Celiachia ed Endocrinopatie

Laura Vuolo

Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica,
Università Federico II di Napoli

Pazienti con Celiachia hanno Endocrinopatie

Pazienti con Endocrinopatie hanno la Celiachia

VICE VERSA

Sindromi Poli Ghiandolari autoimmuni (PGA)

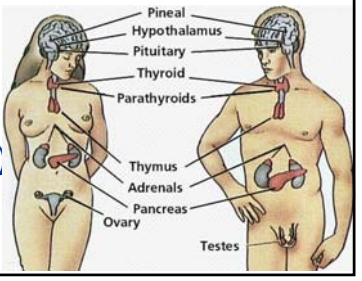
(Trasmissione autosomica recessiva)

Associazione di due o più endocrinopatie a patogenesi autoimmune con malattie autoimmuni interessanti organi non endocrini.

PGA di tipo 1

Almeno due tra:
Ipoparatiroidismo (80% pz),
Ipocorticosurrenalismo (M. Addison) (65 % pz)
Candidiasi cronica mucocutanea (70% pz)

Possono associarsi:
Ipo-ipertiroidismo, alopecia,
Ipogonadismo,
Diabete mellito
Malattia celiaca e Malassorbimento (20%)
Vitiligine



Sindromi Poli Ghiandolari autoimmuni (PGA)

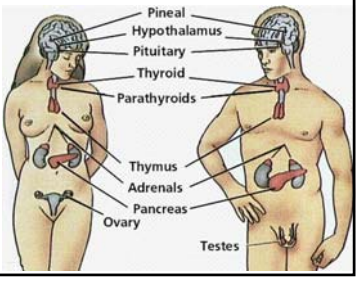
(Trasmissione autosomica recessiva)

Associazione di due o più endocrinopatie a patogenesi autoimmune con malattie autoimmuni interessanti organi non endocrini.

PGA di tipo 2 (correlata al sistema HLA)

Ipocorticosurrenalismo (M. Addison) (100 % pz)
Tireopatia autoimmune (69% pz)
e/o
Diabete mellito tipo I (52%)

Possono associarsi:
Ipogonadismo,
Anemia perniciosa
Malattia celiaca e Malassorbimento,
Vitiligine



Associazione celiachia-endocrinopatie autoimmuni

Aspetti genetici

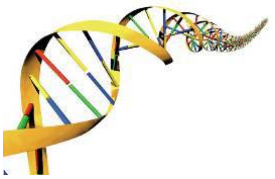
(non sufficienti a spiegare da soli tali associazioni)

Suscettibilità genetica comune localizzata nella regione HLA del cromosoma 6

Celiachia: 90% la configurazione HLA DR3-DQ2, i restanti DR4-DQ8
Malattia di Addison: forte associazione con DR3-DQ2 e DR4-DQ8
Tiroidite Hashimoto: blanda associazione con HLA DQ2 e DQ8

Malattia di Graves e celiachia : associazione con CTLA4 (cromosoma 2)

Altre regioni candidate?



Associazione celiachia-endocrinopatie autoimmuni: Fattori immunologici

1) Molecular mimicry and epitope spreading: La gliadina o la transglutaminasi tissutale possono attivare la risposta di linfociti T cross-reagenti con diversi antigeni "self" (ad es. perossidasi tiroidea), in soggetti geneticamente predisposti tale risposta infiammatoria può persistere causando un danno d'organo cronico

2) A parte la gliadina, la transglutaminasi tissutale può modificare (cross-links o deaminazione) altri antigeni (self o external) generando neo-antigeni in grado di indurre fenomeni autoimmunitari anche fuori dal contesto intestinale

3) Lo stress ossidativo e l'infiammazione possono determinare un'attivazione aberrante della transglutaminasi con la conseguente formazione di aggregati proteici citotossici che possono causare una varietà di malattie

4) L'aumentata permeabilità intestinale dei pazienti celiaci non trattati determina il passaggio attraverso la lamina propria di antigeni esterni (proteine alimentari, prodotti batterici ed endotossine) in grado di innescare ulteriori fenomeni autoimmunitari.

