

Malattia Celiaca

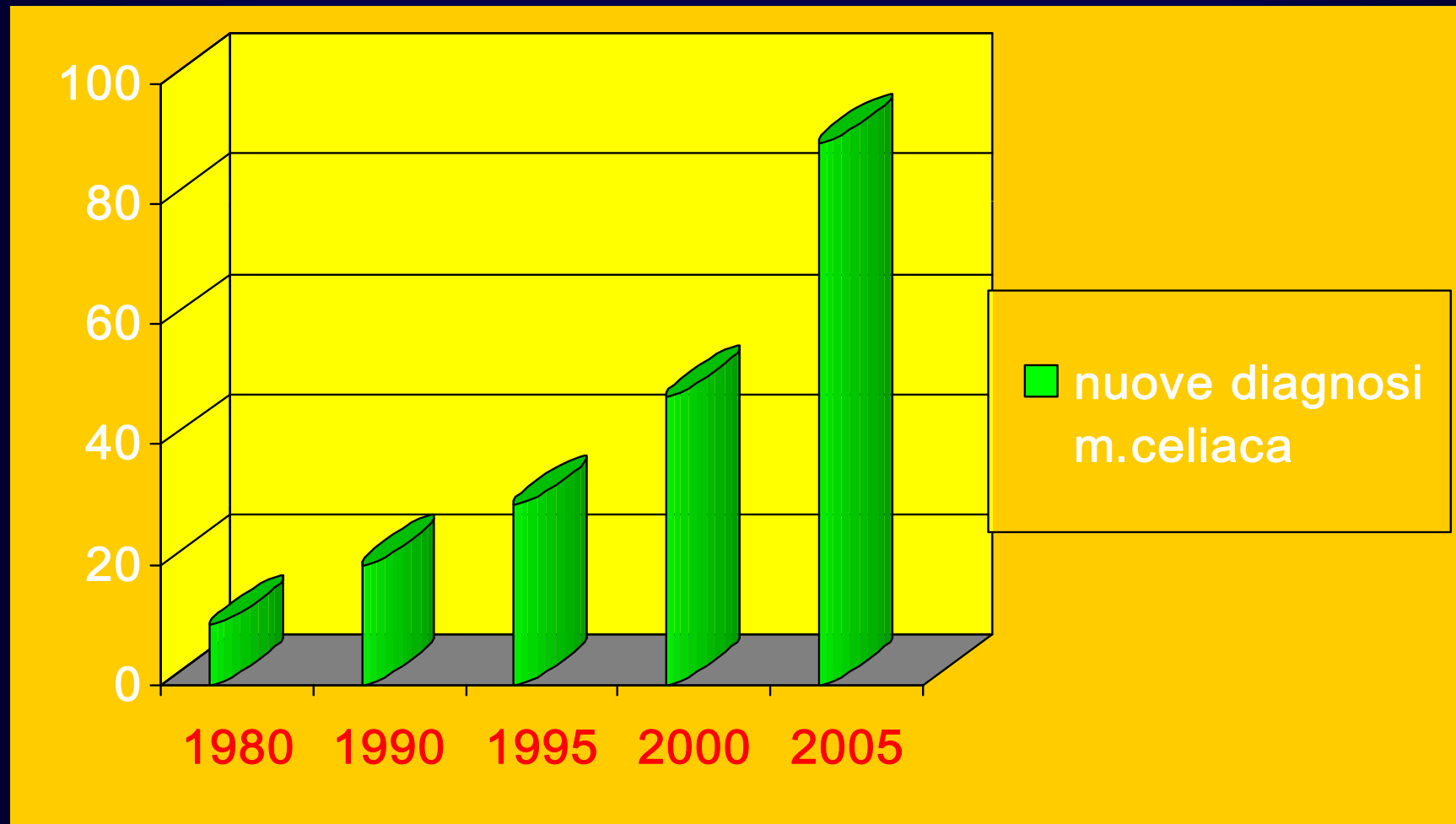
*ENTEROPATIA CRONICA
DA INTOLLERANZA PERMANENTE AL GLUTINE
ED ALLE PROTEINE AFFINI IN SOGGETTI
GENETICAMENTE PREDISPOSTI*

HLADQ2 HLADQ8

Dr. Francesco Cosentino

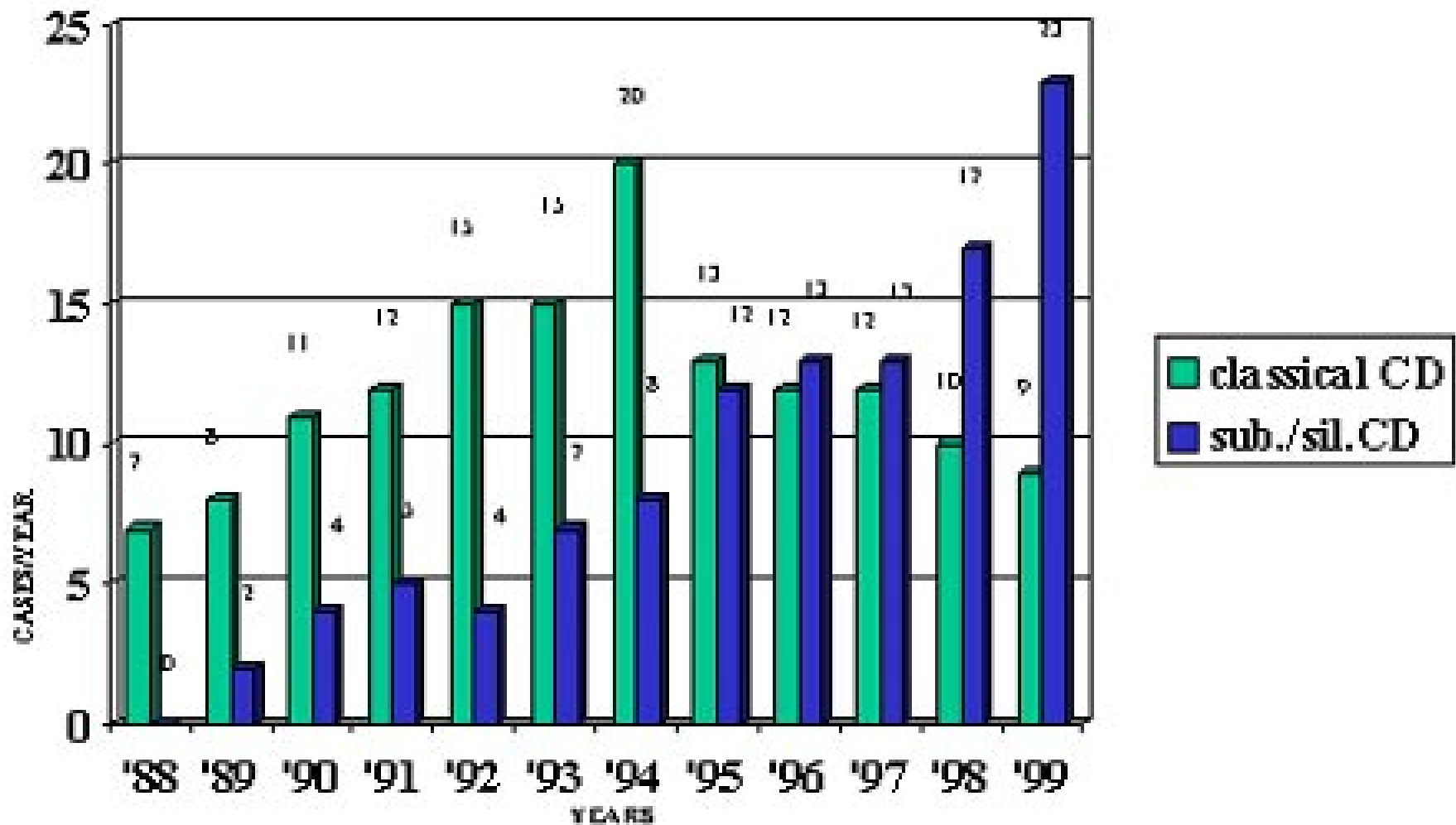
Incidenza M.Celiaca 1980 -2005

Centro di riferimento per la celiachia-Clinica Medica Bologna



Incremento dell'80% dal 1980 al 2005 e del 50% dal 2000 al 2005

Malattia Celiaca



Auricchio S 1992; Logan RFA 1992

Catassi C 1997; McMillan SA 1996

La malattia celiaca è frequente

LA M.CELIACA PRIMA E DOPO GLI SCREENING

PAESE	Base clinica	Screening
SVEZIA	1:300	1:100
FINLANDIA	1:1000	1:110
IRLANDA	1:1000	1:100
DANIMARCA	1:4000	1:250
OLANDA	1:10.000	1: 150
USA	1:15.000	1:110
ITALIA	1:500/8000	1:100

La Celiachia in Italia

Rapporto casi diagnosticati /casi attesi

Casi diagnosticati **55000** **1:1000** (*prevalenza*)

Casi attesi **550000** **1:100** (*prevalenza attesa*)

