

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Medicina Interna e Oncoematologia
(responsabile: prof. Antonio Cuneo)
Modulo: Medicina Interna
(prof. Roberto Manfredini)

Malattia Celiaca

Prof. Roberto De Giorgio

roberto.degiorgio@unife.it

Caso clinico



Profilo del Paziente

- Uomo di anni 45
- Normale mangiatore
- BMI: 23.7

Dati anamnestici

- Nella storia clinica quadro di anemia sideropenica, più volte resistente a cicli di terapia marziale per os
- Alvo caratterizzato da alternanza di stipsi e diarrea (3 vv al dì con feci scarsamente formate)

Iter diagnostico

- Vengono richiesti di primo livello (emocromo, sideremia, transferrinemia, ferritinemia, etc) – si conferma una anemia sideropenica. SOF negativo.
- EGDs: sulla base dell' evidenza di alterazioni della mucosa macroscopicamente identificate → Bx duodenali che evidenziano atrofia severa dei villi intestinali

Diagnosi

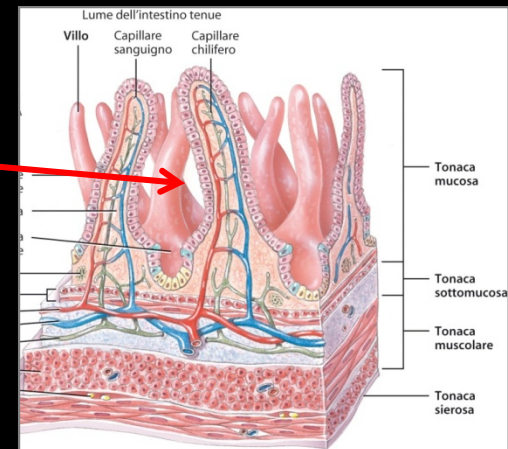
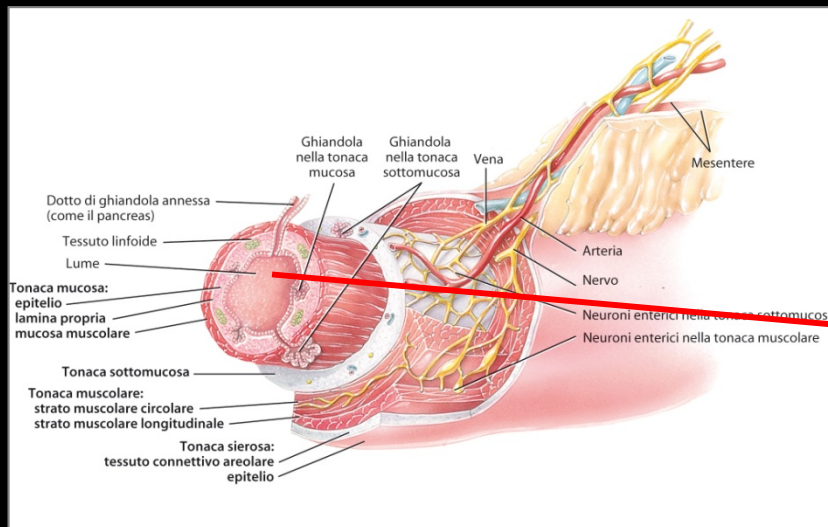
- **Malattia Celiaca**

- tTGA IgA positivi 135 AU (v.n. 16 AU)
- DGP IgG positivi 98 AU (v.n. 10 AU)
- Ferritina 5 ng/ mL, folatemia 2.5 ng/mL,
vit D3-25-OH 7 microg/L
- ANA omogeneo pos 1:160, TSH 7.8 microIU/ml, TPO 380 UI/mL

Funzioni dell'intestino tenue



- ASSORBIMENTO
- MOTILITA' / TRASPORTO
- SECREZIONE
- IMMUNOLOGICA
- BARRIERA



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS



Celiac Disease — How to Handle a Clinical Chameleon

Alessio Fasano, M.D.

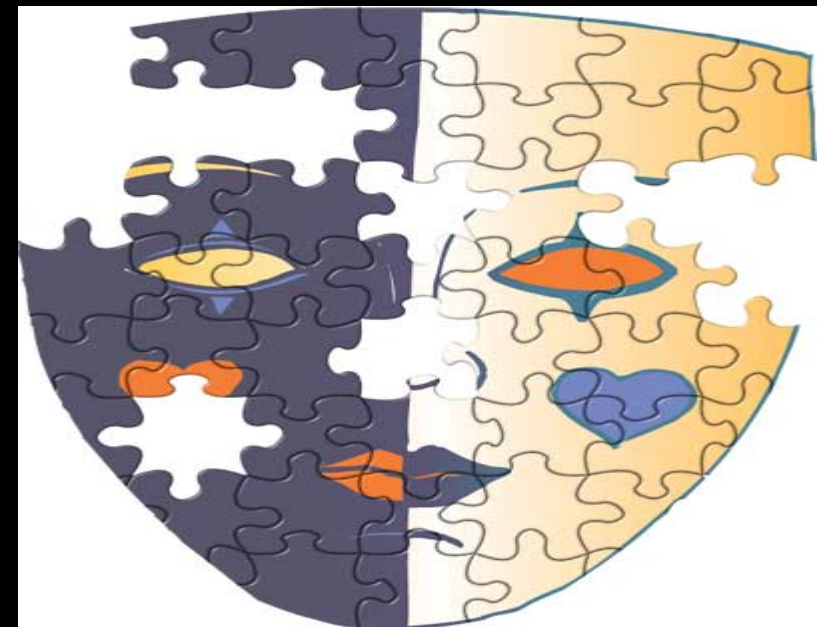


The Medical Journal of Australia

Clinical Update

Coeliac Disease: the great imitator

John M Duggan



Profilo storico della celiachia

Celiachia deriva dal greco *koiliakòs* “dell’ intestino”.

Samuel Gee nel 1888 per primo descrisse “The Coeliac affection”: un severo malassorbimento a genesi sconosciuta.

Terapia empirica per lungo tempo fu la eliminazione dei grassi dalla dieta

Solo nel 1950 Willem Dicke scoprì che il glutine era l’ agente scatenante della celiachia. Alla fine degli anni ‘50 fu introdotta la biopsia intestinale con capsula di Crosby.



W. Dicke

Dalla capsula di Crosby all' endoscopio...

Capsula di Crosby 1960-70

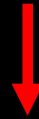


GastroscoPIO
1980

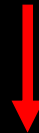


Cosa è la Celiachia?

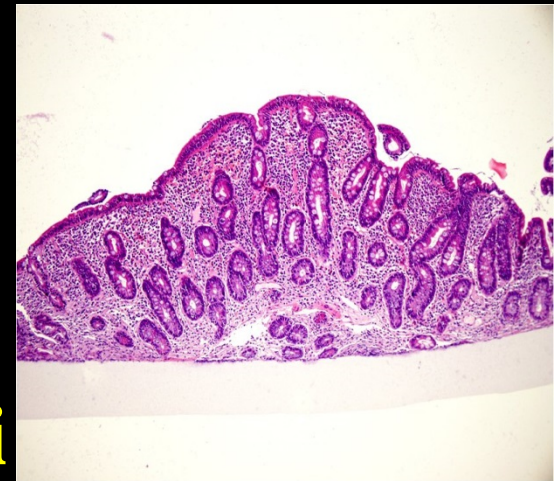
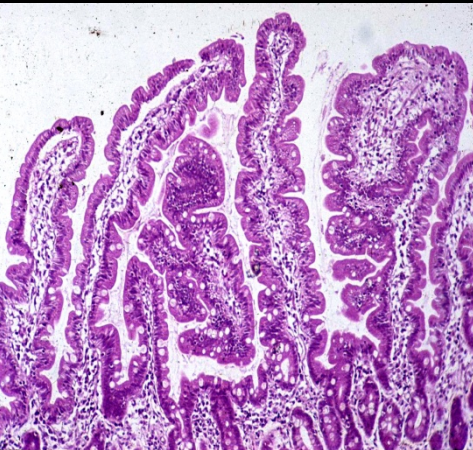
Intolleranza alimentare permanente su base autoimmune a prolamine e glutenine del frumento, segale, orzo, farro, kamut



atrofia dei villi intestinali

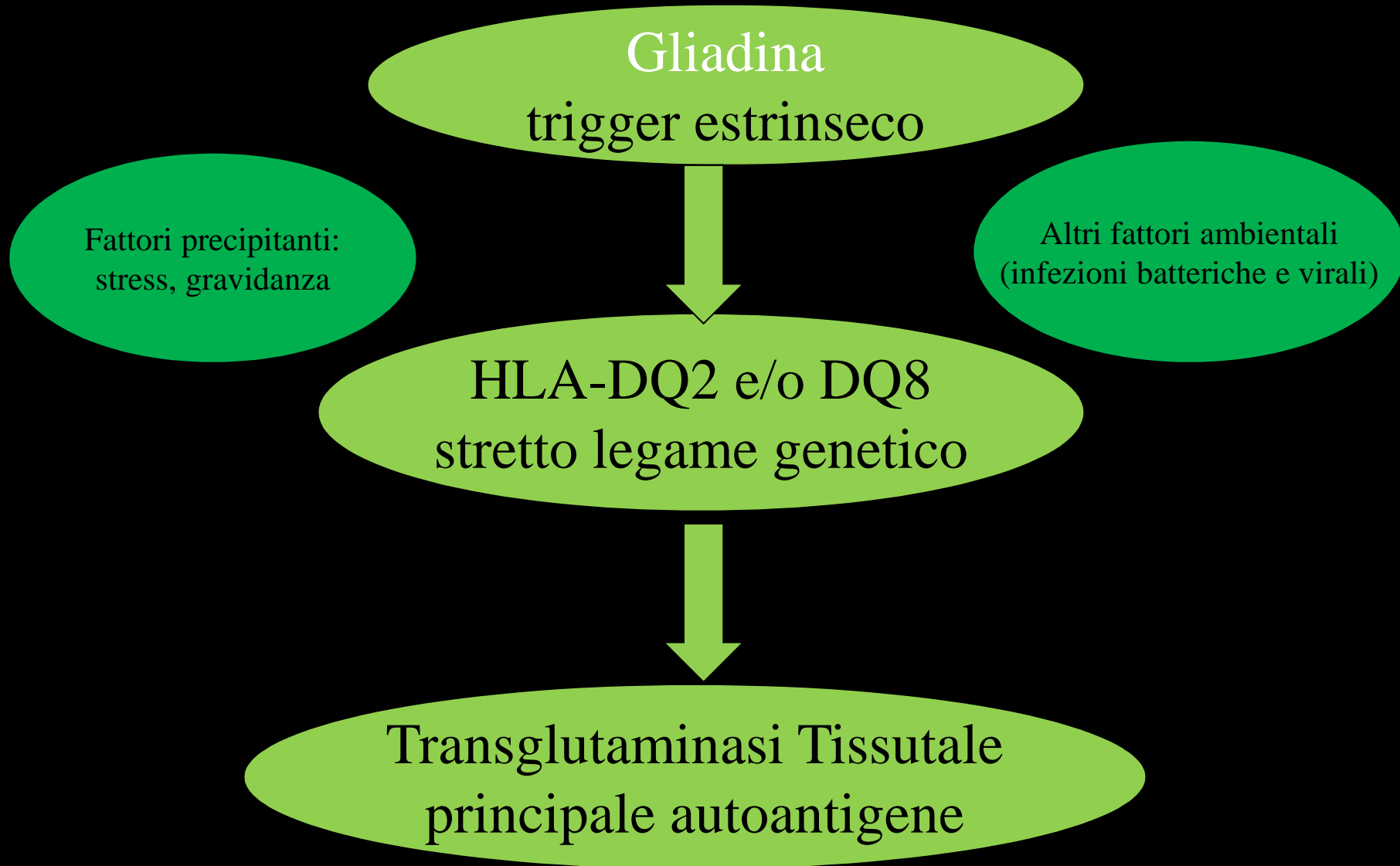


**malassorbimento
con sintomi
estremamente variabili**



Patogenesi

Patogenesi della Malattia Celiaca



Caratteristiche molecolari della gliadina

Gliadine: α , β , γ , ω

tossicità decrescente da α ad ω

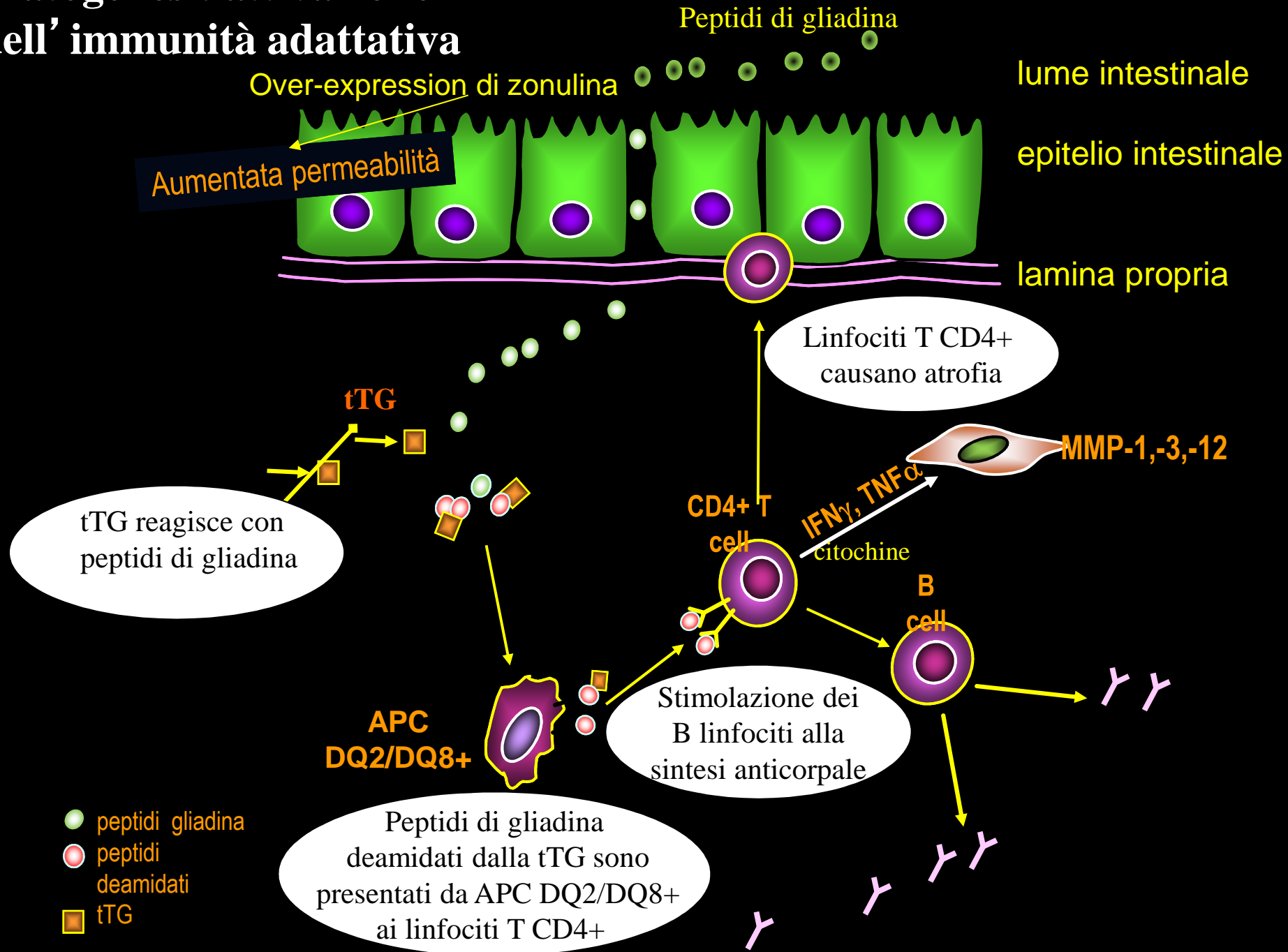
A-gliadina (266 aminoacidi): frazione tossica dell' α -gliadina

Vari peptidi tossici (31-49, 57-89) ricchi in glutammina e prolina

De Ritis G et al, Gastroenterology 1988

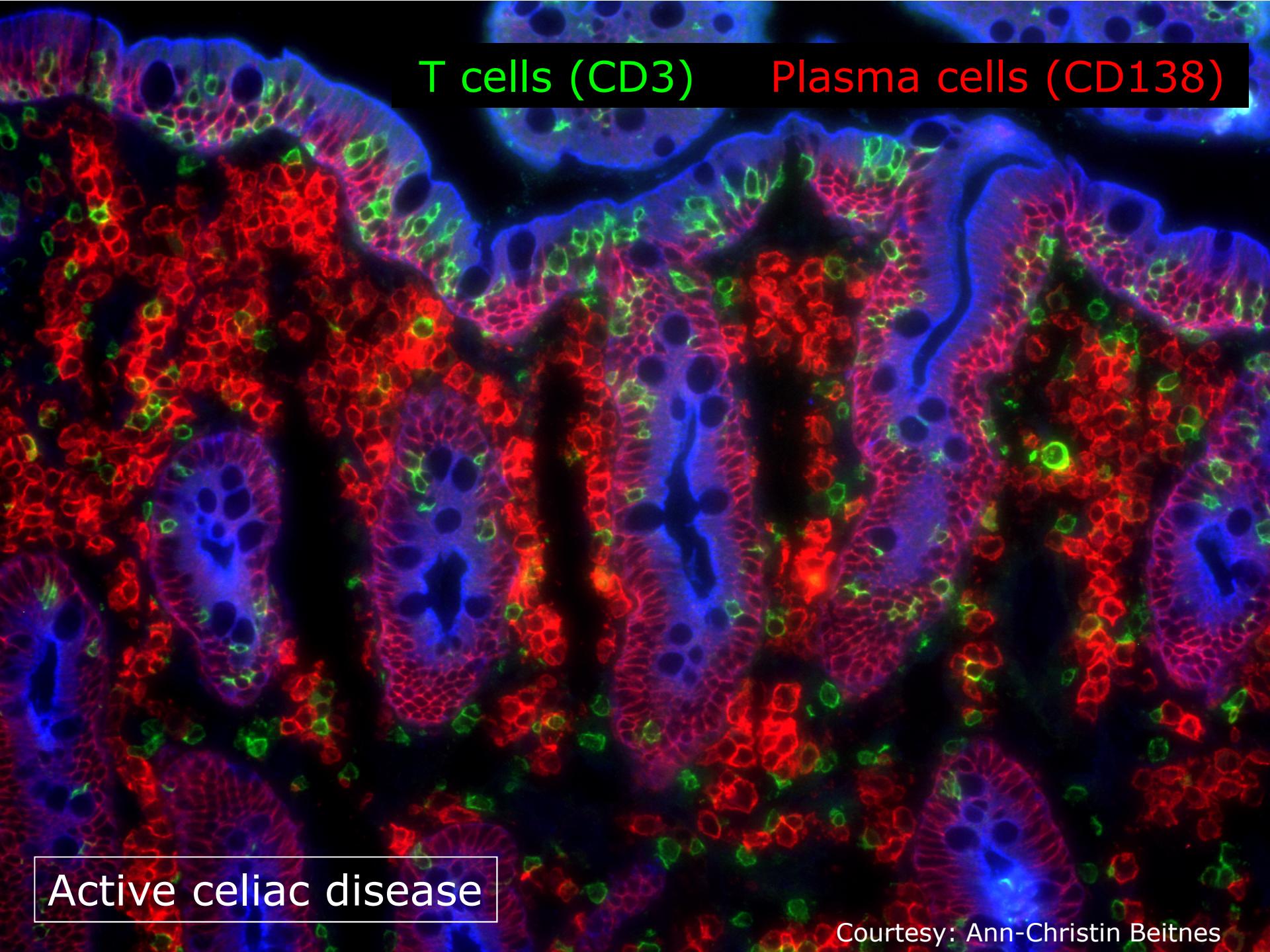
Shan L et al, Science 2002

Patogenesi: attivazione dell'immunità adattativa



T cells (CD3)

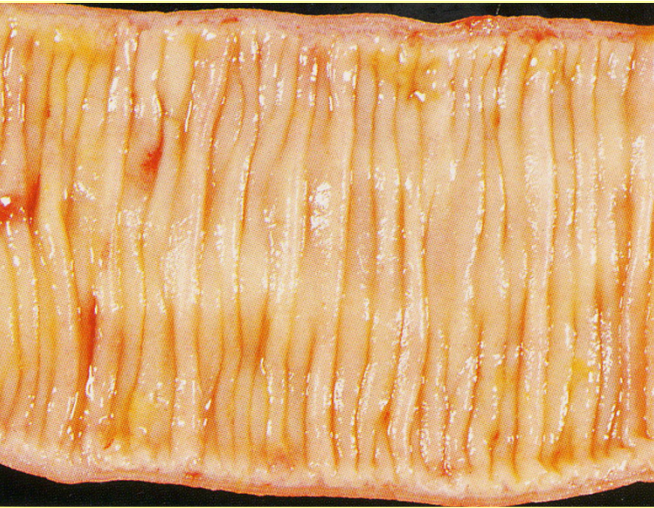
Plasma cells (CD138)



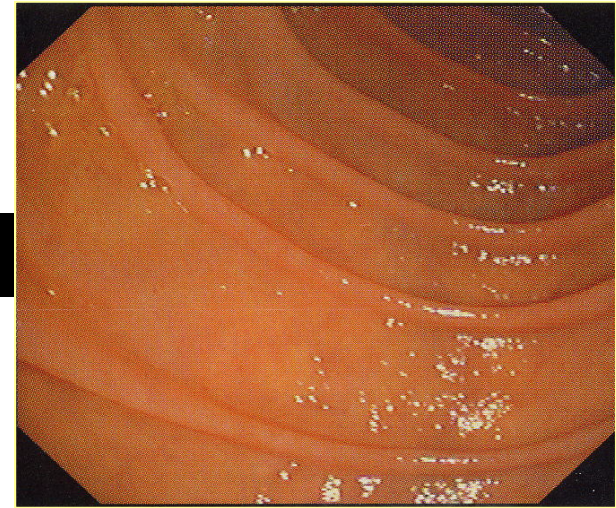
Active celiac disease

Courtesy: Ann-Christin Beitnes

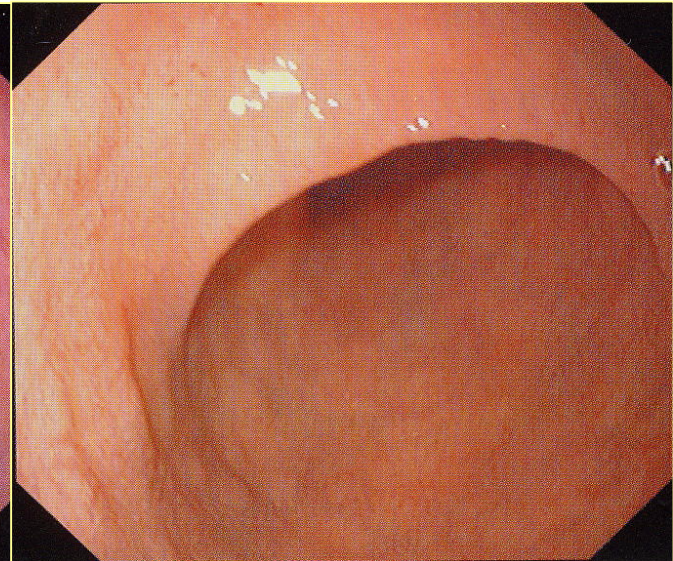
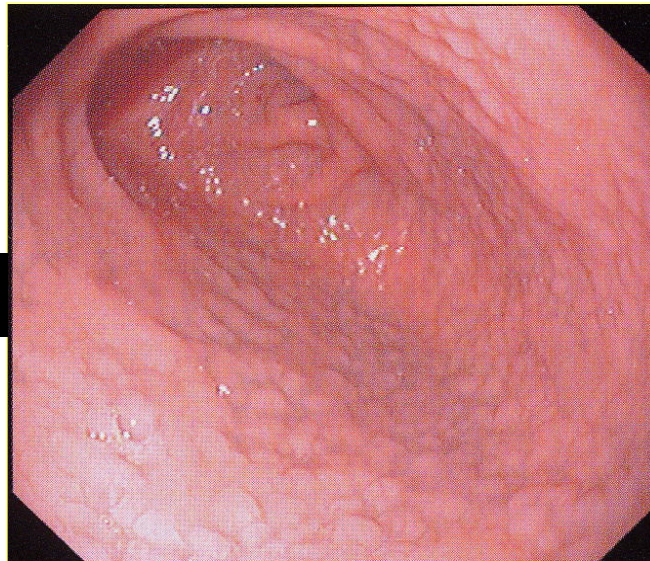
ASPETTO MACROSCOPICO



MUCOSA NORMALE



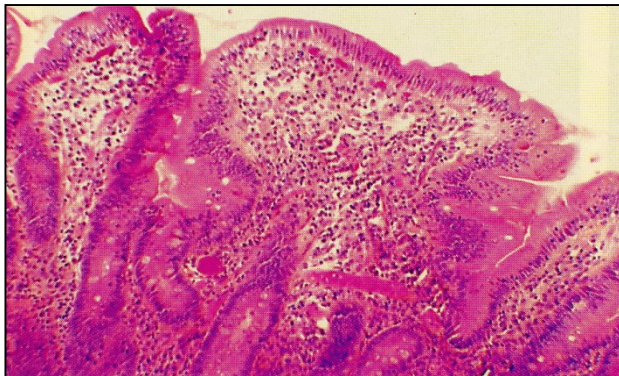
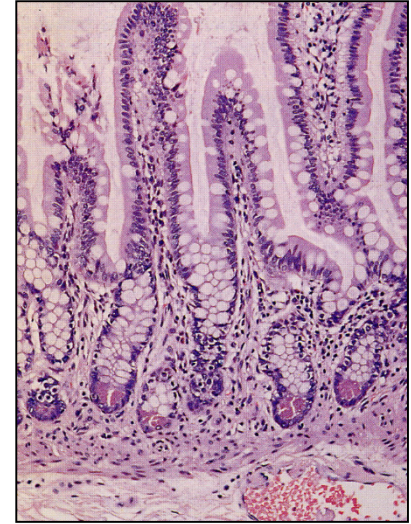
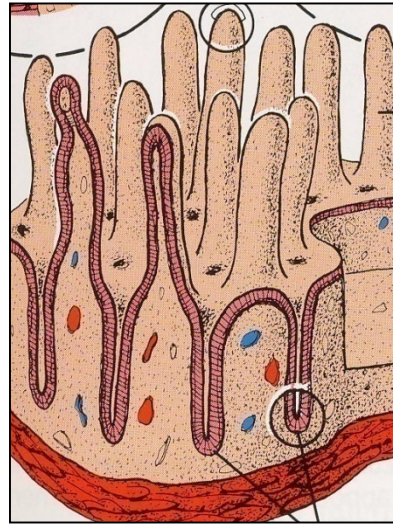
**MALATTIA
CELIACA**



