



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Igiene Dentale

La malattia celiaca e il suo impatto nella salute del
cavo orale

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa:

Maria Rita Rippo

Tesi di Laurea di:

Veronica Galeazzo

A.A. 2021/2022

Indice

1. Premessa	1
2. La celiachia	2
2.1 Definizione	2
2.2 Epidemiologia	2
2.3 Patogenesi	3
2.4 Manifestazioni cliniche	6
2.5 Diagnosi	11
2.6 Complicanze	13
2.7 Trattamento della celiachia	15
3 Principali manifestazioni della celiachia nel cavo orale	18
3.1 Difetti dello smalto	18
3.2 Stomatite aftosa ricorrente (RAS)	24
3.3. Altre manifestazioni orali	27
3.3.1 Alterazioni della saliva e delle ghiandole salivari	27
3.3.2 Carie	29
3.3.3 Glossite atrofica	29
3.3.4 Eruzione ritardata	32
4. Suggestimenti clinici per il trattamento orale	32
5. Discussione e conclusioni	33

1.Premessa

La celiachia (CD) è una malattia autoimmune con molteplici manifestazioni cliniche.

Il presente elaborato ha lo scopo di fornire un quadro completo del coinvolgimento del cavo orale nei pazienti affetti da questa patologia. Le lesioni orali più comunemente osservate interessano sia i tessuti duri che la mucosa. Tra queste, l'attenzione è rivolta maggiormente verso i difetti dello smalto e la stomatite aftosa ricorrente in quanto rappresentano il segno orale più frequente di CD. I pazienti possono sperimentare, anche problemi a livello linguale, danni alle ghiandole salivari, esperienza di carie e disturbi nell'eruzione dentale. La CD è una malattia complessa che richiede un intervento multidisciplinare, per questo l'obiettivo dell'elaborato è anche quello di diffondere una maggiore consapevolezza su una patologia che nonostante colpisca una grande fascia di popolazione rimane ancora fortemente sotto diagnosticata.

È importante quindi che alla sua intercettazione partecipino anche i professionisti della salute orale; difatti un regolare esame del cavo orale è necessario per monitorare nel tempo il presentarsi delle manifestazioni orali della celiachia e di conseguenza aumentare la probabilità di una diagnosi precoce.

2. La celiachia

2.1 Definizione

La malattia celiaca (CD) è una condizione autoimmune, caratterizzata da uno specifico profilo sierologico e istologico innescata dall'ingestione di glutine in individui geneticamente predisposti. Il glutine è il termine generale per le proteine solubili in alcool presenti in vari cereali, tra cui grano, segale, orzo, farro e kamut [1].

2.2 Epidemiologia

I dati epidemiologici mostrano che l'incidenza della celiachia è aumentata nel tempo; infatti, nel 2019 si sono registrati 11mila nuovi casi contro i 7600 del 2018, con una media annuale di nuove diagnosi che si aggira sui 9000 casi [2]. In passato si pensava che la celiachia si verificasse solo, o prevalentemente, nell'Europa settentrionale e occidentale, ma ad oggi è riconosciuta come presente in tutto il mondo.

La CD è uno dei più comuni disordini autoimmuni, riguardando circa lo 0,5-1% della popolazione generale, eccezion fatta per alcune aree come l'Africa sub-sahariana e il Giappone, in cui, ad un basso consumo di glutine, si accompagna una bassa frequenza di geni predisponenti alla CD. Gli studi hanno dimostrato che nella maggior parte dei casi la CD rimane non diagnosticata in assenza di screening sierologico a causa di sintomi eterogenei e/o scarsa consapevolezza della malattia. La prevalenza della CD è più alta nei parenti di primo grado dei soggetti affetti (10-15%) a causa dell'associazione con aplotipi HLA e in altri gruppi a rischio, in particolare nei pazienti con sindrome di Down, diabete di tipo 1 o deficit di IgA [3].

Come meglio rappresentato dalla Figura 1 si possono vedere una gamma di stime della prevalenza di CD nei continenti e nelle nazioni di tutto il mondo sulla base della sierologia. Un colore più intenso indica una maggiore prevalenza mentre i paesi in cui non sono stati condotti studi sulla prevalenza della celiachia sono presentati senza colore [4].

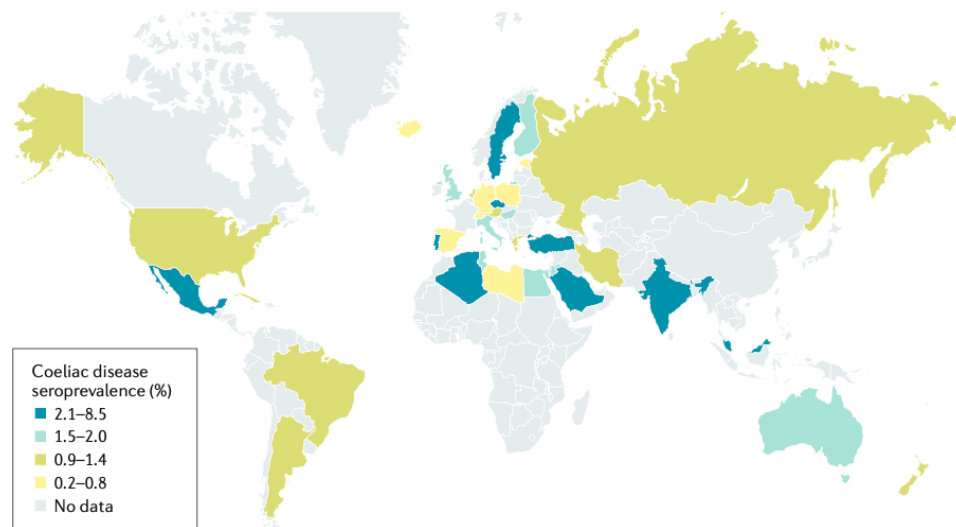


Figura 1. La sieroprevalenza globale della celiachia

La celiachia può svilupparsi a qualsiasi età, anche in popolazioni geriatriche. La diagnosi non necessariamente indica una scoperta tardiva della celiachia ma potrebbe anche derivare da una perdita della tolleranza al glutine. Invero analisi su campioni di siero hanno riportato la perdita della tolleranza al glutine in età adulta; altri studi recenti hanno però rilevato che in ogni caso la maggior parte dei pazienti tende a sviluppare il disturbo entro i 10 anni di età. Sebbene i dati stimino una maggior prevalenza delle donne alla CD ciò potrebbe dipendere da una sottovalutazione per gli uomini. Infatti, una revisione sistematica e una meta-analisi hanno mostrato un maggior numero di soggetti sieropositivi tra i partecipanti di sesso femminile agli studi di screening, anche se una parte degli studi analizzati dimostra che uomini e donne hanno una sieroprevalenza simile. Quanto detto però in luce anche del fatto che gli uomini hanno meno probabilità di sottoporsi all'esame della biopsia duodenale durante l'endoscopia superiore per sintomi quali diarrea e perdita di peso, questo potrebbe contribuire alla sotto diagnosi [5].

2.3 Patogenesi

La patogenesi della CD dipende da più fattori: ambientali, genetici e assunzione di glutine [6].

PATHOGENESIS OF CELIAC DISEASE

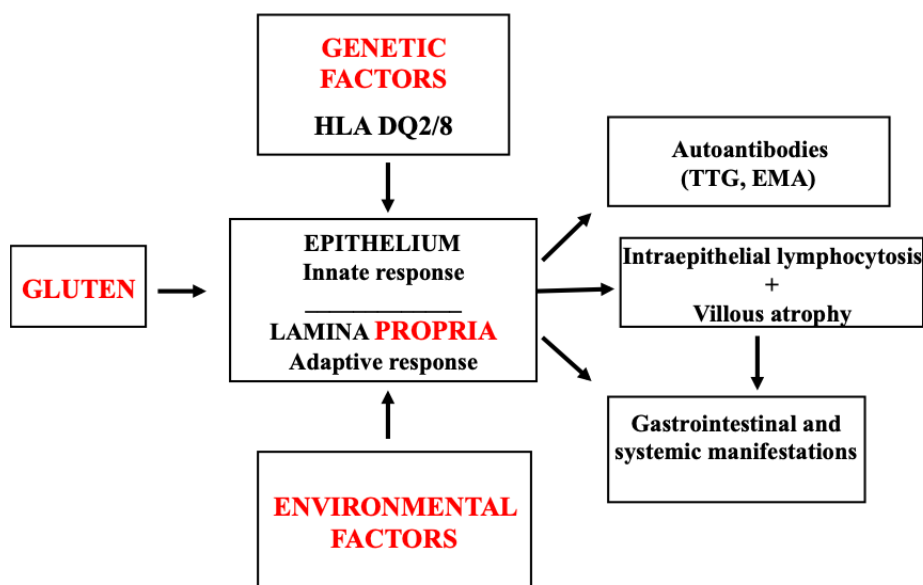


Figura 2. Fattori coinvolti nella patogenesi della celiachia (P.H. R. Green, B. Lebowhl, R. Greywoode, *Celiac Disease, J Allergy Clin Immunol, 2015*)

Per la celiachia si osserva familiarità [7]: i geni predisponenti allo sviluppo della malattia sono principalmente 2 aplotipi HLA di classe II: HLA-DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) e HLA-DQ8 (DQA1*03- DQB1*0302).

Si ritiene che vari altri geni non-HLA contribuiscano allo sviluppo della CD in diverse popolazioni; tuttavia, HLA-DQ2 e/o HLA-DQ8 sono presenti praticamente in tutti i pazienti con CD. Sebbene non sia sufficiente per la diagnosi, dato che il 30%-40% della popolazione generale è portatore di almeno uno di questi alleli, l'assenza di HLA-DQ2 o HLA-DQ8 ha un valore predittivo negativo di quasi il 100% nell'escludere la diagnosi di CD. Oltre alla predisposizione genetica, lo sviluppo della CD dipende dall'esposizione al glutine alimentare, una caratteristica onnipresente nelle popolazioni occidentali [6].

Il glutine è un complesso proteico presente nel grano, nell'orzo, nella segale e nell'avena, le cui due frazioni meglio caratterizzate sono la prolamina e glutenina. La maggior parte delle proteine degli alimenti responsabili della reazione immunitaria nella CD sono le prolammine. Grazie all'elevato contenuto di glutammina e alle specifiche sequenze, le prolammine sono resistenti agli enzimi proteolitici gastrointestinali e sono ottimi substrati per la deaminazione da parte della transglutaminasi tissutale [8].

Il principale autoantigene della CD è l'enzima transglutaminasi tissutale (tTG), che si trova nella lamina propria dell'intestino tenue e deamina i residui di glutammina nel glutine per formare acido glutammico. L'acido glutammico è una molecola caricata negativamente che viene riconosciuta dalle cellule presentanti l'antigene che esprimono i recettori HLA DQ2/DQ8 per i linfociti T. Inoltre, la risposta delle cellule T specifiche per il glutine porta al rilascio di immunomodulatori come immunoglobuline, citochine, interferoni, fattore di necrosi tumorale, interleuchina 15 e 17 che inducono lesioni intestinali [9] [10]. I peptidi della gliadina provocano la stimolazione del sistema immunitario innato e adattativo. Il prototipo di peptide efficace sulla risposta innata è il peptide 31-43/49, che si è dimostrato tossico sia *in vitro* che *in vivo* per i pazienti con celiachia. Il peptide 31-43 (p31-43) stimola la sintesi e il rilascio di interleuchina (IL)-15, una citochina pro-infiammatoria [8]. La iperproduzione cronica di IL-15 nell'epitelio e nella lamina propria intestinale (LP) è un segno distintivo della malattia ed è correlata al grado di danno della mucosa. Dal momento che tale iperproduzione è presente sia nell'epitelio che nell'LP, IL-15 agisce su tipi cellulari distinti e promuove la deregolazione di molteplici meccanismi immunitari nell'intestino tenue che insieme contribuiscono alla patogenesi della celiachia [11].