Rapporto 1/9

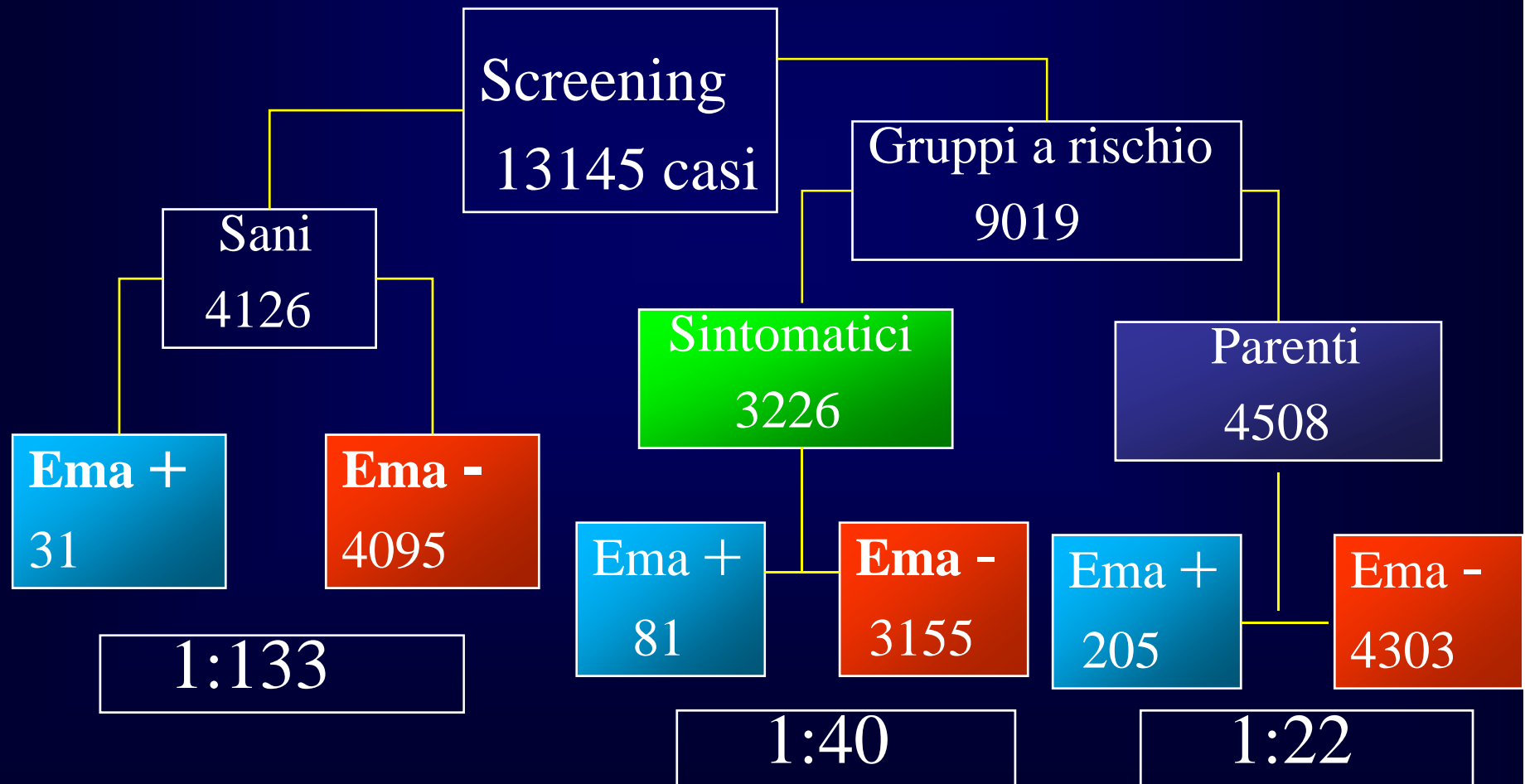
Per ogni caso diagnosticato 9 non identificati

Studi epidemiologici in USA

Celiaci attesi negli USA 1.340.782

Celiaci diagnosticati negli USA 15.000

Rapporto celiaci diagnosticati/attesi 1:89



Malattia Celiaca

Morbilità-Mortalità

**Una diagnosi tardiva
espone ad un aumentato
rischio di complicanze e
ad un' aumentata
mortalità**

**Il rapporto decessi
osservati/decessi attesi
è maggiore rispetto a
quello della popolazione
generale e correla con la
durata del ritardo
diagnostico**

Lancet 2001;358:356-61

Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 187-194

World J Gastroenterol 2007 Jan 7;13(1):146-51

Gastroenterology 2002; 123: 1726-1729

Gut 2005; 54: 54-59

Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 769-775

Gastroenterology 2002; 123: 1428-1435

BMJ 2004; 329: 716-719

Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study

BMJ 329: 716-719 2004

Condition and cohort	N° of participants	FIRST YEAR OF FOLLOW UP AFTER DIAGNOSIS		FOLLOW UP BEYOND YEAR AFTER DIAGNOSIS	
		N° of events	Rate/10000	N° of events	Rate/10000
ANY MALIGNANCY:					
Control	23433	111	52.7	395	56.5
Coeliac disease	4695	44	104.2	87	62.2
GASTROINTESTINAL					
:					
Control	23605	14	6.6	64	9.0
Coeliac disease	4724	9	21.1	20	14.1
LYNPHOPROLIFERATIVE DISEASE					
Control	23612	6	2.8	17	2.4
Coeliac disease	4724	11	25.8	12	8.4
MORTALITY					
Control	23609	184	86.7	697	96
Coeliac disease	4728	73	171.0	163	114.6

AUTOIMMUNITA' GLUTINE DIPENDENTE

Diagnosi precoce - Diagnosi ritardata

Glutine

Enteropatia tipica

DQ2/DQ8

Enteropatia Silente/latente

Diagnosi precoce

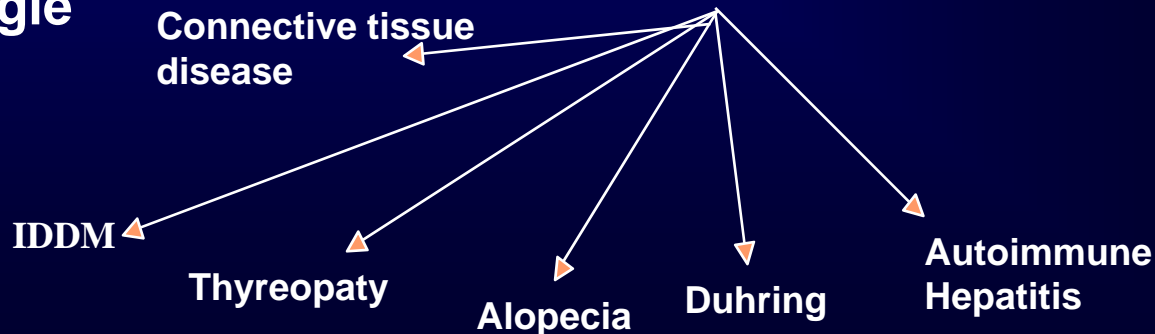
Diagnosi ritardata/nessuna

Breve esposizione
al glutine

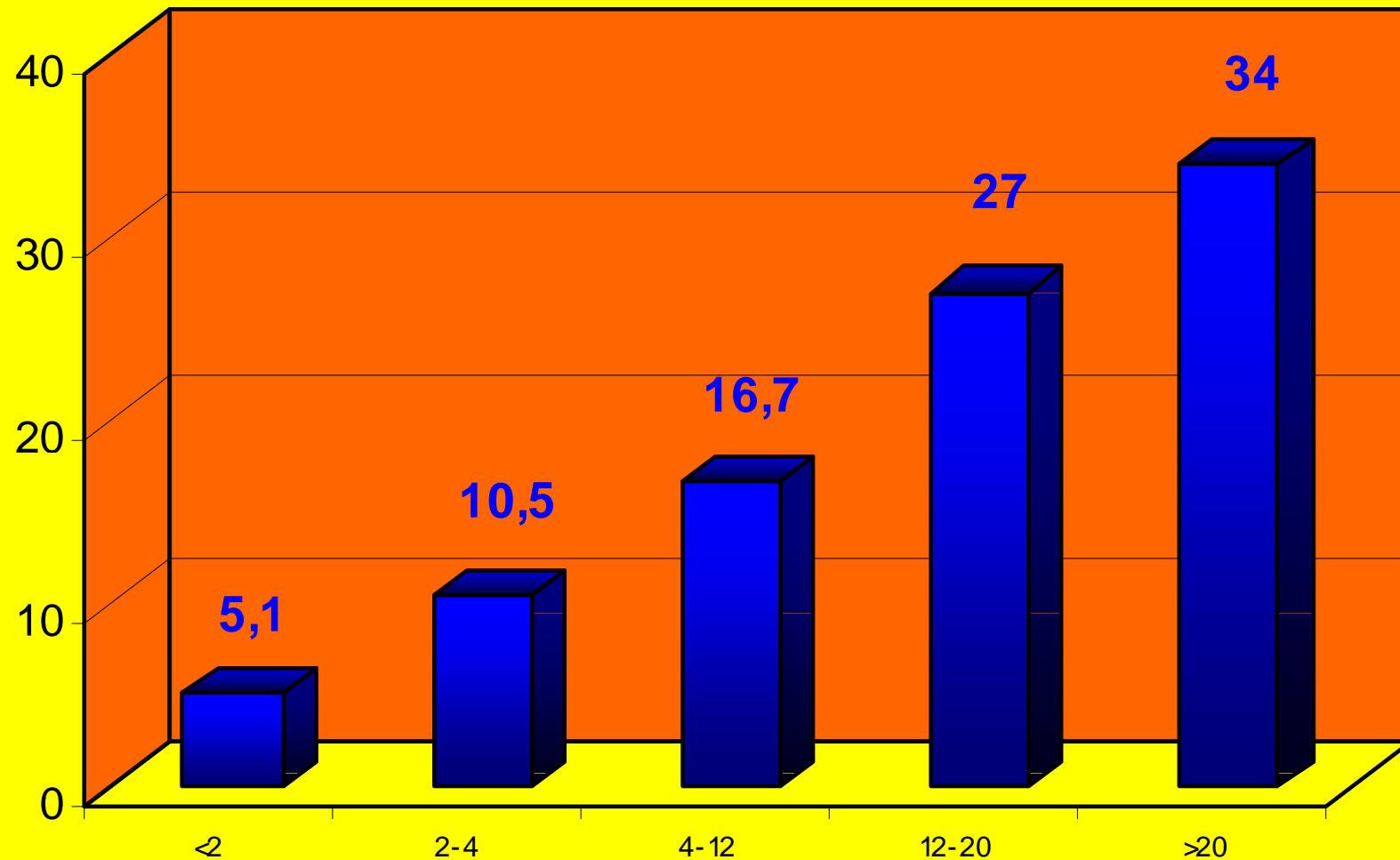
**Prolungata esposizione
al glutine**

**Basso rischio per patologie
autoimmuni**

**Elevato rischio di sviluppare
patologie autoimmuni**



Prevalenza (%) delle malattie autoimmuni in relazione all'età della diagnosi di celiachia



Malattia Celiaca

Malattie autoimmuni

	Frequenza %
● Ipotiroidismo	5-10
● Ipertiroidismo	1-2
● An.pern.Gast.atr.	0-0.5
● M. Addison	0-0.5%
● Diabete mell. I	3-20
● Atassia,epilessia	3-5
● A.Reumatoide;LES	0.5-1.5
● Ep.Autoimmune	2-4
● Cirrosi Bil.Prim.	1-4
● Colang. sclerosante	2-5
● S.Sjogren	3-14

S
p
r
e
a
d
i
n
g

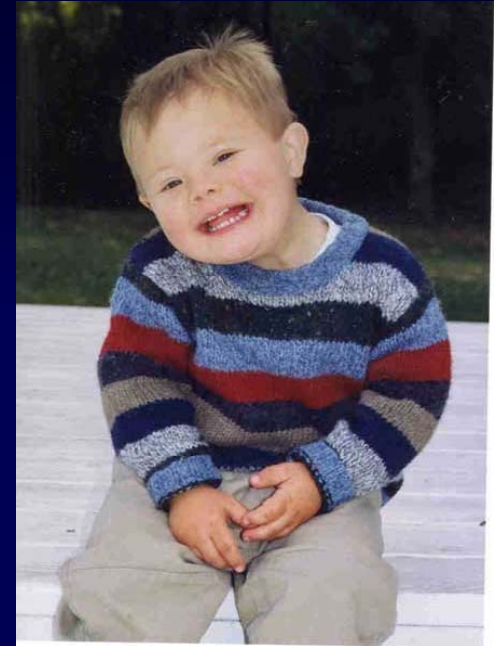
E
p
i
t
o
p
i
c
o

Malattia Celiaca

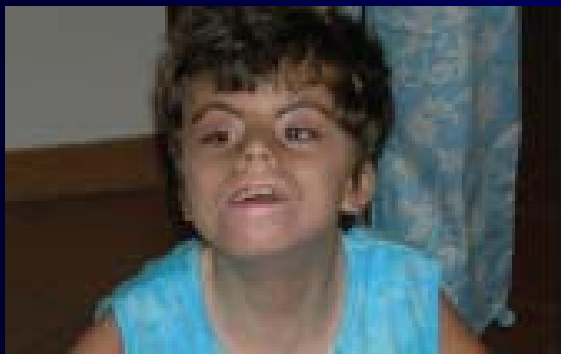
5-12% dei soggetti con **Sindrome di Down** sono portatori di **M. Celiaca**