Collin P, endocrine Review 2002

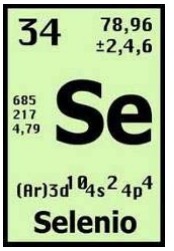
Associazione celiachia-endocrinopatie autoimmuni
Fattori ambientali

Il malassorbimento del selenio è frequente nei pazienti celiaci non trattati

Il deficit di selenio altera la funzione tiroidea

"Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases".

Stazi AV, Ann Ist Sup Sanita 2010



Celiachia e Tiroide

Prevalenza di celiachia tra i pazienti con tireopatia (3 - 8%)

Authors (year of publication)	Population screened	Prevalence of CD
Valentino et al. (1999) [12]	150 autoimmune thyroid disease	3.3%
Berti et al. (2000) [13]	172 autoimmune thyroid disease	3.5%
Volta et al. (2001) [14]	220 autoimmune thyroid disease	3.2%
Larizza et al. (2001) [15]	90 pediatric autoimmune thyroid disease	7.8%
Meloni et al. (2001) [16]	297 autoimmune thyroid disease	4.4%
Mainardi et al. (2002) [17]	100 autoimmune thyroid disease	2%
Ch'ng et al. (2005) [18]	115 Graves' disease	4.5%
Hadithi et al. (2007) [5]	104 Hashimoto's thyroiditis	4.8%

Mehrdad M, J Thyr Res 2012

Prevalenza di tireopatia tra i pazienti con celiachia (5-16%)

Authors (year of publication)	Population studied with CD	Prevalence of thyroid dysfunction
Collin et al. (1994) [19]	355	AITD* (19) 5.4% Autoimmune hypothyroidism (11) 3.1% Graves' disease (7) 2%
Counsell et al. (1994) [20]	107	Hyperthyroid (4) 3.7% Hypothyroid (11) 10.3%
Velluzzi et al. (1998) [7]	47	Hypothyroid (2) 4.3% Subclinical hypothyroid (3) 6.4%
Sategna-Guidetti et al. (2001) [9]	241	Hypothyroid (31) 12.9% Hyperthyroid (3) 1.2% Euthyroid AITD (39) 16.2%
Hakanen et al. (2001) [8]	79	AITD (11)13.9% Graves' disease (3) 3.8% Hypothyroid (8) 10.1% Subclinical thyroid disease (8) 10.1%
Carta et al. (2002) [21]	39	Subclinical hypothyroid (3) 7.7%
Hadithi et al. (2007) [5]	184	Euthyroid (10) 5% Overt hypothyroidism (22) 12% Subclinical hypothyroid (7) 3.8%

* Autoimmune thyroid disease.

Mehrdad M, J Thyr Res 2012

La malattia celiaca aumenta il fabbisogno di levo-tiroxina nei pazienti con ipotiroidismo

Il dosaggio di levo-tiroxina necessario a compensare l'ipotiroidismo è superiore nei pazienti celiaci non trattati rispetto ai pazienti celiaci in dieta priva di glutine