Nei pazienti con CD attiva si riscontra anche un aumentato numero di cellule della risposta immunitaria innata, tra cui eosinofili, basofili, mastociti, neutrofilo e cellule dendritiche. Gli eosinofili e i mastociti possono essere coinvolti nelle prime reazioni indotte dalla gliadina nell'intestino tenue e potrebbero contribuire alla lesione celiaca. Anche i neutrofilo possono avere un ruolo nella lesione celiaca poiché nella fase iniziale della sfida al glutine, si osserva un aumento di circa 20 volte del numero di queste cellule [12].

Alcuni studi hanno suggerito un ruolo dei microRNA come fattori epigenetici nella patogenesi della celiachia. I microRNA (miRNA) comprendono un gruppo eterogeneo di piccoli RNA non codificanti a catena singola, che regolano l'espressione genica attraverso il controllo della stabilità e la traduzione dell'mRNA. Questi miRNA rappresentano fattori importanti nella differenziazione e nella funzione dell'epitelio intestinale, regolando l'espressione proteica sia in condizioni fisiologiche che patologiche, comprese le malattie infiammatorie e autoimmuni. Tenendo conto però che attualmente sono disponibili dati insufficienti sui fattori molecolari alla base della CD.

Studi condotti su pazienti con CD con caratteristiche cliniche differenti hanno mostrato un'alterazione dell'espressione di microRNA rispetto a soggetti sani. Ciò potrebbe suggerire la necessità di ulteriori studi sui microRNA, poiché possono rappresentare biomarcatori che differenziano i pazienti malati da quelli sani [7].

Nonostante la componente genetica ed il glutine siano entrambi fattori fondamentali per lo sviluppo della CD, l'osservazione che la maggior parte dei portatori di HLA-DQ2/DQ8 (circa il 30% della popolazione) non soffrano di celiachia, evidenzia l'importanza dei fattori ambientali. Vari fattori ambientali diversi dal glutine sono stati suggeriti nella patogenesi della CD, dalla vitamina D e la stagione di nascita agli agenti infettivi [13] [14]. Diversi studi hanno coinvolto infezioni da Adenovirus di tipo 12, virus dell'epatite C, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia*, Rotavirus ed Enterovirus come fattori scatenanti [8].

Sebbene siano stati eseguiti numerosi studi di associazione genomica, ad oggi non sono state identificate molecole chiave specifiche che svolgano un ruolo significativo nel causare la malattia. Attualmente, l'età media di diagnosi della CD è di circa 40 anni e riguarda persone che hanno assunto glutine per tutta la loro vita, quindi sono ancora da chiarire il motivo e il momento di sviluppo della CD [15].

2.4 Manifestazioni cliniche

Per via dei molteplici e diversificati sintomi clinici di cui sopra, variabili da soggetto a soggetto, la celiachia è fortemente sotto diagnosticata [4].

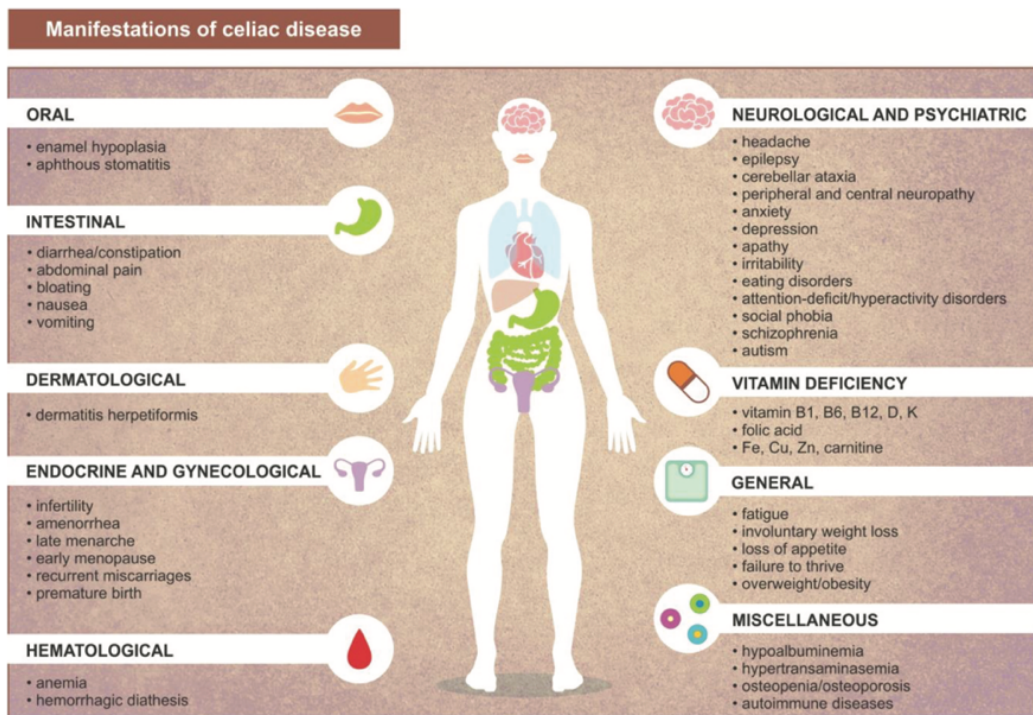


Figura 3. Manifestazioni cliniche della malattia celiaca (E. M. Domsa, I. Berindan-Neagoe, I. Para, L. Munteanu, D. Matei, V. Andreica, *Celiac Disease: a multi-faceted medical condition, Journal of physiology and pharmacology*, 2020)

Una più precisa classificazione degli stessi è stata fatta nel 2011 attraverso la classificazione di Oslo, la quale ha identificato le seguenti presentazioni cliniche: classica, non classica, sub-clinica, potenziale e refrattaria [1].

La *CD classica* presenta segni e sintomi di malassorbimento. Esempi sono i pazienti con diarrea e perdita di peso, ma anche quelli con perdita di peso e anemia. Nei bambini spesso si presenta con mancata crescita, deperimento muscolare, scarso appetito e distensione addominale. Molti bambini con *CD classica* e malassorbimento mostrano anche segni di stress emotivo, detto anche cambiamento di umore, e letargia.

La *CD non classica* invece si presenta senza segni e sintomi di malassorbimento e il paziente potrebbe soffrire di costipazione e dolore addominale ma senza malassorbimento. I pazienti con malattia monosintomatica, diversa da diarrea/steatorrea, sono solitamente affetti da questa tipologia di *CD*.

Nella *CD subclinica* il termine subclinico è stato spesso utilizzato per indicare la *CD* silente o i pazienti con *CD* con sintomi extra intestinali e nessun sintomo gastrointestinale. Per sintomi extra intestinali si intendono tutti quei sintomi non

associati a malassorbimento. Anche coloro che presentano segni clinici o di laboratorio quali anemia da carenza di ferro, anomalie nei test di funzionalità epatica, difetti dello smalto, caratteristiche endoscopiche accidentali ed osteoporosi ma nessun sintomo rientrano nella categoria.

La *CD potenziale* include gli individui con una mucosa intestinale normale che presentano un rischio maggiore di sviluppare la CD, come indicato dalla positività della sierologia per la CD.

La *CD refrattaria* infine (CDR) presenta malassorbimento persistente o ricorrente con sintomi come diarrea, dolore addominale, perdita involontaria di peso, bassi livelli di emoglobina e ipoalbuminemia accompagnato da atrofia dei villi nonostante una dieta rigorosamente priva di glutine per più di 12 mesi o sintomi gravi e persistenti indipendentemente dalla durata di tale regime alimentare, in assenza di altre cause di atrofia dei villi o di complicanze maligne.

Sebbene le definizioni di CDR differiscano leggermente, la maggior parte includono la persistenza o ricorrenza dei sintomi descritti [16]. Come riportato dal ministero della salute una volta definita la diagnosi di CD refrattaria, è necessario distinguere tra i suoi possibili sottotipi, la CD di *Tipo 1* e *Tipo 2*. Per ciò che riguarda il Tipo 1, la sua frequente associazione con altre malattie autoimmuni e la sua possibile risposta alla somministrazione di immunosoppressori, inducono a considerarlo il viraggio autoimmune di una CD che ha perso nel tempo la capacità di rispondere alla dieta priva di glutine. Per ciò che riguarda il Tipo 2, il più frequente accumulo di linfociti intraepiteliali (le cellule dalle quali origina il linfoma intestinale) con un fenotipo irregolare, caratterizzato dal riarrangiamento monoclonale della catena gamma del T-cell receptor, dalla mancata espressione del CD4, del CD8, dalla presenza di alterazioni cromosomiali, dal rischio elevato di evoluzione in linfoma T-cellulare e da una conseguente elevata mortalità, inducono a considerarla una vera e propria forma preneoplastica. Il Tipo 2 è, a volte, associato alla presenza di digiuno-ileite ulcerativa, cioè di ulcerazioni intestinali multiple, che determinano sintomi quali intenso dolore di tipo colico, distensione gassosa, febbre, peggioramento di diarrea e malnutrizione. Ne consegue che sia la diagnosi che la successiva caratterizzazione della malattia celiaca refrattaria richiedono esperienza ed attrezzature particolari. Nonostante ciò, a volte, non si riesce a differenziare con sicurezza se una CD refrattaria è di Tipo 1 o di Tipo 2 [17].

Sotto l'aspetto clinico le manifestazioni della celiachia si dividono in intestinale ed extra-intestinale e si possono manifestare singolarmente o in combinazione. I sintomi intestinali sono più comuni in età pediatrica e i bambini di età inferiore ai 3 anni presentano solitamente diarrea, perdita di appetito, distensione addominale e scarsa crescita. Nei bambini di età maggiore e negli adulti sono presenti, oltre a diarrea, anche gonfiore, stipsi, dolore addominale o perdita di peso. L'eziologia delle manifestazioni extra intestinali è attribuibile a una combinazione di infiammazione cronica, carenze di nutrienti e forse una risposta immunitaria adattativa che si diffonde dalla mucosa intestinale ad altri tessuti e organi. Essi comprendono scarsa crescita, bassa statura o pubertà ritardata che possono essere gli unici sintomi della celiachia pediatrica [18].

Un altro sintomo è l'anemia associata a carenza di ferro (IDA) dovuta probabilmente al malassorbimento, dato che il principale sito di assorbimento del ferro è il duodeno prossimale, che è praticamente sempre coinvolto nei pazienti con celiachia. Inoltre, la caratteristica dell'IDA associata alla celiachia è la sua refrattarietà al trattamento orale del ferro, utilizzato per la cura di tale carenza. Pertanto, la diagnosi di CD dovrebbe essere presa in considerazione in ogni paziente che si presenta con IDA, soprattutto se non vi è alcuna evidenza di sanguinamento gastrointestinale e l'anemia è refrattaria alla terapia orale sostitutiva [19].

Anche il rimodellamento osseo è compromesso dalla CD in diversi modi. In primo luogo, l'assorbimento intestinale è notevolmente ridotto a causa dell'enteropatia e dell'infiammazione della mucosa del piccolo intestino, con conseguente riduzione dell'assorbimento di calcio e vitamina D, entrambi essenziali per la salute delle ossa. Il malassorbimento nella CD può essere estremamente grave e paragonabile al malassorbimento dovuto a malattie infiammatorie intestinali, come la malattia di Crohn e la colite ulcerosa, che nei bambini può portare all'osteomalacia. L'osteomalacia è una patologia metabolica a carico delle ossa, alle quali sottrae minerali rendendole più suscettibili a dolori, malformazioni e fratture, tanto da non essere più capaci di sostenere il peso del corpo senza deformarsi. In secondo luogo, l'infiammazione sistemica cronica, presente nella CD, contribuisce alla riduzione della BMD – Bone Mineral Density, ossia densità minerale ossea – attraverso gli effetti nocivi di diverse citochine pro-infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa), l'interleuchina (IL) 1 β e l'IL-6, che successivamente determinano l'attivazione dell'osteoclastogenesi e il

riassorbimento osseo. Insieme, questi eventi possono portare alla perdita di massa ossea [20].