Aspetto granuleggiante, assenza delle pliche mucose di Kerckring

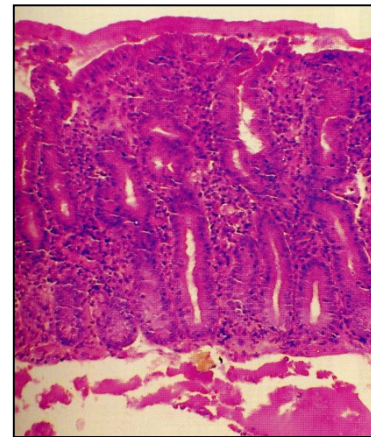
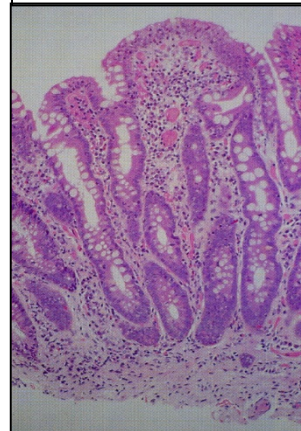
QUADRO MICROSCOPICO

NORMALE



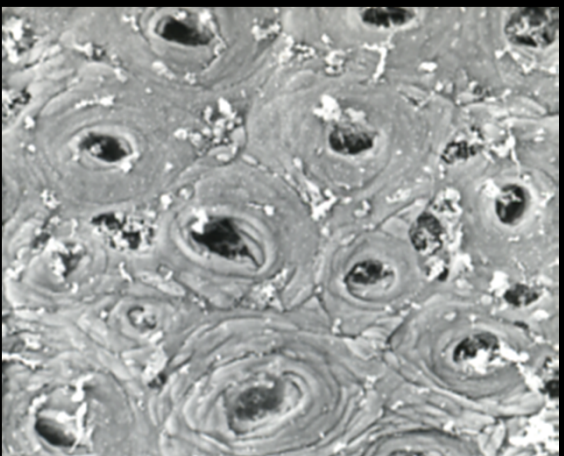
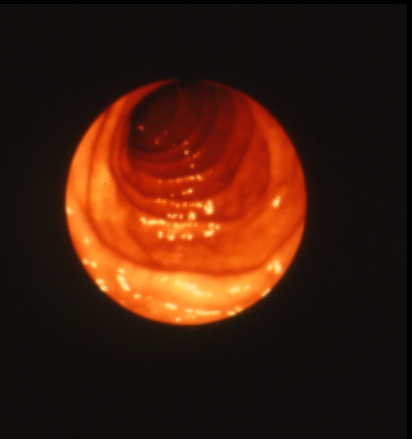
Lieve

Moderata



Severa

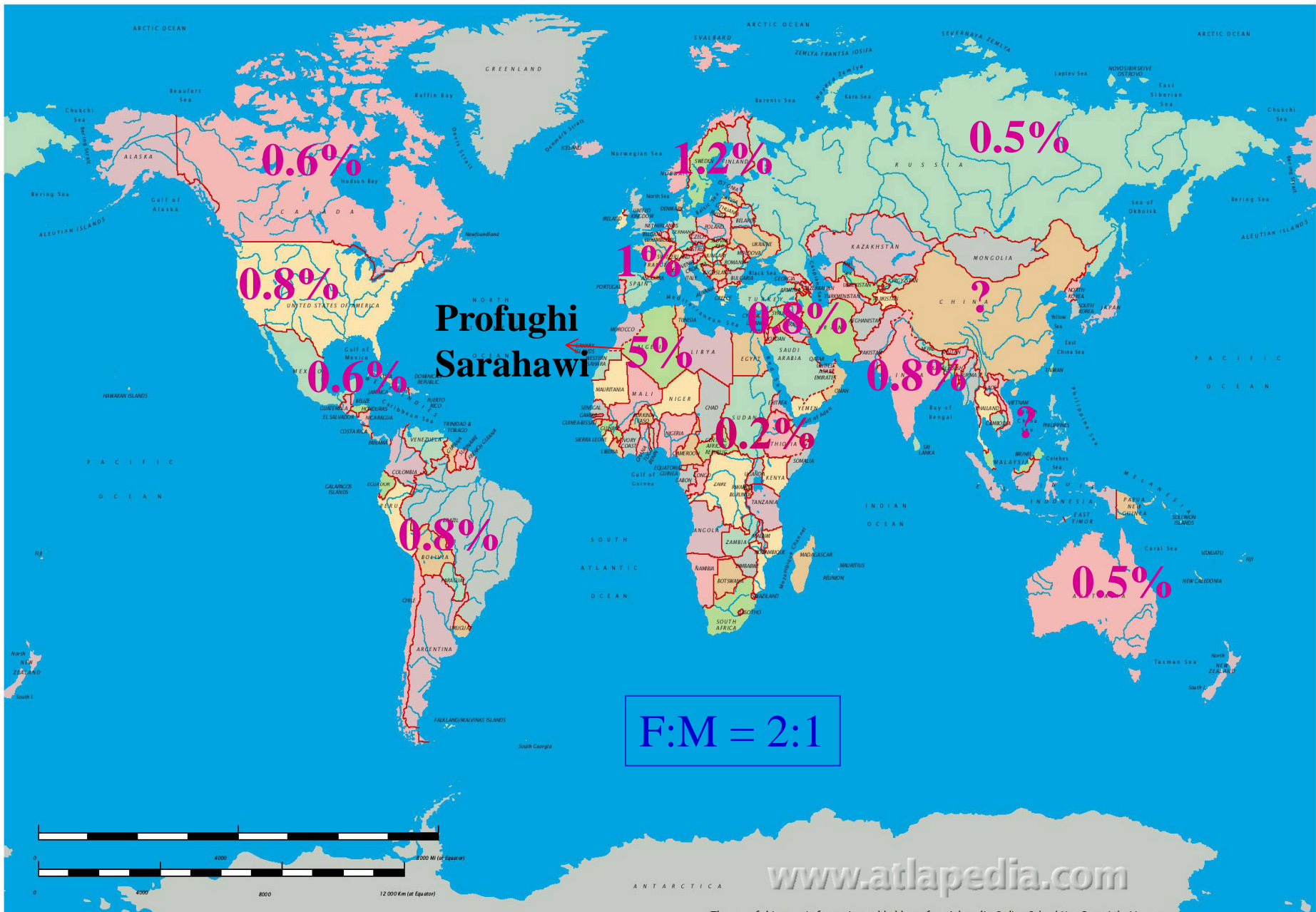
CELIACHIA



Normale

Celiachia

Epidemiologia

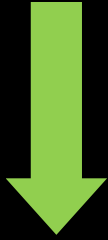


Prevalenza della celiachia nel mondo ~1%



La Celiachia in Italia nel 2016

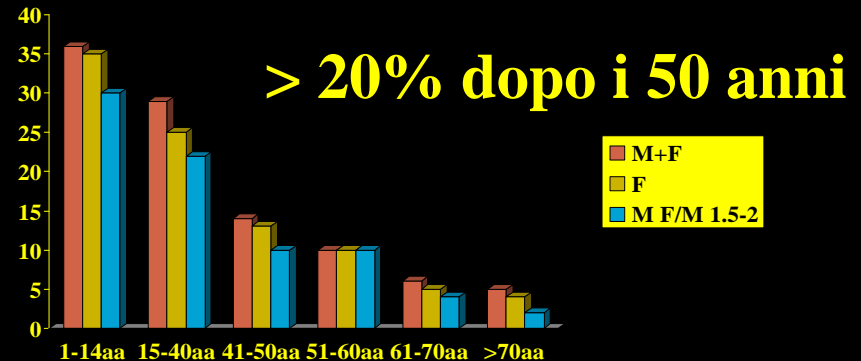
Trend diagnostico in aumento



Ma ancora l'iceberg delle diagnosi è sommerso perché si pensa poco a questa patologia



Scarsa conoscenza di una patologia che può insorgere ad ogni età (al di là dei ritardi diagnostici)



Celiachia in Emilia-Romagna (4.000.000 abitanti)

Casi attesi

Casi
diagnosticati
(tutte le età)

Casi
diagnosticati
<14 anni

Casi
diagnosticati
in età >14 anni

400
1:1

Marcato incremento
delle diagnosi
nel periodo 2006-2015:
attualmente
>13.000 celiaci diagnosticati
Emilia-Romagna

979
157

regionale
1:2179

Clinica

CELIACHIA NEL PASSATO

**Malattia molto rara,
circoscritta all'infanzia**

**Ampia variazione di
prevalenza (1:400 Irlanda,
1:10000 Danimarca)**

**Quadro clinico da
malassorbimento**

**Malattia essenzialmente
limitata all'Europa**



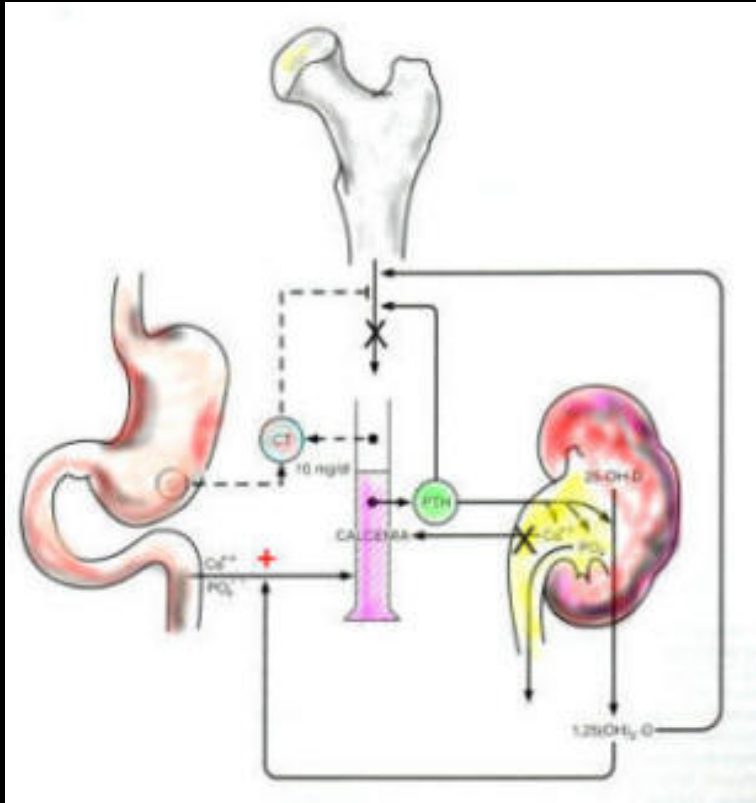
La Celiachia oggi: patologia frequente anche nell' età adulta
con o senza sintomi gastro-intestinali

**Forme sintomatiche
severo malassorbimento**



Tetania ipocalcémica

Ipocalcemia



- Ipoparatiroidismo (di varia origine, e.g. chirurgica, ereditaria...)
- Pseudo-ipoparatiroidismo (resistenza PTH)
- Deficit di Vit D3 (ridotto assorbimento)
- Nefropatie croniche (deficit di Vit 1,25-D3)

Attenzione al deficit di proteine circolanti !

Segni / sintomi

Tetania latente: (Ipocalcemia moderata 7-8 mg/dL)

- Crampi muscolari e astenia
- Parestesie del volto
- *Segno di Chvostek*
- *Segno di Trousseau*

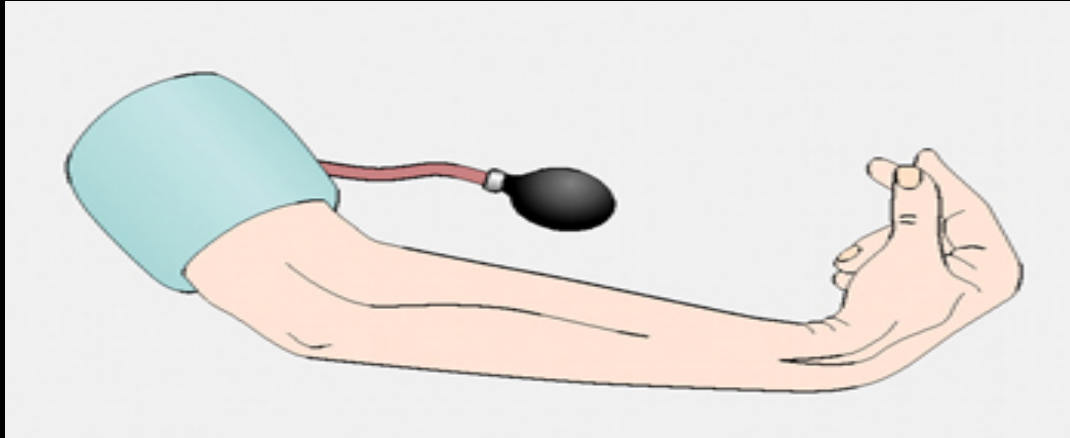
Tetania franca (ipocalcemia grave < 7mg/dL)

- parestesie: labbra, lingua, mani, piedi
- spasmo spontaneo del facciale e della mano
- spasmo laringeo
- convulsioni e aritmie

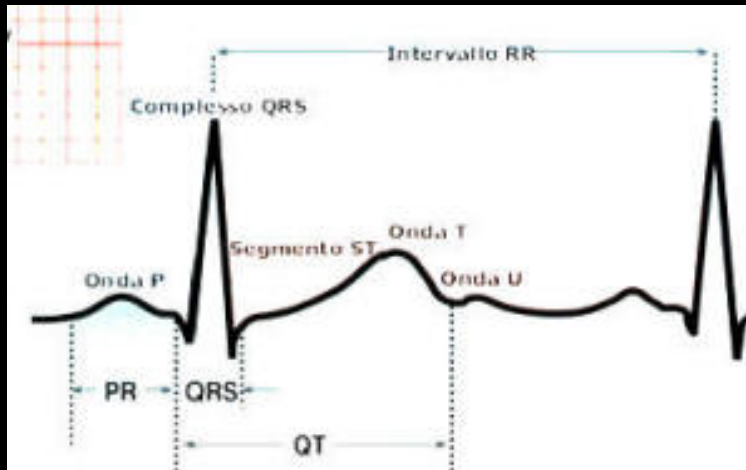
Ipocalcemia cronica:

Fragilità ungueale; cute secca, capelli aridi, difetti dello smalto dentario, cataratta.

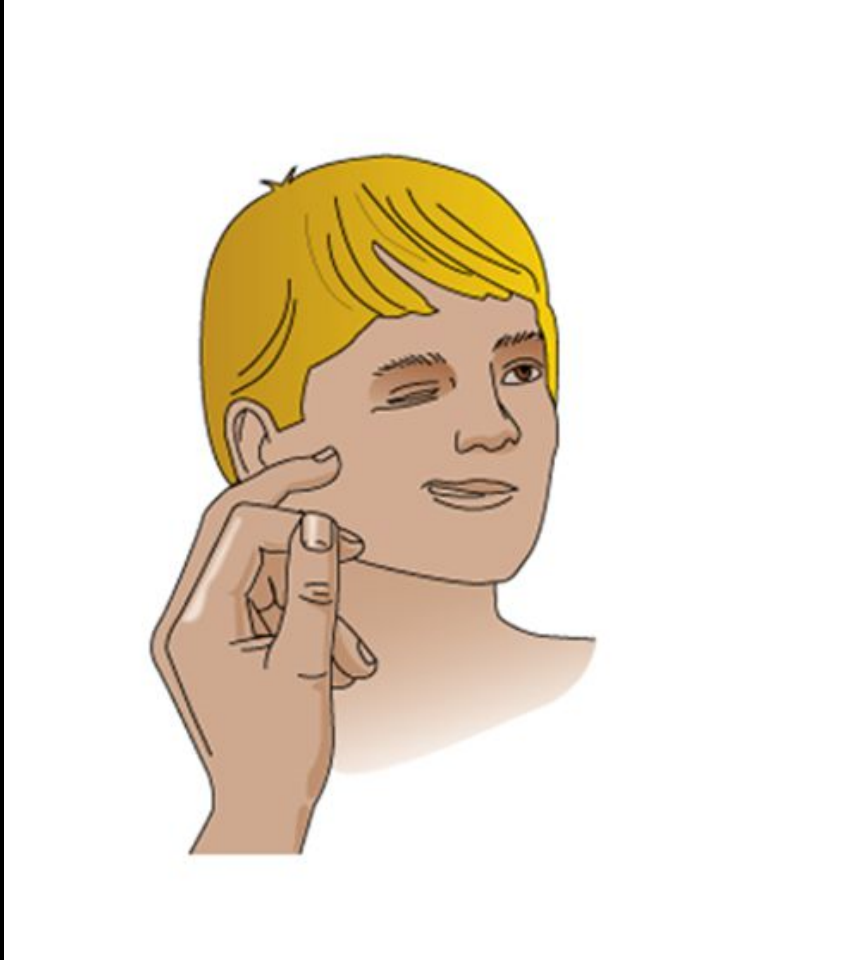
Segno di Trousseau



- Provocato interrompendo temporaneamente la circolazione sanguigna dell'avambraccio;
- Manicotto dell'apparecchio pressorio gonfiato sopra i valori della PA sistolica



Segno di Chvostek



- Provocato percuotendo con il dito sul nn facciale, danati al condotto uditivo esterno;
- La positività del segno si identifica in una contrazione dei mm facciali ed orbicolare omolateralmente

Crisi tetanica

Aura tetanica (malessere generale; parestesie e formicolii generalizzati; torpore psichico)

Crisi tetanica = spasmi dolorosi muscolari di tipo:

- TONICO (contratture)**
- CLONICO (contrazioni a tipo «convulsioni»)**

Trisma: spasmi dolorosi mm masticatori

Opistotono: contrazione mm della nuca e dorso e incurvamento all' indietro del corpo

Faringo-Laringo-Bronco-spasmo

Gravi disturbi GI

La Celiachia oggi: patologia frequente anche nell'età adulta con o senza sintomi gastro-intestinali

**Forme senza sintomi gastrointestinali
screening in patologia associata**



Dermatomiosite

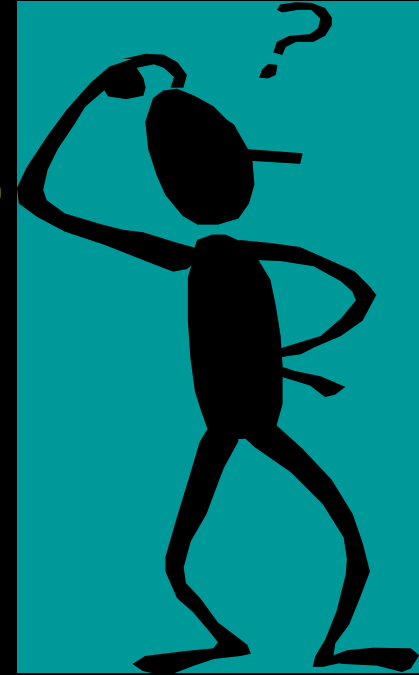
Sovrappeso ed obesità nella celiachia

W. Dickey, Nord Irlanda



- In aumento la percentuale di celiaci (dal 5% al 39%) che al momento della diagnosi sono in una condizione di sovrappeso (BMI 25-30) o obesità (BMI >35).
- Dopo 1 anno di dieta aglutinata un ulteriore 20% di celiaci, normopeso alla diagnosi, sviluppa una condizione di sovrappeso o di obesità

Celiachia: una sindrome più che un' unica malattia



La presentazione clinica è spesso “ingannevole” dal momento che i sintomi variano spesso da paziente a paziente

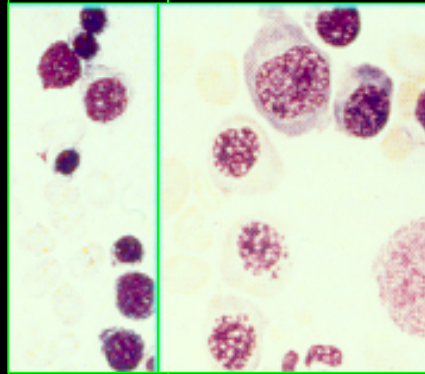
Manifestazioni Cliniche della Malattia Celiaca



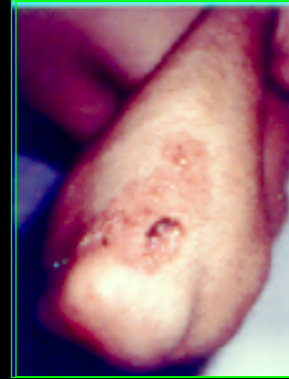
EXTRAINTESTINAL FEATURES OF CELIAC DISEASE



Enamel Hypoplasia



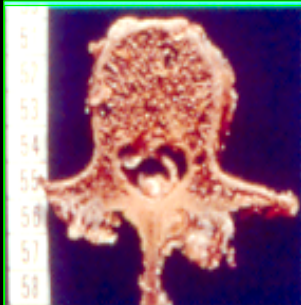
**Micro-macrocytic
Anaemias**



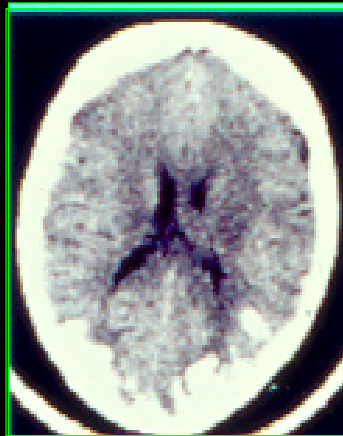
**Dermatitis
Herpetiformis**



Aphthous Stomatitis



Osteoporosis



**Epilepsy +
Occipital
Calcifications**



Alopecia



**Down
Syndrome**



**Hashimoto
Thyroiditis**

Caratteristiche cliniche della celiachia

- Età di esordio:

qualsiasi epoca della vita, ma con un picco di insorgenza nella prima infanzia e 2-3 decade di vita

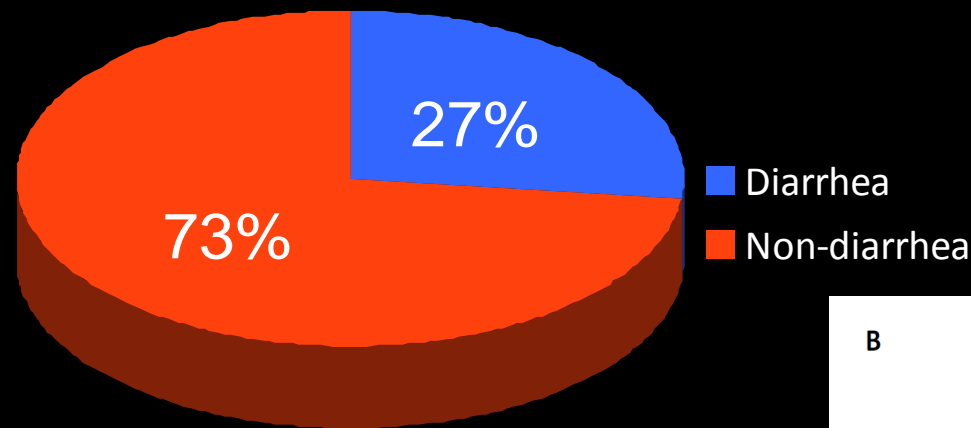
- Sintomi:

- **generali** (astenia, perdita di peso, malessere)
- **gastrointestinali** (diarrea, vomito, nausea, dolori addominali, meteorismo, stipsi, anoressia)
- **metabolici** (anemia sideropenica, emorragie, edemi, crampi, tetania, ipoplasia dello smalto dentario)
- **muscolo-scheletrici** (osteoporosi, dolori ossei, fratture, miopatia)
- **neuropsichiatrici** (depressione, ansia, parestesie)
- **riproduttivi** (alterazioni mestruali, aborti ricorrenti, parti prematuri, oligospermia)

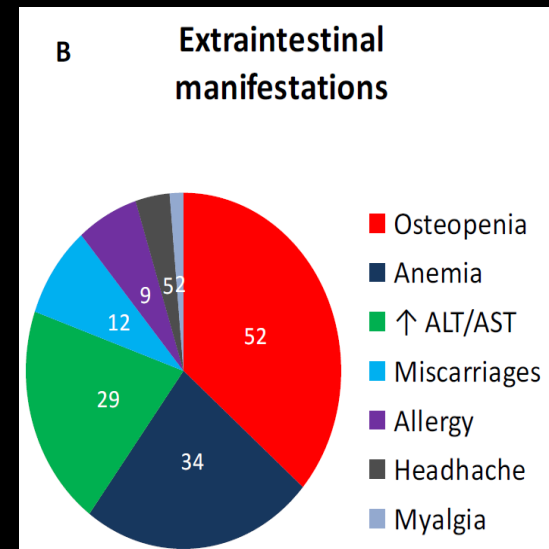
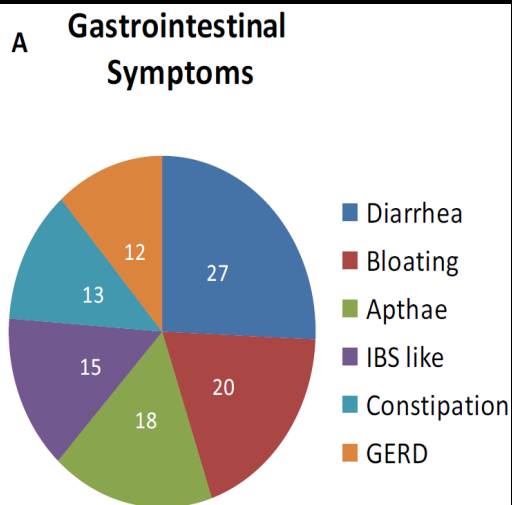
Changing of clinical profile of celiac disease at onset

