

# Neoplasie e malattia celiaca

®

# Eurospita

## Introduzione

L'esistenza di una associazione tra malattia celiaca (MC) e rischio di neoplasie, soprattutto il linfoma non-Hodgkin (NHL) e l'adenocarcinoma del piccolo intestino è nota da tempo. Gough e coll., nel 1962, formularono per la prima volta l'ipotesi che il linfoma potesse complicare la celiachia<sup>(1)</sup>. Oltre al linfoma, i pazienti con enteropatia da glutine presentano un aumentato rischio di sviluppare differenti neoplasie epiteliali ed, in particolare, il carcinoma del laringe e faringe, neoplasie a carico dell'esofago e dello stomaco<sup>(2,3)</sup>.

## Epidemiologia

Studi epidemiologici suggeriscono un rischio relativo di sviluppare un linfoma, come complicazione della malattia celiaca, compreso tra 2.1 e 6.6<sup>(4-9)</sup>. Nella tabella 1 sono riportati i dati ottenuti da un recente studio<sup>(2)</sup> relativo alla valutazione della incidenza della malattia celiaca in due grandi popolazioni Europee: una rappresentata da pazienti con NHL e l'altra rappresentata da controlli.

**Tabella 1. Odds ratio per NHL in pazienti con e senza malattia celiaca<sup>(2)</sup>.**

Gruppi di lavoro	NHL		Controlli		Odds ratio
	Non-CD	CD	Non-CD	CD	
Olanda	310	7	1009	2	11.04
Italia	338	1	3262	18	0.05
UK (Derby)	128	2	451	3	2.03
UK (London)	25	0	0	0	-
Svezia	93	2	1883	10	4.00
Finlandia	37	1	59	0	-
Islanda (Dublin e Belfast)	87	2	1800	11	3.08
Irlanda	38	1	75	0	-
Spagna	193	1	241	3	0.04
Francia	74	0	491	1	-
Polonia	84	0	276	0	-
Jugoslavia	22	0	59	1	-
<b>Totale</b>	<b>1429</b>	<b>17</b>	<b>9606</b>	<b>49</b>	<b>2.06</b>

Uno studio condotto da un gruppo di ricercatori Italiani ha analizzato il tasso di mortalità tra più di 1000 malati di celiachia, diagnosticati tra il 1962 ed il 1994, e su oltre 3300 loro parenti di primo grado. Lo studio ha permesso di evidenziare che il tasso di mortalità (Tabella 2) è significativamente in eccesso rispetto all'atteso (53 i morti contro i 26 attesi), soprattutto nei primi tre anni dopo la diagnosi, nei pazienti che presentano sintomi di malnutrizione e non in quelli con sintomi minori. La mortalità appare correlata al ritardo con cui viene effettuata la diagnosi e quindi il cambiamento di dieta, e la causa principale di morte è lo sviluppo di linfoma. L'eccesso di mortalità non riguarda, invece, i parenti di primo grado<sup>(10)</sup>.

# Neoplasie e malattia celiaca

Tabella 2. Tasso di mortalità tra pazienti celiaci.

	Pazienti	Decessi osservati	Decessi attesi	SMR (95%CI)
Caratteristiche	1072	53	25.9	2.0
<b>Sesso</b>				
Uomini	258	22	11.0	2.0
Donne	814	31	14.9	2.1
<b>Età alla diagnosi (anni)</b>				
18-29	373	3	1.2	2.5
30-49	507	14	5.9	2.4
≥50	192	36	18.8	1.9
<b>Aderenza alla dieta GFD</b>				
Buona	627	5	10.5	0.5
Non buona	155	26	4.3	6.0
Incerta	290	22	11.1	2.0

## Quadri clinici

Dal punto di vista istologico, il tipo di linfoma più frequentemente riscontrato nei pazienti celiaci è rappresentato dal linfoma T-cell non-Hodgkin classificato dalla WHO con il termine ETL (enteropathy-type T-cell lymphoma)<sup>(11)</sup>, caratterizzato da una proliferazione clonale di linfociti intra-epiteliali fenotipicamente anomali (IELs)<sup>(12,13)</sup>. Tale condizione neoplastica si può instaurare in un paziente celiaco a dieta aglutinata non rigorosa e si presenta in modo insidioso come progressivo peggioramento delle condizioni del paziente con malessere, anoressia, calo ponderale, diarrea e febbre, ma l'esordio può essere più tumultuoso e non di rado complicato da un'occlusione intestinale con addome acuto o una perforazione. Alcuni studi, inoltre, hanno evidenziato un'attivazione del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT) anche a livello gastrico (gastrite follicolare) che potrebbe incrementare il rischio di MALT-oma gastrico a basso grado di malignità<sup>(14)</sup>.

L'adenocarcinoma del piccolo intestino rappresenta, dopo il linfoma, la neoplasia più frequentemente associata ad enteropatia da glutine<sup>(15)</sup>.

La modalità di presentazione clinica più comune è rappresentata dall'anemia; altre manifestazioni cliniche comprendono calo ponderale, dolore addominale ed ostruzione intestinale<sup>(11)</sup>. Il rilievo di una massa alla palpazione addominale è fortemente suggestivo per un adenocarcinoma, la cui diagnosi peraltro presenta meno difficoltà, rispetto a quella del linfoma. Infatti, se la neoplasia è localizzata nella parte alta dell'apparato gastroenterico, l'esame endoscopico consente di identificarne con precisione la sede. Nel caso in cui, invece, la patologia neoplastica presenti una localizzazione più bassa, le indagini radiologiche sono in grado di individuare direttamente il tumore o quanto meno di evidenziarne i segni indiretti (ostruzione intestinale)<sup>(11,16)</sup>.