La prevalenza di sintomi neurologici tra i soggetti affetti da CD è stimata tra il 6 e il 10%, ma può arrivare fino al 42% nei soggetti affetti da CD non trattati. Il mal di testa, soprattutto l'emicrania, può essere la prima manifestazione di CD e può essere di intensità maggiore rispetto alla popolazione generale, seguita da atassia, neuropatia periferica, ansia, depressione, stanchezza e aumento del rischio di epilessia [21].

In particolare, le neuropatie periferiche e l'atassia da glutine sono manifestazioni neurologiche frequenti della CD. Quando si parla di atassia da glutine si intende una condizione autoimmune dove gli anticorpi anti-gliadina rilasciati durante la digestione del glutine vanno ad attaccare una parte del cervello, questo porta ad una lesione nel sistema nervoso con conseguente deficit della coordinazione muscolare e quindi difficoltà nel controllo delle braccia e delle gambe, instabilità dell'andatura, inoltre i pazienti affetti da atassia da glutine possono mostrare segni di atrofia cerebellare, che può essere irreversibile e difficile da trattare. Per quanto riguarda la neuropatia invece si presenta con formicolio, dolore e intorpidimento agli arti dovuti a danni ai nervi. È una malattia lentamente progressiva con un'età media di insorgenza di 55 anni [22].

La presentazione extra intestinale può includere anche disturbi della funzione riproduttiva contrassegnati da aborti ricorrenti, ritardo di crescita intrauterina, infertilità [23].

Inoltre, le donne affette da celiachia possono avere anche problemi mestruali importanti con un ritardo significativo del menarca, un'amenorrea secondaria più frequente – termine che sta ad indicare l'interruzione di un ciclo mestruale prima presente in modo regolare – e una tendenza all'anticipo della menopausa [24].

Molte condizioni cutanee si verificano più frequentemente tra i soggetti con CD, come eczema, psoriasi, dermatite atopica e orticaria. Anche le eruzioni cutanee non specifiche sono state associate all'esposizione al glutine. La dermatite erpetiforme (DH) è la manifestazione dermatologica più frequente della CD, caratterizzata da un'eruzione cutanea con piccole vescicole e papule estremamente pruritriche su gomiti, ginocchia e glutei che possono essere oscurate da escoriazioni. Oltre alle caratteristiche cliniche, la diagnosi di DH è confermata da una biopsia cutanea che mostra depositi granulari di IgA sul derma papillare mediante immunofluorescenza. Solitamente la manifestazione

cutanea regredisce senza lasciare esiti cicatriziali in seguito ad una dieta priva di glutine [21]

2.5 Diagnosi

La procedura ideale per la diagnosi di CD è rappresentata dalla combinazione dell'osservazione di alterazioni della mucosa rilevate dalla biopsia duodenale e dalla positività dei test sierologici per la ricerca di anticorpi anti-transglutaminasi (tTG), anticorpi anti-endomisio (EmA) e anticorpi del peptide deamidato della gliadina (DGP), anche se, nonostante i progressi fatti, nessun test sierologico ad oggi ha una specificità del 100% [25] [26].

Data l'attuale disponibilità di test sierologici, la Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione (ESPGHAN) ha proposto un protocollo diagnostico per CD sulla base del quale la presenza di sintomi, sia «classici che atipici», la positività ai test sierologici e alla biopsia dell'intestino tenue e una risposta clinica e sierologica favorevole alla dieta priva di glutine, confermano definitivamente la diagnosi. Le linee guida dell'ESPGHAN del 2012 raccomandano che i pazienti pediatrici sintomatici non necessitino più di una biopsia per confermare la diagnosi di celiachia se presentano concentrazioni di anticorpi anti-transglutaminasi 10 volte superiori al limite della norma, anticorpi anti-endomisio presenti in un campione di sangue e la presenza del genotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8 [27].

Per quanto riguarda i test sierologici quello preferito per rilevare la CD è l'anticorpo IgA anti transglutaminasi tissutale (tTG-IgA), caratterizzato da elevata sensibilità e specificità fino al 95%. Un altro test comunemente usato è l'anticorpo IgA anti-endomisio (EmA), che è il più specifico ma anche più difficile da eseguire dato che richiede una tecnica di immunofluorescenza e, pertanto, è dipendente dalla valutazione soggettiva fatta dall'operatore [28]. Come mostrato dall'immagine sottostante in caso di pazienti con sintomi si fa il test tTG-IgA. Se esso risulta negativo indica che il soggetto non è affetto da celiachia, se è positivo, quindi con valori 10 volte più alti del valore normale, è necessario un secondo campione di sangue. Se in questo secondo campione troviamo tTG-IgA con valori 10 volte più alti rispetto al normale e presenza di anticorpi anti-endomisio (EmA) allora si può confermare la celiachia. Se invece i valori di tTG-

IgA sono inferiori di 10 volte rispetto alla norma e non ci sono EMA nel campione di sangue si fa la biopsia che confermerà o meno la patologia.

Nel caso in cui il paziente non abbia sintomi si fa il test tTG-IgA che se risulta negativo esclude la presenza di celiachia, se risulta positivo invece richiede la necessità di fare una biopsia.

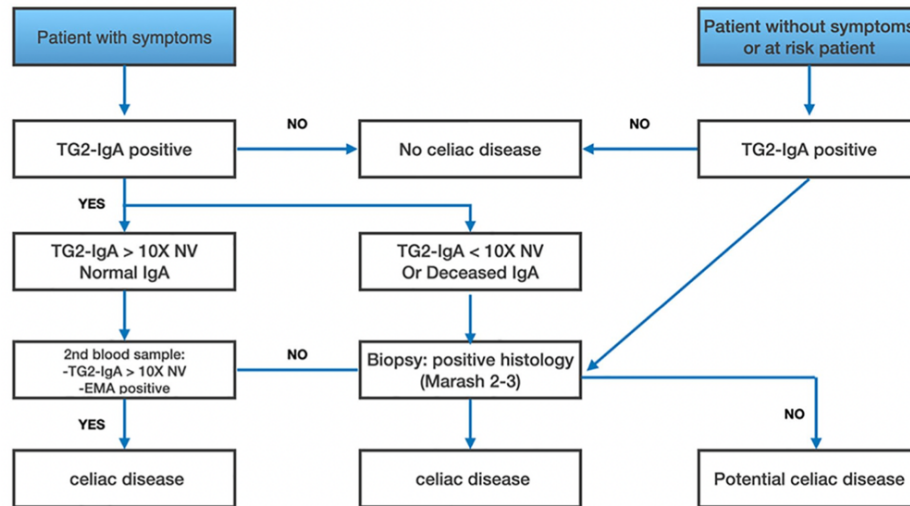


Figura 4. Algoritmo decisionale per la diagnosi di CD (T. B. Houmichl, B. Admou , Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects, International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2021)

La biopsia duodenale deve essere fatta tramite rilevamento di un campione biotico ottenuto dall'intestino tenue prossimale che mostra atrofia dei villi, iperplasia della cripta, e linfocitosi intraepiteliale [29].

I diversi tipi di lesioni della mucosa intestinale correlate alla CD possono essere classificati in cinque stadi secondo la classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber, attualmente utilizzata in tutti i centri di riferimento per la diagnosi della CD. Lesioni di tipo 1 e 2, caratterizzate da un aumento dei linfociti intraepiteliali (IEL) e villi normali, compatibili con la CD, ma non specifiche per essa. Insieme alla positività di tTG-IgA ed EmA, le lesioni intestinali minime indicano una potenziale CD anche se nella maggior parte dei casi, le lesioni minime sono attribuibili ad altre cause come allergie alimentari o malattia di Crohn. Nella lesione di tipo 3 c'è invece un'atrofia dei villi con un'alterazione del rapporto villi/cripte e un aumento degli IEL [1].



Figura 5. Biopsia duodenale che mostra atrofia dei villi linfocitosi intraepiteliale e iperplasia delle cripte (B. Lebwohl, A. Rubio-Tapia, Epidemiology, Presentation and Diagnosis of Celiac Disease, Gastroenterology, 2021)

È importante inoltre consigliare ai pazienti di seguire una dieta contenente glutine prima dei loro test per garantire che i risultati sierologici e istologici non siano alterati. Sebbene l'assunzione minima di glutine richiesta per la diagnosi sia stata storicamente di 10 g di glutine al giorno per 6 settimane, dati più recenti hanno mostrato che dosi più basse e un tempo minore di esposizione potrebbero essere sufficienti per indurre alterazioni sierologiche e istologiche nei pazienti celiaci [30] [31].

2.6 Complicanze

È stato ampiamente dimostrato che una diagnosi di CD dopo i 50 anni e/o il mancato rispetto di una rigorosa GFD (gluten free diet) possono portare a una mortalità più elevata rispetto a quella della popolazione generale. Sebbene colpiscano circa l'1% dei pazienti con diagnosi di CD, le complicanze includono iposplenismo, CD refrattaria e linfoma T-cellulare. Le complicanze devono essere sospettate in tutti i pazienti che, nonostante l'aderenza a una GFD, lamentano una persistenza o una ricomparsa inspiegabile dei sintomi [1].

L'iposplenismo è caratterizzato da una ridotta funzionalità della milza che causa nei soggetti affetti una maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche. L'atrofia della milza deve essere sospettata in pazienti diagnosticati tardivamente, complicati, o con altre malattie autoimmuni. La diagnosi si ottiene anche da una semplice ecografia addominale caratterizzata da una milza piccola. L'atrofia è sempre accompagnata da una importante compromissione funzionale, confermata dall'aumento nel sangue periferico dei corpi di Howell-Jolly o, più specificamente, delle «pitted red cells» (globuli rossi con caratteristiche escavazioni di membrana). Recentemente, alcuni studi hanno dimostrato nella CD una frequenza elevata di infezioni da batteri capsulati come pneumococco, meningococco e haemophilus nei confronti dei quali gli anticorpi prodotti dalla milza rappresentano l'unica linea di difesa [17]. La prevenzione delle infezioni gravi in questi pazienti si ottiene attraverso la profilassi vaccinale e antibiotica. Ma è importante anche educare il paziente e la sua famiglia, sottolineando la necessità di rivolgersi immediatamente ad uno specialista nel caso in cui si manifestino sintomi come febbre alta, malessere e brividi [32].

Per quanto riguarda il linfoma T esso si localizza più frequentemente nell'intestino tenue prossimale, con noduli multipli ed ulcerati, spesso complicati da stenosi e perforazioni. Sul piano istologico, è caratterizzato dall'accumulo di cellule di dimensioni aumentate con nucleo rotondeggiante o vescicolare, nucleoli prominenti, abbondante citoplasma ed elevato indice mitotico con eosinofili, istiociti e piccoli linfociti. Sul piano clinico i soggetti maggiormente colpiti sono quelli di sesso maschile, di età avanzata e soprattutto con precedente rilievo di celiachia refrattaria. L'insorgenza inattesa di calo ponderale, dolore addominale, ripresa della diarrea, perdita di sangue e/o albumine, febbre, sudorazione notturna, elevazione delle lattico-deidrogenasi rappresentano un campanello d'allarme quando è presente questa complicanza. La risposta alla terapia del linfoma associato alla CD è estremamente deludente, con una sopravvivenza che a 5 anni risulta mediamente inferiore al 15%. D'altra parte, non esiste alcun regime adeguatamente standardizzato ed anche il ruolo della chirurgia è molto dibattuto: se da una parte la resezione della massa tumorale riduce il rischio di perforazione associato a chemio e radioterapia, dall'altra l'intervento chirurgico, per la possibilità di fistole, incompleta cicatrizzazione, ed infezioni, può ritardare oltre il dovuto l'inizio della chemioterapia [17].