La **M. Celiaca** può essere inoltre associata con

- **Sindrome di Turner** (**45 X0**)
- **Sindrome di William** (**MICRODELEZIONE BRACCIO LUNGO CROMOSOMA 7**)
- **Malattia di Cornelia De Lange**
- **Deficit selettivo IgA** (**4-5%**)



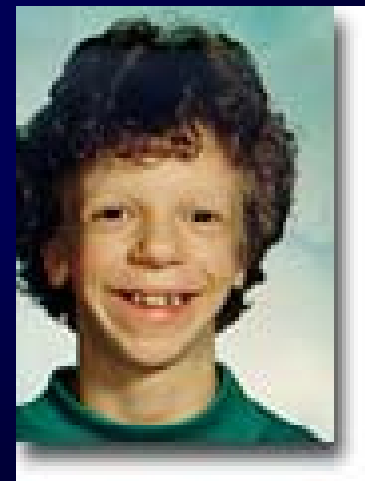
Sindrome di Down



M. di Cornelia De Lange

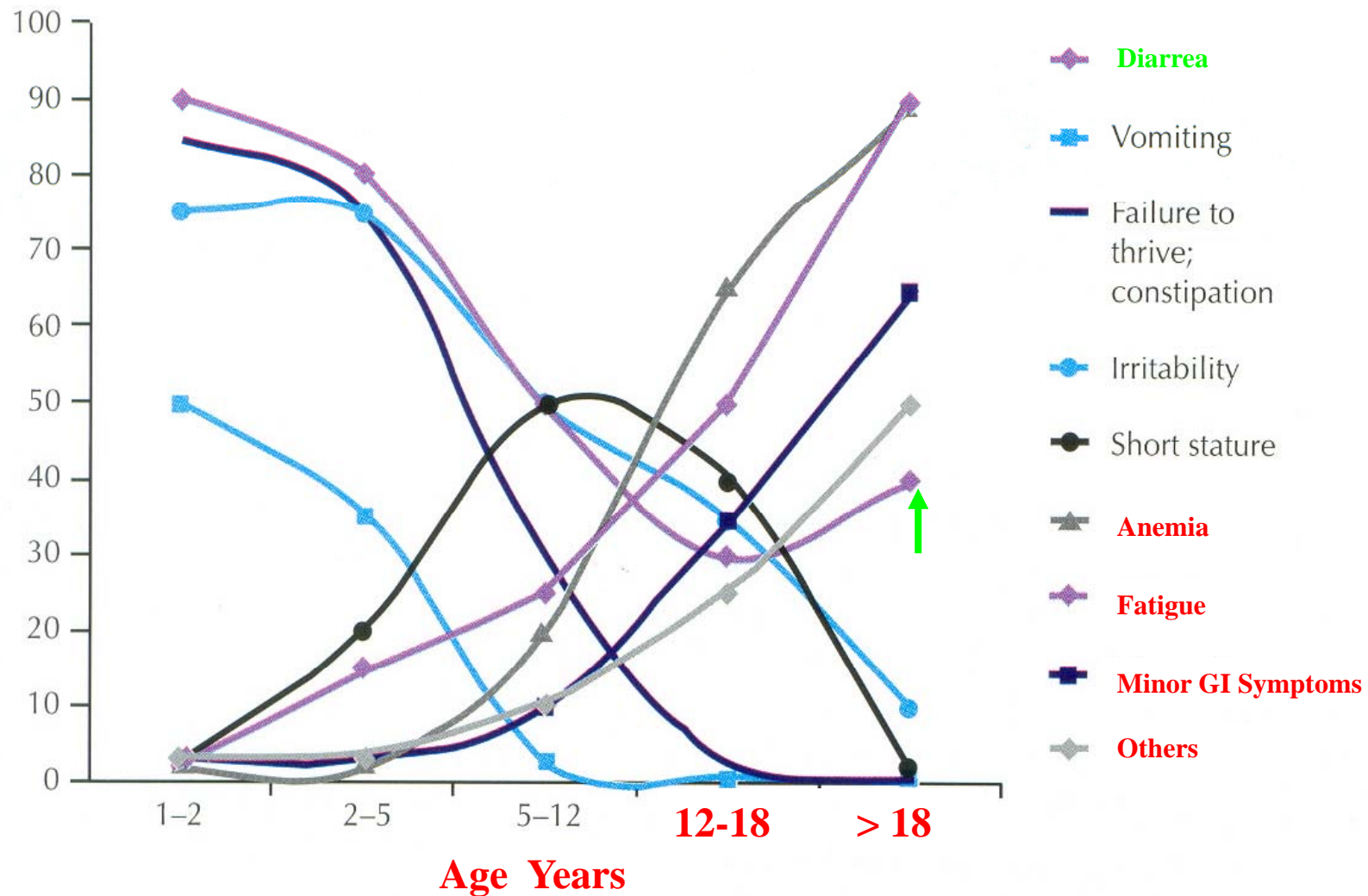


Sindrome di Turner



Sindrome di William

Malattia Celiaca Sintomi



Malattia Celiaca

Sintomi

ALTO RISCHIO

- Perdita di peso
- Anemia Hb < 12
- Diarrea (> 3)

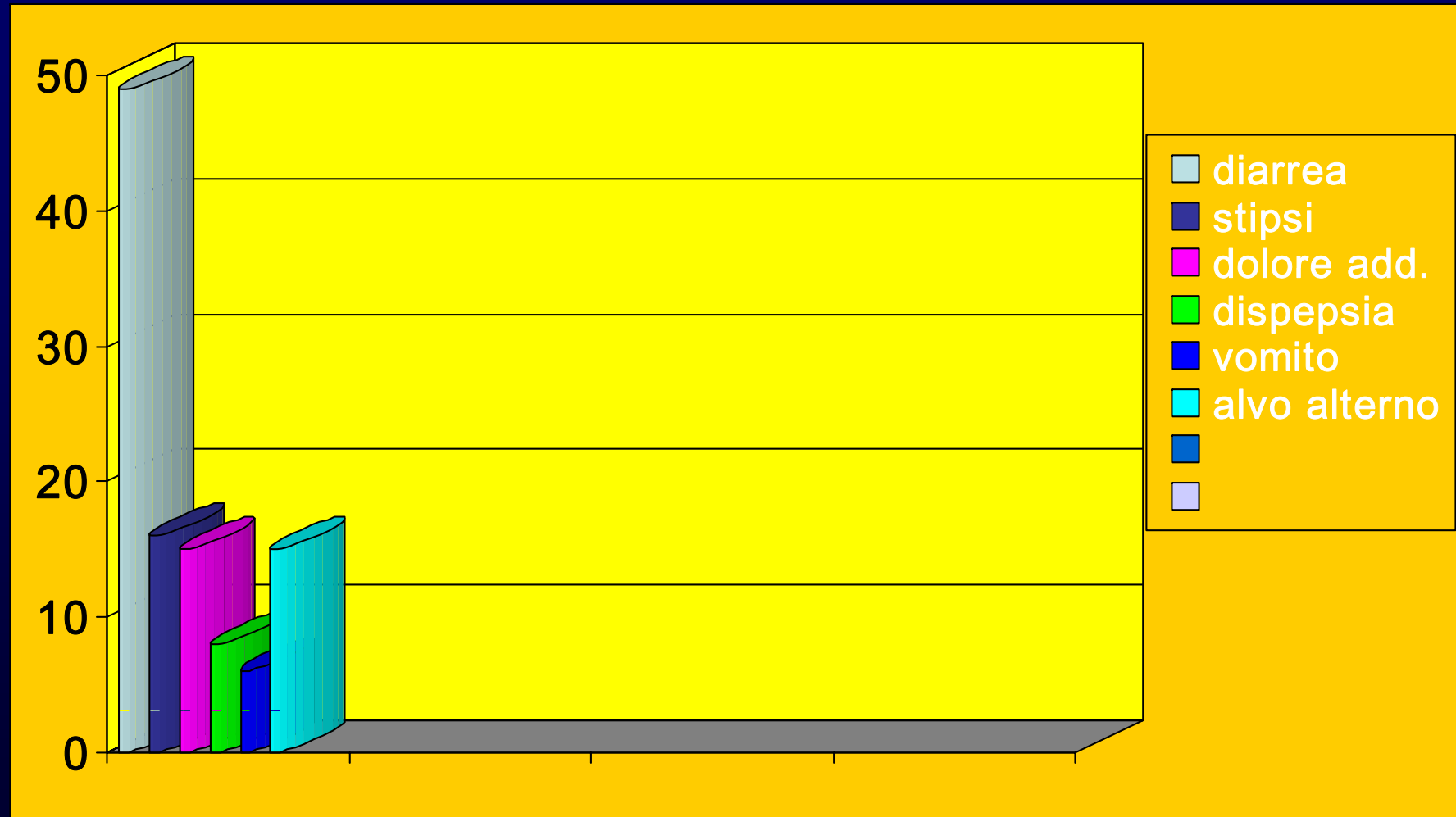
Sintomi

BASSO RISCHIO

- Dolore addominale
- Reflusso gastro-esofageo
- Dispepsia
- Vomito o Nausea

Malattia Celiaca

Sintomi gastrointestinali alla diagnosi: 3182 casi
Registro Istituto Superiore Sanità