Patients diagnosed and followed up from 1998 to 2013

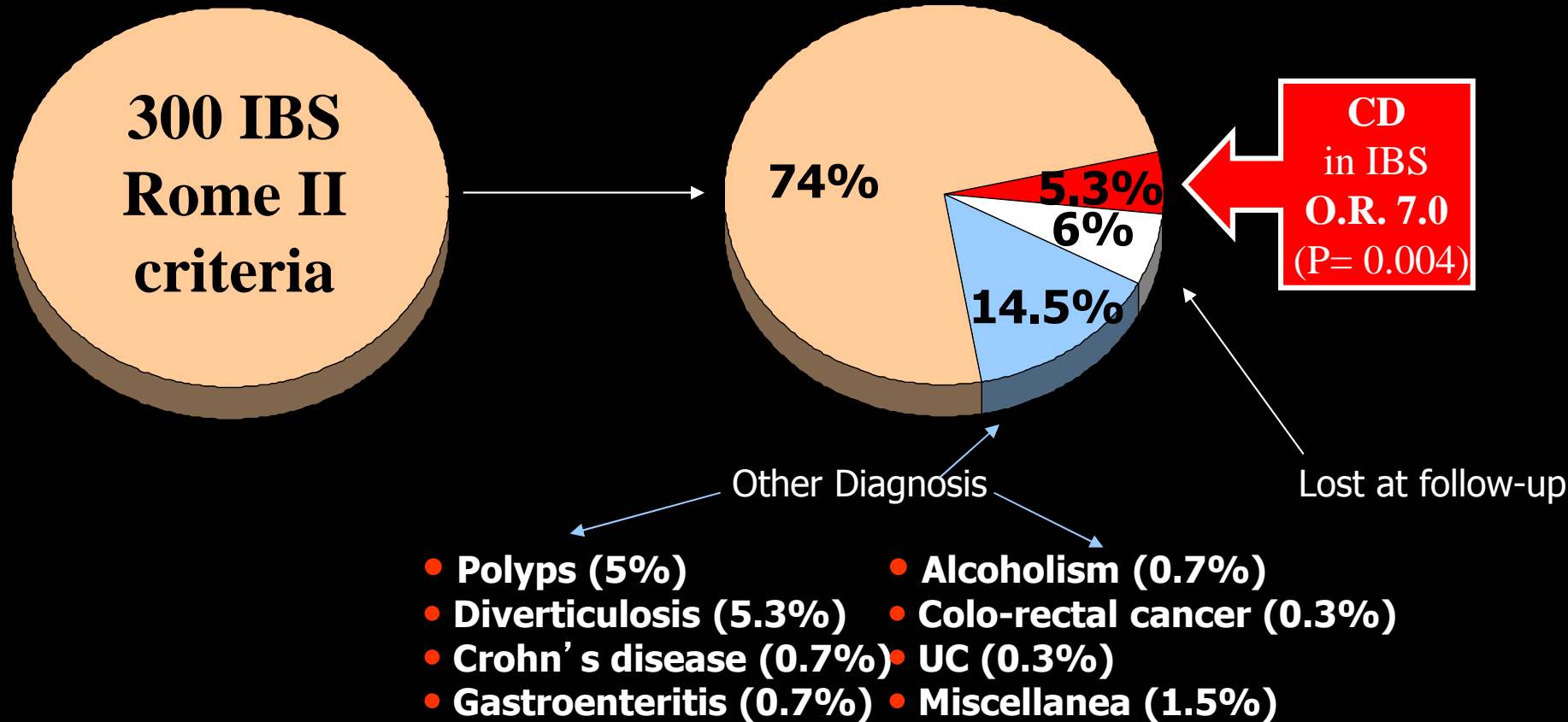
Volta U, Caio G, De Giorgio R. *BMC Gastroenterology* 2014



N= 770 patients

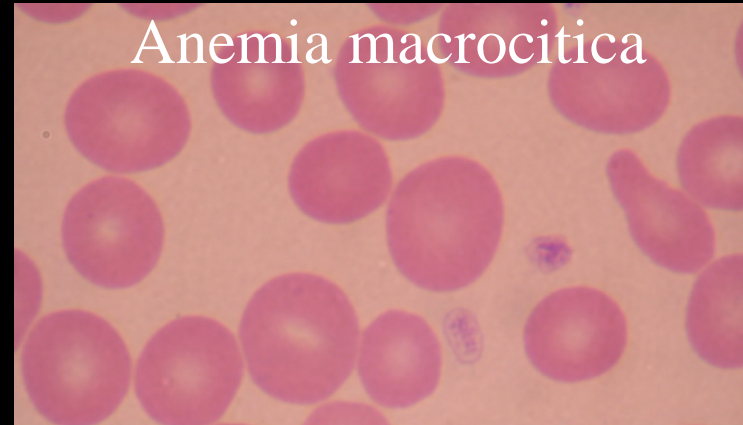
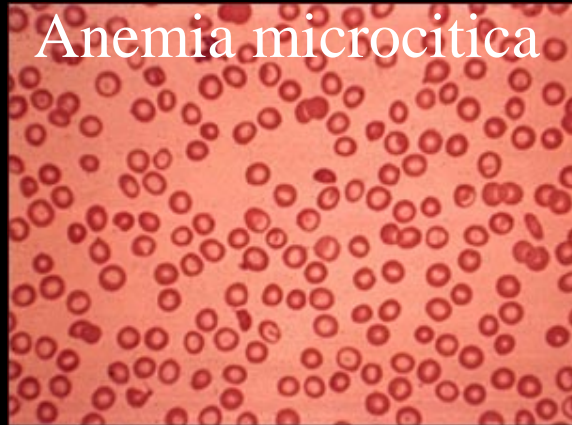


Detection of Celiac Disease (CD) in Pts with IBS in U.K.



Manifestazioni indotte da deficit dell' assorbimento intestinale

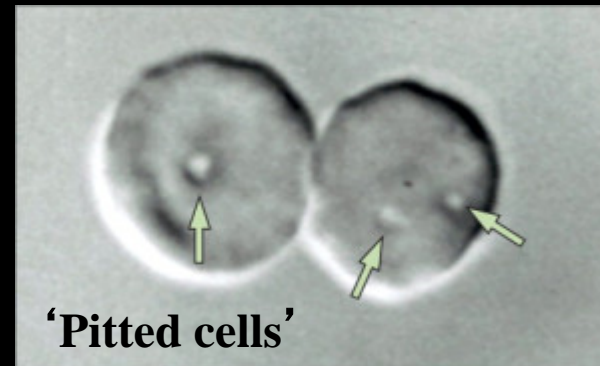
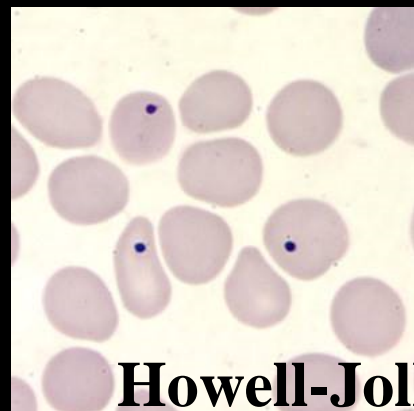
Alterazioni ematologiche nella celiachia



↓ Folati

↓ Vit B12

Iposplenismo



Nomarsky
light
(microscopia a
contrasto di
fase)

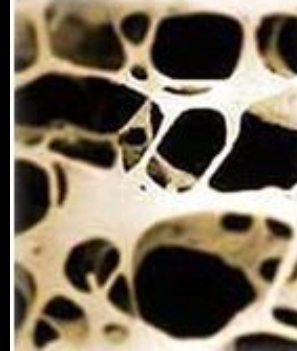
Anemia emolitica autoimmune, piastrinopenia autoimmune

Alterazioni dell' osso nella Celiachia

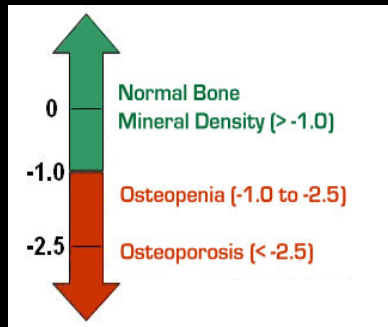
Normale



Osteopenia



Osteoporosi



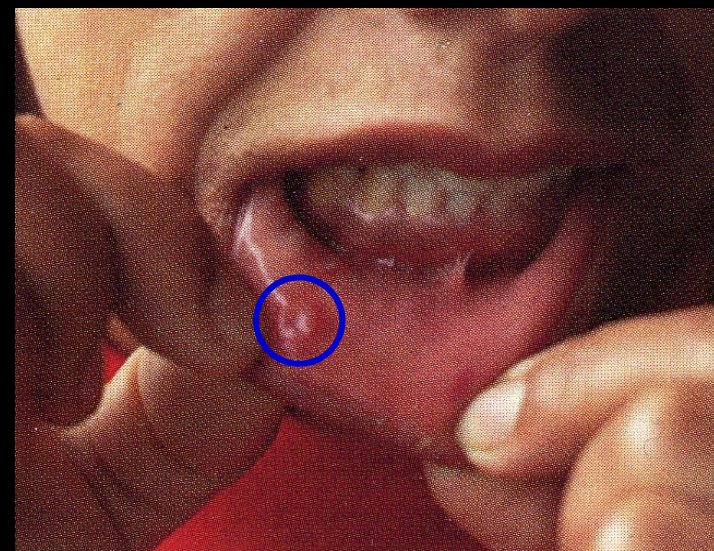
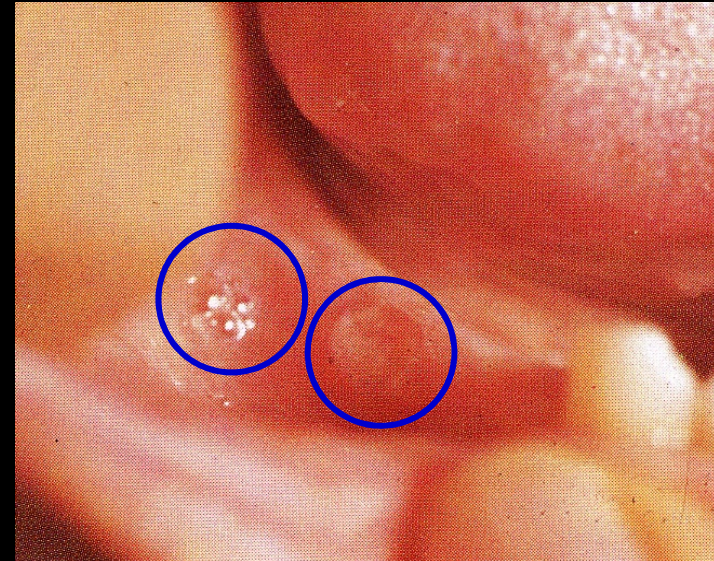
70% dei pazienti celiaci sintomatici e asintomatici

Parziale regressione dopo dieta aglutinata nell'età adulta, ma necessità di terapia in molti casi

Rischio di fratture nella celiachia non trattata basso (RR 1.4); più elevato nelle forme sintomatiche ed a livello degli arti

Stomatite aftosa nella celiachia

- Afte ricorrenti del cavo orale sono un frequente segno di presentazione clinica della malattia celiaca
- presenti in circa il 15-20% dei pazienti con celiachia non trattata)
- La stomatite aftosa si risolve dopo 1 anno di dieta aglutinata stretta
- tende a ripresentarsi in seguito a trasgressioni alla dieta

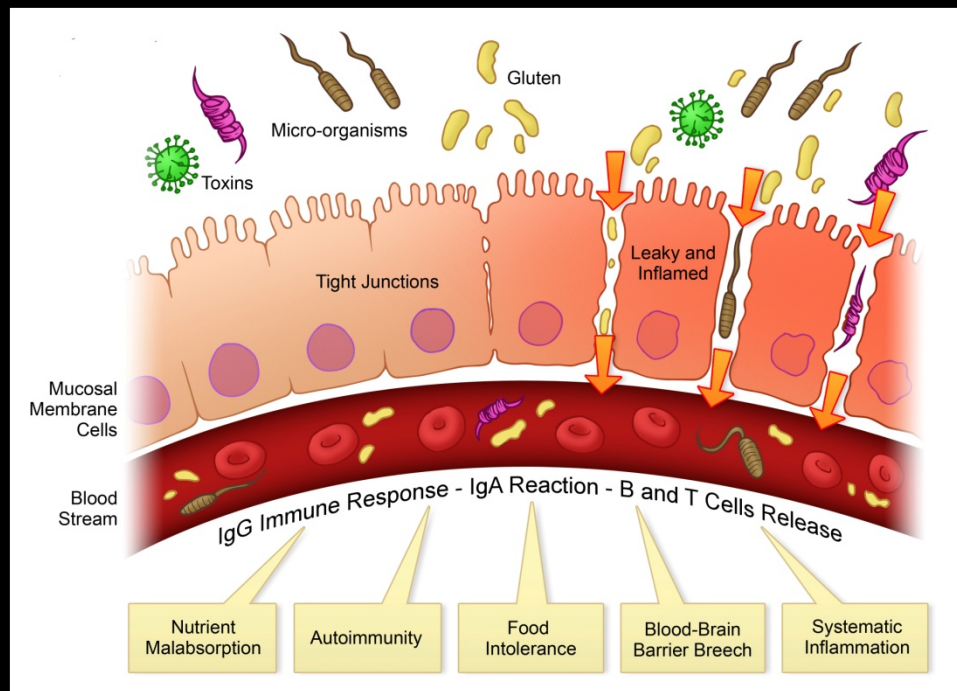


Ipoplasia dello smalto dentale

Presente nel 26% dei pazienti con malattia celiaca dell'età adulta nei confronti del 9% dei controlli



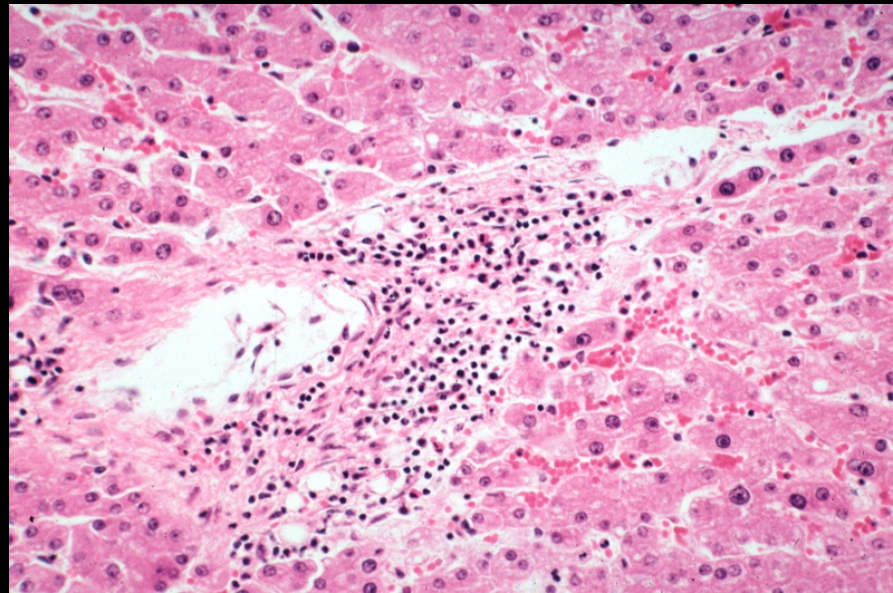
Manifestazioni indotte da ↑ permeabilità intestinale



Ipertransaminasemia da causa sconosciuta come segno di celiachia

- ~10% dei pazienti con \uparrow AST, ALT da causa ignota sono affetti da **celiachia**, spesso silente sul piano clinico

- Il danno epatico:
lesioni minime (infiammazione periportale, infiltrazione di grasso);
- glutine-dipendente
(normalizzazione AST e ALT)
e miglioramento istologico
dopo dieta senza glutine



- Escludere sempre una celiachia nei pazienti con rialzo delle transaminasi da causa sconosciuta

Manifestazioni associate all' autoimmunità

Alterazioni della sfera ginecologica nella Celiachia

Menarca tardivo
(13.6* vs. 12.7° aa)

↓4-5 anni in meno
↓di vita fertile

Menopausa precoce
(47.6* vs. 50.1°
aa)

Ridotta fertilità
(n. nati)
1.9* vs. 2.5°

° controlli, * P < 0.01

Patologie associate: possibile spia di celiachia

Autoimmuni

- Dermatite erpetiforme
- Diabete mellito tipo 1
- Tiroidite autoimmune e morbo di Graves/Basedow
- Morbo di Addison
- Deficit selettivo di IgA
- Alopecia areata
- Morbo di Addison
- Connettiviti (Sd Sjogren, LES, AR, SS, DM)
- Patologia epatica (CBP, EA tipo 1 e 2, CSP)
- IBD

Idiopatiche

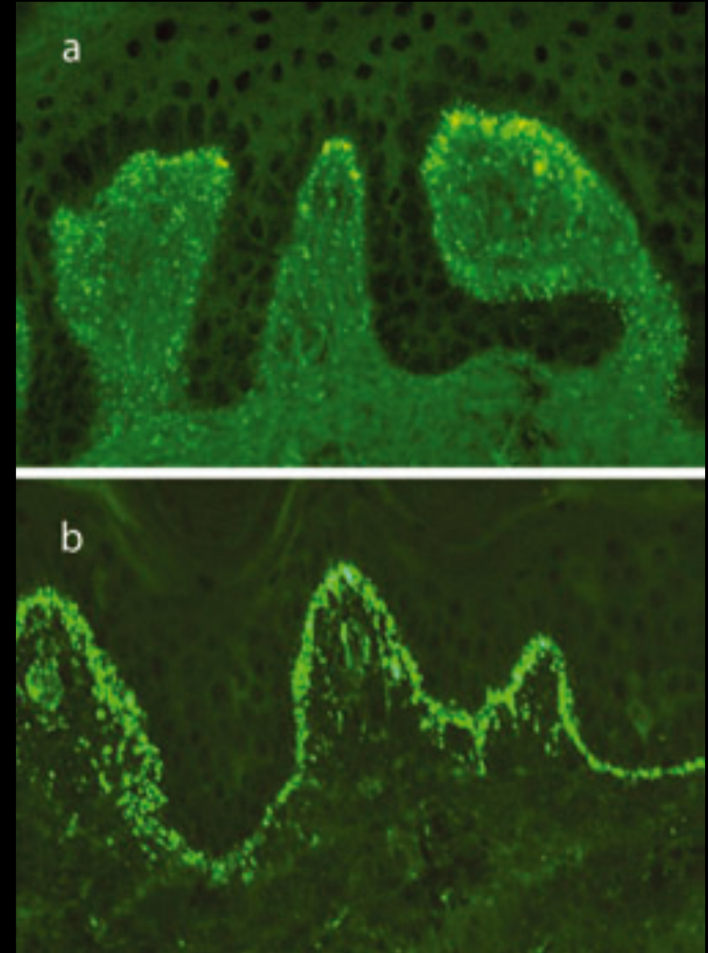
- **Cardiomiopatia dilatativa**
- **Patologia neurologica:**
 - epilessia
 - atassia
 - neuropatia periferica

Cromosomiche

- **Sindrome di Down**
- **Sindrome di Turner**

DERMATITE ERPETIFORME

- Celiachia della cute
- Presenza di lesioni della mucosa intestinale in forma più lieve che nella celiachia
- DQ2 / DQ8

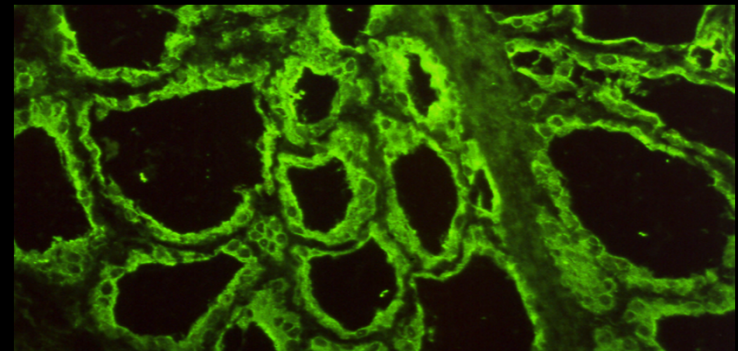


Celiachia e Tiroidite

Screening per celiachia (CD) nella tiroidite autoimmune (TA)

- 4 CD/83 TA (5%)
Test: EmA
Collin P, 1994
- 5 CD/152 TA (3.3%)
Test: EmA
Sategna-Guidetti C, 1996
- 7CD/220 TA (3.2%)
Test: EmA+tTG
Volta U, 2001

TA con o senza ipotiroidismo in celiachia (CD)



20-25% dei celiaci con anticorpi antitiroidei



Metà dei quali con TSH \uparrow e necessità di terapia sostitutiva

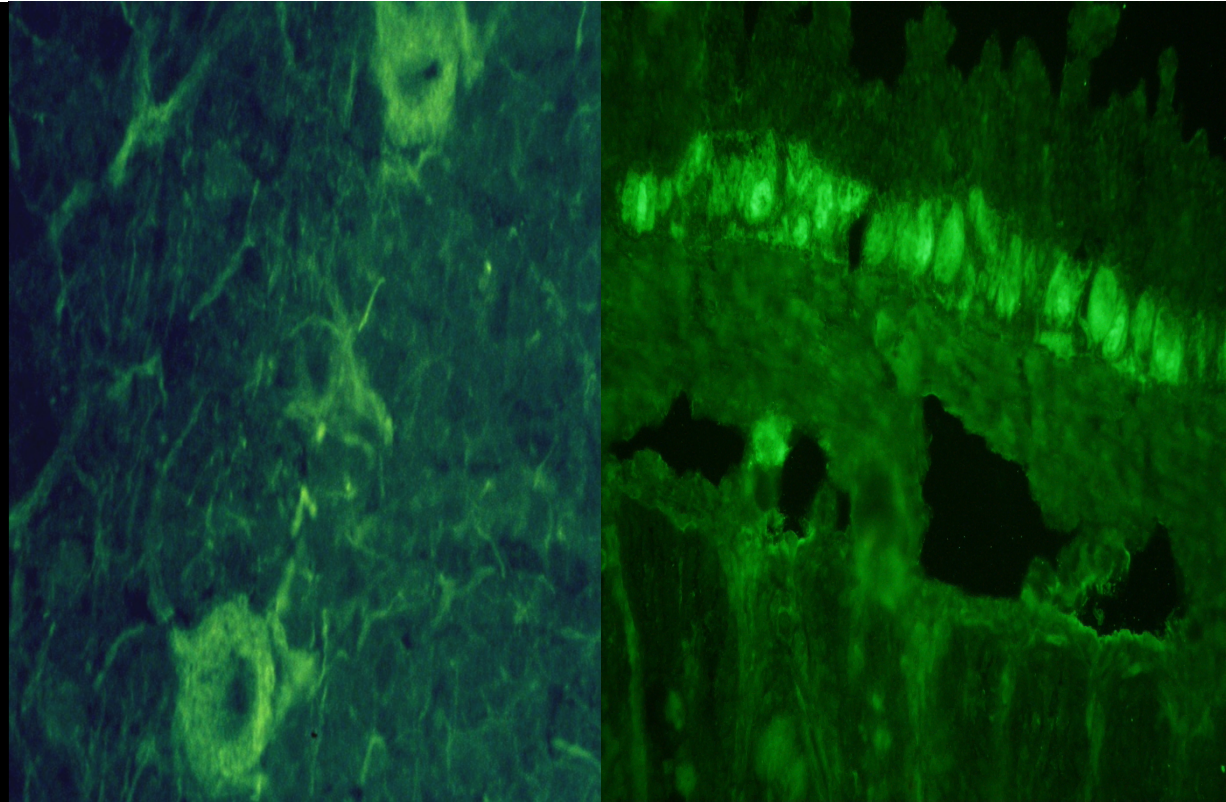
Diabete autoimmune tipo 1 (T1DM)

- Elevata prevalenza di celiachia nel T1DM descritta in tutta la popolazione mondiale (Europa, Stati Uniti, Nord Africa) oscillante fra il 2% e il 16% (media 5%) (Holmes GKT 2002)
- In uno studio multicentrico italiano diagnosi biptica di celiachia nel 5.6% di T1DM (De Vitis I, 1996)
- Un altro studio italiano su casi di T1DM seguiti dal 1987 al 2004 ha evidenziato una più elevata frequenza di celiachia dopo il 1994 rispetto agli anni precedenti (10.6% vs 3.3%). Possibile ruolo di fattori ambientali (abitudini dietetiche ed infezioni virali) (Salardi S, Volta U et al., JPGN 2008)

