dimostrato che una quantità pari a 10-15 mg/die risulta essere in grado di determinare un aumento della quota linfocitaria in soggetti celiaci già in remissione clinica. Poichè molti pazienti celiaci trovano la dieta priva di glutine poco gradevole e limitativa è insorta la necessità di sviluppare nuovi preparati, specialmente tra i prodotti da forno, per stimolare una più stretta osservanza dell'unica modalità terapeutica per questa malattia. La selezione di un frumento privo di peptici allergenici sarebbe una buona alternativa al GFD ma, nonostante i numerosi tentativi eseguiti con il miglioramento genetico e la modifica genetica del frumento, non si è giunti a risultati pratici. Questo insuccesso dipende dalla complessità del genoma del frumento; come detto, il moderno *Triticum Aestivum* è un grano esaploide che a differenza del suo avo diploide possiede un quantitativo in glutine che può costituire fin oltre il 50% del corredo proteico di questo cereale. L'utilizzo di frumenti con un patrimonio genetico poliploide e quindi con un elevato numero di geni gliadinici ha impedito nel tempo la selezione di frumenti ipoallergenici. Pertanto il carattere restrittivo della dieta che i soggetti celiaci sono così costretti ad osservare ha fatto sì che da più parti, anche tramite le associazioni dei pazienti, la ricerca abbia ricevuto impulso verso strategie terapeutiche alternative. Un campo di ricerca estremamente stimolante dal punto di vista scientifico e carico di interesse per l'opinione pubblica è rappresentato dagli esperimenti volti a individuare un mezzo per ridurre o annullare la tossicità del glutine, eliminando così la necessità di una dieta priva di questo. Negli scorsi anni sono stati identificati i due principali epitopi immunodominanti dell'alfa-gliadina, responsabili della proliferazione T-linfocitaria intestinale e periferica caratteristica dei soggetti celiaci [4,6]. Questi due epitopi sono esposti da diversi peptidi originatisi dalla gliadina e sono molto ricchi in residui di prolina e glutamina.

Successive indagini hanno identificato un peptide denominato 33-mer con le seguenti caratteristiche: resistente alla digestione da parte delle proteasi gastriche, pancreatiche e intestinali; ricco in prolina e glutamina inoltre si lega e reagisce con la transglutaminasi tissutale ed è capace di stimolare la proliferazione dei linfociti T dei soggetti celiaci [4,6]. Questo peptide rappresenta appunto un substrato della transglutaminasi tissutale, il principale autoantigene riconosciuto nella celiachia, con una selettività molto superiore rispetto ad altri substrati naturali di questo enzima extracellulare perché molto ricco di glutamina. Omologhi di questo peptide sono stati riconosciuti nei cereali e nei loro derivati in grado di produrre tossicità ai celiaci mentre erano assenti negli alimenti senza glutine. Il peptide 33-mer può essere detossificato esponendolo a una prolil-endopeptidasi batterica. Quest'ultima evidenza potrebbe fornire la base per una strategia di detossificazione del glutine mediante supplementazione orale con endopeptidasi nei celiaci; con l'obiettivo di eliminare lo stimolo rappresentato dal glutine senza necessariamente escluderlo dalla dieta. Evidenze in vitro e studi in vivo ancora in corso dimostrerebbero che la digestione con endopeptidasi del principale peptide-gliadinico, che scatena la risposta auto-anticorpale nel soggetto celiaco, può controllare ed evitare i fenomeni immuno patologici alla base della malattia [5].

Altri studi si svolgono intorno ad una proteina, chiamata zonulina [3], della classe delle tight junction, chiave di apertura e chiusura dei passaggi tra le cellule intestinali. I celiaci che ingeriscono glutine hanno un aumento della permeabilità intestinale: la loro barriera intestinale si apre più facilmente al passaggio di nutrienti di diverse dimensioni. Quindi la speranza dei ricercatori è che, bloccando l'azione della zonulina, si possa bloccare il passaggio dei peptici tossici del glutine dal lume intestinale verso le cellule che scatenano la risposta immunitaria nella lamina propria. La "pillola" in questo caso è un inibitore dell'azione della zonulina. Ma certamente le speranze concrete sono lontanissime: non si può attualmente bloccare solo il glutine e non gli altri nutrienti, e non si conoscono ancora i meccanismi molecolari e le strutture di questo complesso di proteine che controllano la permeabilità. In ogni caso questa pillola andrebbe data insieme al glutine e non potrebbe controllarne gli effetti sulla superficie cellulare degli enterociti. E' infatti stato dimostrato che la maggior parte dei peptidi tossici del glutine passano direttamente per la superficie dell'enterocita e solo in piccolissima parte passano per la giunzione tra le cellule, quindi una doppia via di transito: transcellulare e paracellulare [2,3]. Si è anche parlato di una "pillola" che contenga gli speciali enzimi digestivi capaci di attaccare, nello stomaco del paziente celiaco, i peptici tossici del glutine in modo da ridurre la tossicità. Ma questa è ancora una soluzione fantasiosa che non ha sbocchi pratici.