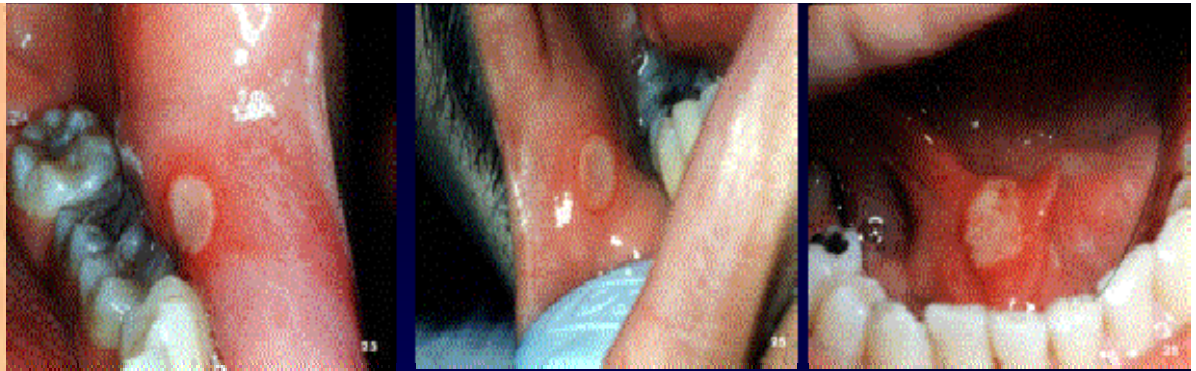


Malattia Celiaca

Sintomi non gastrointestinali alla diagnosi: 3182 casi
Registro Istituto Superiore Sanità



**Anemia
sideropenica**



aftosi

glossite
Arthur Nouel

**Dermatite
Herpetiforme**

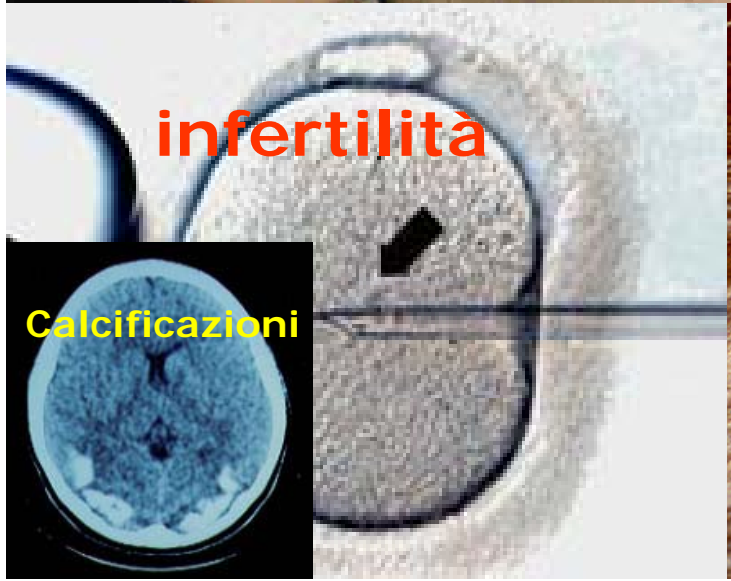
Forma Atipica

infertilità

osteoporosi

Calcificazioni

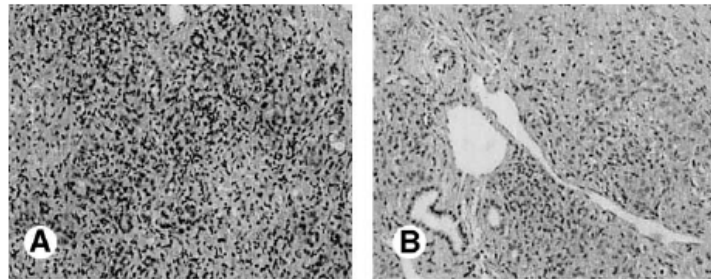
Alopecia aerata



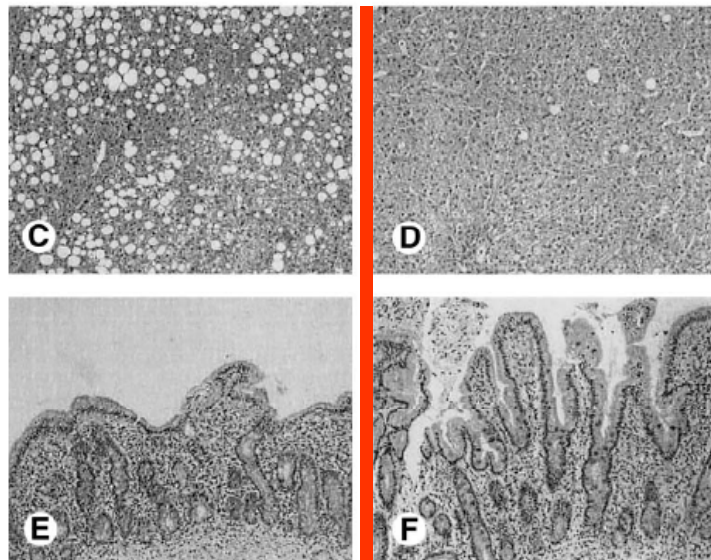
Celiac Disease in Patients With Severe Liver Disease: Gluten-Free Diet May Reverse Hepatic Failure

KATRI KAUKINEN,* LEENA HALME,† PEKKA COLLIN,* MARTTI FÄRKKILÄ,† MARKKU MÄKI,*
PAULA VEHMANEN,§ JUKKA PARTANEN,§ and KRISTER HÖCKERSTEDT†

*Departments of Internal Medicine and Pediatrics, Tampere University Hospital, Tampere, and Medical School and Institute of Medical Technology, University of Tampere, Tampere; †Division of Transplantation, Department of Surgery, and Department of Internal Medicine, Helsinki University Hospital, Helsinki; and §Department of Tissue Typing Laboratory, Finnish Red Cross Blood Transfusion Service, Helsinki, Finland



Istologia epatica di un soggetto celiaco con epatite fulminante prima (A) e dopo la dieta senza glutine (B)



Prima della dieta (C, E)

Dopo la dieta (D, F)

Istologia epatica ed intestinale di un soggetto celiaco con steatosi e grave insufficienza epatica

M. Celiaca Adulto

252 pz (74 uomini –178 donne) (età media 27.9 anni - range 15/65 anni, F/M 2.4

144 pz Forma Tipica

57%

108 pz Forma Atipica / Silente

43%

Brandimante G 2002

Malattia Celiaca

Manifestazioni GI
EMA presenti
Biopsia diagnostica

Tipica

Manifestazioni atipiche non-GIA
EMA presenti
Biopsia diagnostica

Atipica

Asintomatica
EMA presenti
Biopsia diagnostica

Silente

Asintomatica
EMA presenti
Biopsia normale

Latente

può essere sintomatica
EMA presenti
Biopsia non diagnostica (↑ LIE)

Potenziale

*L'iceberg della celiachia
(Farrel RJ, Kelly CP)*

A diagram illustrating the 'iceberg' model of celiac disease. The iceberg is divided into five horizontal layers, each corresponding to a clinical presentation. The top layer is the smallest, representing the 'Typical' form. The middle layers represent 'Atypical' and 'Silent' forms. The bottom two layers represent 'Latent' and 'Potential' forms, which are the largest and most numerous. The entire submerged portion is labeled as the 'iceberg'.

PATOGENESI MALATTIA CELIACA

Gliadina
Trigger estrinseco

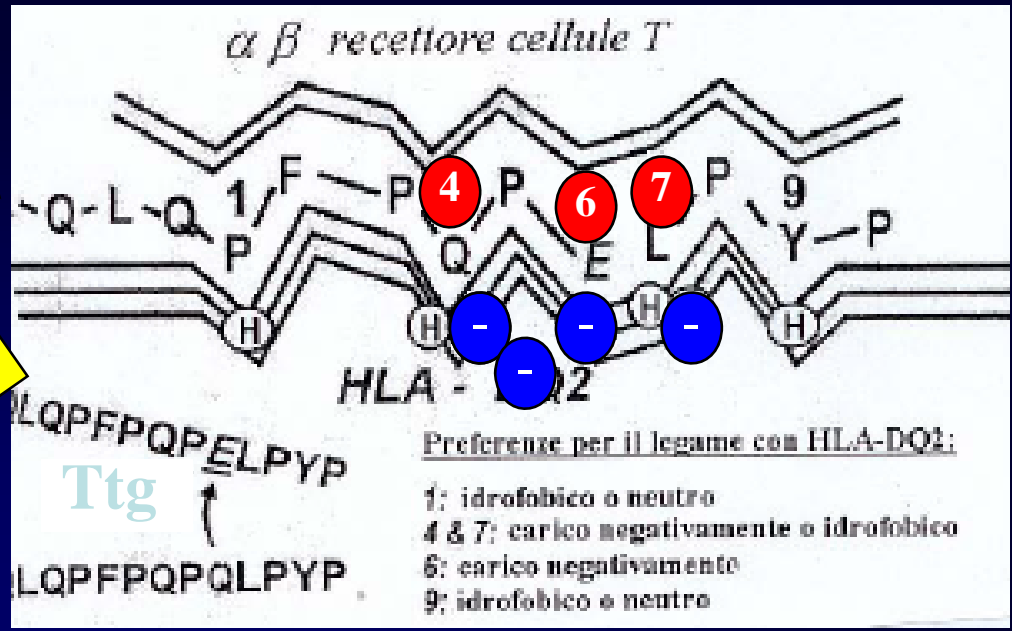
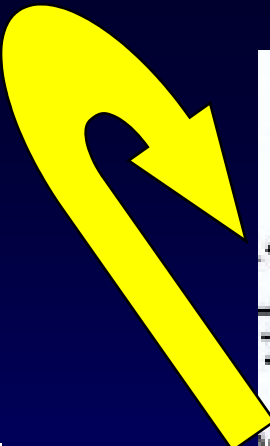
Fattori precipitanti
Gravidanza, Stress

Altri fattori ambientali
(inf.batteriche e virali)
Solo Rotavirus?