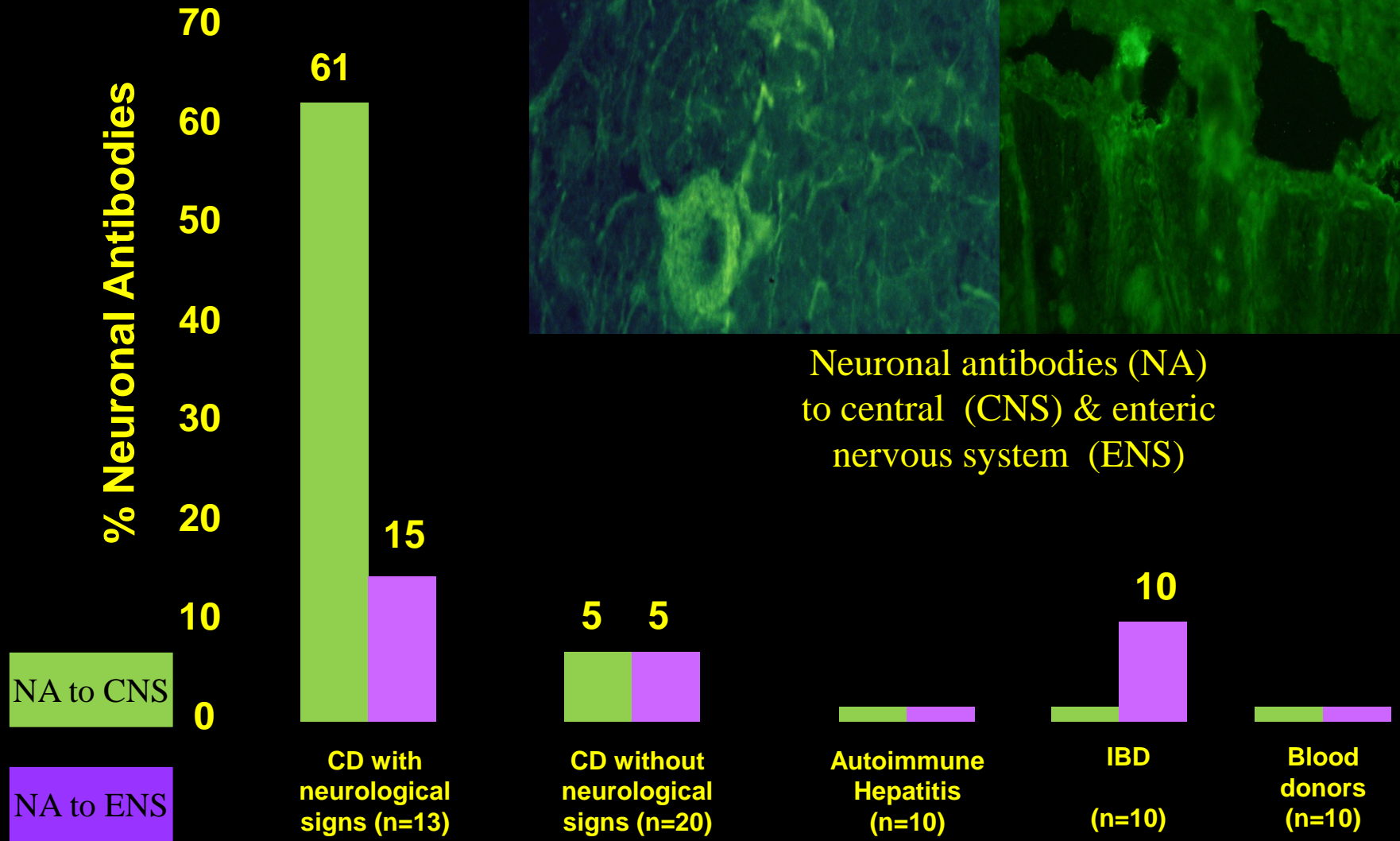
Neurological disorders in CD

Idiopathic cerebellar ataxia	10%
Epilepsy	5%
Peripheral neuropathy	4%
Multiple sclerosis	0.5%
Attention/memory impairment	3%

Volta U, Scand J Gastroenterol 2002



Neuronal antibodies (NA)
to central (CNS) & enteric
nervous system (ENS)

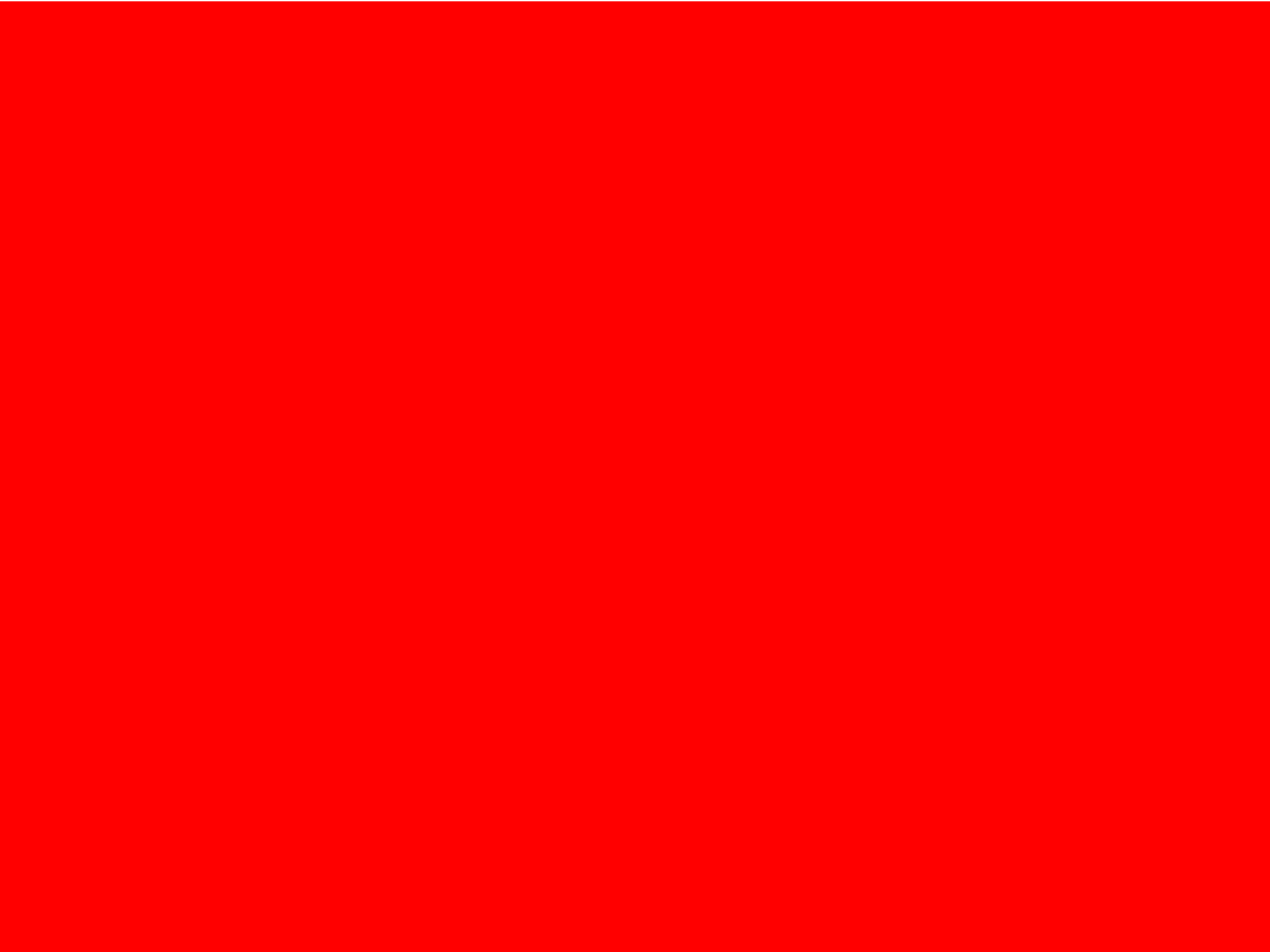


Prevalenza di allergia* in 100 casi consecutivi di celiachia

	Celiaci 100 casi	Controlli 100 casi
Almeno 1 allergia	16%	15%
Ocutorinite	9%	8%
Asma	3%	4%
Dermatite atopica	3%	1%
Allergia alimentare	2%	2%
Orticaria	2%	1%

*valutazione allergologica, Prick tetsts, RAST

Volta U, osservazione su campione della propria casistica 2008



Diagnosi

Diagnosi di Celiachia

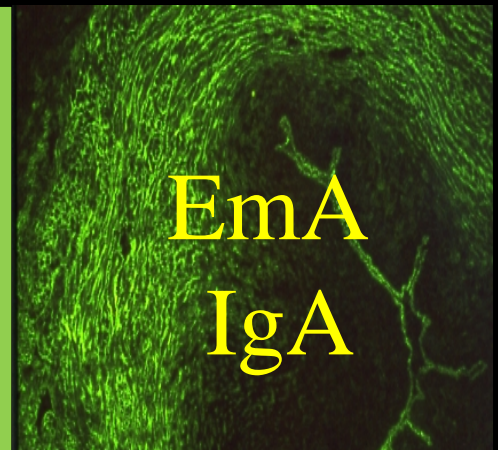
**Biopsia intestinale
“gold standard”
(sempre necessaria)**

+

**Marker anticorpali
rilevanti, ma non
diagnostici senza la
biopsia intestinale**



**Anti-tTG
IgA**



Il Laboratorio come possibile spia di celiachia



Emoglobina
Sideremia
Ferritina
Folatemia
Elettroliti
(Ca⁺⁺, K⁺, Mg⁺⁺)
Vitamina D3
Colesterolemia
Trigliceridi
Att. Protrombinica

Transaminasi
Fosfatasi alc.
Piastrine
PTH
TSH



Permeabilità Intestinale

Valutazione dell'integrità della mucosa intestinale mediante il rapporto dell'escrezione urinaria di due sostanze test somministrate per os (in genere disaccaridi/monosaccaridi)

Test più impiegato : lattulosio/mannitolo, ratio ↑ nei celiaci non trattati, ma anche nel morbo di Crohn, nelle infezioni intestinali, nell'allergia alimentare ed in corso di di terapia con FANS)

sensibilità 90%

valore pred. pos. 33%

specificità 54%

valore pred. neg. 95%

Sierologia: più certezze che dubbi

Nessun marker sierologico disponibile ha una sensibilità ed una specificità del 100% per la celiachia.

Non è accettabile alcuna diagnosi basata solo sulla sierologia ed è necessaria la conferma istologica

Premesso questo, i marker sierologici a seconda:

- 1) della specificità anticorpale**
- 2) della classe Ig di appartenenza**
- 3) del titolo anticorpale**

forniscono elementi molto utili per avvalorare o mettere in dubbio la diagnosi di celiachia

Valore diagnostico di marker anticorpali correlati alla celiachia

	Sensibilità%	Specificità%	VPP%	VPN%	
IgA anti-tTGA	98	90	91	98	Gold standard
IgA EmA	95	99	100	95	Gold standard
IgA AGA	82	78	79	81	Test obsoleto

- Anti-tTG come test di I livello (più sensibili e più riproducibili)
- EmA come test di conferma (test più specifico)
- Ricerca marker IgG indicata solo nei casi con deficit di IgA

Anticorpi anti transglutaminasi tissutale umana (anti-tTGA)

Come si dosano: Kit commerciali ELISA con transglutaminasi tissutale umana ricombinante (da evitare l'antigene da cavia, che dà da 30% di falsi positivi)

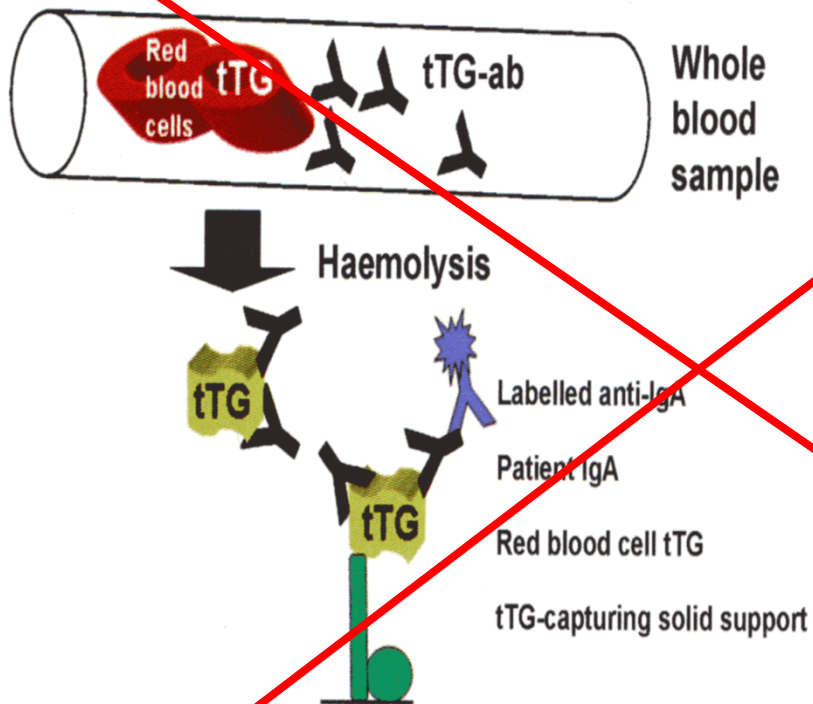
Sensibilità: più elevata degli EmA (fino al 98%)

Specificità: 90%, inferiore a quella degli EmA (10% circa di falsi positivi in pazienti con IDDM, IBD, giardiasi, malattie epatiche). Falsi positivi in genere con bassi titoli

Riproducibilità: elevata in tutti i laboratori grazie alla tecnica ELISA, semplice, affidabile e ben standardizzata

Anticorpi antitransglutaminasi eritrocitaria mediante test rapido su goccia di sangue

Point-of-care test (POCT)



Test rapido per anti-tTG

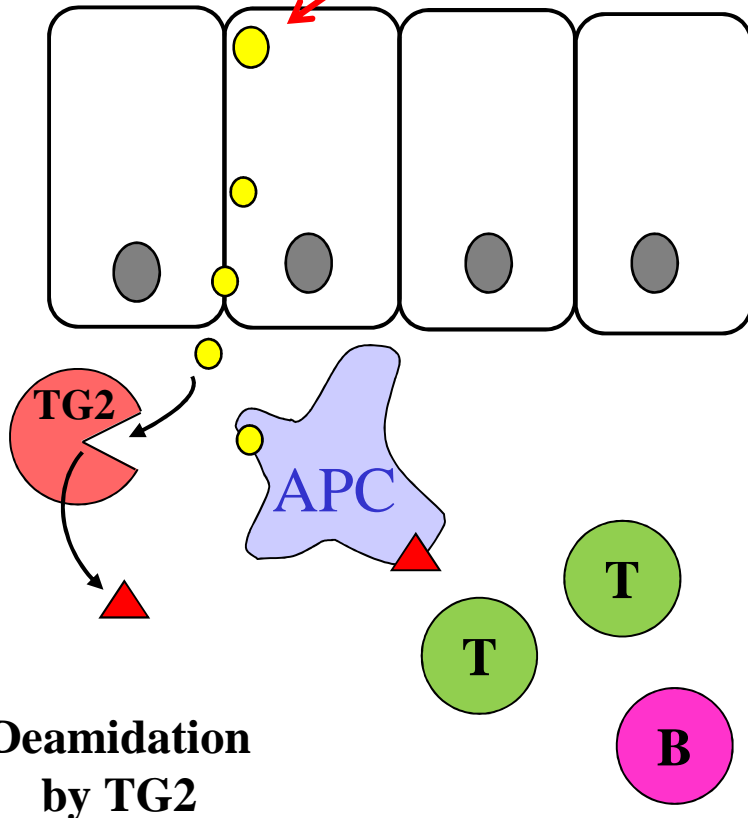
NEG

POS



ANTICORPI ANTI PEPTIDI DEAMIDATI DI GLIADINA (DGP-AGA)

Gliadin
peptides

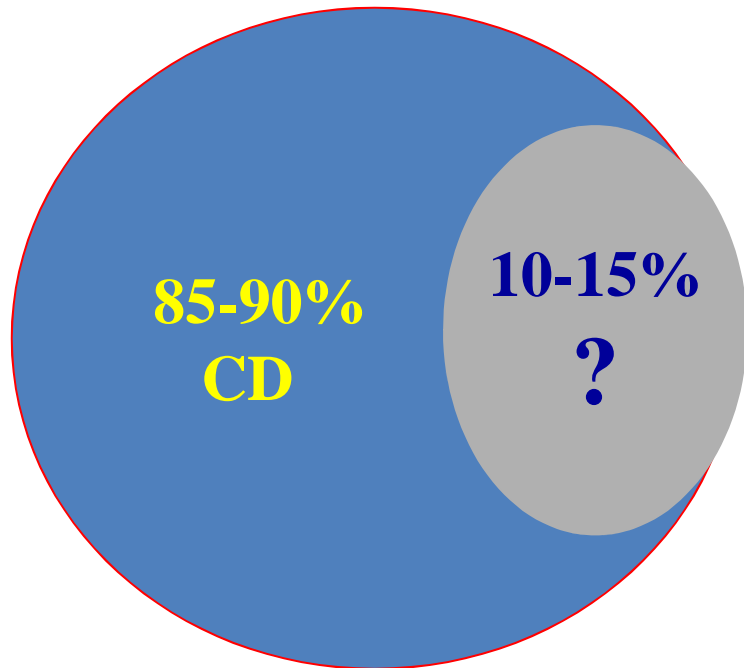


Deamidazione dei peptidi di gliadina
da parte della transglutaminasi tissutale (TG2)
(glutamina → acido glutammico)

Peptidi deamidati riconosciuti in modo
specifico dai linfociti T specifici

Stimolazione dei linfociti B con risposta
anticorpale specifica verso i peptidi deamidati

Anticorpi verso i peptidi deamidati di gliadina (DGP): dubbi e certezze



Negli adulti 10-15% di positività isolate per DGP con negatività degli anti-tTG e con mucosa normale (quesito: sono falsi positivi o espressione di celiachia potenziale?)

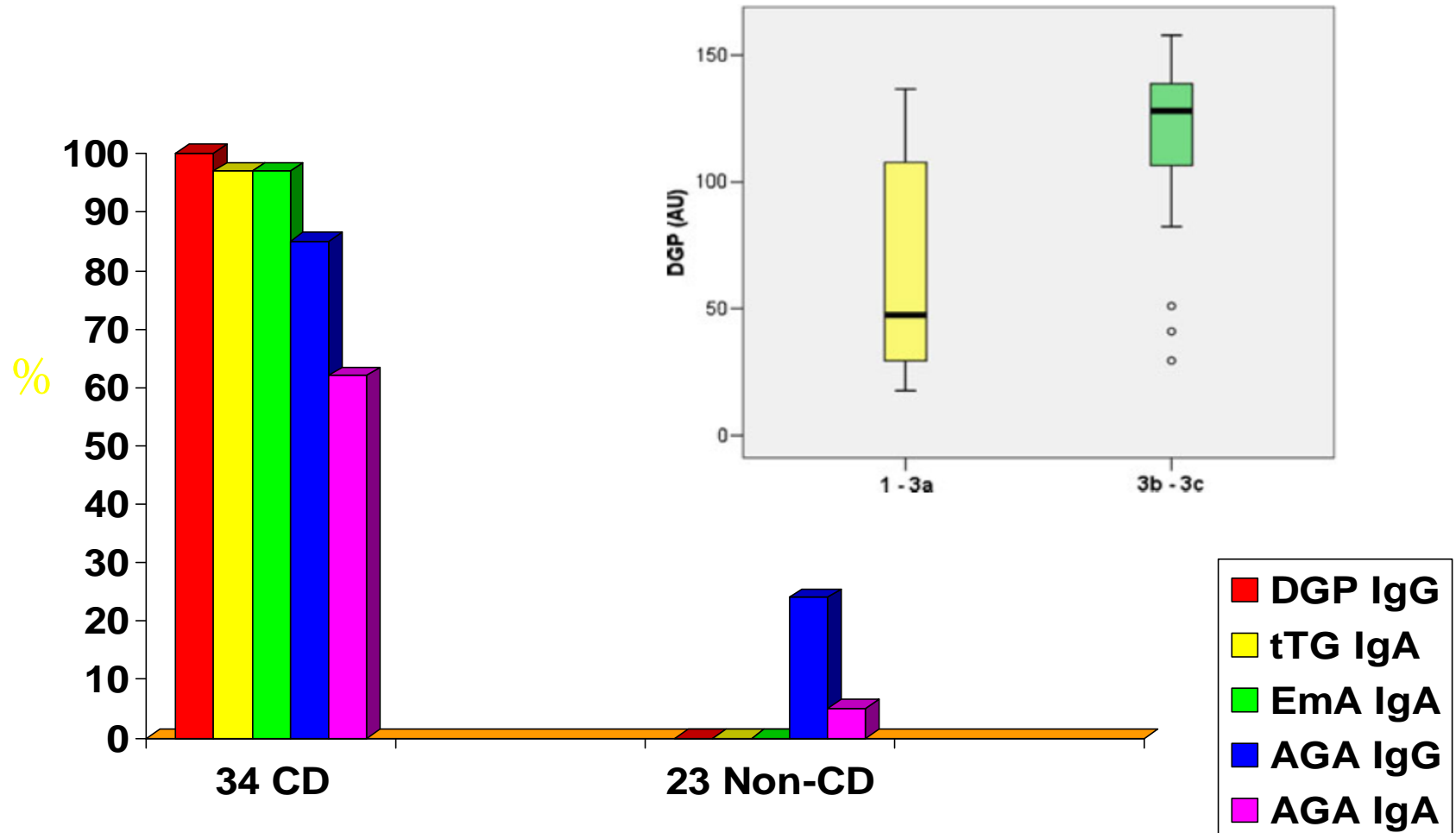
Dahle C, APT2010

Lutteri L, AnnBiol Clin 2010

DGP IgG sono considerati test molto utile per identificare la celiachia nei pazienti con deficit selettivo di IgA e nell'infanzia (bambini >2 anni).

Mozo L, JPGN 2012; Amarri S, Volta U, De Giorgio, J Clin Immunol 2013

Prevalenza anticorpale nei bambini di età <2 anni con celiachia (CD)



Marcatore sierologici nel follow-up della celiachia

- Anti-tTGA IgA, più utili di EmA IgA, dal momento che la loro scomparsa dopo dieta aglutinata correla con la ricrescita dei villi intestinali
- La loro persistente positività indica che la mucosa intestinale è ancora piatta
- DGP-AGA IgG si stanno dimostrando un ottimo marker per valutare la compliance alla dieta, anche nei pazienti di età < 2 anni

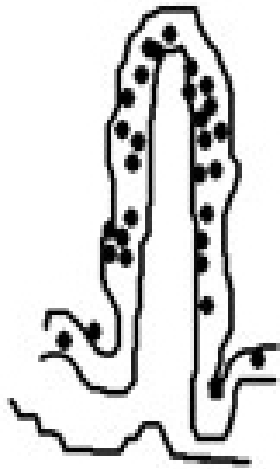
Histopathology

Biopsia intestinale

- A tutt'oggi è il “gold standard” per la diagnosi di celiachia (nessuno dei test di screening ha una sensibilità e specificità del 100%)
-
- Sede della biopsia intestinale:
bulbo duodenale e 2^a-3^a porzione duodenale in corso di EGDS
- Vantaggi della biopsia duodenale endoscopica:
 - buona tollerabilità
 - rapidità di esecuzione
 - possibilità di prelievi multipli

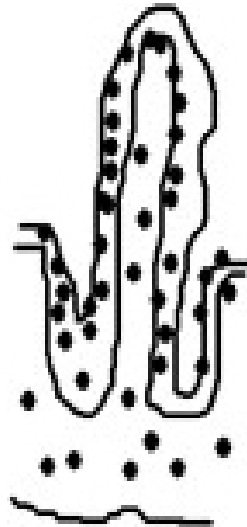
Biopsia duodenale

classificazione di Marsh (modificata sec. Oberhuber)



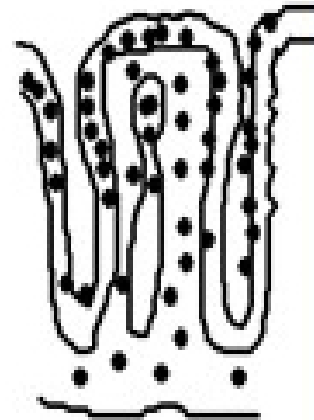
IEL > 25/100
infiltrative
type 1

> 3:1



IEL > 25/100
hyperplastic
type 2

≥ 2:1



IEL > 25/100
destructive
type 3 a,b,c

< 2 - 0

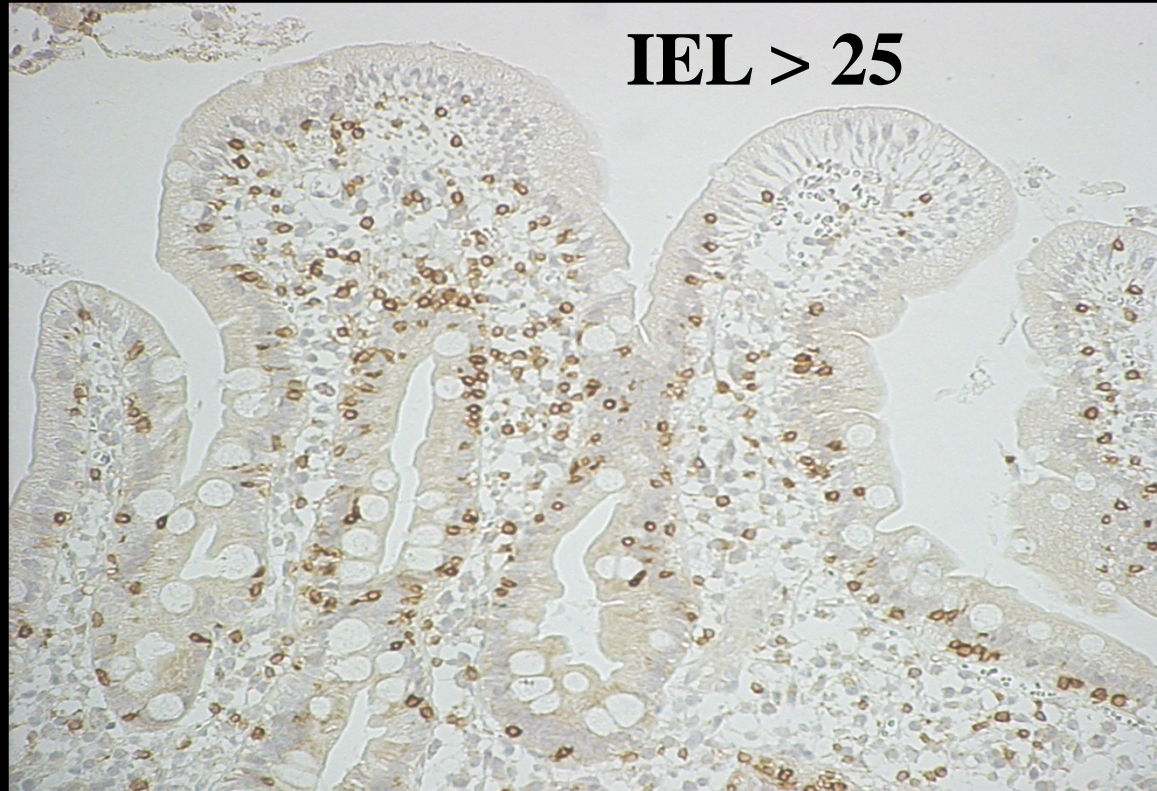


IEL < 25/100
(hypoplastic)
type 4

intestinal lymphoma

villus : crypt - ratio

Criteria diagnostici compatibili ma non specifici per celiachia



Lesione grado Marsh I

presente anche in: allergia alimentare, IBS, infezioni intestinali (inclusa l' infezione da HP), IBD, patologie autoimmuni

