

3° CONVEGNO ASSOCIAZIONE ITALIANA CELIACHIA

7 NOVEMBRE 2014 – ROMA

PRESENTE E FUTURO DELLA MALATTIA CELIACA

**VECCHIE E NUOVE COMPLICANZE DELLA
MALATTIA CELIACA**

MARIA TERESA BARDELLA

*Centro per la Prevenzione e Diagnosi della Malattia Celiaca
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano*



COMPLICANZE VECCHIE E NUOVE DELLA MALATTIA CELIACA



MALASSORBIMENTO



PATOGENESI IMMUNOLOGICA



OSTEOPOROSI E RISCHIO DI FRATTURE

- Studies are heterogeneous and difficult to compare
- Review on studies identified by Medline and Embase
- The overall findings indicate a positive association between CD and risk of fracture.

Hjelle AM et al (2014)

- Systematic review and Meta-analysis
- CD is associated with an increased risk of fractures
69% increase for hip fracture
30% for fractures in general

Heikkila K et al (2014)

OSTEOPOROSI E RISCHIO DI FRATTURE

Krupa Kozac U Nutrition (2014)

- Malassorbimento calcio e vitamina D
- Alterazioni infiammatorie e immunologiche (IFN- γ , IL-15, IL-18, IL-21, TNF- α , IL-1, IL-6, anticorpi antiprotegerina)
- Fattori genetici (IL1b-511T)

N.B. IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE IMPORTANTI

IPOSPLENISMO

Deficitaria funzione splenica, talora accompagnata da ridotto volume della milza, presente in diverse patologie ed anche nella celiachia dell'adulto (30-35%)

Funzioni milza

- rimozione piastrine ed eritrociti
- produce anticorpi vs batteri capsulati (pneumococco, meningococco, *Haemophilus influenzae*) attraverso le IgM-memory B cells della zona marginale
- ruolo nello sviluppo di autoimmunità (deplezione delle T-regulatory cells)

Di Sabatino A et al (2013)

IPOSPLENISMO IN CELIACHIA

Prima segnalazione nel 1923  scarsa attenzione clinica

Nel 2008 due studi, uno inglese e uno svedese, su ampie casistiche evidenziano nei celiaci adulti

- rischio di sepsi pneumococcica elevato (OR ~ 4)
- sovrapponibile al rischio degli splenectomizzati

Guidelines from the British Society of Gastroenterology (Gut, 2014)

Newly diagnosed patients should have vaccination for *Pneumococcus* (grade C)

MALATTIE ASSOCIATE

- E' nota associazione celiachia – malattie autoimmuni (MA)

diabete di tipo1

celiaci hanno rischio 3 volte più elevato di diabete
diabetici presentano celiachia 5-10% dei casi

- Diversi Autori considerano la presenza di MA  complicanza

diagnosi precoce
dieta senza glutine stretta

MALATTIE ASSOCIATE

Elli L et al (2014)

Does gluten intake influence the development of celiac disease associated complications?

“The evidence supporting the protective effect of early diagnosis and compliance to a strict GFD for major CD complications is conflicting and opposite hypotheses can be equally supported by the data published to date”

COMPLICANZE SEVERE DELLA MALATTIA CELIACA
CHE NE PEGGIORANO SIGNIFICATIVAMENTE LA PROGNOSE

CELIACHIA REFRATTARIA

DIGIUNOILEITE ULCERATIVA

LINFOMA

SPRUE COLLAGENOSICA

PREVALENZA ?

FATTORI DI RISCHIO?

COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

- Storia naturale della malattia poco nota
- Malattia complicata afferrisce a centri specialistici o viene persa al follow-up
- Differenze nel
 - disegno dello studio
 - criteri diagnostici
 - durata del follow-up
 - analisi statistica
 - valutazione della compliance dietetica

MORTALITA' E MALATTIA CELIACA

Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy

Tio M et al (2012)

- Increased risk for all-cause mortality (OR 1.24; 95% CI 1.19–1.30).
- No increased risk of any malignancy (OR 1.07; 95% CI 0.89–1.29).
- Increased risk for NHL (OR 2.61; 95% CI 2.04–3.33).
- Increased risk of TNHL (OR 15.84; 95% CI 7.85–31.94).

MORTALITA' E MALATTIA CELIACA

Mortality and malignancy in Celiac Disease. Review Article

Ludvigsson JF (2012)

- Population-based studies have confirmed that patients with diagnosed CD are at increased risk of mortality.
- However, patients with CD do not seem to be at an increased risk of malignancy, except for an increased risk of lymphoproliferative malignancy and gastrointestinal cancer.
- The evidence that a GFD reduces the risk of mortality is weak, but there is some evidence suggesting that a GFD may reduce the risk of lymphoproliferative malignancy

IS VILLOUS ATROPHY A RISK FACTOR FOR MORTALITY ?