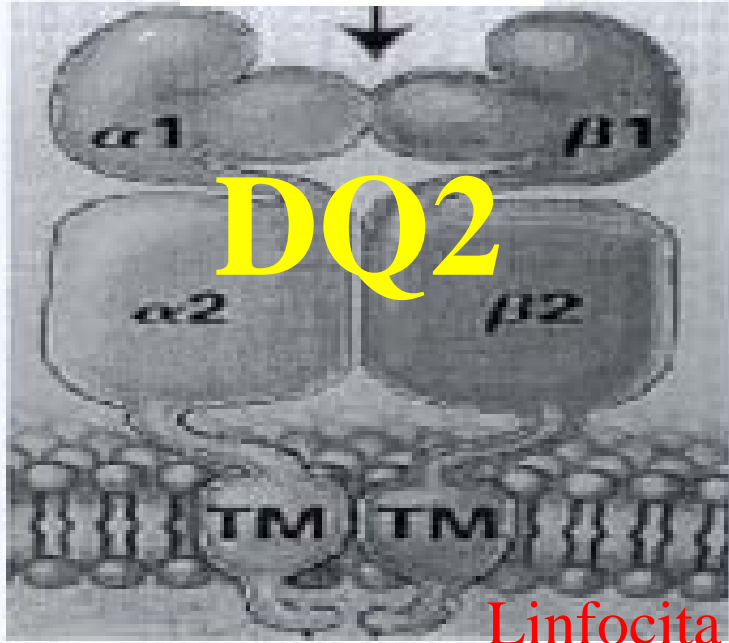
HLA DQ2 o DQ8
Stretta affinità di legame

Ttg: glutamina → ac glutammico

Transglutaminasi
Principale autoantigene



gliadina



DQA1

DQB1

ac. glutammico (-)

↑ Ttg

glutammina

↑

gliadina

n°2000 pazienti

Alto rischio
n°739

Basso rischio
n°1261

TtG +

n°154

Biop.D2

M. Celiaca

n°64 (9%)

TtG -

n° 585

Biop.D2

M. Celiaca

n°7 (0.9%)

TtG +

n°91

Biop.D2

M. Celiaca

n°6 (0.5%)

TtG -

n°1170

Biop.D2

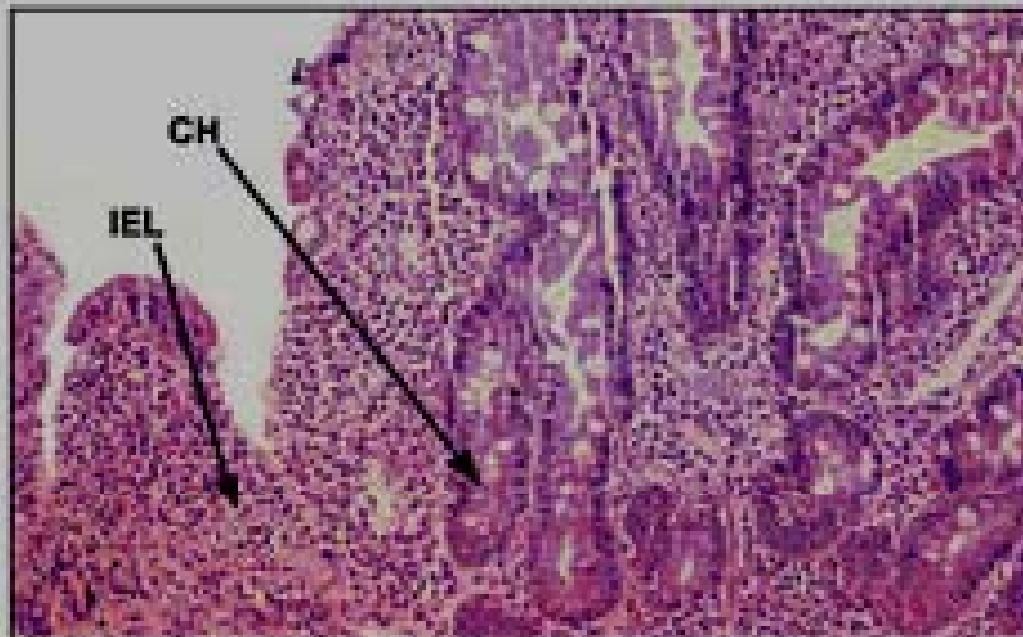
M. Celiaca

n°0

BMJ. 2007 7; 334(7596):729

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA
SECONDO MARSH

- Infiltrato linfocitico intraepitelliale
- Iperplasia criptica
- Atrofia villosa: - lieve (III A)
 - moderata (III B)
 - severa (III C)
- Atrofia villosa totale e ipoplasia criptica



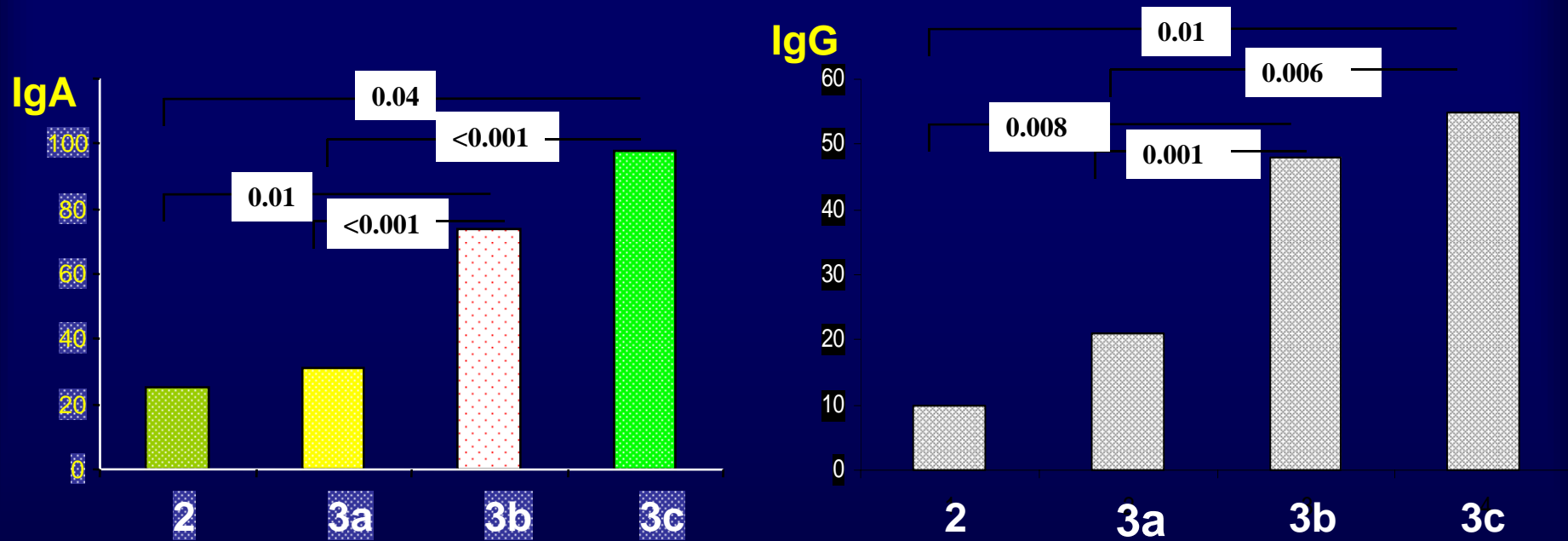
CH: iperplasia criptica
IEL: Linfociti intraepitelliali

da DAVIDA NELSEN, JR-2002



Malattia Celiaca

CORRELAZIONE TRA TITOLO ANTI-tTG ED ESAME ISTO-BIOPOTICO



Classificazione delle biopsie intestinali secondo Marsch

Scand J Gastroenterol 2002;37,1237.

Malattia Celiaca

La negatività anticorpale è correlata alla scarsa compromissione intestinale (bassi gradi di classificazione istologica sec Marsh)

- 77% con atrofia totale presentano positività anticorpale

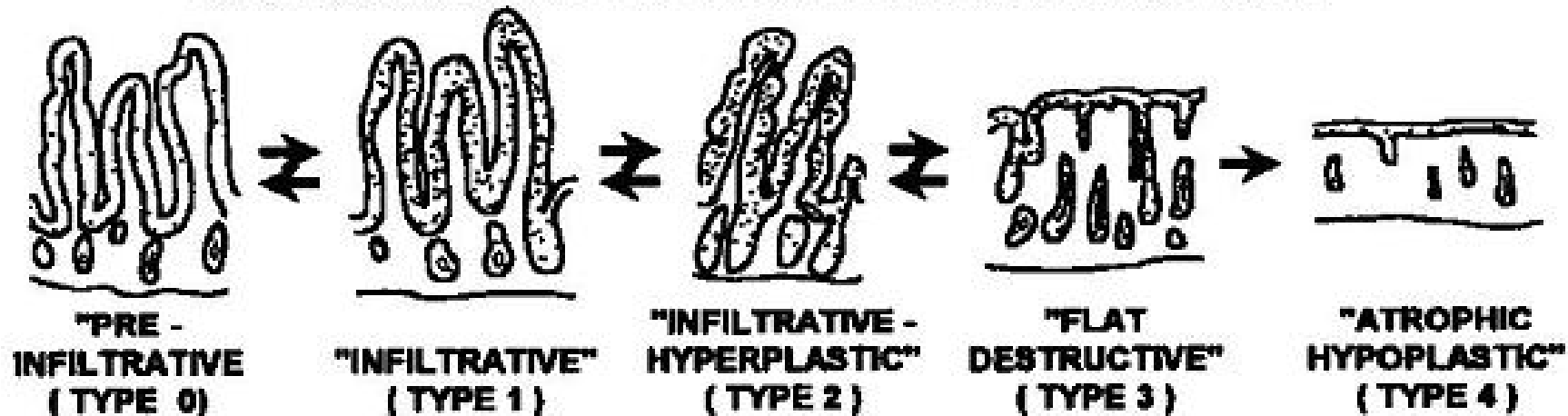
23%
ab⁻

- 33% con atrofia sub-totale presentano positività anticorpale

67%
ab⁻

Dig. Dis.Sci 49(4):546-50 2004

UPPER JEJUNAL MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY



Malattia Celiaca

La ricerca degli EMA

*nel siero può risultare negativa in soggetti
con atrofia parziale o subtotale dei villi*

Marsh IIIa-IIIb:

sensibilità diagnostica EMA 25-40%

Rostami K., et al.
Am J Gastroenterol. 1999 Apr;94(4):888-94.

Dickey W., et al.
Scandinavian Journal Gastroenterology 2000 Feb;35(2):181-3.

Tursi A., et al.
Am J Gastroenterol 2001 May;96(5):1507-10.

Malattia Celiaca

H2 Breath Test sorbitolo

Più efficace degli EMA nella forma subclinica/silente

- ❑ *forma sub-clinica: 97.91% vs 80.80%*
 - ❑ *forma silente: 96.29% vs 62.96%*
- p < 0.001**

Identificazione dei pazienti celiaci con anemia sideropenica da candidare alle biopsie duodenali

Migliore correlazione con il Marsh IIIa-IIIb

Scarsa correlazione nei casi Marsh I – II

Tursi A., et al.:

- Am J Gastroenterol **2001** Nov;36(11):1170-2.
- Gut. **2002** ; 51(3): 455-456.