Solo il 10-20% di questi pazienti ha o svilupperà la celiachia

Fig. 1

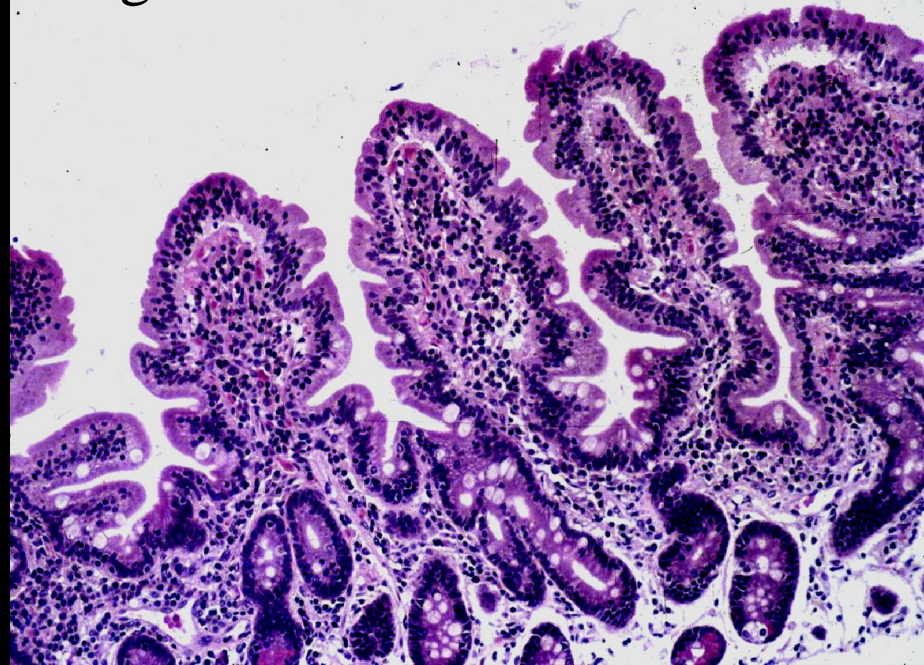


Fig. 2

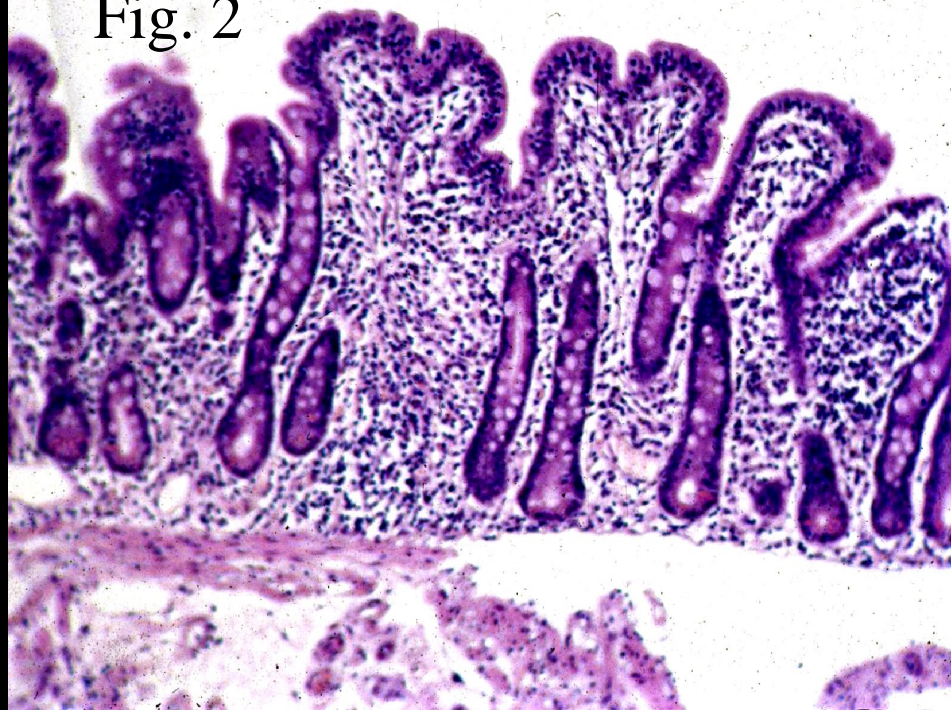
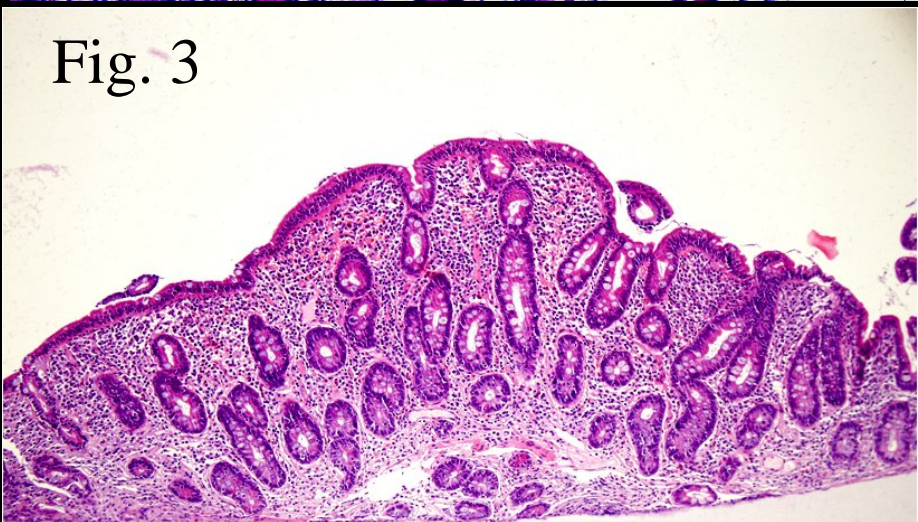


Fig. 3



Lesioni di tipo atrofico con iperplasia delle cripte ed aumento dei LIE (classificazione di Marsh-Oberhuber):

Fig. 1: atrofia lieve dei villi intestinali (tipo 3a)

Fig. 2: atrofia dei villi di grado moderato (tipo 3b)

Fig. 3: atrofia dei villi di grado severo (tipo 3c)

(colorazione ematossilina eosina x20)

Atrofia dei villi non glutine-dipendente

Malattia

Morbo di Whipple
Gastroenterite eosinofila
Malattie parassitarie (giardia
lamblia)
Malattie virali (HIV,
cytomegalovirus)
Malattie fungine
(criptosporidium)
Enteropatia autoimmune
Linfangectasia intestinale
Ipogammaglobulinemia
comune variabile
Danno da farmaci (FANS)

Caratteristiche istologiche

Macrofagi nella lamina propria
Eosinofili
Identificazione del parassita
Identificazione del virus
Identificazione del fungo
 γ/δ nella norma
Linfatici dilatati
Assenza di plasmacellule nella lamina
propria, iperplasia linfoide

-

TEST DI II LIVELLO

Genetica (HLA)

(dopo anticorpi e / o biopsia non diagnostici)

Test eseguito per escludere celiachia

Negatività DQ2 (DQ A1 05, DQ B1 02) e DQ8 (DQ B1 0302)

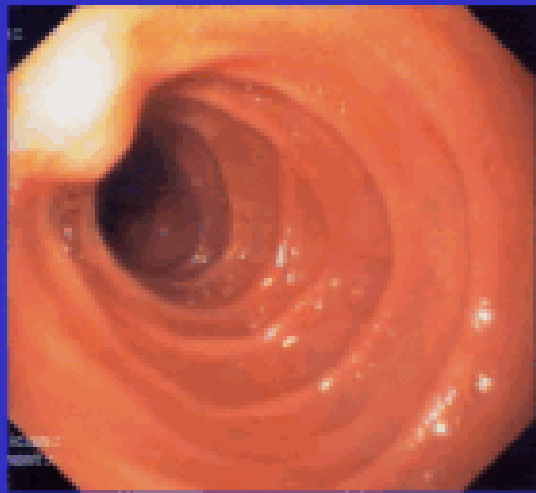


bassissima probabilità di celiachia

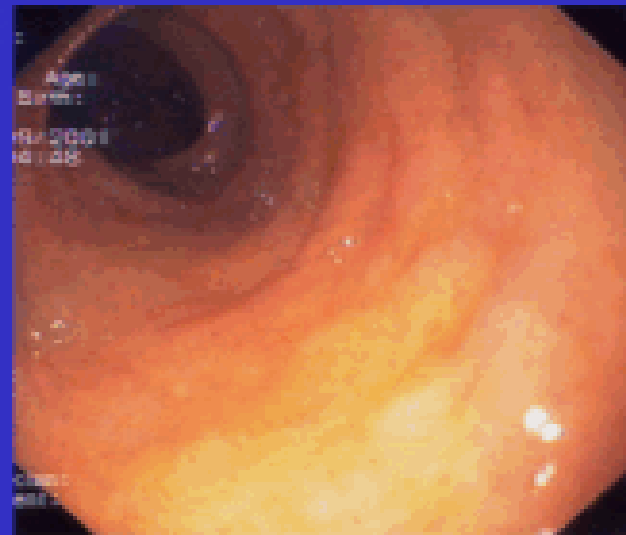
Positività DQ2 (DQ A1 05, DQ B1 02) e/o DQ8 (DQ B1 0302)



predisposizione alla malattia nei familiari di celiaci

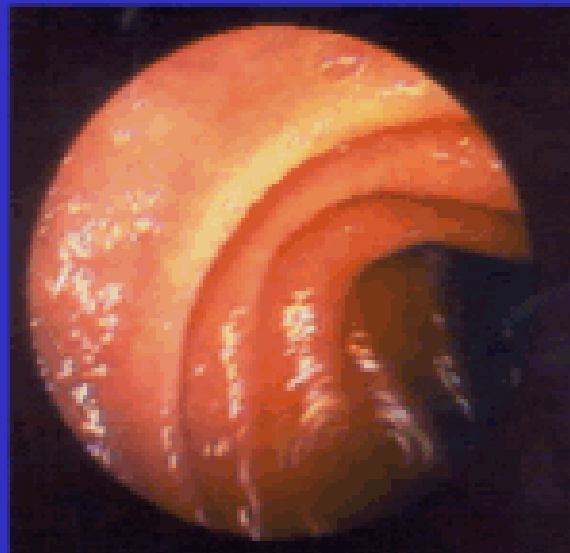


normale

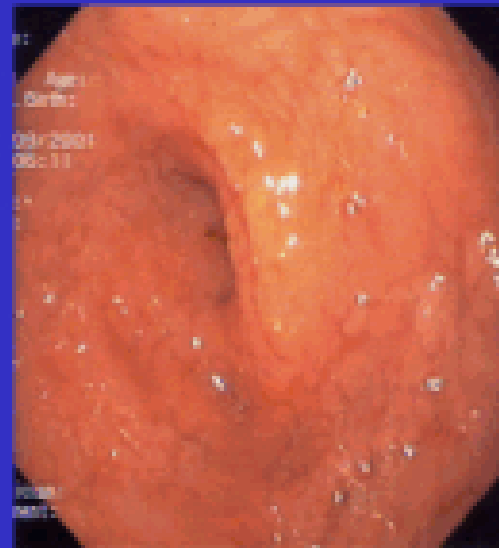


assenza
delle pliche
e edema

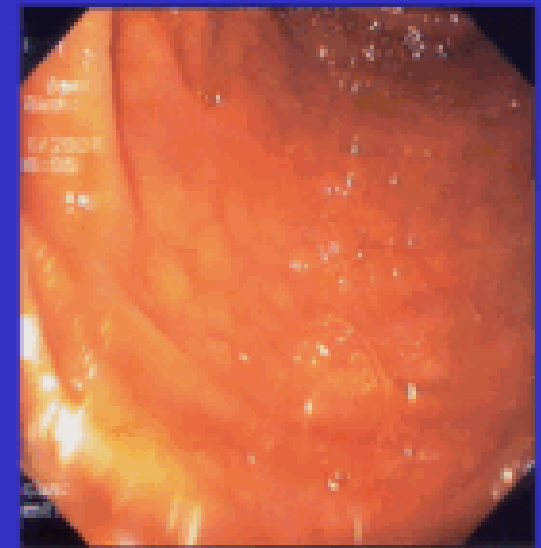
Marker endoscopici predittivi di celiachia



scalloping



miconodularità



acciottolato

Considerazioni preliminari sulle
“Linee Guida ESPGHAN per la Diagnosi di
Celiachia nei bambini e negli adolescenti”

ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac
Disease in Children and Adolescents:
An Evidence-based Approach

AQ2

¹S. Husby, ¹S. Koletzko, ¹I.R. Korponay-Szabó, ¹M.L. Mearin, ¹A. Phillips,
¹R. Shamir, ¹R. Troncone, ¹K. Giersiepen, D. Branski, C. Catassi, M. Leigeman, M. Mäki,
C. Ribes-Koninckx, A. Ventura, and K.P. Zimmer, *The ESPGHAN Working Group on
Coeliac Disease Diagnosis*

DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0

JPGN • Volume 00, Number 00, Month 2011

Gruppo di lavoro ESPGHAN

(Coordinator: S. Husby; D. Branski, C. Catassi, S. Koletzko, I. Korponay-Szabo, M. Maki, M.L. Mearin, R. Shamir, R. Troncone, A. Ventura, K.P. Zimmer)

- Revisione dei criteri diagnostici per celiachia
- Possibilità di evitare la biopsia duodenale nei casi sintomatici con elevati valori di anti-tTGA (>10 volte il valore normale), confermati dalla positività degli EmA e presenza di HLA-DQ2 e/o -DQ8 e con risposta clinica-biumorale alla dieta aglutinata

Terapia

Linee guida per la dieta dei pazienti con celiachia

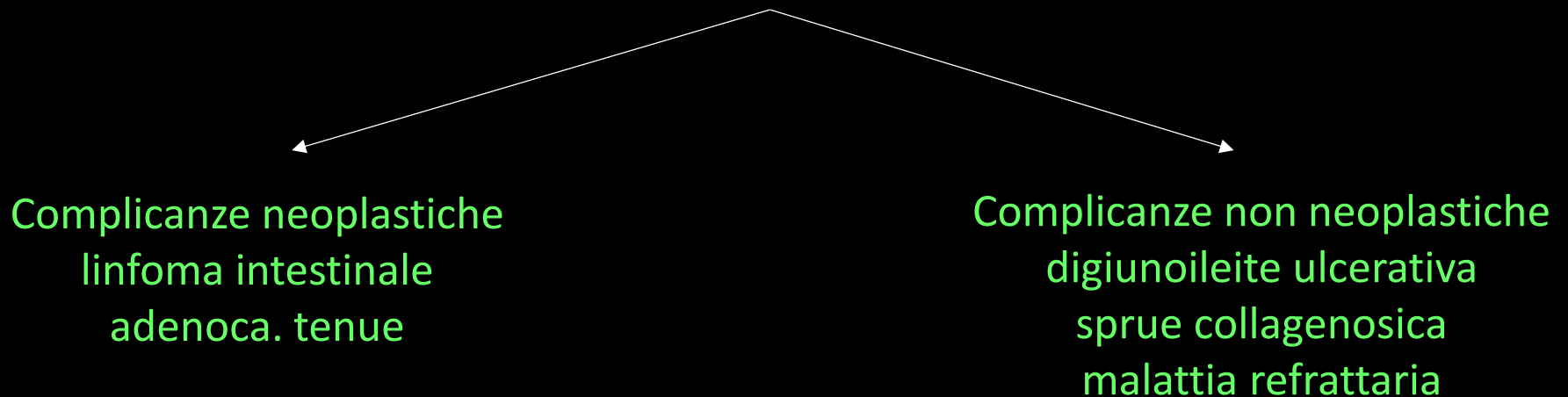
- Cereali vietati: frumento, orzo, segale, farro, kamut
- L'avena è a basso contenuto di glutine, ma spesso contaminata
- Cereali consentiti: riso, mais, grano saraceno, miglio;
leguminose: soia, quinoa, amaranto
- Fare attenzione alla presenza di glutine negli additivi alimentari
- Utilizzare prodotti commerciali con il simbolo 'gluten-free' (contenuto in glutine $< 20 \text{ ppm} = 20 \text{ mg / kg}$)



Terapia della celiachia: dieta aglutinata stretta



...ma soprattutto effetto protettivo della dieta



Deficit nutrizionali e Celiachia

	Alla diagnosi ^a	Dieta priva di glutine ^a	Prodotti privi di glutine ^a	Dieta priva di glutine a lungo termine (8-12 anni) ^b
Calorie/proteine	*			
Fibra	*	*	*	*
Ferro	*	*	*	
Calcio	*	*		
Vit. D	*	*		
Magnesio	*	*		
Zinco	*			
Vitamine	B1 (tiamina), B2 (riboflavina) B6 (piridosamina) B12 (cobalamina) Folati B3/PP (Niacina)	B1, B2, B6 B12 Folati Niacina	B1, B2 Folati Niacina	B12 Folati Niacina

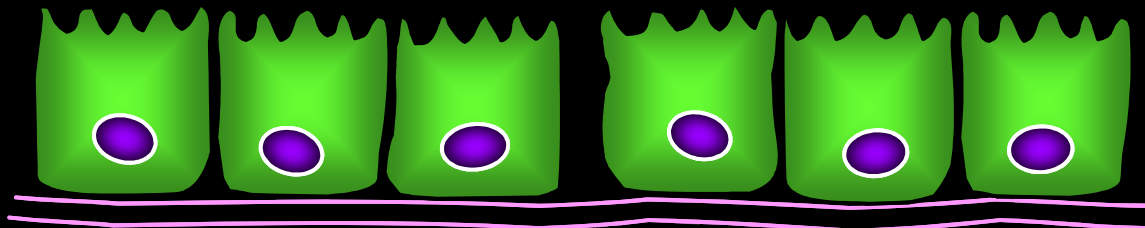
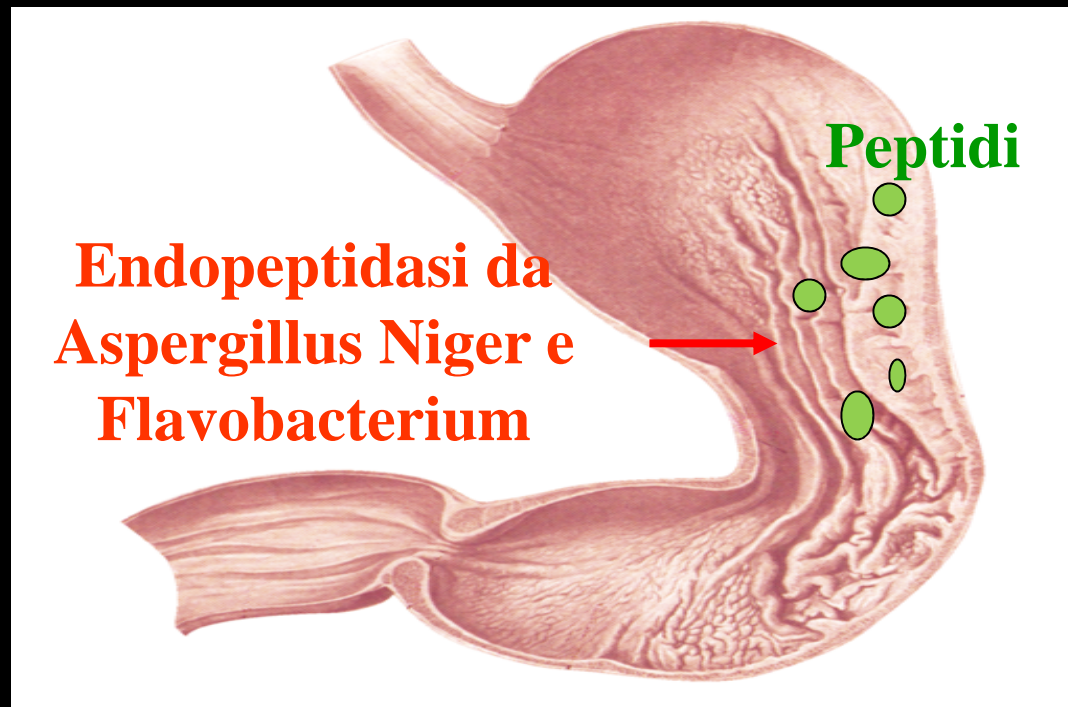
Terapia farmacologica della celiachia

- Nei casi con severo malassorbimento, marcata anemizzazione ed edemi discrasici terapia parenterale con infusione di liquidi, elettroliti, albumina, ferro
- Terapia dell'osteopenia ed osteoporosi con calcio, vitamina D e bifosfonati (per os una volta instaurata la dieta aglutinata)
- Cicli mensili con fermenti lattici per la coesistenza frequente di IBS
- Nei casi con iposplenismo raccomandata vaccinazione anti-pneumococcica
- Terapia steroidea ed immunosoppressiva per malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa e sprue collagenosica

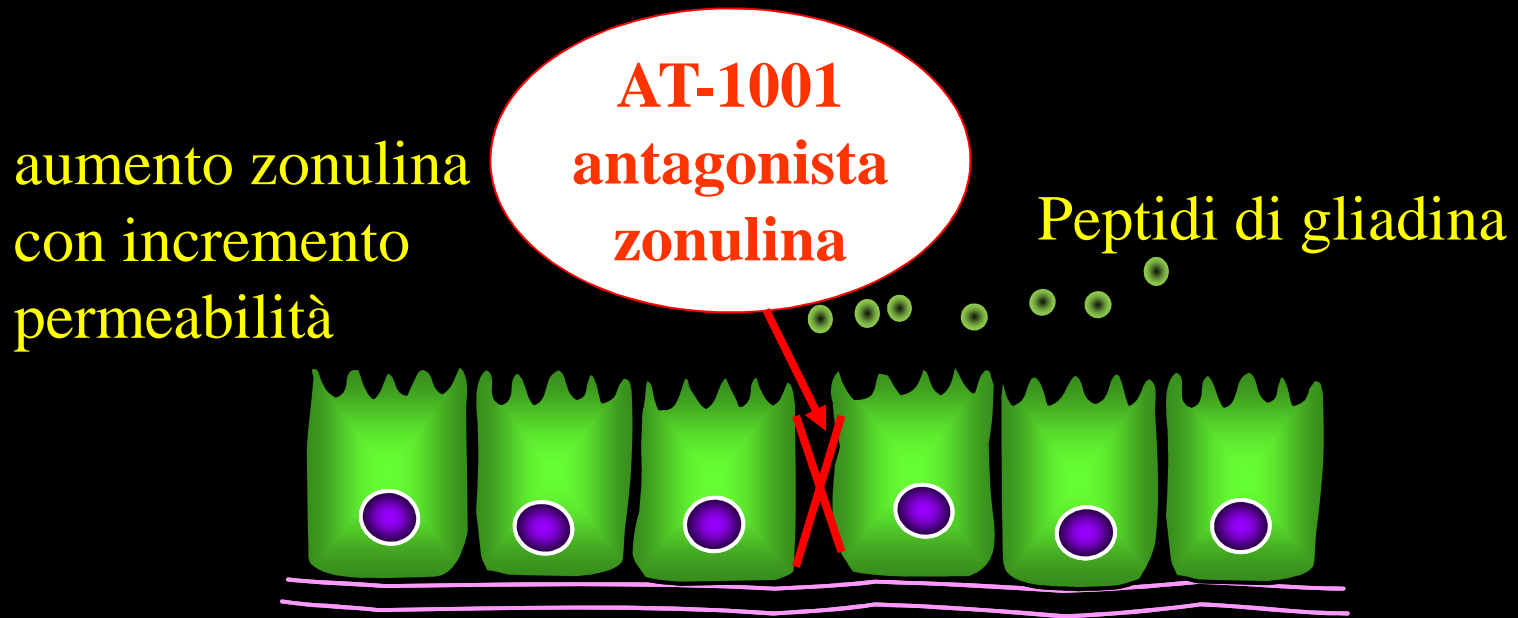
Future opzioni terapeutiche

- Diminuzione del carico antigenico
 - terapia enzimatica supplementare per digerire i peptidi di gliadina
- Interferenza con il passaggio del glutine attraverso la parete intestinale
 - antagonista della zonulina (larazotide)
- Vaccinazione terapeutica ('riprogrammazione' del sistema immunitario attraverso meccanismo di desensibilizzazione)

Digestione gastrica dei peptidi di gliadina da parte di peptidasi batteriche o fungine prima del loro arrivo a livello intestinale



Come bloccare l'assorbimento intestinale dei peptidi di gliadina



Antagonisti della zonulina AT-1001 bloccano il passaggio dei peptidi di gliadina attraverso la mucosa

Vaccini: Ipotesi di lavoro

- Strategia vaccinale con meccanismo desensibilizzante applicabile sia in fase di prevenzione che nei soggetti con malattia già manifesta

Follow-up

Follow-up della malattia celiaca

Primo controllo a 6-8 mesi dalla diagnosi

I successivi ogni 1-2 anni mediante:

- Visita medica con intervista dietetica c/o centro specialistico
- Esami bioumorali:
 - assorbimento, ferritina, emocromo, folatemia, Vit D3
 - marker immunologici e di autoimmunità:
anti-tTGA IgA e DGP-AGA IgG (solo DGP-AGA IgG se vi è deficit di IgA), TSH, anti-TPO, anti-TG.