2.7 Trattamento della celiachia

La dieta priva di glutine (GFD) è la terapia d'eccellenza per la celiachia. La rimozione della gliadina, la sostanza antigenica responsabile della risposta immunitaria anormale e dell'enteropatia porta ad una remissione della malattia. Tuttavia, la dieta è complessa e presenta molte potenziali insidie come una non aderenza ad una dieta priva di glutine. L'educazione dei pazienti e delle loro famiglie è fondamentale per la gestione della celiachia. Bisogna far comprendere ai pazienti le cause della celiachia, le complicanze di una malattia non sufficientemente controllata, il rischio per i membri della famiglia di svilupparla e l'importanza di mantenere una dieta rigida per tutta la vita. Mantenere una GFD può risultare difficile perché è necessaria una pianificazione dei pasti ed è disagiata quando si mangia fuori. Può essere un problema anche dal punto di vista dei costi, oppure nei soggetti con disabilità, negli anziani. L'ingestione anche di piccole quantità di glutine, fino a 50 mg/die, può causare un ritorno dei sintomi e può dare modificazioni istologiche dell'intestino tenue, anche in assenza di manifestazioni cliniche. È stato riportato che i pazienti non aderenti o parzialmente aderenti presentano maggiore affaticamento, prurito e gonfiore addominale rispetto ai pazienti completamente aderenti. Infatti, anche se i sintomi spesso si risolvono entro giorni o settimane dall'inizio del trattamento, il danno si ripresenterà se il glutine viene reintrodotta nella dieta perché l'intolleranza immunologica al glutine non scompare. Spesso oltre ad una dieta priva di glutine per questi pazienti sono necessari supplementi di vitamine e minerali fino a quando l'intestino non guarisce e i livelli precedentemente bassi non si alzano [33]. Inoltre, anche se si segue una dieta priva di glutine non tutti gli individui con malattia celiaca rispondono a una GFD. Più del 15% degli adulti presenta sintomi persistenti o frequenti nonostante una GFD apparentemente rigida, per questo si parla di "malattia celiaca non responsiva" (NRCD). È importante valutare questi pazienti perché, sebbene l'ingestione di glutine sia la causa più comune di NRCD, non è l'unica causa e alcune cause richiedono approcci di gestione molto diversi, come la colite microscopica, altre intolleranze alimentari, la proliferazione batterica intestinale e la sindrome dell'intestino irritabile. Un numero minore di persone è affetto da celiachia refrattaria, caratterizzata da una persistenza dei sintomi e atrofia dei villi nonostante una GFD. Tuttavia, altre condizioni possono essere associate all'atrofia villosa persistente, tra cui l'esposizione al glutine nascosta, l'età maggiore di 70 anni, l'uso di inibitori della

pompa protonica e farmaci antinfiammatori non steroidei o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. A volte la celiachia refrattaria può causare un grave malassorbimento con anomalie dei fluidi o degli elettroliti che può richiedere perfino un ricovero anche se si verifica raramente. Inoltre, il recupero della mucosa con una GFD non è universale tra coloro che aderiscono alla dieta. Complessivamente, solo 1/3 degli adulti presenta un intestino sano e guarito dopo 2 anni di GFD e 2/3 dopo 5 anni di GFD. Tuttavia, il tasso di atrofia villosa persistente diminuisce con il tempo di assunzione della GFD, per cui la maggior parte dei soggetti celiaci presenta alla fine avere un recupero della mucosa [34].

Per quanto riguarda le linee guida pratiche riguardo al tipo e alla tempistica delle cure di follow-up dopo la diagnosi di CD vi è l'indicazione da parte del Ministero della Salute all'esecuzione della densitometria ossea (MOC) dopo almeno 18 mesi di dieta senza glutine per valutare la presenza di eventuale osteopenia o osteoporosi e la ripetizione successiva dell'esecuzione di questo esame solo se patologica o in presenza di indicazione medica. Inoltre, il dosaggio del TSH per la valutazione della funzionalità tiroidea va eseguito, unitamente a quello degli anticorpi anti TPO (tireoperossidasi) alla diagnosi e se entrambi nella norma, va ripetuto ogni 3 anni. Secondo gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti devono essere fatte visite periodiche a intervalli regolari, in cui l'aderenza alla GFD deve essere valutata e rafforzata con la consultazione di un medico e di un dietista. La frequenza delle visite dovrebbe essere personalizzata in base alle esigenze del paziente e della famiglia e dovrebbe tenere conto della complessità della condizione medica ma in generale, si raccomanda un follow-up per tutta la vita [35].

Oltre alla dieta senza glutine c'è un approccio allo sviluppo di nuove terapie per la celiachia, reso possibile dalla conoscenza della sua patogenesi e sono stati candidati dei farmaci diretti verso le diverse fasi della patogenesi. Sono stati testati diversi farmaci tra cui le glutenasi altamente attive, come Kuma-30 (TAK-062), un enzima sintetico che digerisce rapidamente la maggior parte dei peptidi luminali immunogenici del glutine prima che raggiungano la lamina propria duodenale, il larazotide acetato che diminuisce la permeabilità intestinale e migliora i sintomi nella CD sintomatica, un inibitore specifico di TTG che prevede la deamidazione mucosale del glutine, il legame dei peptidi del glutine all'HLA-DQ2 o -DQ8 con la conseguente attivazione delle cellule T e il danno alla mucosa, oppure gli anticorpi che bloccano l'IL15, citochina centrale nella patogenesi

di CD e infine TIMP-Glia (TAK-101), nanoparticelle caricate con gliadina che vengono sequestrate nella milza per indurre la tolleranza all'ingestione di glutine [36].

È stata anche introdotta l'idea che i probiotici potrebbero prevenire lo sviluppo della celiachia. Nonostante sia oggetto di indagini, il loro ruolo nella prevenzione della celiachia resta al momento da scoprire. Per sostituire la GFD, il nuovo farmaco dovrebbe essere in grado di prevenire lo sviluppo del danno indotto dal glutine nella mucosa dell'intestino tenue e avere lo stesso profilo di sicurezza della GFD ma, delle modalità testate fino ad oggi, nessuna ha dimostrato in modo convincente tale efficacia. Gli attuali farmaci in fase di sviluppo non sono in grado di sostituire un GFD, ma sono promettenti come terapia aggiuntiva per i pazienti che manifestano sintomi nonostante seguano una dieta rigorosa [37].

3 Principali manifestazioni della celiachia nel cavo orale

3.1 Difetti dello smalto

Tra i tanti sintomi extra intestinali della malattia celiachia ci sono anche manifestazioni orali, come i difetti dello smalto dentale, che possono essere qualitativi o quantitativi. Disturbi nella secrezione della matrice possono causare ipoplasia dello smalto, che si presenta come una carenza di quantità di smalto, mentre i difetti qualitativi si presentano come opacità dello smalto e sono dovuti a interruzioni che si verificano durante la fase di calcificazione della formazione dello smalto [38]. L'ipoplasia dello smalto dentale è stata segnalata con una prevalenza che varia dal 10% al 97% e sembra essere prevalente nei bambini, rispetto agli adulti con CD, inoltre questi difetti sembrano colpire più frequentemente gli incisivi e i molari seguiti da canini e premolari [39].

La minore frequenza dei difetti dello smalto dentale negli adulti può essere dovuta al fatto che in molti casi lo sviluppo del processo patologico celiaco potrebbe essere avvenuto dopo la mineralizzazione delle corone dentali; infatti, il processo si basa sulla graduale deposizione di sostanze minerali sulla matrice organica. Nel caso dei denti decidui, il processo inizia nel periodo prenatale; tra i denti permanenti, i denti che si avviano al processo di mineralizzazione più precocemente nel periodo perinatale, cioè nel periodo che precede e segue immediatamente la nascita, sono i primi molari, seguiti dagli incisivi e dai canini fino al primo anno di vita, poi verso i 2-2,5 anni i premolari e verso i 3 anni i secondi molari. L'inizio della mineralizzazione dei terzi molari si presume all'età di 8-10 anni. La calcificazione della corona è un processo lungo che termina nel periodo che precede l'eruzione dei denti. Pertanto, ogni malattia sistemica che si verifica nel periodo di mineralizzazione dei denti permanenti o decidui, cioè dal quarto mese del periodo prenatale fino all'età di 20 anni, potrebbe provocare anomalie dello smalto [40]. Questi difetti dello smalto sono distribuiti simmetricamente e cronologicamente in tutte e quattro le sezioni della dentizione. Possono essere classificati in quattro gradi: il grado 0 non prevede nessun difetto, il grado 1 presenta delle opacità singole o multiple color crema, giallo o marrone con margini ben definiti o diffusi, nel grado 2 si hanno lievi difetti strutturali con una superficie dello smalto ruvida, solchi orizzontali e fosse poco profonde, possono essere presenti anche leggere opacità e decolorazioni. Nel grado 3 ci sono invece evidenti difetti strutturali, la

superficie dello smalto è ruvida, piena di solchi orizzontali che variano in larghezza o presentano ampie fosse verticali, possono essere presenti opacità di colore diverso o forti decolorazioni. Nel grado 4 la forma del dente è cambiata, le punte delle cuspidi sono appuntite e/o i bordi incisali sono irregolarmente assottigliati e ruvidi in più la lesione può essere fortemente decolorata [41].



Figura 6. Grado I dei difetti dello smalto (I. Taiatella-Siqueira-Alves Cruz, F. Calixto Fraiz, A. Celli, J. Miguel Amenabar, L. Reichert da Silva Assunção, Dental and oral manifestations of celiac disease, Oral Medicine and Pathology, 2017)



Figura 7. Grado II (M. Rashid, M. Zarkadas, A. Anca, H. Limeback, Oral Manifestations of Celiac Disease: A Clinical Guide for Dentists, J Can Dent Assoc, 2011)



Figura 8. Grado III (M. Rashid, M. Zarkadas, A. Anca, H. Limeback, Oral Manifestations of Celiac Disease: A Clinical Guide for Dentists, J Can Dent Assoc, 2011)



Figura 9. Grado IV (I. Taiatella-Siqueira-Alves Cruz, F. Calixto Fraiz, A. Celli, J. Miguel Amenabar, L. Reichert da Silva Assunção, Dental and oral manifestations of celiac disease, Oral Medicine and Pathology, 2017)

Bossu et altri, effettuando un'analisi morfologica al microscopio elettronico, hanno poi rilevato una differenza significativa tra la struttura dello smalto nei pazienti celiaci e nelle persone sane. Dai loro studi è emerso che i pazienti affetti da CD hanno prismi dello smalto più corti e distribuiti irregolarmente e meno sostanza interprismatica che rende lo smalto più debole rispetto a quello dei pazienti non celiaci. I prismi sono l'unità

fondamentale dello smalto e normalmente hanno invece una forma allungata e sono disposti in maniera perpendicolare separati gli uni dagli altri dalla sostanza interprismatica [40].