BREATH TEST H₂ portatile



Gastrolyzer Bedfont

1

PRONTO
Gastrolizer 2

2

6PPM H₂

3

Ten. Respiro
8secs

4

PRONTO
6PPM H₂

H₂ Breath Test sorbitolo

Dott. Francesco Cosentino

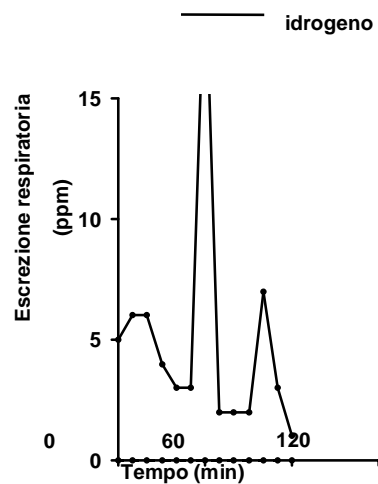
Specialista Chirurgia Apparato
Digerente ed Endoscopia Digestiva
Specialista Chirurgia Generale
Via Ungaretti 1/3 Gravina di Catania
Tel.095.422749 cell. 3404890322

H₂-BREATH TEST

Gravina _____ .07

Sig. A. c. _____

Substrato **Sorbitolo 5 gr in 200cc H₂O**



Conclusioni

Test non indicativo della presenza di malassorbimento intestinale

Dr. Francesco Cosentino

H₂ Breath Test sorbitolo

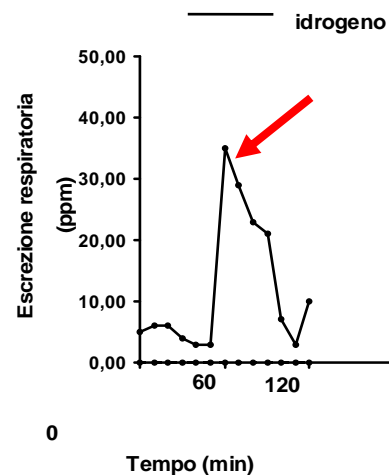
Dott. Francesco Cosentino
Specialista Chirurgia Apparato
Digerente ed Endoscopia Digestiva
Specialista Chirurgia Generale
Via Ungaretti 1/3 Gravina di Catania
Tel. 095.422749 cell. 3404890322

H₂-BREATH TEST

Gravina _____ .07

Sig. **F.G.**

Substrato Sorbitolo 5 gr in 200cc H₂O



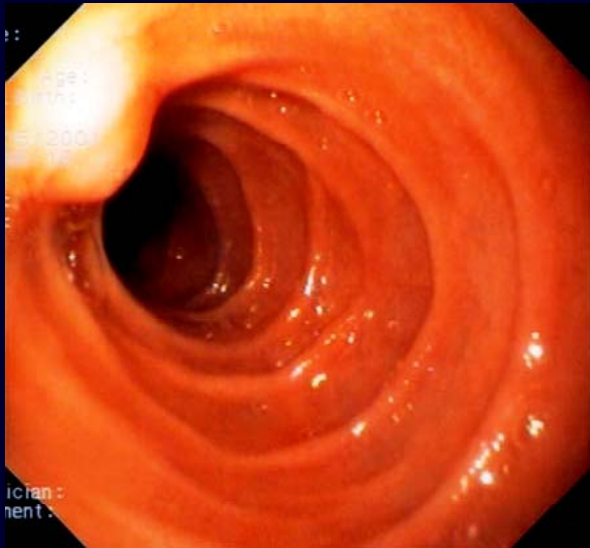
Conclusioni

Test indicativo della presenza di
malassorbimento intestinale

Dr. Francesco Cosentino

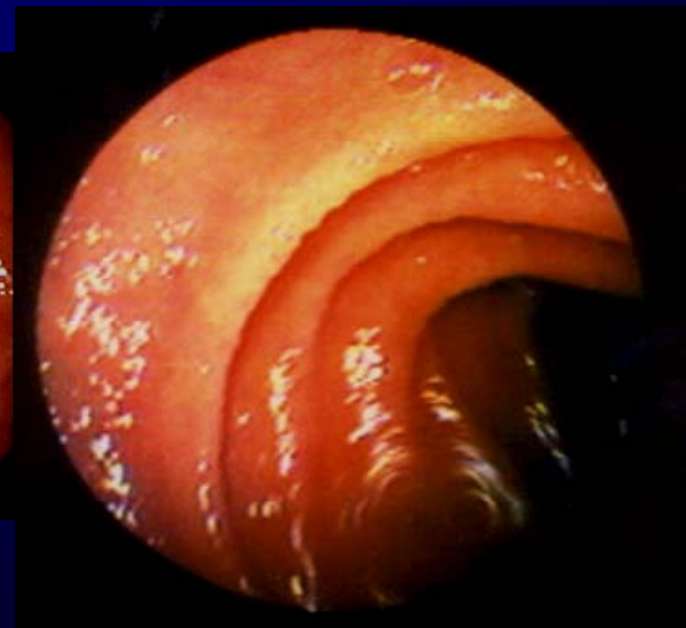
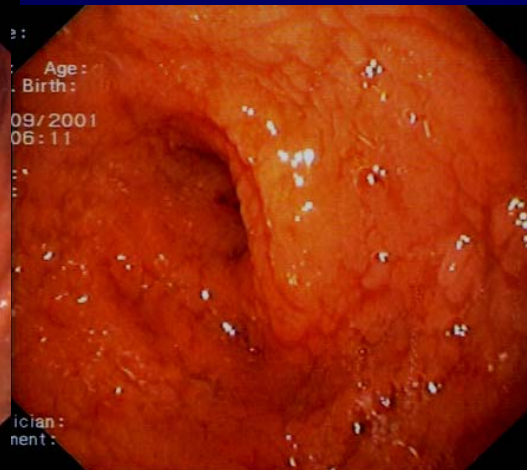
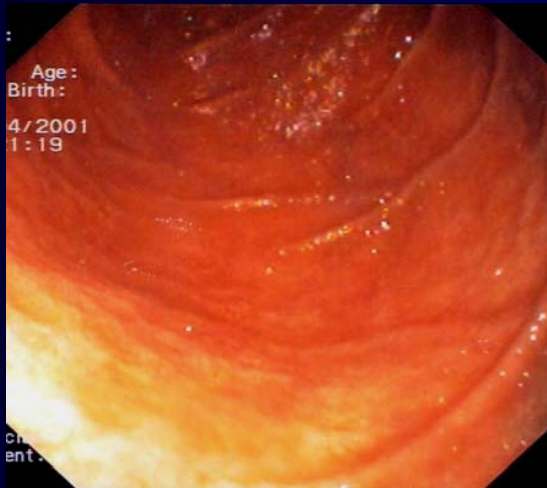
Malattia Celiaca

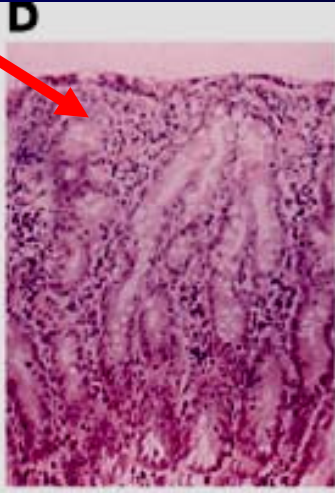
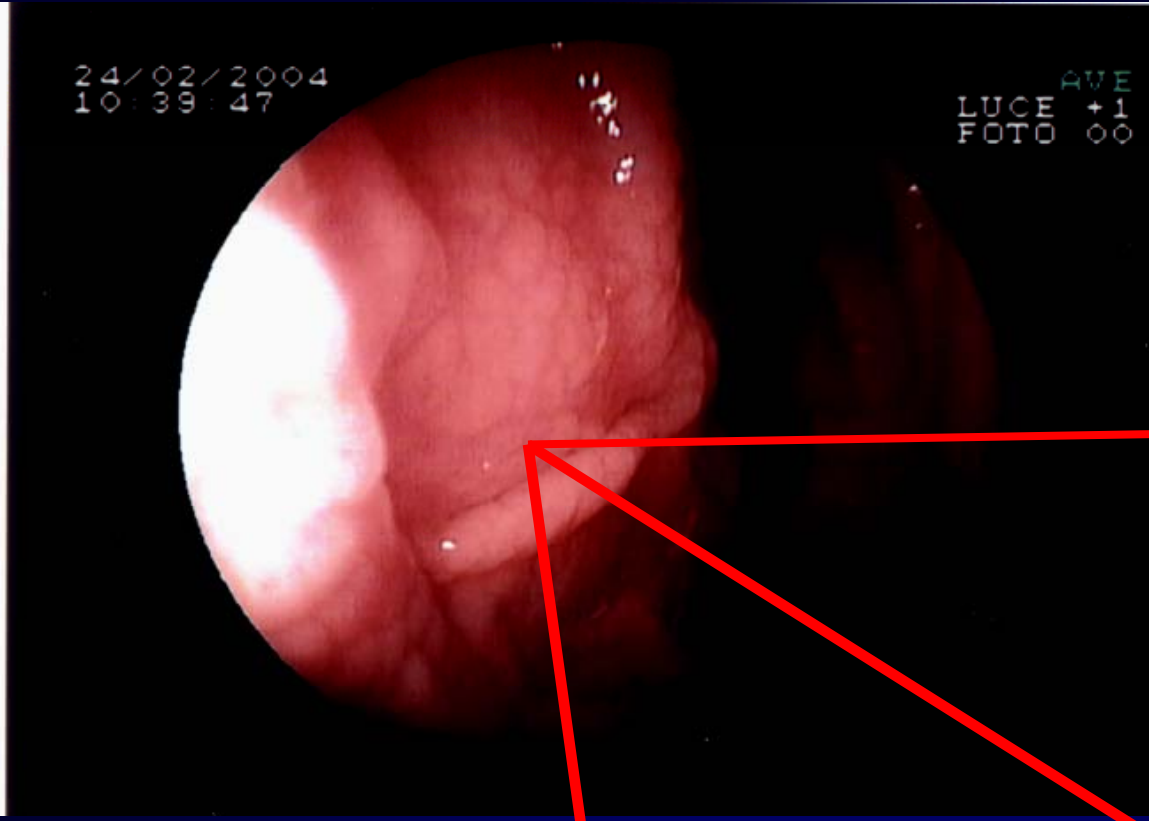
- Nessuno dei tests anticorpali è in grado di identificare il 100% dei celiaci
- I test sierologici possono essere negativi anche in presenza di malattia
 - Un singolo dosaggio negativo non Esclude definitivamente la diagnosi di M.C
 - Di fronte ad un sospetto clinico di M.C si dovrà procedere alla esecuzione delle biopsie duodenali