Motivazione: valutazione della funzione assorbente intestinale, della compliance alla dieta aglutinata e dello sviluppo della più frequente complicanza autoimmune correlata (tiroidite autoimmune)

Follow-up della malattia celiaca

Esami biumorali utili in casi selezionati

-metabolici :

colesterolo, HDL, trigliceridi, glicemia, transaminasi

-immunologici :

autoanticorpi organo (anti-GAD, ICA, etc.) e non organo specifici (ANA, ENA, SMA, AMA, etc)

Motivazione: valutazione dello stato metabolico (in relazione al possibile aumento ponderale favorito dalla ripresa dell' assorbimento e dalla dieta aglutinata, sbilanciata in senso iperlipidico) e del possibile sviluppo di complicanze autoimmuni tanto più elevato quanto maggiore il numero di anni trascorsi dal celiaco a dieta libera

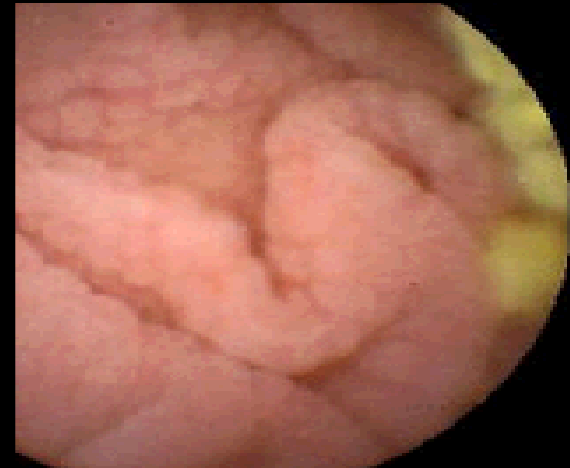
Follow-up della malattia celiaca

Esami strumentali

- EGDS
- DENSITOMETRIA OSSEA
- ECOGRAFIA ADDOMINALE E TIROIDEA (se clinicamente indicate)
- ENTEROSCOPIA, Entero-TC / RMN, VIDEOCAPSULA
(utili negli adulti per la definizione delle complicanze neoplastiche e non –
digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica, malattia celiaca refratta)
- CONSULENZE SPECIALISTICHE (solo in caso di sospetto clinico
di patologia associata)

Videocapsula endoscopica (VCE) nel follow-up della celiachia

- VCE consente di visualizzare la presenza di un quadro macroscopico di atrofia diffusa nell'ambito di una verosimile celiachia refrattaria
- VCE evidenzia quadri di digiunoileite ulcerativa e sprue collagenosica
- VCE consente di documentare la presenza di masse lungo il percorso dell'intestino tenue riferibili a linfoma intestinale ed adenocarcionma del tenue, temibili complicanze eteroplastiche della celiachia



Pattern a mosaico con atrofia



Villi normali

Complicanze

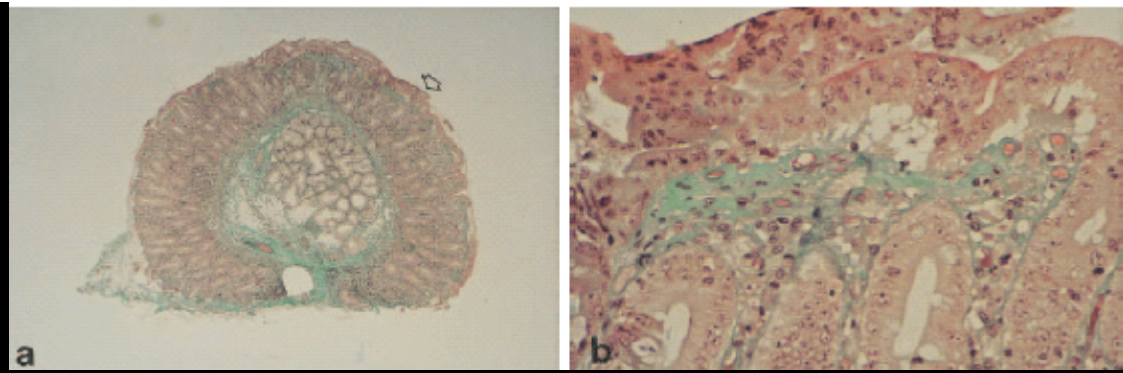
Malattia celiaca refrattaria (MCR)

- Per MCR si intende una celiachia che non risponde né sul piano istologico né sul piano clinico alla dieta aglutinata
- La mancata risposta alla dieta può essere presente “ab initio” o instaurarsi in un secondo tempo (anche a distanza di anni) dopo una soddisfacente risposta iniziale
- MCR compare nell’ 1-2% dei celiaci, manifestandosi in genere dopo i 50 anni e nei casi diagnosticati con grave ritardo (non esiste in pratica in età pediatrica)

Digiunoileite ulcerativa

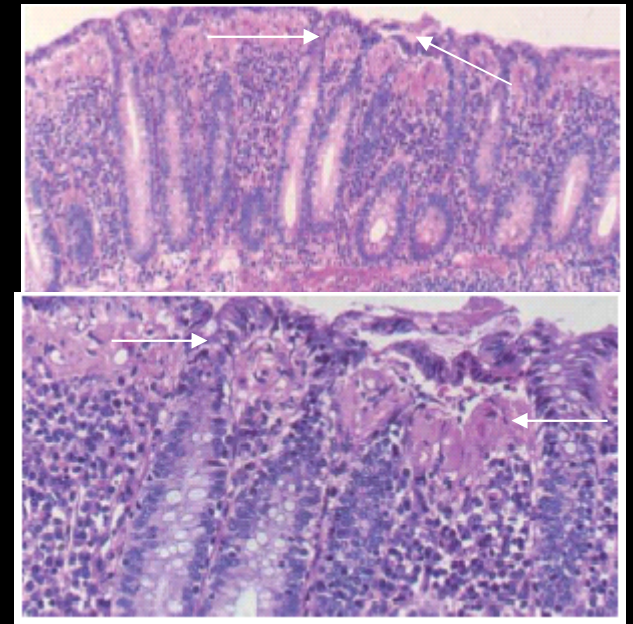
- Insorgenza più frequente in celiachia refrattaria
- Ulcere multifocali (digiuno>ileo)
- Età media 50 aa, sintomi: diarrea, calo ponderale, dolori addominali, febbricola, clubbing ungueale, deficit nutrizionali
- Complicanze evolutive delle ulcere: emorragia, perforazione, ed ostruzione
- Terapia: stessa terapia della MCR, ma prognosi più severa, talora con necessità di intervento chirurgico in seguito a stenosi e perforazioni intestinali

Sprue collagenosica



Depositi di collagene in sede subepiteliale nel tenue

- La sprue collagenosica è un'altra complicanza molto rara della celiachia.
- Deposizione di una banda di collagene subepiteliale
- Mancata risposta clinica alla GFD
- Il decorso può essere rapidamente evolutivo, anche se in alcuni casi la terapia steroidea dà temporanei benefici.



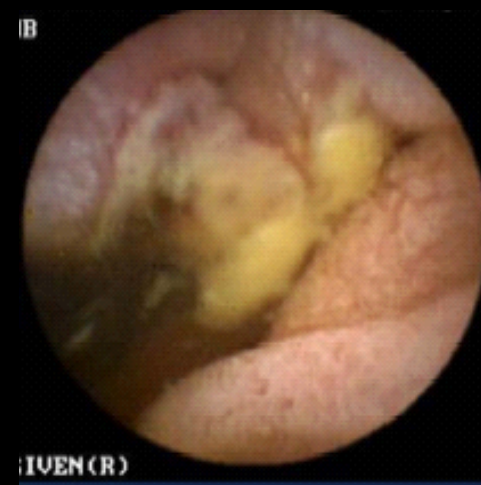
Biopsie del colon: banda di collagene in sede subepiteliale nella mucosa colica

Enteropathy-associated-T-cell lymphoma (EATL)

- Il linfoma intestinale a cellule T (EATL) è un linfoma non Hodgkin che insorge con frequenza elevata soprattutto nelle forme refrattarie
- Età di insorgenza: picco di incidenza nella 7 decade con età media di 55 anni, raro in età < 40 anni, diagnosi di celiachia precede in genere quella di linfoma con intervallo da 5 a 20 anni (media 15 anni).
- Sesso: F/M 1.3:1
- Presentazione clinica: diarrea severa, calo ponderale, dolori addominali intensi con possibilità di perforazione intestinale, masse viscerali ulcerate e talvolta masse palpabili a sviluppo esofitico

Adenocarcinoma del tenue

- 13% degli adenoca. del tenue hanno una pregressa diagnosi di celiachia
- Maggior rischio per diagnosi tardive ed insorgenza in età avanzata
- Quadro clinico acuto con frequente ostruzione intestinale e calo ponderale
- Localizzazione più frequente: duodeno e digiuno, diagnosi: enteroscopia e VCE



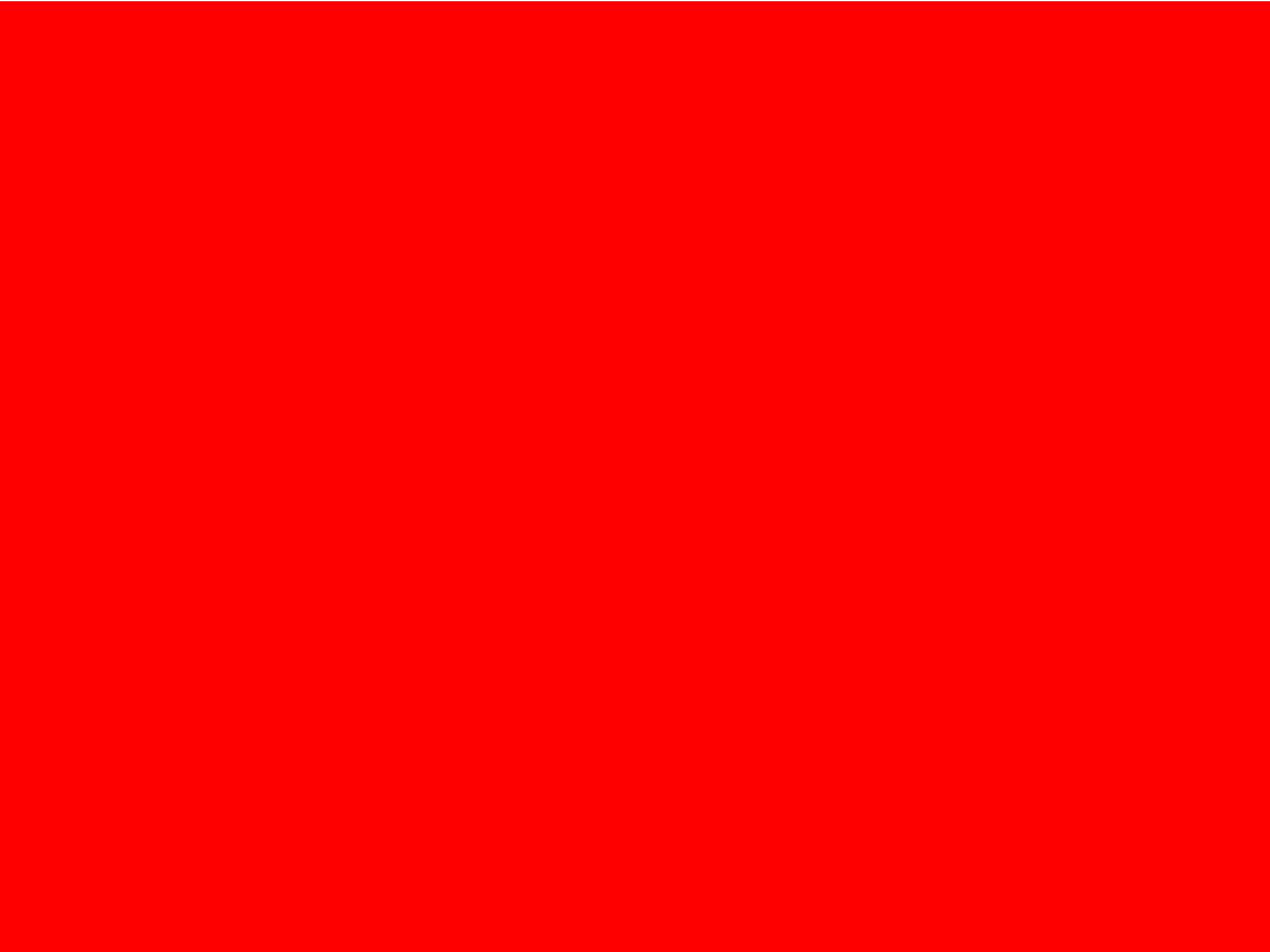
Videocapsula:
Adenoca del tenue

La speranza del celiaco: divorarsi un bel piatto di spaghetti



“Spaghetti” Competition, Naples 1950

e... bloccare gli effetti dannosi del
glutine con una “pillola neutralizzante”



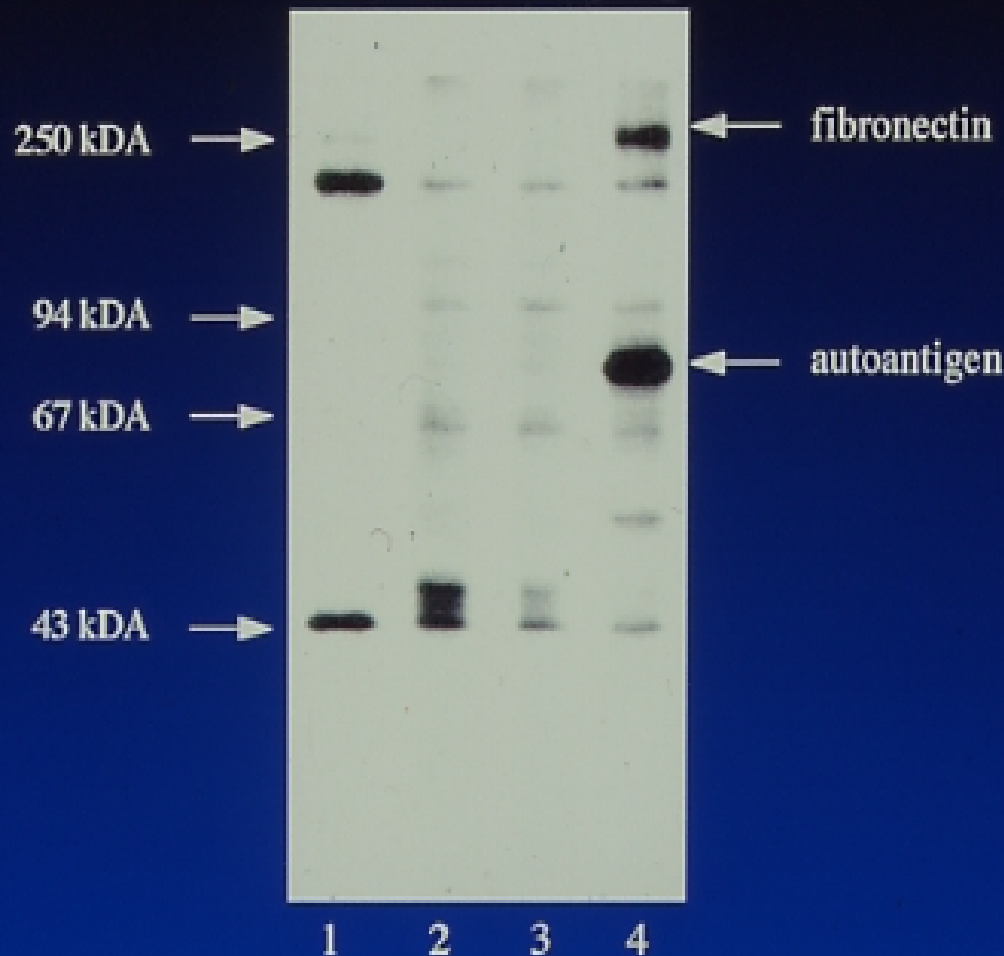
Genetic and environmental factors involved in development of Celiac Disease

HLA
35-50%

Gluten

Non-HLA
3-5%

HLA + 39 non-HLA loci
(other immune genes with small effects)



Identification of tissue transglutaminase (tTG) as the autoantigen of coeliac disease

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D

Nature Medicine 1997; 3:797-801

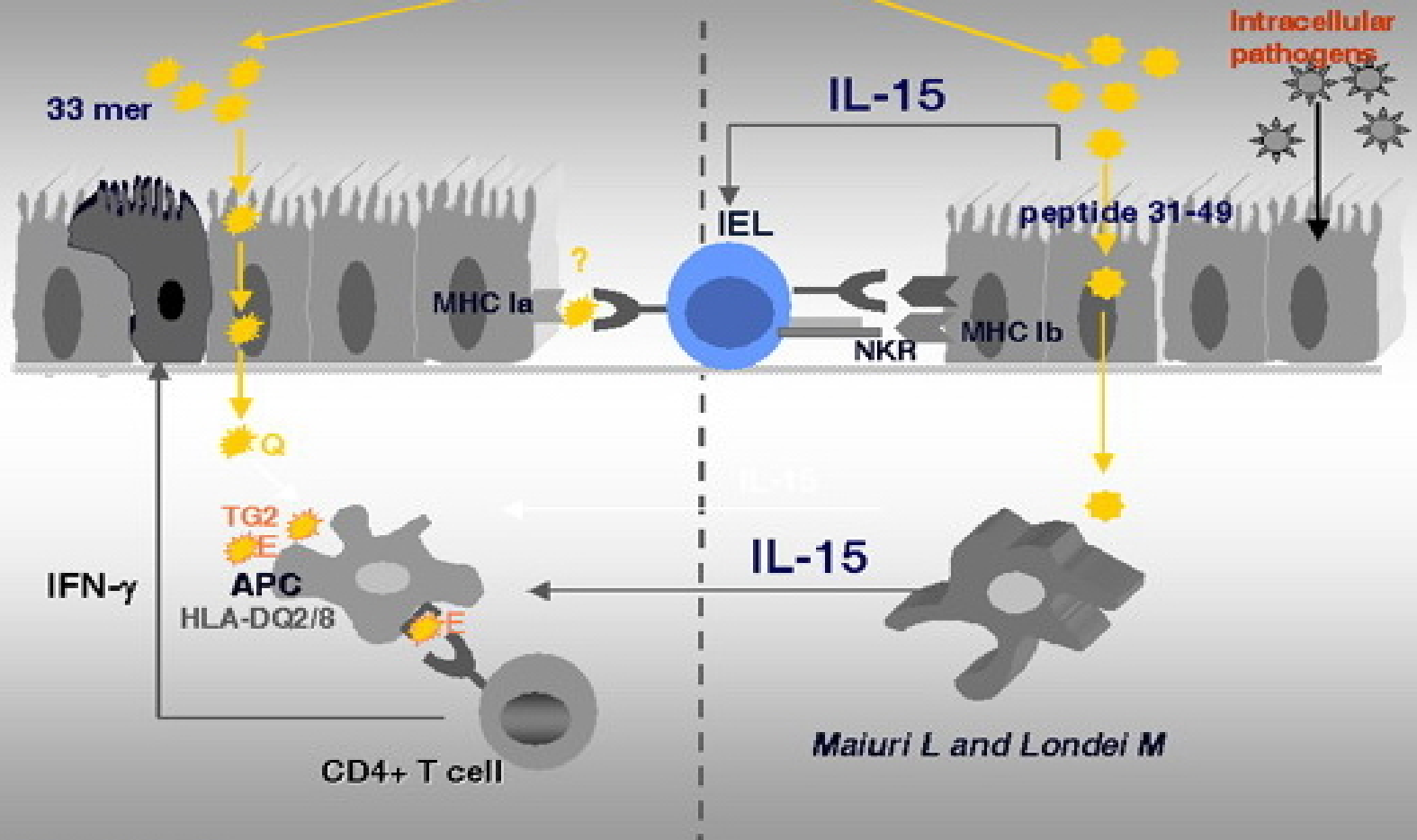
Immunoprecipitated cell lysate from Ht 1080 cells after separation by SDS-PAGE

- Lane 1 preabsorption on plain Sepharose CL-4B shows nonspecific binding of two major proteins.
- Lane 2, 3 immunoprecipitates with serum IgA from healthy controls
- Lane 4 precipitation of the 85-kDa autoantigen by serum IgA from a coeliac patient

Adaptive response

gliadin

Innate response



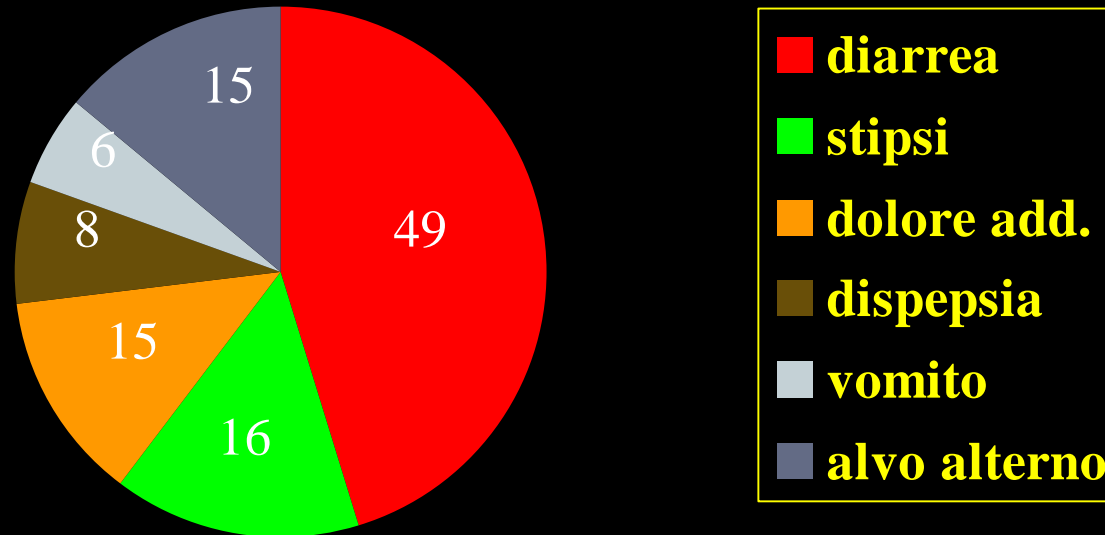
Maiuri L and Londei M

Sollid L, Koning F

CELIACHIA IN ITALIA un fenomeno emergente



SINTOMI GASTROINTESTINALI ALLA DIAGNOSI: 3182 CASI ISS



ISS: Istituto Superiore Sanità

Stipsi ostinata: una presentazione clinica emergente di celiachia

In significativo aumento il numero di celiaci che alla diagnosi presenta una stipsi ostinata (>30%) con episodi di subocclusione intestinale.

Le cause della stipsi nella celiachia non sono definite. Si ipotizza un'alterazione della motilità o un disordine immunologico mediato da anticorpi diretti contro il sistema nervoso enterico (SNE).