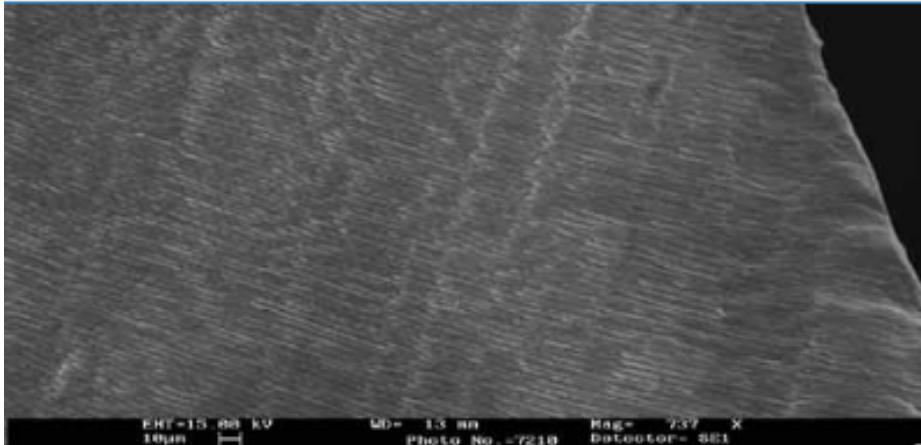


Figura 10. Ipoplasia dello smalto al microscopio elettronico di un dente deciduo di un paziente non celiaco con distribuzione regolare dei prismi

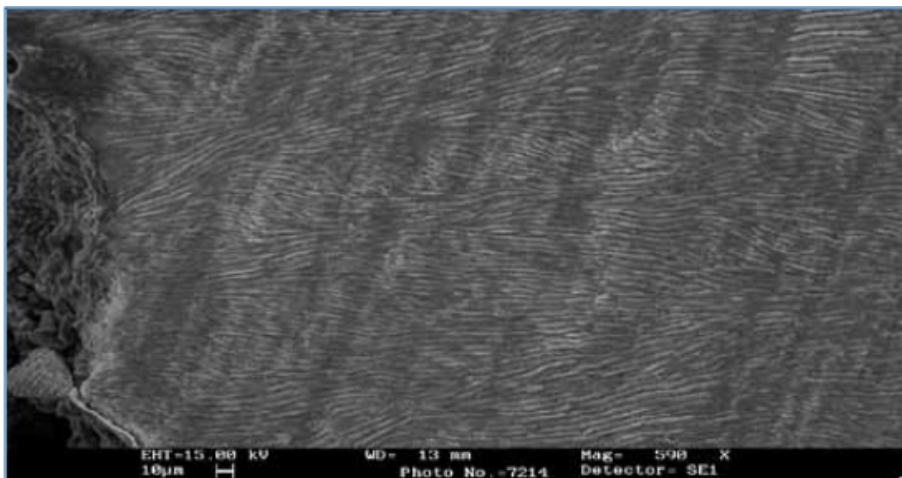


Figura 11. Ipoplasia dello smalto al microscopio elettronico di un dente deciduo di un paziente celiaco con distribuzione irregolare dei prismi

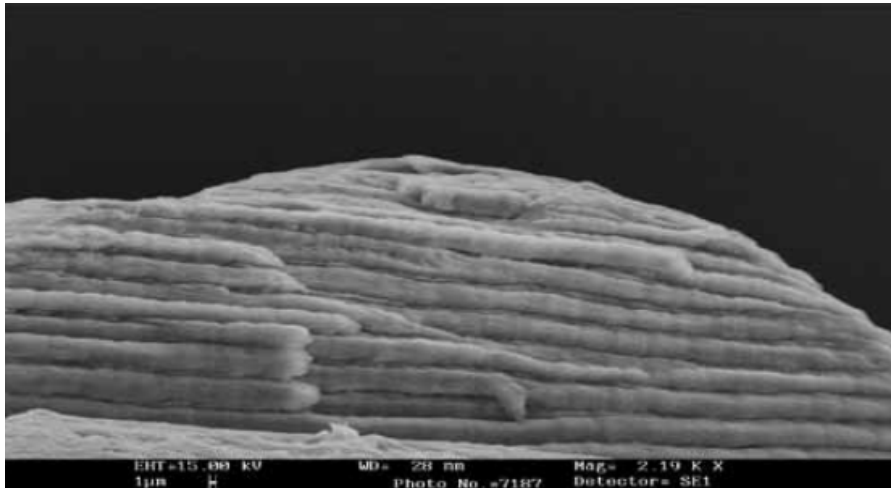


Figura 12. Ipoplasia dello smalto al microscopio elettronico di un paziente non celiaco con sostanza interprismatica ben evidente

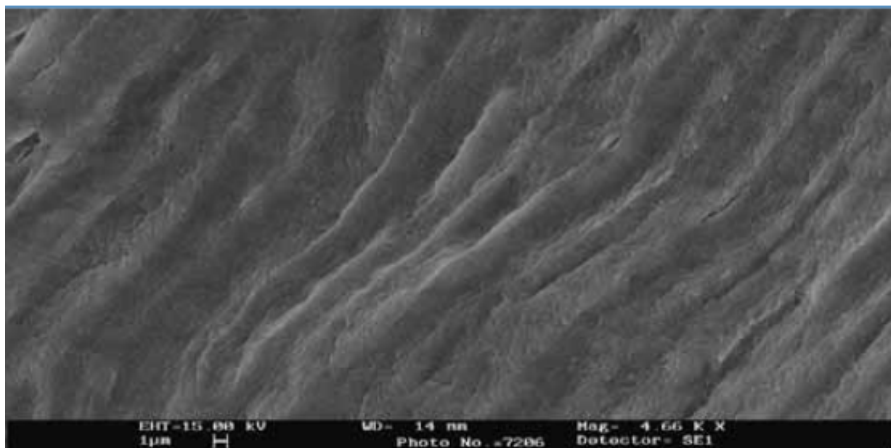


Figura 13. Ipoplasia dello smalto di un dente permanente di un paziente celiaco con scarsa definizione della sostanza interprismatica

Sempre dallo stesso studio inoltre è stato rilevato che le pigmentazioni nere osservate sui denti ipoplasici dei pazienti celiaci e assenti sui denti ipoplasici dei non celiaci potrebbero essere riferite a microrganismi cromogeni, ossia batteri che secernono una sostanza colorante che tinge il substrato in cui essi vivono e che sono normalmente assenti nella microflora orale. Questi batteri dimostrano quindi uno squilibrio sistemico presente in questi pazienti che porta ad un'alterazione della microflora orale [42].

Durante la deposizione e la calcificazione della matrice dello smalto fattori genetici e/o nutrizionali possono causare DED (difetti dello smalto). Ad esempio, l'ipocalcemia, ossia bassi livelli di sangue nel calcio dovuta al malassorbimento, è stata correlata ad una formazione difettosa dello smalto ma i dati non sono sufficienti poiché

i DED si presentano anche in individui sensibili al glutine senza danno della mucosa del piccolo intestino. Coerentemente con l'ipotesi immunitaria si è ipotizzato che i cambiamenti dentali associati alla CD sono correlati all'antigene HLA DR [38].

La CD è associata all'antigene HLA DR e a una serie di alterazioni delle attività delle cellule T e B. Il legame tra i peptidi di gliadina contenuti nel glutine e le molecole HLA sulla mucosa digiunale innesca la cascata immunologica che causa le manifestazioni cliniche della CD. Molecole diverse possono modificare la natura della risposta immunitaria e quindi i segni e i sintomi di presentazione. Infatti, è emerso che nei pazienti con CD la presenza dell'antigene HLA DR3 sembra aumentare significativamente il rischio di lesioni dentali. Al contrario, il genotipo DR5,7, presente solo nel 9% dei bambini con lesioni dello smalto, sembra proteggere questi pazienti dalla comparsa di alterazioni dentali [43]. Un ulteriore studio ha invece ipotizzato che la composizione aminoacidica di amelogenina e ameloblastina, le due proteine più abbondanti nella matrice dello smalto, avesse somiglianze strutturali con le gliadine, le principali componenti del glutine, e che questo potesse portare gli anticorpi anti-gliadina (AGA), prodotti dai pazienti con CD, a interferire con la corretta formazione dello smalto. Queste somiglianze potrebbero rappresentare epitopi B e/o T in alcuni pazienti e potrebbero essere il bersaglio degli AGA generati durante la CD attiva con differenti interazioni a seconda del sito dove è esposto l'epitopo lungo, la struttura della proteina dello smalto. La regione C-terminale della molecola di amelogenina è coinvolta nell'auto aggregazione e nel legame con l'idrossiapatite. Entrambe le regioni N e C-terminali sono suscettibili alla separazione da parte di proteasi durante la maturazione dello smalto e la corretta separazione dell'amelogenina da parte della matrice metalloproteinasasi-20 (MMP-20) e della callicreina-4 (KLK-4) è necessaria per consentire al cristallo di crescere in spessore. A prova di ciò, la grande maggioranza dei fattori eziologici suggeriti per la DED coinvolge funzioni di disturbo degli ameloblasti, cellule così sensibili e specializzate che anche una leggera alterazione metabolica sistemica potrebbe alterarne la secrezione delle principali proteine dello smalto [44]. Inoltre, una forte associazione tra lo stesso allele HLA e DED di tipo celiaco è stata dimostrata anche nei parenti sani di primo grado di pazienti affetti dalla malattia. Questo dovrebbe portare i professionisti della salute orale a identificare anche altri soggetti appartenenti alla famiglia di pazienti celiaci, apparentemente non affetti da CD.

Tuttavia, clinicamente parlando, per poter classificare i difetti dello smalto come manifestazione di malattia celiaca è necessario fare una diagnosi differenziale con altri fattori eziologici che hanno come esito la formazione di DED. In alcuni casi la storia di questi difetti dello smalto potrebbe essere sconosciuta o possono essere associati a carenza di vitamina D, infezioni gravi e croniche come morbillo o varicella e parto prematuro. Dal punto di vista clinico avremo un'ipoplasia dello smalto dove sono colpiti la maggior parte dei denti. Oppure la causa potrebbe essere la fluorosi, cioè una condizione dovuta ad un'assunzione protratta ed in quantità eccessiva di fluoro che si manifesta con un'ipo-calcificazione dello smalto che apparirà opaco con sfaldature superficiali. In altri casi la causa è un'amelogenesi imperfetta che colpisce tutti i denti ed è dovuta ad un'alterazione genetica delle proteine dello smalto. Infine, si potrebbero avere DED causati da traumi o da infezioni localizzati, e in queste ultime ipotesi di solito viene colpito solo un dente ed è interessata solo una piccola area [45].

3.2 Stomatite aftosa ricorrente (RAS)

La stomatite aftosa ricorrente (RAS) è una delle malattie delle mucose più comuni. Le afte possono colpire entrambi i sessi a qualsiasi età, sebbene si noti una maggiore prevalenza tra i bambini, gli adolescenti e il genere femminile. Esistono 3 varianti cliniche di RAS: minore, maggiore ed erpetiforme. La presentazione più comune è quella minore. Le lesioni si verificano tipicamente sulla mucosa non cheratinizzata del labbro, mucosa buccale o palato molle [46]. Le afte si presentano infiammate, di varie dimensioni e di forma ovale o rotondeggiante. La loro comparsa è spesso preceduta da una sensazione di bruciore e dolore seguita da una macula eritematosa, che poi si muta in un'ulcerazione con fondo necrotico, di colore grigiastro, circondata da un alone infiammatorio di colore rosso vivo.