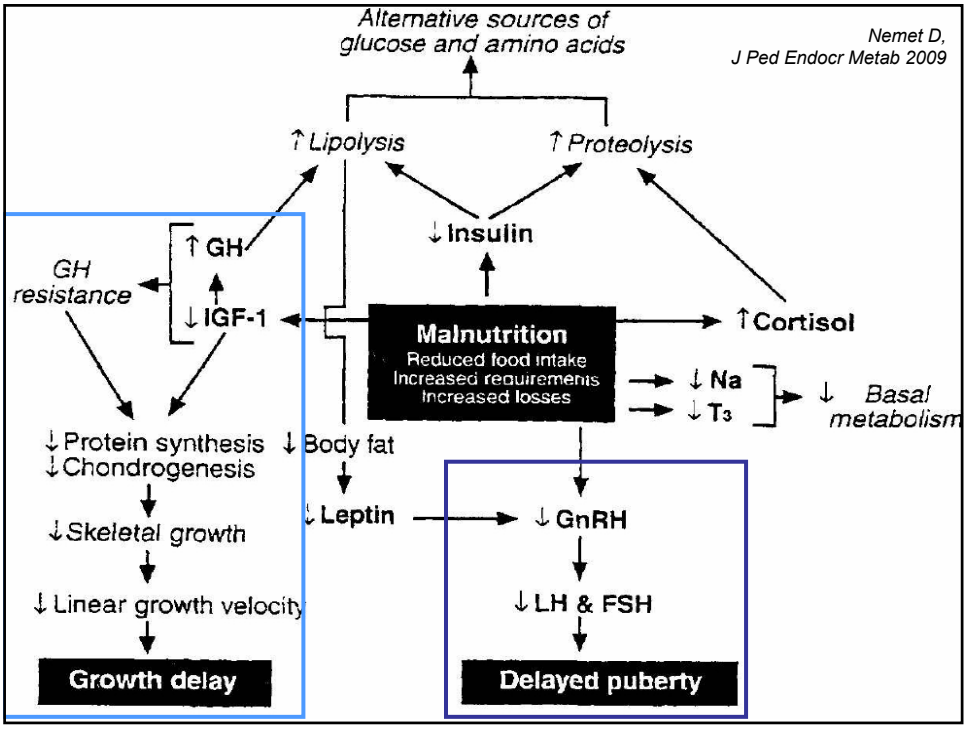
1,31 mcg/Kg/die

1,94 mcg/Kg/die

Virili C, JCEM 2012

Celiachia e bassa statura

Celiachia e pubertà ritardata



The Prevalence of Growth Hormone Deficiency and Celiac Disease in Short Children

7066 ragazzi (2-14 aa) con bassa statura afferenti presso centri di secondo livello in un periodo di 5 anni

Pediatric outpatient centers	Short stature n	CD n (%)	GHD n (%)	CD and GHD n (%)
Pavia	1066	10 (0.94)	210 (19.7)	4 (0.38)
Foggia	506	3 (0.60)	30 (5.9)	3 (0.59)*
Lecce	609	3 (0.49)	61 (10.0)	1 (0.16)
Foligno	382	3 (0.79)	12 (3.1)	3 (0.78)
Potenza	106	4 (3.77)	12 (11.3)	1 (0.94)
Perugia	503	8 (1.59)	80 (15.9)	1 (0.20)
Bari	654	2 (0.31)	95 (14.5)	1 (0.15)
Napoli	3240	11 (0.34)	150 (4.6)	2 (0.06)
Total	7066	44 (0.63)	650 (9.2)	16 (0.23)

* One is Down syndrome and one is Turner syndrome.

Growth hormone secretion should be evaluated in CD patients showing no catch-up growth after a gluten-free diet, and in patients with both CD and GHD, replacement growth hormone therapy should be considered only after a gluten-free diet period.