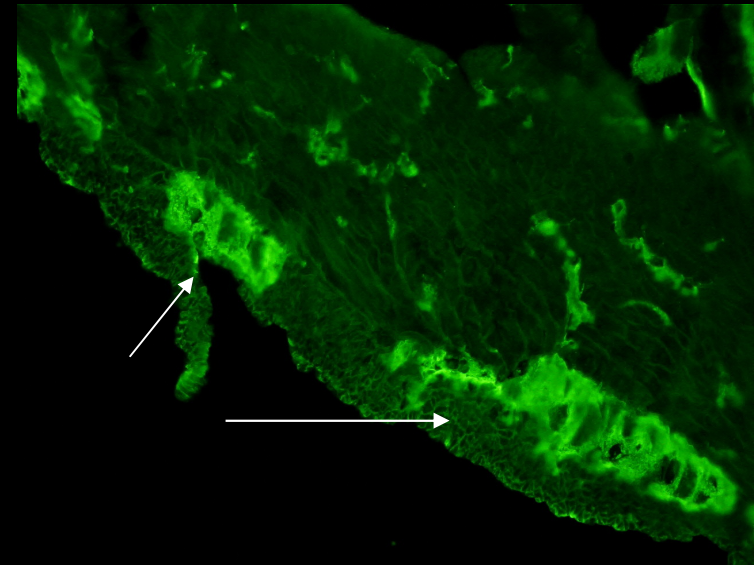
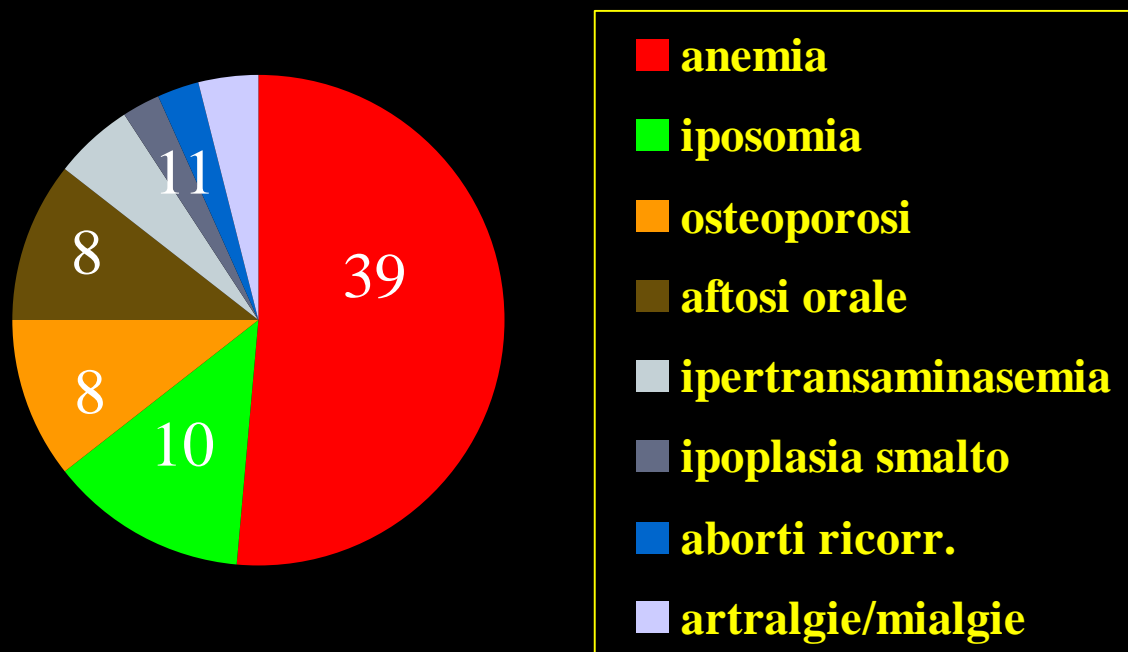


Fig. Anticorpi verso il SNE su digiuno di ratto con colorazione del citoplasma delle cellule dei plessi di Meissner ed Auerbach in paziente con celiachia e subocclusione intestinale

SINTOMI EXTRAINTESTINALI ALLA DIAGNOSI: 3182 CASI ISS



ISS: Istituto Superiore Sanità

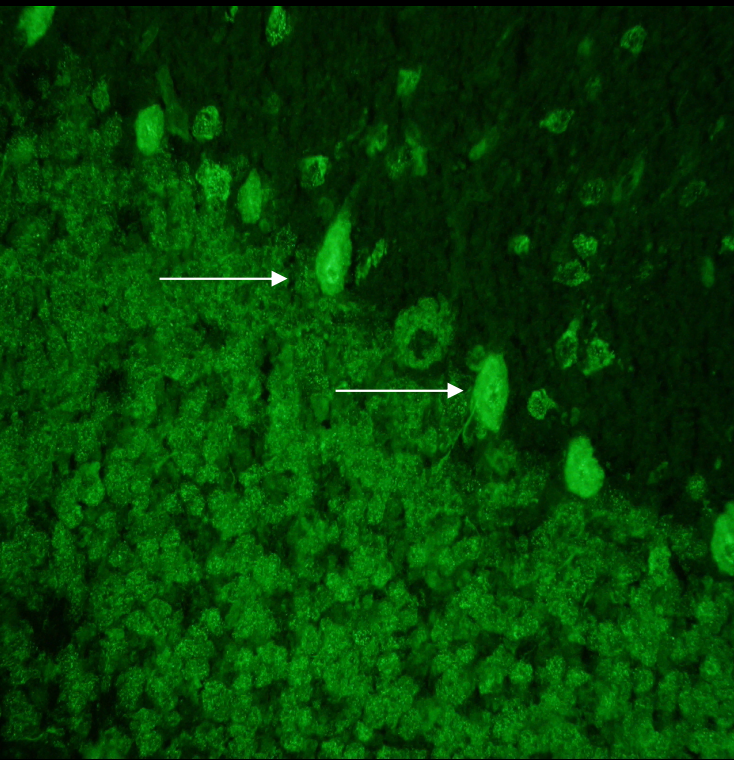
Complicanze della gravidanza nella donna celiaca

(Volta U et al, BMJ 2003)

	Celiachia prediagnosi n°190	Celiachia postdiagnosi n°45
Aborti spontanei < 12 settimane	19/115 (16.5%)	2/29 (7%)
Donne con > 1 aborto	6 (5.2%)	0
MEF	2 (1.7%)	0
°Parto pretermine	11/96 (11.4%)	0
Distacco di placenta	1/96 (1.04%)	0

°P<0.05

Atassia cerebellare glutine-dipendente

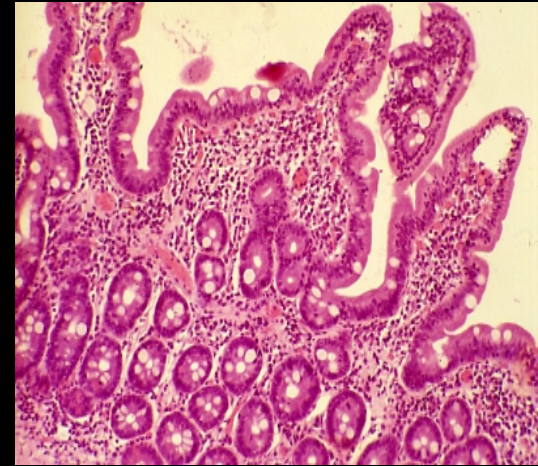


- Donna di 42 anni, sorella di due celiache
 - Atassia del tronco da 4 mesi
 - Positività marker celiachia (EmA, tTGA)
 - HLA DQ2
 - Biopsia duodenale (atrofia lieve tipo 3a)
 - Positività per a. anticellule di Purkinje
-
- Dopo 1 anno di dieta senza glutine
 - Scomparsa del disturbo atassico
 - Scomparsa degli a. anti Purkinje

Anticorpi anti cellule di Purkinje
su cervelletto di ratto

M. G., bambina di 5 anni

- A 4 anni e mezzo diagnosi di epilessia parziale complessa con crisi secondarie generalizzate, non sintomi GI
- TC and RM cerebrale negative
- EEG: sporadiche punte onda malformate asincrone nelle derivazioni medio-posteriori
- Positività per anti-tTG (12AU v.n. <7 AU) ed EmA IgA (1:40), HLA-DQ2+, positività per a. antineurone Yo-like (+--) ed antiganglioside GM1 IgG (125 AU v.n. <25)
- Biopsia duodenale: atrofia lieve 3a
- Dopo 4 mesi di GFD riduzione crisi di epilessia con regressione dei disturbi comportamentali e delle turbe dell'apprendimento. Solo crisi saltuarie scatenate da infezioni intercorrenti e da assunzione involontaria di glutine

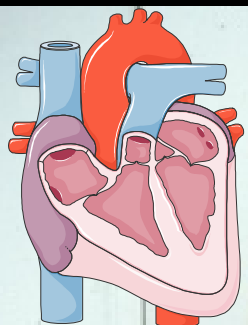


Tipo 3a



A. antineurone Yo-like

Celiachia in Cardiomiopatia Dilatativa



**diastolic
failure**



F.F., 42 anni, BMI 16%, stato di malnutrizione

A 25 anni cardiomiopatia dilatativa (terapia anticoagulante).

Assenza di sintomi gastrointestinali.

Esami di laboratorio: Ferritina 117 ng/ml (30-290), folatemia 6 ng/mL(3-16), Hb 13.3, MCV 92, HLA DQ2+

Studio autoimmunità con inclusione test per celiachia (mai eseguiti in precedenza): EmA 1:320 e anti-tTG 26 AU (v.n <7)

Sospeso Coumadin e biopsia duodenale (atrofia subtotale dei villi 3c)

Dieta aglutinata, dopo 12 mesi trapianto di cuore con esito positivo.

Celiachia e morbo di Crohn

M. E., sesso F, a. 22

Dolori addominali, febbre, anemia sideropenica, ↑ PCR

Tumefazione dolente dorso piede dx

Screening abs: Lac, Ema, anti-tTG +
Bio duodenale: Atrofia subtotale (3c)

→ Celiachia.

Eco addome: ultima ansa ileale ispessita

Biopsia cutanea: vasculite

Scintigrafia leucociti marcati: accumulo ultima ansa. Rx pasto fraz.: stenosi ultima ansa ileale, mucosa ad acciottolato spiculature dei profili, Colonscopia: m. di Crohn ileo colico



Associazione fra IBD (m. di Crohn e colite ulcerosa) e celiachia

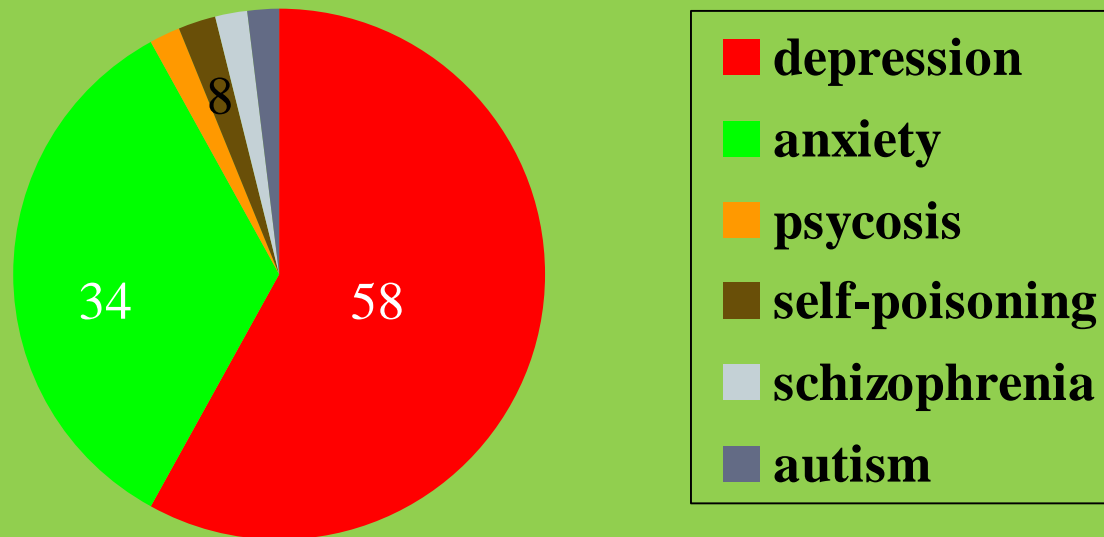
Dati controversi sono presenti in letteratura circa l'associazione fra IBD e celiachia

Una recente indagine ha mostrato che la prevalenza di IBD è significativamente aumentata nella celiachia, mentre la prevalenza di celiachia nell'IBD è sovrapponibile a quella ritrovata nella popolazione di controllo

Allergia e malattia celiaca: esiste un' associazione?

- Diversi meccanismi patogenetici: per la celiachia immunità cellulo-mediata, per le allergie reazioni anticorpali IgE-mediate.
- Sia la celiachia che le allergie sono estremamente frequenti nella popolazione generale, per cui possibilità di sovrapposizione del tutto casuale
- In un recente studio 173 (16%) su 1044 celiaci adulti avevano almeno un' allergia: rinite (6.9%), atopia (3.8%), asma (3.6%), allergia alimentare (1.6%). Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa rispetto al gruppo di controllo, pur essendo la dermatite atopica 3 volte più frequente nei celiaci che nei controlli

Distribution of Psychiatric Disorders in our series (45/374)



Diagnosi

- Celiachia, tiroidite autoimmune, deficit di IgA
- Follow-up dopo 8 mesi di GFD: tTGA/DGP IgG negativi
- Normalizzazione dei valori di ferritina, persistono bassi valori di vitamina D
- Densitometria ossea: quadro di osteopenia severa T score rachide -2.3, femore - 1.8
- In terapia con: Dieta aglutinata stretta; Eutirox 50 mcg/ die; Dibase 25000 1 fiala per os al mese; Calcium Sandoz 1000 1 bust al dì.

Prevalenza di Celiachia (CD) nella Cirrosi Biliare Primitiva (CBP)



4 CD/67 CBP

6%

Kingham JC, 1998

2 CD/87 CBP

2.3%

Fidler HM, 1998

5%

(range 2.3-11%)

6 CD/57 CBP

11%

Dickey W, 1998

7 CD/173 CBP

4%

Volta U, 2002

Prevalenza di celiachia (CD) nell'epatite autoimmune (EA)



5 CD/181 EA*
2.8%
Volta U, 1998

3.5%
(range 2.8-6.4%)

3 CD/47 EA
6.4%
Villalta D, 2005

*solo sierologia
8/181 = 4.4%

Deficit selettivo di IgA

- Alterazione congenita del sistema immunitario caratterizzata da valori di IgA < 5 mg/dl
- Frequenti infezioni intestinali e polmonari
- Stretta associazione con celiachia, presente fino al 4.3 % dei pazienti con deficit di IgA
- Screening anticorpale per celiachia mediante anticorpi antitransglutaminasi ed antigliadina deamidata di classe IgG nei casi di deficit IgA

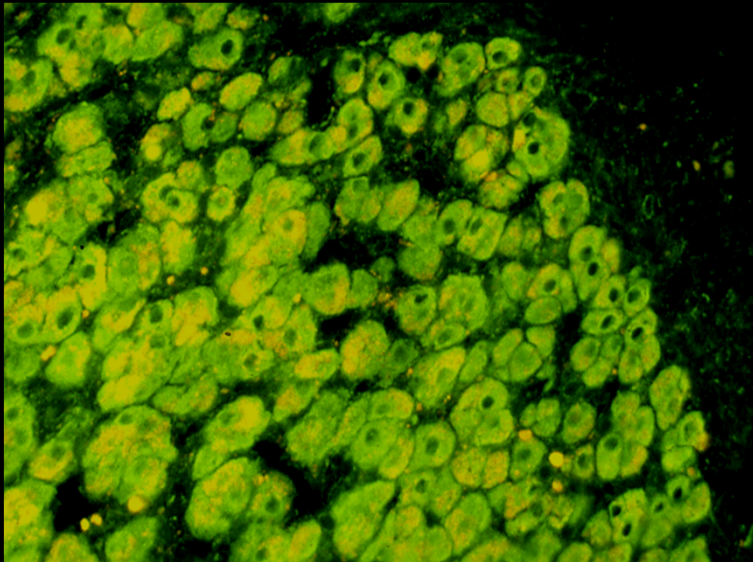
Connettiviti

- La più frequente associazione è con la Sindrome di Sjogren (secchezza oculare e salivare, artralgie), in cui la celiachia è presente fino al 14% dei casi (Itanen S, 1999)
- La prevalenza di S. Sjogren nella celiachia è 1.5-3%. Diagnosi: test per secchezza oculare, biopsia ghiandole salivari minori, ENA SSA/SSB
- Rara associazione della celiachia con LES, artrite reumatoide, dermatomiosite e sclerodermia (non significativamente superiore alla prevalenza di celiachia nella popolazione generale)

Morbo di Addison e gastrite atrofica

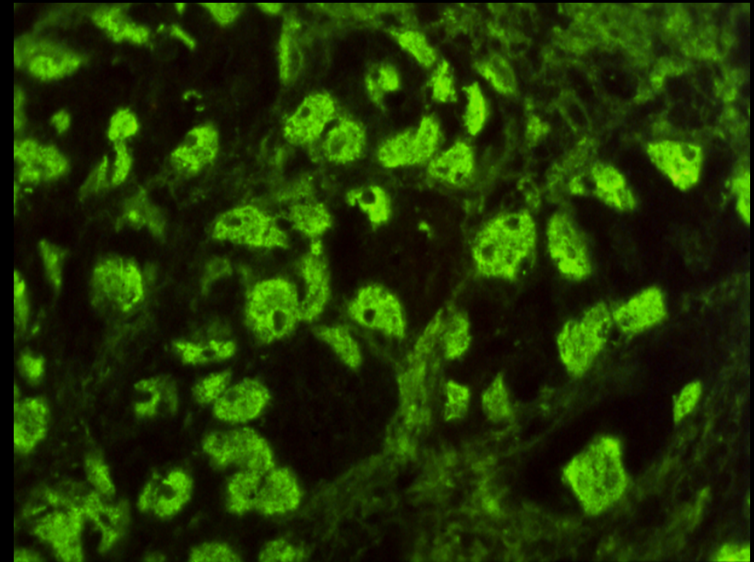
Rara associazione con prevalenza di celiachia in queste patologie autoimmuni di poco superiore a quella osservata nella popolazione generale. Più frequente il riscontro di autoanticorpi organo specifici diretti verso le cellule della corticale del surrene o verso le cellule parietali gastriche senza patologia associata

Volta U, It J Gastroenterol Hepatol 1997



A. antisurrene 3%

Morbo di Addison 0.5- 1%



A. anticell. parietali gastriche 4-11%

Anemia perniziosa 0-0.5%

Patologia neurologica associata a celiachia (dati letteratura 1970-2009)

Numero totale di pazienti	114
Femmine/maschi	61/53
Età media (anni)	40
Patologia neurologica associata	
Atassia cerebellare idiop.	29
Neuropatia periferica	29
Epilessia (con o senza calcificazioni cerebrali)	29
Miopatia	13
Mioclono	9
Demenza	6
Mielopatia	4
Emicrania	2

Complessivamente 8-10% dei pazienti celiaci presenta un problema neurologico manifesto o subclinico

Psychiatric dysfunction in adult CD

	CD Pts	Psychiatric disorders	Commonest dysfunction
Hallert 1982	42	8 (19%)	depression
Holmes G 1997	388	61(16%)	depression
Volta U 2004	374	45 (12%)	depression anxiety
Pynnonen PA 2004	29	9 (31%)	depression

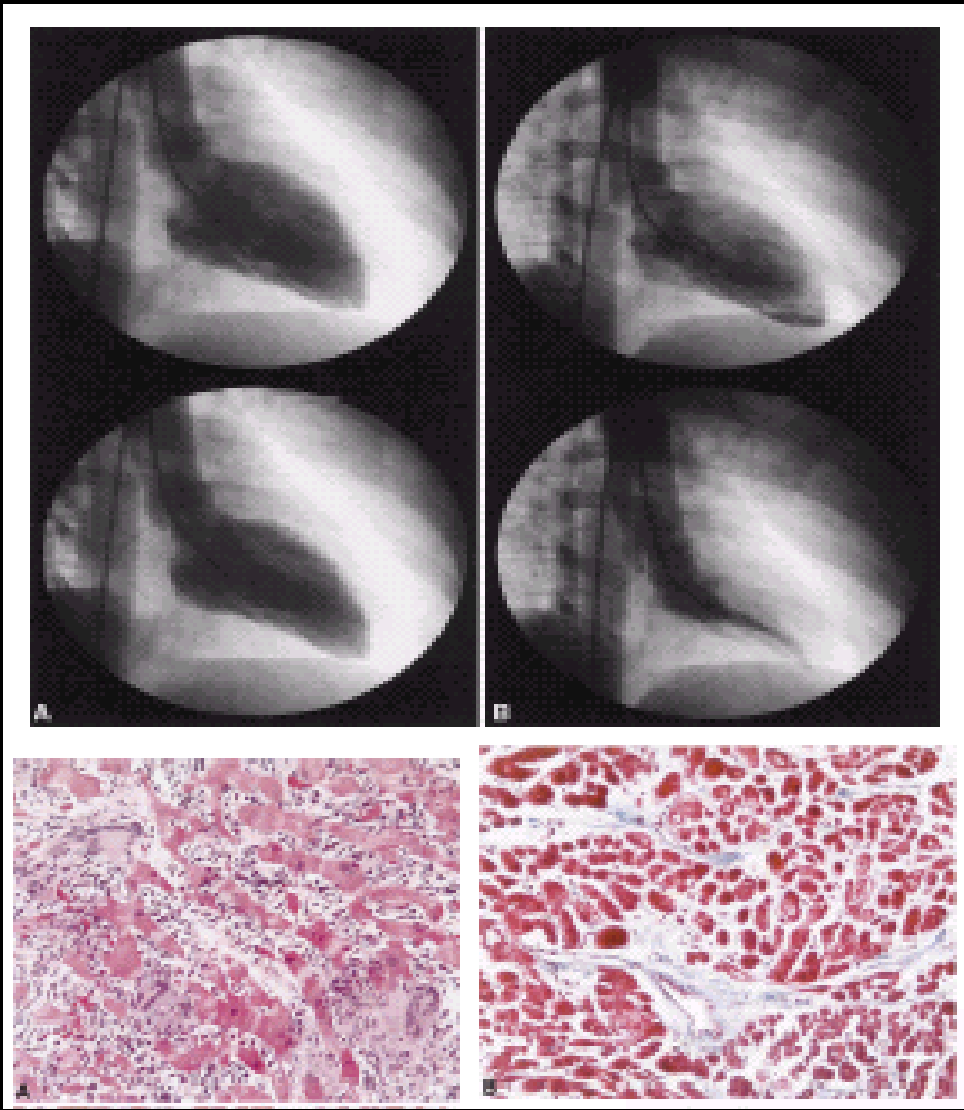
CD: coeliac disease

Cardiomiopatia dilatativa e CD

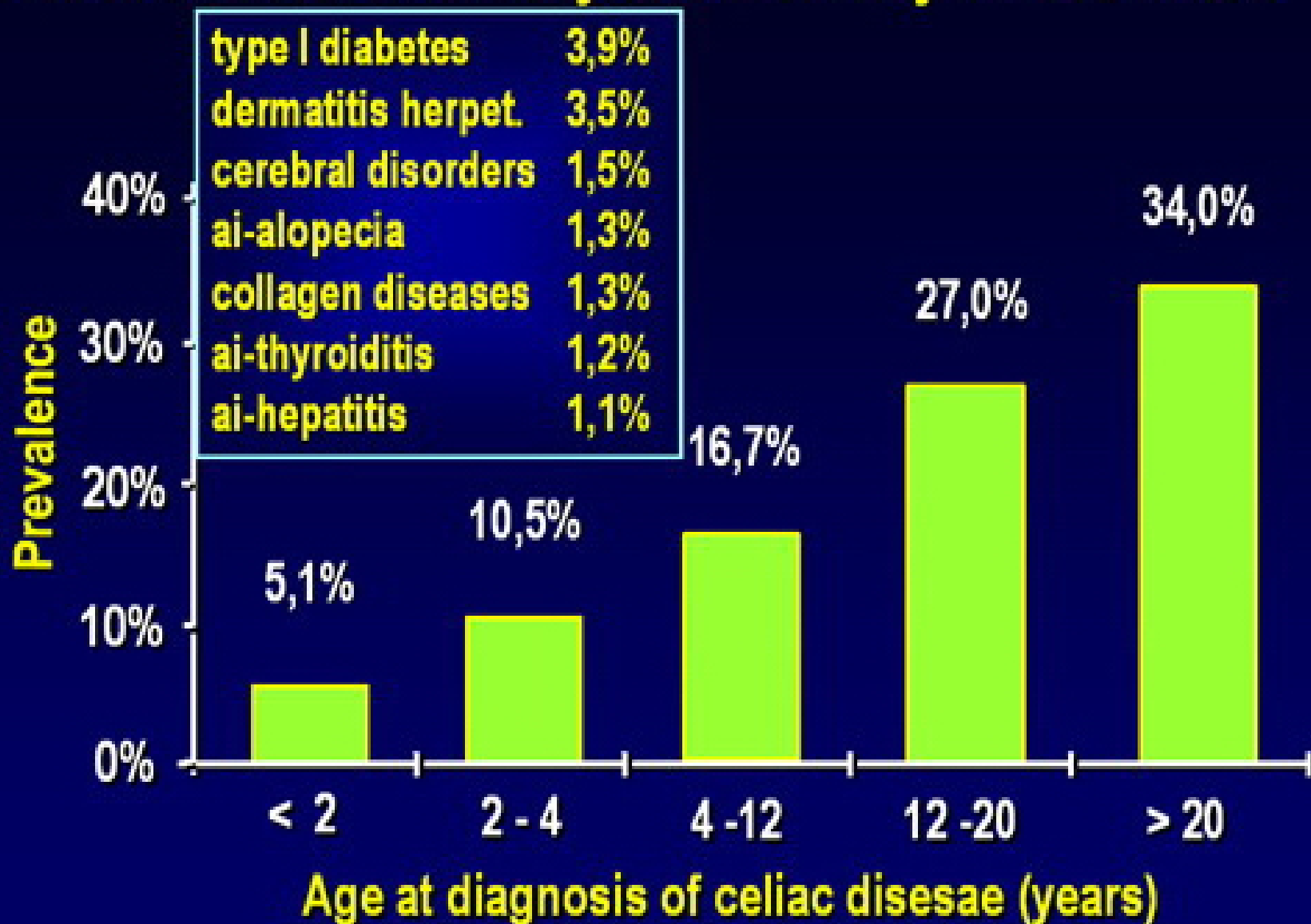
- Riscontro di celiachia in 9 su 187 pazienti con cardiopatia dilatativa idiopatica (4.4%)