Figura 14. Ulcera aftosa minore (P. P. Sedghizadeh, C. F. Shuler, C. M. Allen, F. M. Beck, J. R. Kalmar, Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis, 2002)



Figura 15. Ulcera aftosa maggiore (P. P. Sedghizadeh, C. F. Shuler, C. M. Allen, F. M. Beck, J. R. Kalmar, Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis, 2002)

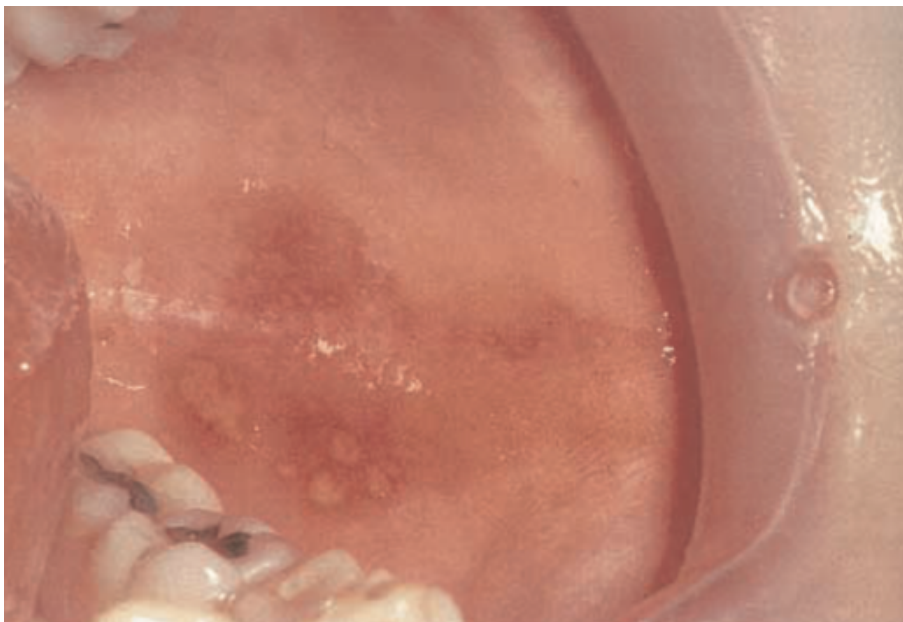


Figura 16. Ulcera aftosa ereditaria (P. P. Sedghizadeh, C. F. Shuler, C. M. Allen, F. M. Beck, J. R. Kalmar, Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis, 2002)

La causa della RAS è ancora sconosciuta ma i soggetti con una storia familiare di afte, i fumatori e quelli con bassi livelli di vitamina B12 sono i più a rischio. Anche il trauma meccanico ne favorisce lo sviluppo, le variazioni ormonali, lo stress e l'ansia [47].

Tra i tanti fattori di rischio, però, anche la malattia celiaca svolge un ruolo importante e i soggetti affetti da CD hanno più probabilità di sviluppare RAS rispetto ai non affetti. Infatti, la malnutrizione è riportata come causa presumibile di queste alterazioni, in particolare le carenze di ferro, acido folico e vitamina B12 che sono molto frequenti nei pazienti che non aderiscono alla dieta priva di glutine. Questa ipotesi sembra essere confermata dagli studi di Bucci et al. e di Campisi, che hanno osservato un miglioramento delle condizioni della mucosa orale dopo l'introduzione di una rigorosa dieta priva di glutine [48] [49].

Alcuni studi hanno rilevato la presenza di leucociti polimorfonucleati negli strisci orali dei pazienti affetti da CD. La patogenesi della RAS comporta anche una risposta immunitaria con l'infiltrazione di cellule nell'epitelio durante le fasi iniziali della lesione seguita da ulcerazione e comparsa di una membrana fibrinosa che ricopre

l'ulcera, infiltrata principalmente da neutrofili, linfociti e plasmacellule. Ciò ha fatto ipotizzare l'esistenza di una possibile predisposizione genetica di alcuni pazienti. In questi pazienti, la presenza di fattori locali e/o sistemici provoca alterazioni delle cellule della mucosa orale, con conseguente attività incontrollata di linfociti, monociti e neutrofili. Ci sono poi anche altre ipotesi che suggeriscono che l'esposizione della mucosa orale dei pazienti affetti da CD al glutine potrebbe stimolare l'attività dei linfociti [50].

La diagnosi della stomatite aftosa ricorrente è clinica e si basa sull'anamnesi, sulla morfologia e sull'evoluzione delle lesioni infatti nessun esame di laboratorio è specifico. Se non sono presenti tutti i segni clinici di un'afta, si deve cercare un'altra causa di ulcerazione orale [47]. Ad oggi non è stato stabilito un trattamento curativo definitivo per la RAS. Pertanto, gli obiettivi primari del trattamento sono l'alleviamento del dolore, l'accelerazione della guarigione e la riduzione della frequenza e della gravità degli episodi di RAS. L'approccio terapeutico deve basarsi sulla gravità dei sintomi, sulla frequenza e sulla durata dei focolai, sulla storia clinica e sulla capacità del paziente di tollerare i farmaci. I pazienti con episodi isolati di RAS semplice che durano pochi giorni non richiedono altro che trattamenti topici per alleviare il dolore e una serie di misure generali, soprattutto una buona igiene orale. La terapia sistemica è indicata nei pazienti che presentano episodi multipli di RAS e/o casi gravi che comportano dolore intenso e difficoltà a mangiare e non rispondono ai farmaci topici [51]. Inoltre, diversi studi, come quello condotto da Wray et al. hanno dimostrato che nei pazienti affetti da CD c'è una risposta favorevole alla sospensione del glutine con conseguente regressione della RAS [52].

3.3. Altre manifestazioni orali

3.3.1 Alterazioni della saliva e delle ghiandole salivari

Molte malattie sistemiche compromettono il tasso e la composizione del flusso salivare e, di conseguenza, innescano processi patologici orali. Vi è, tuttavia, una scarsissima documentazione riguardo i cambiamenti nella composizione della saliva nei pazienti con celiachia. Questo è sorprendente, poiché la bocca è parte integrante del tratto gastrointestinale superiore e, pertanto, le alterazioni non immunitarie e

immunitarie presenti nella celiachia potrebbero essere rilevate anche nelle secrezioni orali.

Solamente nello studio fatto da M. Lenander-Lumikari et al. è stato dimostrato che la celiachia e la sfida al glutine sebbene non influiscano sul tasso di secrezione salivare, hanno effetto sulla composizione salivare, cioè sul contenuto proteico totale, sulla concentrazione di albumina, sulle concentrazioni di IgA e IgM totali, sull'attività di amilasi, un enzima pancreatico che accelera le reazioni biologiche, e di mieloperossidasi, un enzima prodotto dai globuli bianchi che combatte le infezioni e produce dei composti ossidanti. In particolare, i risultati mostrano che i pazienti affetti da celiachia secernono proteine con un'attività amilasica significativamente inferiore rispetto agli individui sani. Le IgA secretorie sono prodotte negli infiltrati plasmacellulari adiacenti alle ghiandole salivari, minori e maggiori, e le quantità relative di IgA sono risultate significativamente più basse nei pazienti celiaci rispetto a quelli sani, indicando un effetto sistemico della celiachia sulle ghiandole salivari. Una tendenza simile è stata osservata per le IgM salivari [53].

È stato poi dimostrato da un successivo studio che le ghiandole salivari minori sono coinvolte nella CD. L'analisi immunoistochimica ha rivelato infatti un'inflammatione più estesa e un'infiltrazione linfocitaria maggiore nelle ghiandole salivari labiali dei pazienti con CD rispetto a quelle degli individui sani. Le ghiandole salivari minori dei pazienti con CD esaminati presentavano inoltre atrofia acinare, fibrosi e inflammatione cronica diffusa, indicanti la presenza di estesi processi infiammatori immuno-mediati nel tessuto delle ghiandole stesse. In più sono state riscontrate anche infiltrazioni linfocitiche nelle ghiandole salivari labiali di pazienti celiaci. D'altra parte, le ghiandole salivari maggiori non sembrano essere interessate da cambiamenti infiammatori, o almeno non in misura tale da influenzarne la funzione [54].

Per quanto riguarda appunto il flusso di secrezione salivare non sono state riscontrate differenze [53], nonostante in uno studio effettuato da Ahmed et al. su pazienti asiatici affetti da CD la sensazione di secchezza delle fauci nei pazienti con CD è risultata più elevata rispetto ai soggetti sani [55].

Un ulteriore studio ha dimostrato anche che la microflora cariogena, i livelli di streptococchi *mutans* e lattobacilli salivari, sono risultati significativamente più bassi nei pazienti con CD rispetto ai soggetti sani, il che potrebbe essere dovuto alla dieta a

basso contenuto cariogeno ma non ci sono studi precedenti che possano confermare questi dati [56]. In aggiunta i suddetti dati risulterebbero in contrasto rispetto ai risultati di un altro studio di Tian et al. dove i livelli di lattobacilli sono invece risultati più alti [57].

3.3.2 Carie

La carie è una patologia infettiva ad eziologia multifattoriale. È causata dalla suscettibilità dei soggetti, ai microrganismi come *Streptococcus mutans* e Lattobacilli, alla dieta ricca di carboidrati e all'anatomia del dente. Alcuni studi hanno riferito una maggiore prevalenza di carie tra i bambini celiaci rispetto ai non celiaci, in particolare Shteyer et al. hanno dimostrato che i pazienti con recente diagnosi di CD presentavano più placca dentale e carie rispetto ai bambini con dieta priva di glutine (GFD) e soggetti sani. Inoltre, nei soggetti affetti da CD i difetti dello smalto potevano portare ad una predisposizione allo sviluppo della carie dentale [58]. I DED, infatti, non sono propriamente benigni e possono causare la colonizzazione precoce di batteri cariogeni a causa delle superfici dentali irruvidite e quindi aumentare la cariogenesi, ma possono anche causare una disgregazione strutturale dovuta alla riduzione della quantità e della qualità dello smalto [59]. D'altro canto, però, studi diversi hanno dimostrato che gli indici di carie erano più bassi nei soggetti affetti da celiachia, ipotizzando che questo fosse dovuto al fatto che i soggetti già diagnosticati erano sottoposti a una dieta attentamente controllata e a basso contenuto cariogeno [60].

3.3.3 Glossite atrofica

La glossite è un'inflammazione della lingua e la glossite atrofica (AG) rappresenta la perdita parziale o completa di papille filiformi e fungiformi sulla superficie dorsale della lingua. Le papille filiformi contengono uno strato di epitelio squamoso stratificato cheratinizzato che protegge le cellule connettive e nervose sottostanti da stimoli chimici, meccanici e fisici. Inoltre, le papille fungiformi sono costituite da numerose cellule gustative responsabili delle sensazioni gustative. Pertanto, un'alta percentuale di pazienti con AG manifesta dolore, sensazione di bruciore, intorpidimento della lingua e disgeusia, ovvero sia alterazione del gusto. L'eziologia può

essere dovuta a malnutrizione e carenze nutrizionali, come carenze di vitamina B12, e ferro che sappiamo essere presenti nel paziente celiaco [61].



Figura 17. Lingua con glossite atrofica (C.A.Sacks, Atrophic Glossitis, New England Journal of Medicine, 2019)

In alcuni casi l'AG potrebbe essere l'unica manifestazione della celiachia. Uno studio condotto da Erru et. al ha dimostrato come in una ragazza che presentava glossite atrofica da quando aveva cinque anni, i risultati della biopsia per la CD sono risultati positivi e a distanza di cinque mesi dall'introduzione di una dieta priva di glutine è stata osservata una remissione completa della glossite atrofica. Tuttavia, la celiachia non è l'unica causa e l'AG potrebbe derivare anche dall'amiloidosi, una malattia rara che causa l'accumulo di proteine nei tessuti e negli organi, dalle irritazioni chimiche, dai farmaci e dalle infezioni locali come la candidosi. Per cui sono necessarie varie analisi e indagini prima della diagnosi e a volte l'eziologia rimane sconosciuta fino a quando non vengono identificati sintomi diversi dall'infiammazione della lingua [62].

Oltre alla glossite atrofica è possibile avere anche un altro tipo di manifestazione della celiachia a livello linguale, ossia la lingua geografica. In uno studio effettuato da

Cigic et al. è stato visto che il 15% dei soggetti con lingua geografica erano affetti da CD, come dimostrato dalla biopsia duodenale. La lingua geografica (GT), è una condizione infiammatoria che solitamente coinvolge la superficie dorsale e i bordi laterali della lingua. L'atrofia delle papille filiformi lascia un'area eritematosa con una zona periferica elevata bianca, gialla o grigia e un disegno irregolare e frastagliato della lingua. Le manifestazioni possono essere asintomatiche, ma a volte viene riferita una sensazione di bruciore dopo il consumo di cibi piccanti e/o salati, nonché di bevande alcoliche. Il disagio può essere trattato con sciacqui per la bocca contenenti agenti antisettici e anestetici e corticosteroidi topici.