Mucosa duodenale : aspetto normale

M.Celiaca : aspetti endoscopici dell'atrofia



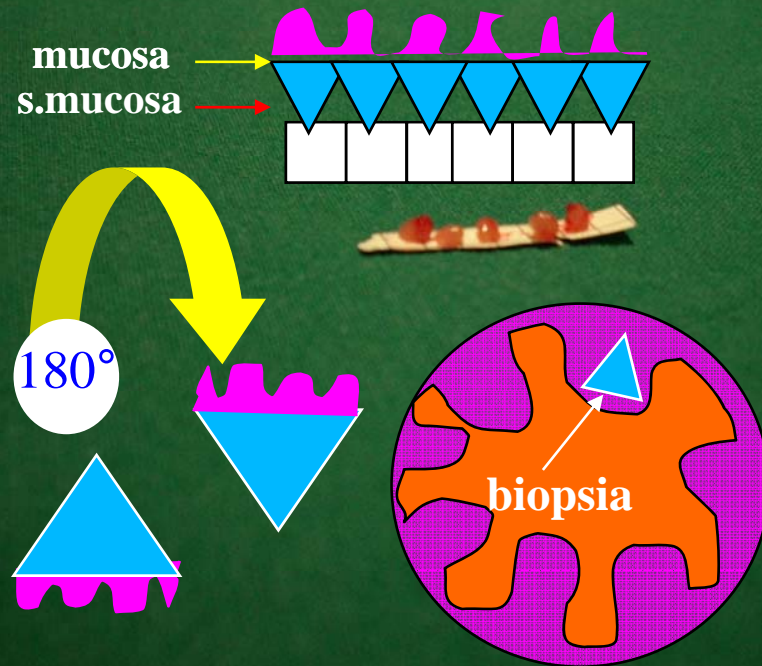
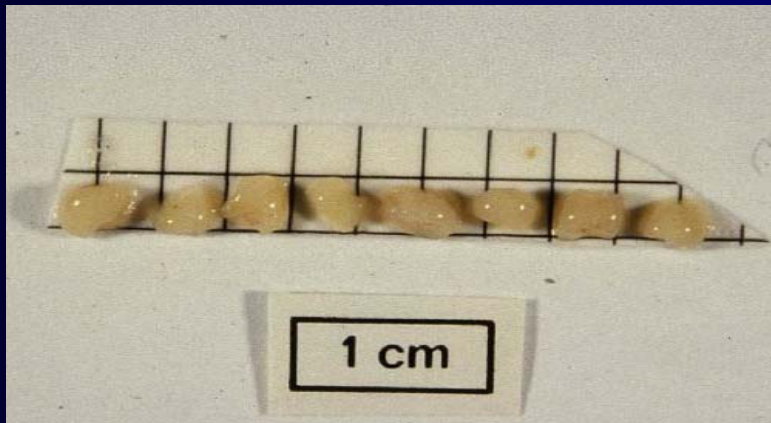


Biopsia duodenale

Biopsia duodenale

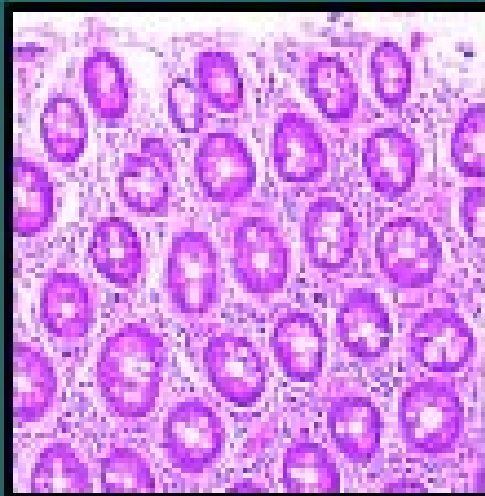
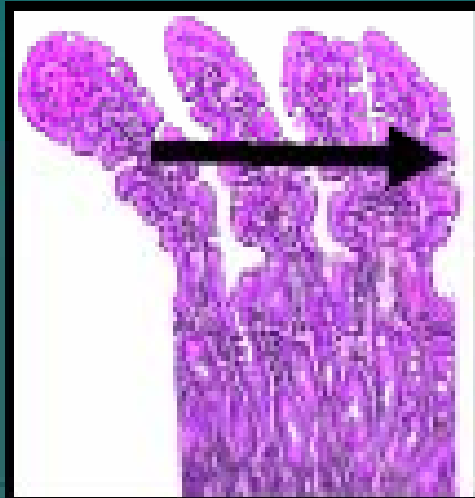
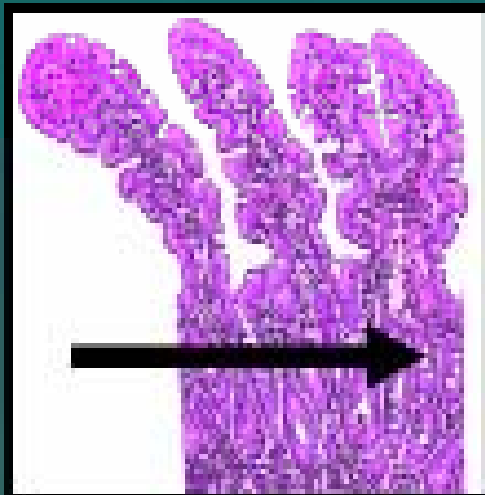
Filtri millipore

n° 4-6 BIOPSIE ORIENTATE



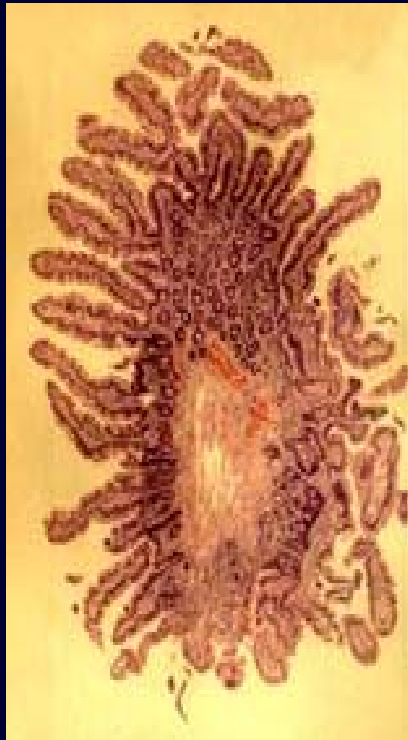
Diagnostic Pitfalls

Poor Orientation



o
r
i
e
n
t
a
t
e

2007 CELIAC DISEASE CONFERENCE



Biopsy Pitfalls

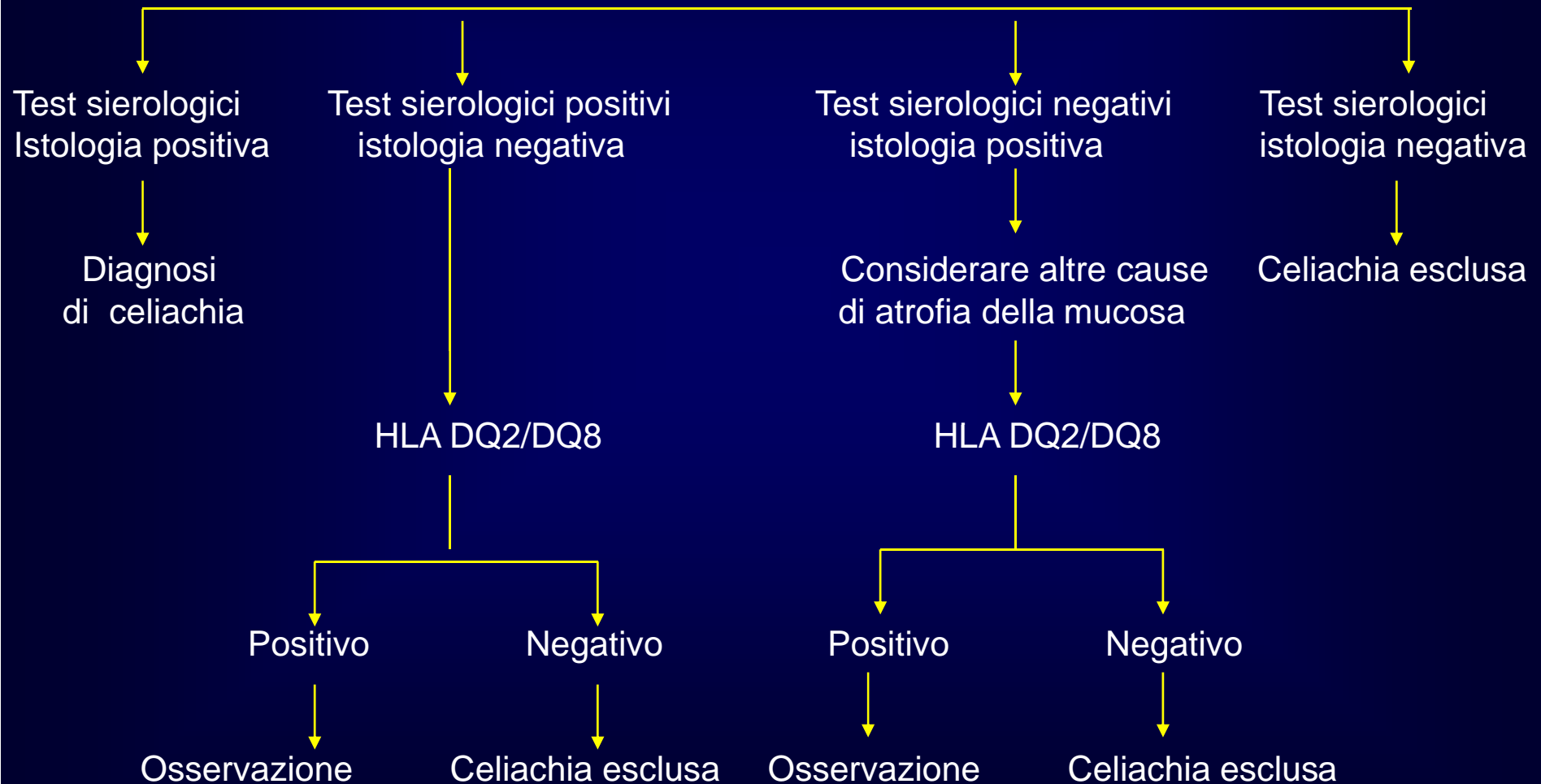
- *Inadeguato numero di biopsie*
- *Scarso orientamento delle biopsie*

Quando non vi è sufficiente correlazione tra esito isto-bioptico dati clinici e/o bioumorali necessita la revisione del vetrino da parte di patologo esperto



ALGORITMO PER LA DIAGNOSI DI CELIACHIA

- IgA sieriche
- Test sierologici per anticorpi IgA – tTG e se possibile IgA EMA;
se presente deficit di IgA ricerca IgG tTG e se possibile IgG EMA
- Biopsia intestinale



Malattia Celiaca

LA

DIAGNOSI DI LABORATORIO

La ricerca con metodo EIA degli anti-tTG sia di classe IgA che IgG rappresenta il test di primo livello per la diagnosi di malattia celiaca.

- a) In caso di negatività per entrambe le classi anticorpali vi è un'elevata probabilità che il paziente non sia affetto da MC
- b) In caso di positività per anti-tTG IgA (associate o meno a positività per anti-tTG IgG) si consiglia la ricerca degli EMA IgA con metodo IFI su sezione di terzo inferiore di esofago di scimmia o sezione di cordone ombelicale umano

Qualora gli EMA risultino positivi, la diagnosi di celiachia è praticamente certa e al paziente deve essere proposta la **biopsia duodeno-digiunale**

Qualora invece gli EMA risultino negativi, è consigliata l'esecuzione dell'aplotipo HLA per la identificazione degli alleli **DQ2 o DQ8**.