### Conclusioni

Il recente incremento di incidenza della MC dovuto da una parte ad una migliorata sensibilità e specificità diagnostica per la messa a punto di nuovi strumenti sierologici e genetici e dall'altra alla migliore conoscenza della fisiopatologia e delle manifestazioni cliniche di esordio anche delle forme atipiche, ha fatto sì che l'intolleranza al glutine divenisse la più frequente delle intolleranze alimentari ad oggi conosciute. Il processo autoimmunitario coinvolto nella patogenesi e nel successivo "spread out" di tale patologia è tra i meglio conosciuti. La predisposizione genetica, il fattore ambientale ed il sistema immunitario in un complesso "interplay" si scambiano quelle informazioni necessarie al diffondersi di un quadro clinico via, via sempre più eterogeneo e per tanti versi lontano da quella estrinsecazione classica che costituiva l'apice dell'iceberg di Anne Ferguson. Il continuo impulso dato alla ricerca, anche per tramite delle associazioni dei pazienti, volto all'individuazione di nuove prospettive terapeutiche, non ha tuttavia, ancora, sostituito l'unica certezza rappresentata dal regime dietetico privo di glutine.

Il complesso management e follow up per le più disparate situazioni che possano presentarsi in organi ed apparati diversi impone che il paziente celiaco debba necessariamente afferire ad un centro di diagnosi e cura specializzato ed ufficialmente riconosciuto.

Homeostasis and Lymphomagenesis in Celiac Disease. *Gastroenterology* 2003; 125:730-745.

10. Verkarre V, Romana SP, Cellier C et al. Recurrent Partial Trisomy 1922-944 in Clonal Intreepithelial Lymphocytes in Refractory Celiac Sprue. *Gastroenterology* 2003; 125:10-16.

11. Accomando S, Cataldo F. The Global village of Celiac Disease. *Digestive and liver Disease* 2003.

12. Catassi C, Fasano A, Fornaroli F et al. La celiachia: un mondo in esplorazione. *Minerva Pediatr* 2003; 55:23-31.

13. Catassi C, Ratch IM, Fabian E et al. Celiac Disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343:200-203.

14. Oberhuber G et al. The histopathology of coeliac disease : time for a standardized report scheme for pathologists. *European Journal Gastroenterology Hepatology* Oct 1999; 11(10) 1185-1194.

15. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.

### BIBLIOGRAFIA

1. Fasano A, Catassi C: Current Approaches to Diagnosis and treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120:636-651.

2. Green P , Jabri B: Coeliac Disease. *The Lancet* Vol.362. August 2, 2003.

3. Bensussan NC, Cellier C, Heyman M et al: Coeliac Disease: An Update on fact and Questions on the 10 International Symposium on Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* Oct 2003; 37; 412-421.

4. Molberg O, Flaete NS, Jensen T et al. Intestinal T-Cell Responses to High-Molecular Weight Glutenins in Celiac Disease. *Gastroenterology* 2003; 125:337-344.

5. Maiuri L, Ciacci G, Ricciardelli I et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in Celiac Disease. *Lancet* 2003; 362: 30-37.

6. HJ Ellis, Pollock EL, Engel W et al. Investigation of the putative immunodominant T cell epitopes in coeliac disease. *GUT* 2003; 52:212-217.

7. Matysiak -Budnik T, Candalh C, Dugave C et al. Alteration of the Intestinal Transport and Processing of Gliadin Peptides in Celiac Disease. *Gastroenterology* 2003; 125:696-707.

8. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *GUT* 2003; 58:218-223.

9. Mention JJ, Ahmed M, Bègue B et al. Interleukin 15 : A key to Disrupted Intraepithelial Lymphocyte