Mucosal healing and mortality in Celiac Disease

Lebwohl B et al (2013)

Persistent villous atrophy is not associated
with increased mortality

Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in Celiac Disease: A population-based cohort study

Lebwohl B et al (2013)

Persistent villous atrophy is associated with
a higher risk of lymphoproliferative malignancy

COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

PROTAGONISTI I LINFOCITI T INTRAEPITELIALI

*Diffuso infiltrato
oligoclonale di IEL*

*Diffuso infiltrato
clonale di IEL
morfologicamente
normali ma
fenotipicamente
aberranti*

*Diffuso e focale infiltrato
clonale di IEL
fenotipicamente aberranti e
citologicamente anormali*



COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

CELIACHIA



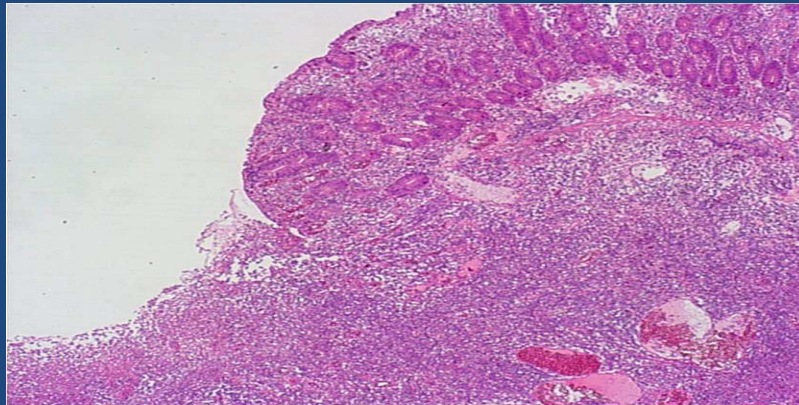
CELIACHIA REFRATTARIA



DIGIUNOILEITE ULCERATIVA



LINFOMA (EATCL)



Alla cortesia del Dr. Villanacci

CELIACHIA REFRATTARIA

	TIPO I	TIPO II
T linfociti CD3 ϵ ⁺ , CD4 ⁻ , CD8 ⁻	$\leq 10\%$	$> 50\%$
Riarrangiamento clonale TCR γ	+	++
Anomalie cromosomiche	-	+
Risposta agli immunosoppressori	+	-
Rischio EATCL	basso	37-60% a 5 anni
Mortalità	bassa	$> 50\%$ a 5 anni

QUANDO SOSPETTARE UNA MALATTIA CELIACA COMPLICATA ?

NON RISPOSTA ALLA DIETA SENZA GLUTINE

Persistenza o ricomparsa di sintomi e/o segni

con atrofia dei villi in un celiaco a dieta

senza glutine da almeno 12 mesi

SOSPETTA MALATTIA CELIACA COMPLICATA

10-30% pazienti
non risponde alla
dieta



Verificare la diagnosi
iniziale di celiachia

{
adeguatezza biopsie
anticorpi , HLA
altre cause possibili



Verificare markers sierologici,
correttezza dieta priva di glutine e
biopsie intestinali di controllo

Casistica personale 2012
n = 189
diagnosi non confermate
o dubbie 28%

SOSPETTA MALATTIA CELIACA COMPLICATA

Biopsia normale o migliorata

Malassorbimento di lattosio

IBS

Insufficienza pancreatica

Colite microscopica

Distiroidismi

Sovraccrescita batterica

Biopsia ancora patologica

Atrofia villare non celiaca

enteropatia autoimmune

morbo di Crohn

infezioni/infestazioni

m. di Whipple

immunodeficienza comune variabile

enteropatia da FANS

Sprue collagenosica

Celiachia refrattaria

Digiunoileite ulcerativa

Linfoma

CELIACHIA REFRATTARIA
DIGIUNOILEITE ULCERATIVA
LINFOMA



TERAPIA

?



- TAC
- videocapsula
- entero RMN
- enteroscopia doppio pallone
- PET

CELIACHIA REFRATTARIA
DIGIUNOILETE ULCERATIVA
LINFOMA

FUTURO

- Identificare fattori/eventi CD → MCC → Linfoma
- Identificare i pazienti a rischio
- Fare diagnosi precoce
- Testare terapie efficaci

PROgnosticating Coeliac patieNts Survival: the PROCONSUL score.

Biagi F et al (2014)

microRNA profiles in coeliac patients distinguish different clinical phenotypes and are modulated by gliadin peptides in primary duodenal fibroblasts.

Vaira V et al (2014)

Enteroscopy for the early detection of small bowel tumours in at-risk celiac patients.

Tomba C et al (2014)



Dr. Luca Elli

Dr.ssa Carolina Tomba

Dr.ssa Leda Roncoroni

Dr.ssa Federica Branchi

Dr. Lorenzo Norsa

Dr.ssa Martina Locatelli



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

CELIACHIA E MALATTIE ASSOCIATE

*Ventura et al
Gastroenterology, 1999*

- multicentrica italiana
- 909 celiaci
età media 16.1 ± 3.8 anni
- 14% m. autoimmuni nei celiaci
2.8% controlli
12.9% m. di Crohn

*prevalenza delle m. autoimmuni
aumentava con l'aumento della
età alla diagnosi e quindi con
l'esposizione al glutine*

*Sategna Guidetti et al
Gut, 2001*

- studio retrospettivo
- 422 celiaci diagnosticati >16 anni
età media 39.3 anni
- 30% m. autoimmuni nei celiaci
11.6% nei controlli
- analisi multivariata

*prevalenza delle m. autoimmuni
aumentava con l'età alla diagnosi
ma non correlava con la
durata attuale dell'esposizione al
glutine*