Frustaci A, 2002

Autoimmune myocarditis and CD



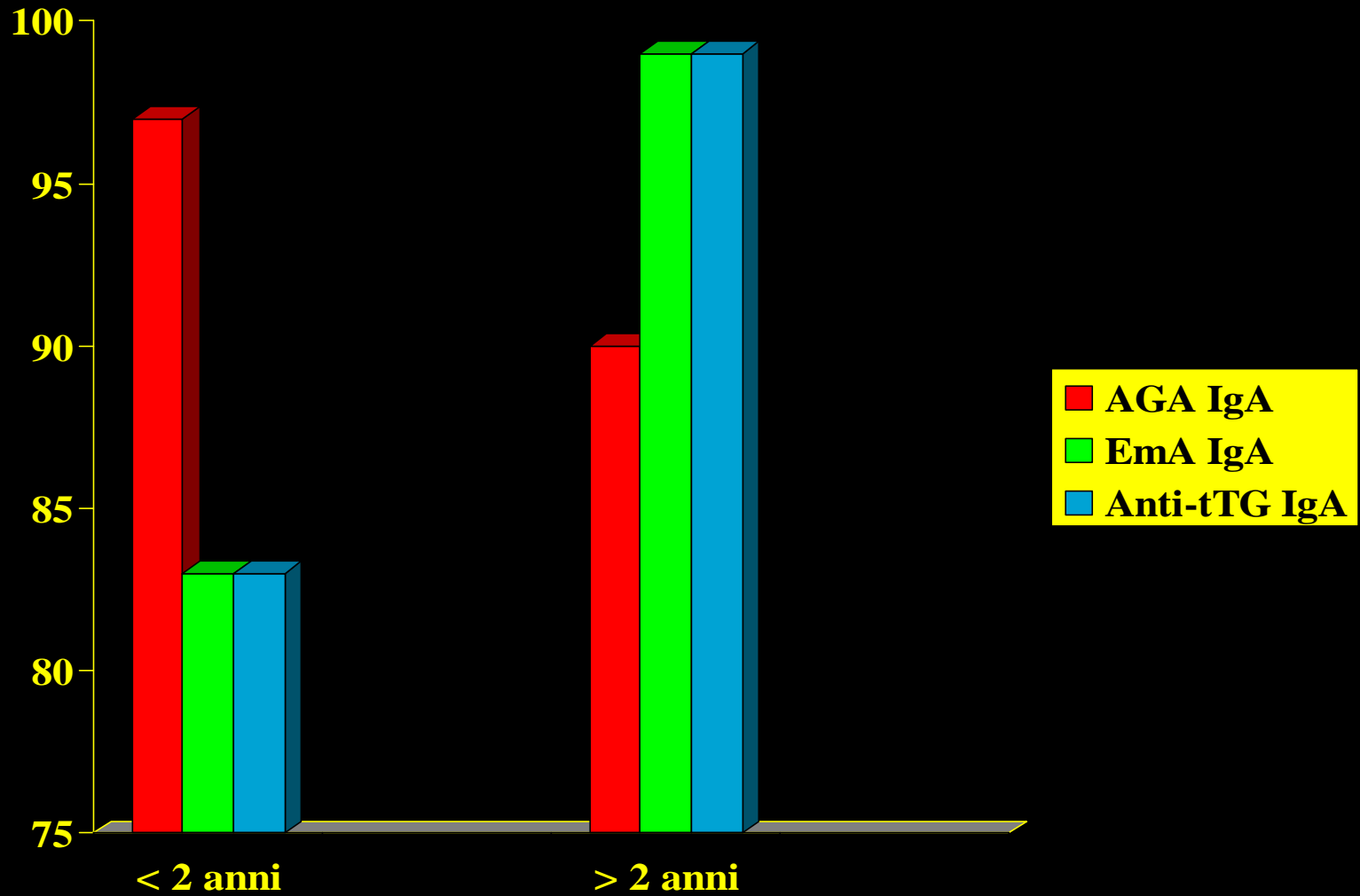
Prevalence of secondary autoimmunity in 909 celiacs



Malattie cromosomiche

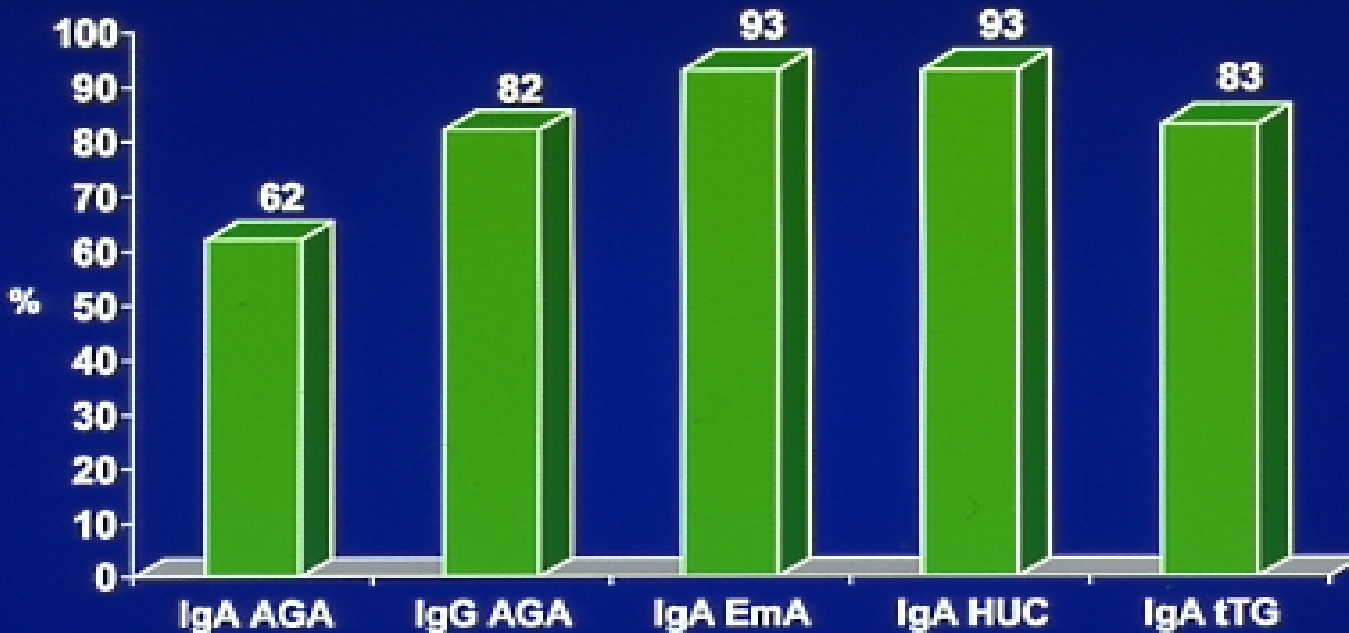
- **Sindrome di Down:** prevalenza di celiachia dal 3.6% al 4.6%, spesso in associazione ad altre patologie autoimmuni (diabete, tiroidite autoimmune). Gale L, 1997; Rumbo M 2002
- **Sindrome di Turner:** prevalenza di celiachia 6.4% (25 casi su 389 pazienti) in uno studio policentrico italiano. Bonamico M, 2002
- **Sindrome di Williams:** prevalenza di celiachia 9.5% (6 casi su 63 pazienti). Giannotti M, 2001

Prevalenza di AGA IgA in età < 2 anni



Lagerqvist C, JPGN 2008

EmA/HUC sono il “gold standard” sierologico per la celiachia nei laboratori di riferimento.....



EMRC/ESPGHAN Multicentre Study

**Burgin-Wolff A
Grodzinsky E
Maki M
Mascart F
Savilahti E
Volta U
Zalewski T
Stern M
(coordinator)**

JPGN, 2000

..ma mostrano un bassissimo livello di riproducibilità nei laboratori periferici con scarsa esperienza nella lettura dell' IFL:

Riproducibilità < 70% in 6 diversi laboratori. Murray JA, 2000

Histological classification

Marsh-Oberhuber

Corazza-Villanacci

EJGH 1999

JCP2005

Type 1

Type 2

Type 3a

Type 3b

Type 3c



Grade A
(non atrophic)

Grade B1
(atrophic)
villi/crypts <3:1

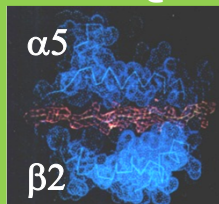
Grade B2
(atrophic)
absence of villi

HLA-DQ e celiachia

Gruppo di studio AIC per il test HLA per la celiachia, coordinato da Prof. C. Mazzilli

Dimeri a rischio

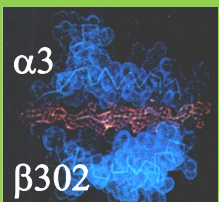
DQ2



■ DQA1*05

■ DQB1*02

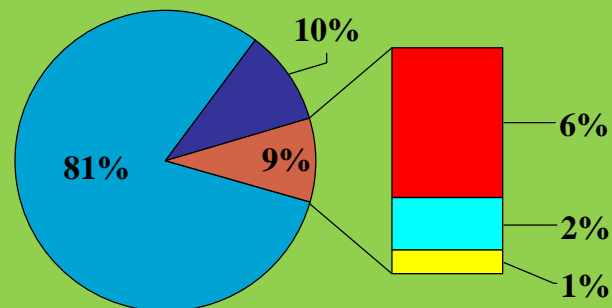
DQ8



■ DQA1*03

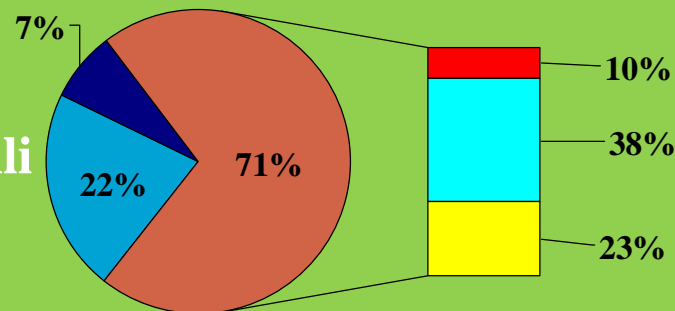
■ DQB1*0302

Celiaci



■ DQ2 ■ DQ8 ■ NEG ■ B1*02 ■ A1*05 ■ NEG

Controlli



DQ2 e/o DQ8 o DQB1*02 (celiachia 97% vs controlli 39%)

OR=51

OR: DQ2=15.1, DQ8=1.8, DQB1*02=0,6

DQ8=11.6 nei DQ2 negativi, DQB1*02 =12.2 nei DQ2/DQ8 negativi

US diagnostic value in CD

	Sensitivity	Specificity
Increased gallbladder volume	73	96
Dilated small bowel loopos+incr. fluid content	92	77
Thickened small bowel wall	75	91
Increased peristalsis	83	87
Free abdominal fluid	50	96
Enlarged mesenteric lymph nodes	42	97
At least 1 parameter	92	77
All 6 parameters	33	99

Titoli elevati di anti-tTG IgA (>10 VN) sono sempre espressione di MC

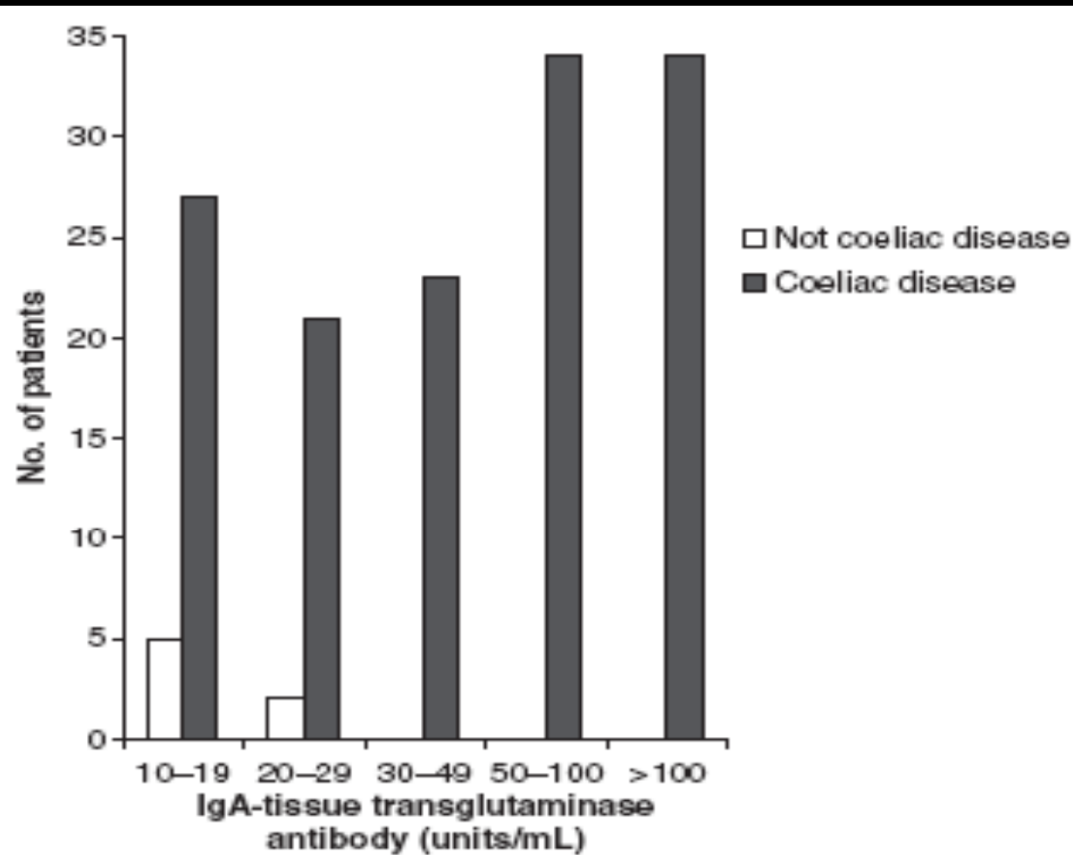
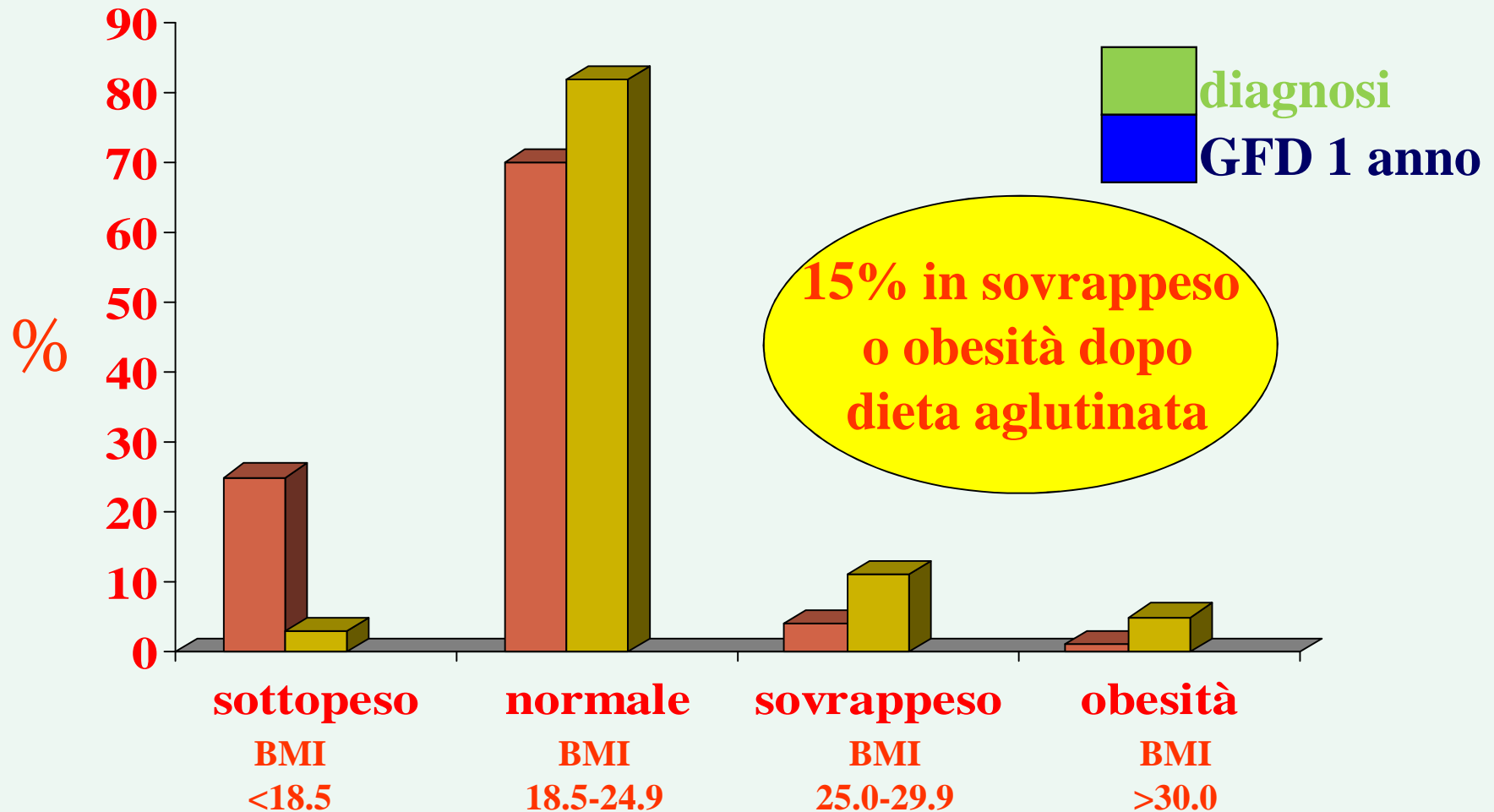


Figure 1. Distribution of IgA-tissue transglutaminase antibody (TGA) levels in 146 subjects with TGA >10 U/mL.

Body Mass Index (BMI) (kg/m²) in 240 (F/M 3:1) celiaci consecutivi alla diagnosi e dopo 1 anno di dieta aglutinata
*Centro di Riferimento per la Diagnosi Policlinico S.Orsola-Malpighi,
Bologna Resp. U. Volta*



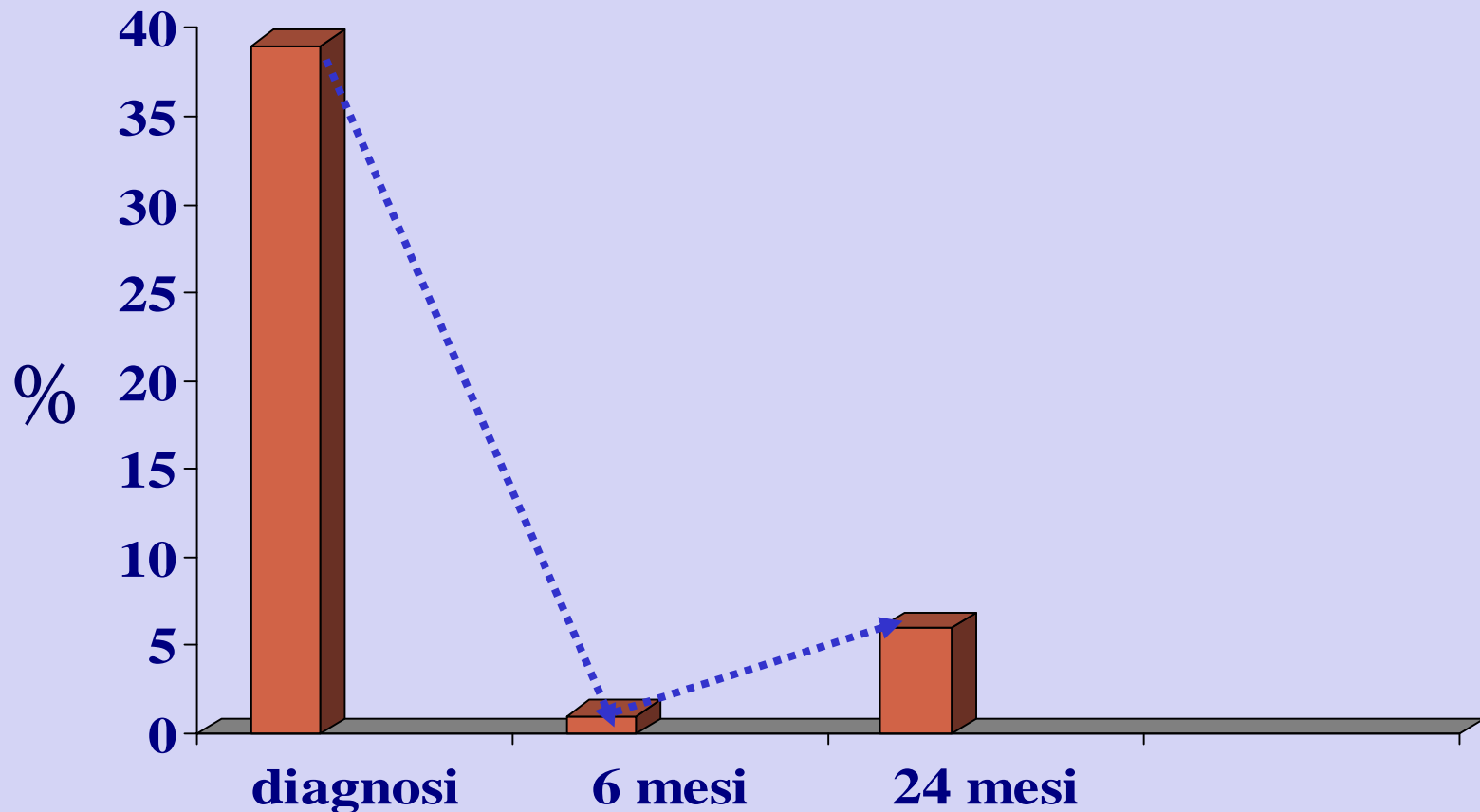
Alterazioni metaboliche in 240 celiaci consecutivi alla diagnosi e dopo 1 anno di dieta aglutinata

*Centro di Riferimento per la Diagnosi Policlinico S.Orsola-Malpighi,
Bologna Resp. Prof.U. Volta*



Prevalenza del rialzo delle transaminasi in 240 celiaci alla diagnosi, dopo 6 e 24 mesi di dieta aglutinata

*Centro di Riferimento per la Diagnosi Policlinico S.Orsola-Malpighi,
Bologna Resp. Prof.U. Volta*



Dieta senza glutine: al momento unica terapia per la celiachia con “molte luci” e “poche ombre”

LUCI

- ▲ Risoluzione sintomi intestinali ed extra-intestinali
- ▲ Remissione istologica
- ▲ Remissione sierologica
- ▲ Prevenzione patologie autoimmuni
- ▲ Protezione da complicanze (linfoma, m.c. refrattaria)



OMBRE

- ▲ Possibile deficit di minerali e vitamine
- ▲ Problemi psicologici
- ▲ Sindrome metabolica
- ▲ Aumentato rischio vascolare
- ▲ Stipsi ostinata

“False” diagnosi di MCR

- Cattiva compliance alla dieta aglutinata o involontaria assunzione di glutine (un segno tipico è la persistenza di marker anticorpali ad alto titolo)
- Errata interpretazione della biopsia intestinale iniziale
 - scarsa qualità del preparato istologico
 - mucosa piatta non-celiaca causa di un'errata diagnosi di celiachia ab initio (giardiasi, bacterial overgrowth, immunodeficienza comune variabile, enteropatia autoimmune)
- Lento recupero istologico dopo dieta aglutinata

Quando deve essere nascere il sospetto di celiachia refrattaria?

- Sintomi persistenti: steatorrea, alterazioni dell' alvo (severa diarrea, ma anche stipsi ostinata), dolori addominali, nausea, astenia e perdita di peso
- Alterazioni laboratoristiche persistenti: sideropenia, bassi valori di folatemia e Vit B12, ipocalcemia, piastrinosi, ipoalbuminemia
- Alterazioni istologiche: persistente e severa atrofia dei villi con significativo incremento dei linfociti intraepiteliali **dopo almeno un anno di dieta aglutinata stretta**

Sopravvivenza nella celiachia refrattaria: “score” prognostico

- Punteggio da 0 a 5. 1 punto per ognuna delle seguenti variabili alla diagnosi di celiachia refrattaria: albumina < 3.2 g/L, Emoglobina < 11 g/dL, età > 65 aa, presenza di clone di linfociti T aberranti, atrofia subtotale (3c)

■ Punteggio	Sopravvivenza a 5 anni (%)
0	95-100
1	95-100
2	78
3	22
4-5	0

Malattia Celiaca Refrattaria (MCR)

	Tipo I	Tipo II
Malattie autoimmuni	si	no
Fenotipo T aberr.(CD3 ⁺ CD8 ⁻)	10% dei LIE	>50% dei LIE
Clonal TCR- γ gene rearrangement	+	++
HLA-DQ2 omozigosi	rara	frequente
Digiunoileite ulcerativa	rara	frequente
Risposta a immunosoppressori	si	no
Rischio di linfoma intestinale	Bassa	37-60% in 5 aa
Mortalità	Liev. aum.	<50% a 5 anni

Opzioni terapeutiche

MCR tipo I*

- Prednisone 0.5-1 mg/kg + azatioprina (1-2 mg/kg) al dì
- Budesonide 9 mg al dì

MCR tipo II**

- Cladribina
- Anti-IL 15 (AMG714)
- Anti-IFN γ (Fontolizumab)
- Inliximab
- Trapianto autologo di midollo osseo
- Non somm. steroidi ed immunosoppressori per evoluzione in linfoma

*sopravvivenza a 5 anni >80%

** sopravvivenza a 5 anni <50%

Terapia e prognosi

- Terapia

Chirurgia, radioterapia, chemioterapia, trapianto di midollo autologo a seconda della stadiazione del linfoma. Una terapia standard non è ancora stata ben definita

- Prognosi

Nei casi in cui il linfoma è limitato all'intestino il trattamento chirurgico del segmento affetto combinato con radio e chemioterapia si associa ad una prognosi discreta (buona sopravvivenza a 5 anni). Sfortunatamente, il linfoma è spesso diffuso in sede extraintestinale e la prognosi è in questi casi severa con sopravvivenza superiore ad un anno in pochi casi.

Altre neoplasie associate a celiachia

- Linfomi non Hodgkin a cellule B ed altri linfomi a sede non intestinale (SIR 2.2-3.6 rispetto a 16.0 per ETTL)
- Adenocarcinoma dell' intestino tenue (SIR 10.0)
- Carcinoma dell' esofago (SIR 4.2)
- Epatocarcinoma (SIR 2.7)
- Carcinoma oro-faringe (SIR 2.3)
- Adenocarcinoma del colon (SIR1.5)