Giovenale D, Clin Med Res 2006

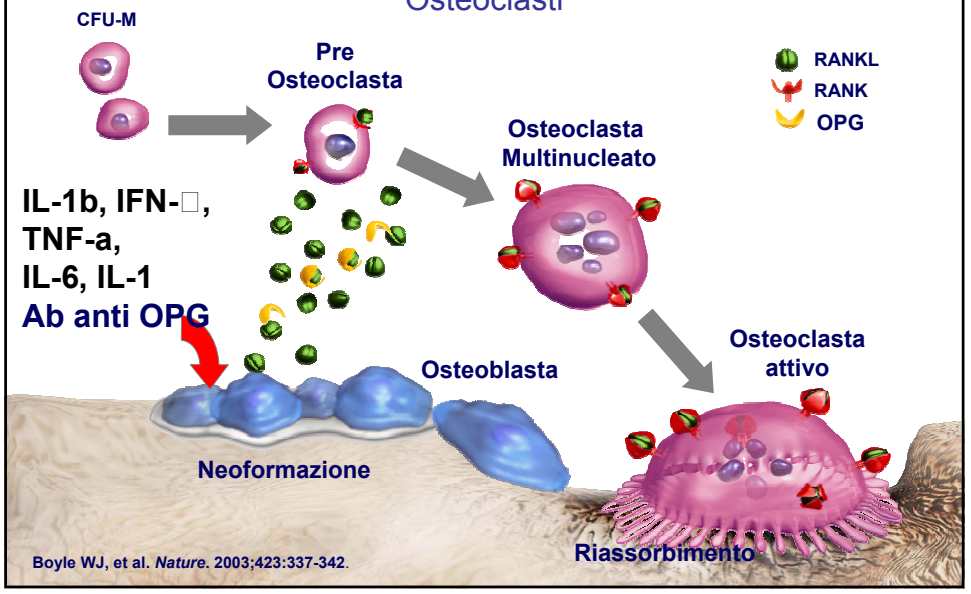
Celiachia e metabolismo osseo

- La Malattia Celiaca è una delle condizioni che più frequentemente predispone ad una osteopatia metabolica
- La riduzione della BMD puo' rappresentare la prima manifestazione di una celiachia asintomatica

Celiachia e ridotta densità minerale ossea
Condizioni predisponenti

- Diminuito assorbimento intestinale di calcio
- Aumentata escrezione fecale di calcio
- Deficit di Vitamina D
- Mancato raggiungimento del picco di massa ossea
- Aumento compensatorio di PTH,che aumenta il riassorbimento di calcio dall'osso
- Ridotta attività fisica
- Stato Infiammatorio cronico

Nei pz celiaci lo stato infiammatorio cronico interferisce con il Pathway RANK-RANK ligando- Osteoprotegerina promuovendo la sintesi, funzione e sopravvivenza degli Osteoclasti



Celiachia, osteoporosi, rischio fratturativo

I dati di prevalenza di Osteoporosi variano dal 13 al 50% dei pazienti con malattia celiaca (caratteristiche del pz, età, durata della malattia, metodologia diagnostica, dimensioni dello studio)

Rischio fratturativo

Gastrointestinal disease	Low bone density*	Fracture risk
Celiac disease[10-19]	40% increased risk vs controls	1.4 × normal

Kats S et al, Gastroenterol Hepatol 2010

Celiachia ed Ipovitaminosi D

Ipovitaminosi D

+

Malassorbimento di calcio

⇩

Mancato raggiungimento del picco di massa ossea

Ipovitaminosi D nel 43% dei pazienti (età 3-17 aa) con Malattia Celiaca

Mager DR, Eur J Clin Nutr 2012

Range di riferimento dei livelli di 25OHD

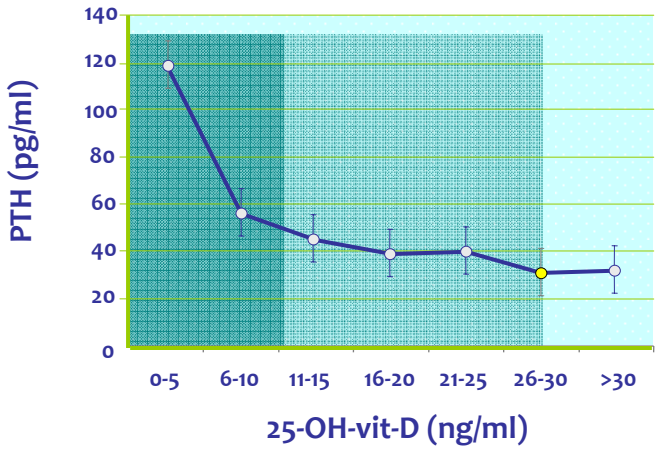
La "concentrazione sierica ottimale" di 25OHD è rappresentata dal livello ematico di vitamina D capace di sopprimere adeguatamente i livelli sierici del Paratormone.