Figura 18. Lingua geografica

Sono stati ipotizzati numerosi fattori eziologici di GT come fattori immunologici, genetici, predisposizione atopica o allergica, stress emotivo e disturbi ormonali ma la GT può anche coesistere come una delle possibili manifestazioni della celiachia [63].

3.3.4 Eruzione ritardata

L'eruzione dentale ritardata (DTE) è l'emergere di un dente nella cavità orale in un momento che si discosta in modo significativo dalle norme stabilite per diverse razze, etnie e sessi [64].

Campisi et al. hanno riscontrato in un loro studio una frequenza significativamente più alta di eruzione ritardata, osservata nel 27% dei bambini con CD. L'eruzione dentaria ritardata potrebbe essere considerata un possibile segno di malnutrizione ed essere un indizio per consigliare uno screening sierologico della CD [48]. Un ulteriore studio condotto in Italia ha dimostrato che c'era una correlazione tra età scheletrica ed età dentaria sottolineando che i soggetti con diagnosi tardiva di CD presentano un ritardo dentale di 11 mesi rispetto ai soggetti celiaci con diagnosi precoce e uno sviluppo di denti permanenti che può essere correlato a quello evidenziato nei soggetti sani. Da questo è possibile osservare come l'età scheletrica e il ritardo dell'età dentale possano essere due indici predittivi per una diagnosi di celiachia. È possibile anche valutare l'età dentale e la maturità vertebrale cervicale con un esame a basso costo, non invasivo, di facile esecuzione effettuato attraverso gli esami radiografici di routine come l'ortopantomica [65].

4. Suggerimenti clinici per il trattamento orale

È importante considerare la celiachia come una possibile diagnosi in tutti i pazienti che presentano difetti dello smalto dentale, ulcere aftose orali ricorrenti o entrambi. Si dovrebbe interrogare il paziente o i suoi familiari su altri sintomi clinici della celiachia, tra cui dolori addominali, diarrea, perdita di peso, scarsa crescita, anemia e stanchezza estrema ricordando però che l'assenza di questi sintomi non esclude la celiachia. Inoltre, bisogna informarsi sulla presenza di altre malattie autoimmuni, in particolare il diabete di tipo 1 e la tiroidite. La loro presenza aumenta ulteriormente la probabilità di celiachia. Quando si va a fare l'anamnesi del paziente e quella familiare è necessario considerare la possibilità di aggiungere la celiachia all'elenco dei disturbi su cui indagare; infatti, un parente di primo o secondo grado affetto da celiachia aumenta la probabilità di una diagnosi positiva. Se si sospetta la celiachia, è di fondamentale importanza coordinare gli esami di laboratorio con il medico di base o lo specialista del paziente, attendendo fino

ad una conferma della diagnosi prima di raccomandare una dieta priva di glutine [45]. Tutti i pazienti celiaci dovrebbero essere inseriti in un programma odontoiatrico preventivo che preveda l'igiene orale professionale, la motivazione e l'educazione per l'igiene orale domiciliare, la sigillatura di fosse e fessure per prevenire il rischio di carie associata all'applicazione topica di fluoro. Inoltre, in presenza di carie o di fratture dello smalto ipoplasico, dovrebbero essere effettuati interventi terapeutici attraverso l'uso di restauri conservativi diretti o indiretti [66].

5. Discussione e conclusioni

La ricerca condotta ha mostrato le differenti e molteplici manifestazioni del coinvolgimento del cavo orale nella celiachia. Quelle più comuni sono quelle che interessano sia lo smalto sia la mucosa. In particolare, i difetti dello smalto che si presentano simmetrici in tutte e quattro le arcate dentarie e la stomatite aftosa ricorrente (RAS) che compare sulla mucosa non cheratinizzata del labbro, mucosa buccale o palato molle. Tuttavia, la malattia si estende anche ad altre strutture a livello orale. Diversi studi hanno dimostrato che la celiachia può interessare le ghiandole salivari non influenzando sul tasso di secrezione salivare, ma riducendo il contenuto proteico totale, la concentrazione di albumina, le concentrazioni di IgA e IgM totali e l'attività di amilasi e mieloperossidasi. È stato poi dimostrato anche che le ghiandole salivari minori di pazienti affetti da CD hanno un'inflammazione più estesa e un'infiltrazione linfocitaria maggiore rispetto a quelle degli individui sani. Per quanto riguarda la microflora cariogena invece i dati sono contrastanti, alcuni studi hanno rilevato livelli di streptococchi *mutans* e lattobacilli salivari più bassi nei pazienti con CD rispetto ai soggetti sani, altri hanno riscontrato livelli di lattobacilli più alti nei soggetti con celiachia.

In generale a livello dei tessuti duri la celiachia, proprio a causa delle lesioni a livello dello smalto, può portare ad una predisposizione allo sviluppo della carie dentale. Ma anche qui i dati differiscono tra loro, perché altri studi hanno dimostrato che gli indici di carie erano più bassi nei soggetti affetti da celiachia, probabilmente grazie alla dieta attentamente controllata e a basso contenuto cariogeno. All'interno della gestione dei tessuti duri può essere inserita anche l'eruzione dentaria. Diversi dati riportano una frequenza significativamente più alta di eruzione ritardata nei bambini affetti da CD,

come possibile effetto della malnutrizione. A livello dei tessuti molli invece oltre alla RAS la celiachia può avere un effetto anche nella zona linguale causando la glossite atrofica o la lingua geografica. La glossite atrofica a volte può essere l'unica manifestazione della celiachia, probabilmente dovuta a malnutrizione e carenze di vitamina B12 e ferro. Inoltre, lo studio effettuato da Cigic et al. ha dimostrato che la lingua geografica è presente nel 15% dei soggetti affetti da CD. I fattori eziologici sono diversi ma questa condizione deve essere presa in considerazione come una delle tante manifestazioni della celiachia.

Dato che la CD è una malattia sistemica, la sua gestione è complessa e richiede un trattamento multidisciplinare. Ad oggi la consapevolezza della celiachia tra gli operatori sanitari rimane ancora scarsa e ci sono spesso ritardi nella diagnosi, è importante che essi si confrontino tra di loro e collaborino al fine di controllare la patologia in maniera efficace. Per quanto riguarda il monitoraggio a livello orale, i dentisti e gli igienisti dovrebbero quindi essere consapevoli che i difetti dello smalto e le ulcere aftose ricorrenti sono manifestazioni comuni della celiachia, ma devono essere informati anche sulle altre possibili manifestazioni che spesso vengono ignorate. È importante un'attenta domanda riguardo i sintomi e l'anamnesi familiare associati a controlli odontoiatrici regolari.

La figura dell'igienista dentale in questo ha un ruolo cruciale, in quanto è quella che più spesso vede i pazienti e può verificare i progressivi cambiamenti del cavo orale con l'eventuale comparsa dei sintomi della celiachia, ma per fare ciò è opportuno possedere una conoscenza dettagliata della patologia e delle problematiche orali associate. Infatti, è da aggiungere anche che lo screening dentale è uno strumento economico, facile e non invasivo per identificare tutte le manifestazioni orali della celiachia e tramite esso possono sorgere dei sospetti suggerendo al paziente la necessità di approfondimenti e di conseguenza stabilire una diagnosi tempestiva e prevenire le complicanze della celiachia non trattata.

Dal punto di vista clinico l'igienista dentale può essere utile eseguendo un debridement professionale per la rimozione di placca che può aiutare nel controllo della carie, e nella sintomatologia della RAS dando dei consigli su collutori o gel da utilizzare per ridurre il dolore dato da quest'ultima. Infine, una volta avvenuta la diagnosi di celiachia da parte di esami specifici, l'igienista dentale ha l'importante compito di

motivare i pazienti non solo a mantenere una corretta igiene orale ma anche a seguire una dieta priva di glutine, spronandoli ad avere una corretta alimentazione per tutta la vita, spiegando come l'assunzione di glutine può portare alla ricomparsa delle diverse manifestazioni orali con conseguente dolore, difficoltà nel mangiare e riduzione della qualità della vita. Dunque, questo controllo della letteratura ha fornito una significativa presentazione del coinvolgimento orale nella celiachia aumentando le conoscenze su questa patologia e proponendo le basi per una gestione completa ed efficace.

Bibliografia

- [1] Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D. A., De Giorgio R., Catassi C., Fasano A., *Celiac disease: a comprehensive current review*, BMC Medicine, 2019, 1-20. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
- [2] Relazione annuale al parlamento sulla celiachia.
https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3025
- [3] Fasano A., Catassi C., *Celiac disease*, The New England Journal of Medicine, 2012,
- [4] Lindfors K., Ciacci C., Kruppa K., Lundin K.E.A., Makharia G. K., Mearin M. L., Murray J. A., Verdu E. F., Kaukien K., *Coeliac disease*, Nature Reviews, 2019, 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
- [5] Lebwohl B., Rubio-Tapia A., *Epidemiology Presentation and Diagnosis of Celiac Disease*, Gastroenterology, 2021, Vol.160, 63-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
- [6] Green P. H. R., Lebwohl B., Greywoode R., *Celiac disease*, 2015, 1099-1106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.044>
- [7] Domsa E. M., Berindan-Neagoe I., Para I., Munteanu L., Matei D., Andreica V., *Celiac Disease: A Multi-Faceted Medical Condition*, Journal of Physiology and Pharmacology, 2020, 3-14.
- [8] Gujral N., Freeman H. J., Br.Thomson A., *Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment*, World J Gastroenterol, 2012, 6036-6059. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i42/6036.htm>
- [9] Ellis H. J., Pollock E. L., Engel W., *Investigation of the putative immunodominant T cell epitopes in coeliac disease*, Gut, 2003, 212-217.
- [10] Camarca A., Anderson R. P., Mamone G., *Intestinal T cell responses to gluten peptides are largely heterogeneous: implications for a peptide-based therapy in celiac disease*, J Immunol, 2009, 4158-4166. <http://www.jimmunol.org/content/182/7/4158>
- [11] Abadie V., Jabri B., *IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology*, 2014, 1-25.
- [12] Dunne M. R., Byrne G., Chirido F. G., Feighery C., *Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Know Immune Mediated Disorder*, Frontiers in Immunology, 2020, 1-14.
- [13] Tanpowpong P., Camargo C. A., *Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease*, Public Health Nutrition, 2014, 823-826.

- [14] Lebwohl B., Green P. H. R., Murray J. A., Ludvigsson J. F., *Season of Birth in a Nationwide Cohort of Coeliac Disease Patients*, Arch Dis Child, 2014, 1-11.
- [15] Crowe S. E., Putting celiac disease in perspective: *Pathogenesis, comorbidity and transition of care*, United European Gastroenterology Journal, 2020, Vol.8, 129-130.
- [16] Ludvigsson J. F., Leffler D. A., Bai J., Biagio F., Fasano A., Green P. H. R., Hajivassiliou M., Kaukien K., Kelly C., Leonard J. N., Lundin K. E., *The Oslo Definition for coeliac disease and related terms*, 2013, 1-24.
<http://gut.bmj.com/content/early/2012/02/15/gutjnl-2011-301346.full.html#ref-list-1>
- [17] Accordo 30 luglio 2015, ai sensi dell'art.4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, Documento di supporto scientifico al protocollo per la diagnosi e il follow-up della celiachia.
https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=null&id=2246
- [18] Leonard M. M., Sapone A., Catassi C., Fasano A., *Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity*, JAMA, 2017, 647-656.
- [19] Baydoun A., Maakaron J. E., Halawi H., Rahal J. A., Taher A. T., *Hematological manifestations of celiac disease*, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2012, 1401-1411.
- [20] Kamycheva E, Goto T., Camargo C. A., *Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey*, International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation, 2016,1-10.
- [21] Therrien A., Kelly C. P., Silvester J. A., *Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions*, J Clin Gastroenterol, 2020,1-38.
- [22] Mearns E. S., Taylor A., Craig K. J. T., Puglielli S., Cichewicz A. B., Leffler D. A., Sanders D. S., Lebwohl B., Hadjivassiliou, *Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review*, Nutrients, 2019, 1-14.
- [23] Khoshbaten M., Nejad M. R., Farzady L., Sharifi N., Hashemi S. H., Rostami K., *Fertility disorder associated with celiac disease in males and females: fact or fiction?* J.Obstet.Gynaecol, 2011, 1308-1312.
- [24] C. J. R.Goddard, H. R.Gillett, *Complications of coeliac disease: are all patients at risk?*, Postgraduate Medical Journal 2006, 705-712.
- [25] Volta U., Granito A., Fiorini E., Parisi C., Piscaglia M., Pappas G., Muratori P., Bianchi F. B., *Usefulness of Antibodies to Deamidated Gliadin Peptides in Celiac Disease Diagnosis and Follow-up*, Dig Dis Sci, 2008, 1582–1588.