Nei soggetti che risultano DQ2 o DQ8 positivi, è consigliata l'esecuzione della biopsia duodeno-digiunale

Malattia Celiaca

LA

DIAGNOSI DI LABORATORIO

- c) In caso di positività solo per anti-tTG di classe IgG, è necessario eseguire il dosaggio quantitativo delle IgA totali**
In presenza di deficit di IgA è consigliata l'esecuzione della biopsia intestinale

Per deficit di IgA si intende un valore < 5 mg/dl di IgA

L'alta prevalenza di MC nei soggetti con deficit di IgA

Malattia Celiaca

LA

DIAGNOSI DI LABORATORIO

In presenza di normali livelli di IgA sieriche è

consigliata l'esecuzione dell'aplotipo HLA

Normali livelli di IgA sieriche e positività per gli antigeni DQ2 o DQ8, è consigliata

l'esecuzione della biopsia duodeno-digiunale

Normali livelli di IgA sieriche e assenza degli

Malattia Celiaca

LA

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Nei soggetti appartenenti a **gruppi a rischio** (familiari di primo grado di celiaci, soggetti con deficit di IgA, diabetici tipo 1, Down) è consigliata l'esecuzione degli anti-tTG sia di classe IgA che di classe IgG, anche se asintomatici

- a) In caso di positività per anti-tTG IgA e/o IgG si procede come già descritto per isoggetti con manifestazioni cliniche
- b) In caso di negatività per anti-tTG sia di classe IgA che IgG è consigliata la determinazione degli antigeni HLA di classe II DQ2 o DQ8

In caso di negatività per DQ2 o DQ8 si può escludere la MC, e non è più necessario in futuro eseguire test sierologici per MC

In caso di positività per DQ2 o DQ8 è consigliabile ripetere i test sierologici al minimo sospetto di malassorbimento o di segni clinici celiachia associati.

Villous atrophy and an intraepithelial lymphocytosis are not exclusiv to celiac disease.

Other causes of enteropathy

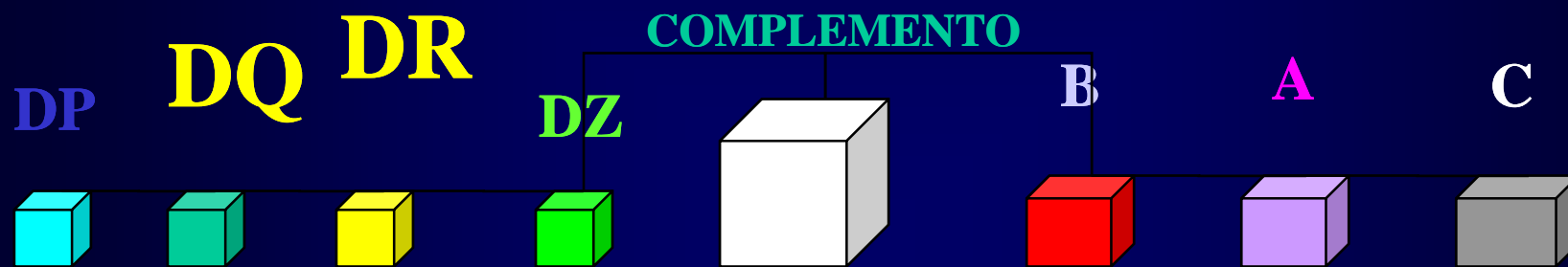
- infective gastroenteritis
- bacterial overgrowth
- Lactose intollrance
- ischemic enteritis
- tuberculosis
- Crohn's disease
- hypogammaglobulinemia
- tropical sprue
- Whipple's disease
- collagenous sprue
- autoimmune enteropathy
- soya protein intolerance
- Intestinal linphoma

Gastroenterology

April 2005, Supplement 1 • Volume 128 n.4

STRUTTURA DELL' HLA UMANO

Cromosoma 6



M.
C
E
L
L
I
A
C
A

> 90% APLOTIPO HLADQ2/DR3 / HLADQ2/DR7-DR5

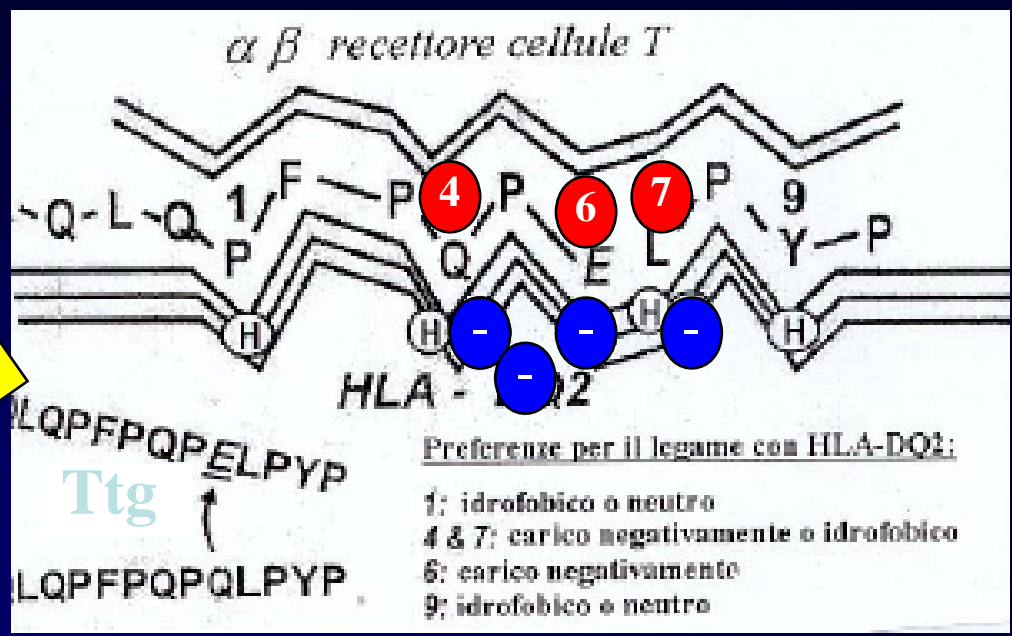
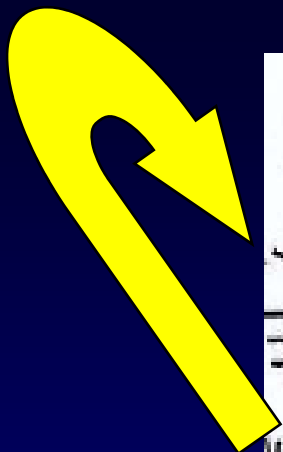
5% APLOTIPO HLADQ8 DR4

*HLA DQ2 - HLA DQ8 SONO PRESENTI
RISPETTIVAMENTE NEL 25 % E NEL
32 % DELLA POPOLAZIONE GENERALE
HLA DQ2 RISCHIO 1/100
HLA DQ8 RISCHIO 1/2000*

Genotipi associati a celiachia nella popolazione italiana

DR	DQB1*	DQA1*	Ligand Assay 8(2)2003 Eterodimero	Rischio*
3	02	05		
3	02	05	DQ2	1
3	02	05	DQ2	
7	02	x		
5	x	05	DQ2	0.7
7	02	x		
3	02	05	DQ2	
5	x	05		
3	02	05	DQ2,DQ8	0.25
4	0302	x		
7	02	x		
7	02	x		

*Calcolato relativamente ai genotipi che conferiscono il rischio più elevato considerato =1



gliadina

DQ2

Linfocita

DQA1 05 DQB1 02
HLA

Ac. Glutammico (-)

↑ Ttg

Glutamina

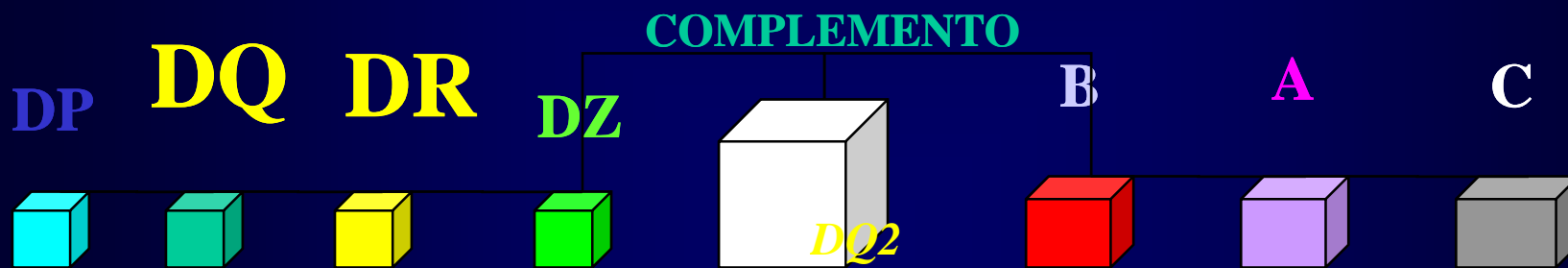
Genotipi associati a celiachia nella popolazione italiana

DR	DQB1*	DQA1*	Ligand Assay 8(2) 2003 Eterodimero	Rischio*
4	0302	x		
4	0302	x	DQ8	0.25
7	02	x	DQ8	
4	0302	x		
4	0302	x	DQ8	0.02
x	x	x		
4	0302	x	DQ8	
5	x	x		

*Calcolato relativamente ai genotipi che conferiscono il rischio più elevato considerato =1

STRUTTURA DELL' HLA UMANO

Cromosoma 6 (braccio corto)



M. >90% APLOTIPO HLA DQ2/DR3 HLADQ2/DR7-DR5

C 5% APLOTIPO HLA - DQ8 / DR4

E
L
I
A
C
A

DR 3/3

DQB1 02/02

DQA1 05/05 DQ2

DR 3/7

DQB1 02/02

DQA1 05/x DQ2

DR 5/7

DQB1 x /02

DQA1 05/x DQ2

DR 4/4

DQB1 03 02/03 02

DQA1 x/x

DQ8

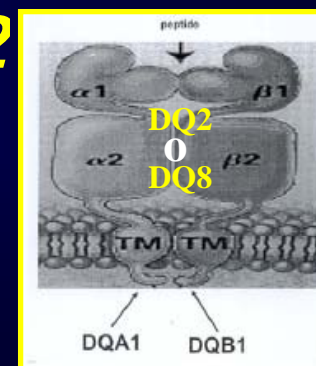
DR 7/4

DQB1 02 /0302

DQA1 x/x

DQ8

ETERODIMERO



ITER DIAGNOSTICO

TEST	Sensibilità	Specificità	Commento
AGA	3	2	Concentrazione serica IgA
EMA	4	5	Test di conferma
tTG	4	4	Test di 1° livello
HLA	4	1	Elevato valore predisposizione
Biopsie	5	4	Conferma Malattia

Punteggio da 1 (scarsa) a 5 (elevata)

Ref.: Catassi C. 2002

Grazie !