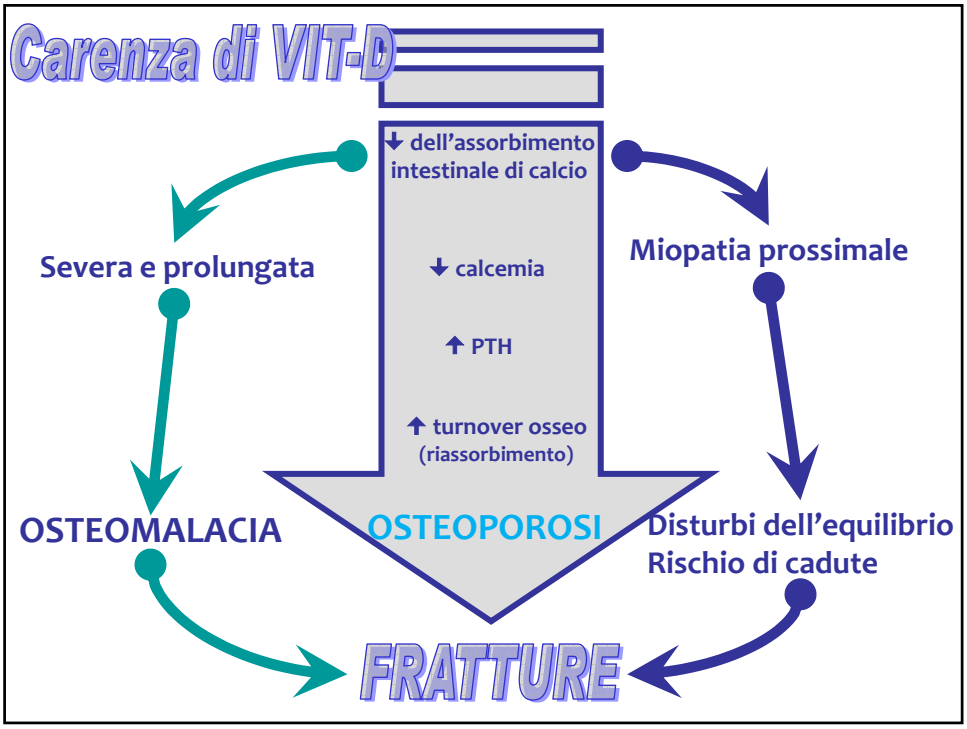
⇩

- **<20 ng/ml: Carenza**
- **20-30 ng/ml: Insufficienza**
- **>30 ng/ml: Normalità**

Endocrine Society Clinical Practice Guideline
Holick M et al 2011

Ipovitaminosi D ⇆ Iperparatiroidismo Secondario

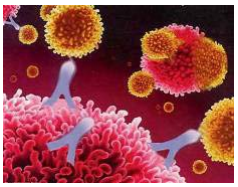




Vitamina D: non solo metabolismo calcio/fosforo

Il deficit di Vitamin D contribuisce all'attivazione della risposta T-mediata, che riduce l'integrità della mucosa intestinale con un aumentato rischio di infezione. La Vitamina D è necessaria per u*p-regolare le tight junction e le adherent junction proteins.*

Potenziale approccio terapeutico alle malattie autoimmuni?!



Sun J. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010

Celiachia ed Infertilità

Aumentata incidenza di:
Aborti
Parti pretermine
Basso peso alla nascita

Amenorrea
Endometriosi

Prevalenza di celiachia del **5,9%**
tra le donne con infertilità inspiegata

Choi JM, J Reprod Med 2011-Stephannson O, Hum Reprod 2011
Gasbarrini A, Lancet 2000

Celiachia ed Infertilità maschile ?

Disfunzioni sessuali

Ipogonadismo ipergonadotropo

Testosterone alto e DHT basso (resistenza agli androgeni?)

Zugna D, Fertil Steril 2011

Patogenesi Infertilità e celiachia

Deficit nutrizionali
e alterazioni asse ipotalamo-ipofisi- gonadi

Concomitanza di altre patologie endocrinologiche ed autoimmunitarie favorenti l'infertilità

Riduzione periodo fertile nella donna
(Pubertà ritardata e menopausa precoce)

Conclusioni

La presentazione classica
con sintomi gastrointestinali è sempre meno frequente,
più spesso si configurano
quadri atipici e silenti della Malattia Celiaca

Malattia Celiaca e Malattie endocrine condividono
fattori patogenetici che si combinano e complicano tra loro,
risolvendo i quali è possibile ottenere
la guarigione da più morbilità allo stesso tempo.

La consapevolezza di tali associazioni suggerisce
la necessità di approfondirne la presenza
anche in mancanza di sintomi e segni conclamati