- [26] Volta U., Fabbri A., Parisi C., Piscaglia M., Caio G., Tovoli F., Fiorini E., *Old and new serological tests for celiac disease screening*, Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2010, 31-35.
- [27] Lebwohl B., Saanders D. S., Green P. H. R., *Coeliac Disease*, The Lancet, 2017, 1-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
- [28] Kowalski K., Mulak A., Jasinska M., Paradowski L., *Diagnostic challenges in celiac disease*, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2017, 729-737.
- [29] Latorre M., Lagana S. M., Freedberg D. E., Lewis S.K., Lebwohl B., Bhagat G., Green P.H.R., *Endoscopic biopsy technique in the diagnosis of celiac disease: One bite or two?* Gastrointestinal Endoscopy, 2015, 1228-1233. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.10.024>
- [30] Leffler D. A., Schuppan D., Pallav K., Najarian R., Goldsmith J. D., Hansen J., Kabbani T., Dennis M., Kelly C. P., *Kinetics of the histologic, serologic and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease*, Gut, 2013, 996-1004.
- [31] Raju S. A., Mooney P. D., Aziz I., Kurien M., Sanders D. S., *Gluten challenge in the era of noncoeliac gluten sensitivity- a change in clinical practice?* Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2016, 243-257. <https://doi.org/10.1111/apt.13503>
- [32] Kirkinieska L., Perifanis V., Vasiliadis T., *Functional hyposplenism*, Hippokratia, 2014, 7-11.
- [33] Rubin J. E., Crowe S. E., *Celiac Disease*, Ann.Intern Med, 2020, 1-28.
- [34] Silvester J. A., Therrien A., Kelly C. P., *Celiac disease: Fallacies and Facts*, Am J Gastroenterol, 2021, 1-17.
- [35] Cichewicz A. B., Mearns E. S., Taylor A., Boulanger T., Gerber M., Leffler D. A., Drahos J., Sanders D. S., Craig K. J. T., Lebwohl B., *Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease*, Digestive Diseases and Sciences, 2019, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05528-3>
- [36] Verdu E. F., Schuppan D., *Co-factors, Microbes, and Immunogenetics in Celiac Disease to Guide Novel Approaches for Diagnosis and Treatment*, Gastroenterology, 2021, 1395-1411. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.016>
- [37] Kivela L., Caminero A., Leffler D. A., Pinto-Sanchez M. I., Tye-Din J. A. Lindfors K., *Current and emerging therapies for coeliac disease*, Nature Reviews, 2020,1-15. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00378-1>
- [38] Pastore L., Carroccio A., Compilato D., Panzarella V., Serpico R., Lo Muzio L., *Oral Manifestations of Celiac Disease*, J Clin Gastroenterol, 2008, 224-232.

- [39] Riviera E., Assiri A., Guandalini S., *Celiac disease*, Oral Diseases, 2013, 1-7.
- [40] Krzywicka B., Herman K., Kowalczyk-Zajac M., Pytrus T., *Celiac Disease and Its Impact on the Oral Health Status*, Adv Clin Exp Med, 2014, 675-681.
- [41] Aine L., Maki M., Collin P., Keyrilainen O., *Dental enamel defects in celiac disease*, J Oral Pathol Med, 1990, 241-245. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1990.tb00834.x>
- [42] Bossu M., Bartoli A., Orsini G., Luppino E., Polimeni A., *Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis*, European Journal of Pediatric Dentistry, 2007, 31-37.
- [43] Mariani P., Mazzilli M. C., Margutti G., Lionetti P., Triglione P., Petronzelli F., Ferrante E., Bonamico M., *Coeliac disease, enamel defects and HLA typing*, 1994. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13014.x>
- [44] Munoz F., Del Rio N., Sonora C., Tiscornia I., Marco A., Hernandez A., *Enamel defects associated with coeliac disease: putative role of antibodies against gliadin in pathogenesis*, European Journal of Oral Sciences, 2012, 104-112. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2012.00949.x>
- [45] Rashid M., Zarkadas M., Anca A., Limeback H. *Oral Manifestations of Celiac Disease: A Clinical Guide for Dentists*, J Can Dent Assoc, 2011,1-6.
- [46] Sedghizadeh P. P., Shuler C. F., Allen C. M., Beck F. M., Kalmar J. R., *Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002, 474-478.
- [47] Vaillant L., Samimi M., *Aphtes et ulcérations buccales*, Presse Med, 2016, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.01.005>
- [48] Campisi G., Di Liberto C., Iacono G., Compilato D., Di Prima L., Calvino F., Di Marco V., Lo Muzio L., Sferrazza C., Scalici C., Craxi A., Carroccio A., *Oral pathology in untreated coeliac disease*, Aliment Pharmacol Ther 2007, 1529–1536. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03535.x>
- [49] Bucci P., Carile F., Sangianantoni A., D'Angio F., Santarelli A., Lo Muzio L., *Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease*, Acta Paediatr, 2006, 203–207.
- [50] Mina S., Riga C., Azcurra A. I., Brunotto M., *Oral ecosystem alterations in celiac children: A follow-up study*, Science Direct, 2011, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.08.017>
- [51] Sanchez J., Conejero C., Conejero R., *Recurrent Aphthous Stomatitis*, Actas Dermo-Sifiliograficas, 2020, 471-480. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.004>

- [52] Wray D., *Gluten-Sensitive Recurrent Aphthous Stomatitis*, Digestive Diseases and Sciences, 1981, 737-740.
- [53] Lenander-Lumikari M., Ihalin R., Lahteenoja H., *Changes in whole saliva in patients with coeliac disease*, Archives of Oral Biology, 1999, 347-354. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(00\)00008-X](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(00)00008-X)
- [54] Liu J., Lundemann A. J., Reibe J., Pedersen A. M. L., *Salivary gland involvement and oral health in patients with coeliac disease*, European Journal of Oral Sciences, 2022, 1-12. <https://doi.org/10.1111/eos.12861>
- [55] Ahmed A., Singh A., Kajal S., Chauhan A., Rajput M. S., Banyal V., Ahuja V., Makharia G.K., *Dental enamel defects and oral cavity manifestations in Asian patients with celiac disease*, Indian Journal of Gastroenterology, 2021.
- [56] Acar S., Yetikner A. A., Ersin N., Oncag O., Aydogdu S., Arikan C., *Oral Findings and Salivary Parameters in Children with Celiac Disease: A Preliminary Study*, Med Princ Pract, 2011, 129-133. <https://doi.org/10.1159/000331794>
- [57] Tian N., Faller L., Leffler D. A., Kelly C. P., Hansens J., Bosch J. A., Wei G., Paster B. P., Schuppan D., Helmerhorst E.J., *Salivary Gluten Degradation and Oral Microbial Profiles in Healthy Individuals and Celiac Disease Patients*, Applied and Environmental Microbiology, 2017, 1-11. <https://doi.org/10.1128/AEM.03330-16>.
- [58] Khalaf M. E., Akbar A., Alkhubaizi Q., Qudeimat M., *Caries among adult patients with controlled celiac disease: A cross-sectional study*, Wiley, 2020, 1-7. <https://doi.org/10.1111/scd.12491>
- [59] Oliveira A. F., Chaves A. M., Rosenblatt A., *The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study*, Caries Res, 2006, 296–302. <https://doi.org/10.1159/000093188>
- [60] Zompoulakis M., Foutoulaki M., Topitsoglou V., Lazidou P., Zouloumis L., Kotsanos N., *Prevalence of Dental Enamel Defects, Aphthous-Like Ulcers and Other Oral Manifestations in Celiac Children and Adolescents*, The Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 2019, 274-280. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-43.4.9>
- [61] Chiang C., Yu-Fong Chang J., Wang Y., Wu Y., Sun A., *Atrophic glossitis: Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and management*, Journal of the Formosan Medical Association, 2019, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.04.015>
- [62] Erriu M., Canargiu F., Orrù G., Garau V., Montaldo C., *Idiopathic atrophic glossitis as the only clinical sign for celiac disease diagnosis*, Journal of Medical Case Reports, 2012, 1-3. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-185>

[63] Cigic L., Galic T., Kero D., Simunic M., Medvedec Mikic I., Kalibovic Govorko D., Biocina Lukenda D., *The prevalence of celiac disease in patients with geographic tongue*, Journal of Oral Pathology e Medicine, 2016, 1-6. <https://doi.org/10.1111/jop.12450>

[64] Suri L., Gagari E., Vastardis H., *Delayed tooth eruption: Pathogenesis, diagnosis, and treatment*, American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2003, 432-445. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2003.10.031>

[65] Costacurta M., Condò R., Sicuro L., Perugia C., Docimo R., *Cervical Vertebral Maturation and Dental Age in Coeliac Patients*, Oral e Implantology, 2011, 11-17

[66] Costacurta M., Maturo P., Bartolino M., Docimo R., *Oral Manifestations of Celiac Disease*, Oral e Implantology, 2010, 12-19.

Ringraziamenti

Vorrei prima di tutto ringraziare la mia relatrice Maria Rita Rippo per la sua disponibilità e cortesia durante la ricerca del materiale e la stesura della tesi. I suoi consigli sono stati molto preziosi.

A nonno Cesare e nonno Luciano che se ne sono andati in questo anno difficile. So che anche oggi come ogni giorno, seppur non fisicamente, siete accanto a me.

Ai miei genitori che hanno creduto in me senza mai dubitare delle mie capacità. A voi che mi avete insegnato il senso del sacrificio e del dovere e a non arrendermi di fronte agli imprevisti della vita.

A mia sorella per avermi sostenuto sempre e aiutata ogni volta che ne avevo bisogno.

Ad Andrea, per il tuo amore, la tua pazienza e il tuo supporto. Grazie per avermi asciugato le lacrime in tutti i momenti difficili e per aver riso con me in tutti quelli felici. Sei la mia forza

Alle mie amiche di una vita, Camilla, Alessia, Cecilia e Chiara. Grazie per essere state silenziosamente al mio fianco in ogni percorso ed essere cresciute insieme a me. Se oggi sono la persona che sono è anche grazie a voi.

Ad Alessandra, ci siamo prese per mano il primo giorno di scuola superiore e non ce la siamo più lasciata, tu che mi hai mostrato che con impegno e dedizione si possono raggiungere tutti gli obiettivi, anche quelli che sembravano impossibili.

Alle mie colleghe Bianca, Alessia e Camilla. Per tutte le sgridate, gli sconforti, le risate, per i giorni passati a studiare e quelli passati a fare tirocinio. Per ogni volta che ci siamo consolato e spronato a vicenda, questi tre anni non sarebbero stati gli stessi senza di voi.

Ed infine a me stessa per tutte le volte in cui ho creduto di non farcela, ma testarda e tenace sono sempre andata avanti.