## Eziopatogenesi

Il motivo per cui alcuni pazienti affetti da MC sviluppano una patologia neoplastica permane ancora oscuro; tuttavia, diverse sono le ipotesi formulate.<sup>(17,18)</sup>

- compromissione della normale funzionalità del sistema immunitario e, in particolare, dell'immunità cellulo-mediata, conseguente alla atrofia della mucosa intestinale e, quindi, allo stato di malnutrizione cronica;
- infiammazione cronica, stimolazione antigenica cronica e rilascio di citochine proinfiammatorie;
- passaggio di sostanze potenzialmente cancerogene, dovuto alla estrema permeabilità della mucosa intestinale;
- riscontro nella mucosa intestinale di celiaci non trattati di lesioni con caratteristiche di premalignità, quali l'aumento della attività mitotica nelle cripte e la irregolarità dell'epitelio di superficie.

Tabella 3. Rischio di neoplasie e dermatite erpetiforme (DH).

Autore	Pazienti con DH(n)	Neoplasie (n)	RR (Relative Risk)
Sigurgeirsson B et al. 1994 <sup>(19)</sup>	976	94	1.4 M 1.2 F
Collin P et al. 1996 <sup>(20)</sup>	305	13	1.25
Askling J et al. 2002 <sup>(5)</sup>	1128	135	1.2

# Neoplasie e malattia celiaca

## Dieta priva di glutine e rischio di neoplasie

Nei soggetti con MC, l'eliminazione del glutine dalla dieta consente il progressivo e completo ripristino della normale architettura mucosale. Nella quasi totalità dei casi, inoltre, la reintroduzione del glutine determina la ricomparsa di una atrofia della mucosa intestinale di grado più o meno severo che, sulla base delle alterazioni cellulari precedentemente esposte, potrebbe favorire l'insorgenza di una patologia neoplastica. È ragionevole quindi pensare che il mantenimento di una mucosa intestinale normale, attraverso una rigorosa aderenza alla dieta priva di glutine, possa rappresentare un fattore di prevenzione per l'insorgenza dei tumori. A tale proposito, i risultati di alcuni studi<sup>(10,21)</sup> hanno evidenziato che il rischio di neoplasia nei celiaci che avevano seguito rigorosamente la dieta priva di glutine per 5 o più anni consecutivi non era superiore rispetto alla popolazione generale; tale rischio, invece, era significativamente aumentato nei pazienti con MC che praticavano una dieta libera o con ridotto contenuto di glutine.

## Conclusioni

Il rapporto tra MC e neoplasie, qualunque siano il loro tipo (linfomi e non) e la loro sede (intestinale ed extraintestinale), è un dato ormai acquisito. Non è stato ancora possibile, tuttavia, individuare i parametri sierologici e/o istologici specifici che consentano di riconoscere precocemente quali siano i celiaci a rischio di sviluppare una complicanza tumorale. Inoltre, non è ancora noto quanto il fattore di rischio celiachia incida nel favorire la comparsa di neoplasie. I dati che emergono dalla letteratura, tuttavia, sembrano suffragare fortemente l'ipotesi che una enteropatia da glutine non trattata espone ad un rischio maggiore di patologia tumorale. Allo stato attuale, pertanto, la maggior parte degli Autori concorda nel suggerire, a tutti i pazienti con MC, il trattamento dietetico di esclusione del glutine che, in tali casi, assume dunque un significato soprattutto preventivo.

# Neoplasie e malattia celiaca

## Bibliografia

1. KR Gough, AE Read, JM Niash, Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhoea. *Gut* 1962; 3: 232-9.
2. ML Mearin, C Catassi, N Brousse, et al. European multi-centre study on coeliac disease and non-hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:187-94.
3. ML Mearin, A Ivarsson, W Dickey. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;3:441-52.
4. C Catassi, E Fabiani, G Corrao, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *Jama* 2002;287:1413-19.
5. J Askling, M Linet, G Gridley, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
6. KE Smedby, M Akerman, H Hildebrand, et al. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005;54:54-9.
7. KE Smedby, H Hjalgrim, J Askling, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risks of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:51-60.
8. M Viljamaa, K Kaukinen, E Pukkala, et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006;(Epub ahead of print).
9. TR Card, J West, GK Holmes. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:769-75.
10. G Corrao, GR Corazza, V Bagnardi, G Brusco, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-61.
11. N Brousse, JW Meijer. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:401-12.
12. S Daum, D Weiss, M Hummel, et al. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue. *Gut* 2001;49:804-12.
13. PG Isaacson, MQ Du. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *J Pathol* 2005;205:255-74.
14. A Tursi, CD Inchingolo. Synchronous gastric and colonic MALT-lymphoma in coeliac disease: a long-term follow-up on gluten-free diet. *Dig Liv Dis* 2006.
15. S Cereda, G Cefalo, F Spreafico, et al. Celiac disease and childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:346-9.
16. GKT Holmes, GI Dunn, R Cockel, VS Brookes. Adenocarcinoma of the upper small bowel complicating coeliac disease. *Gut* 1980; 21: 1010-6.
17. PH Green, B Jabri. Celiac disease and other precursors to small-bowel malignancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:625-39.
18. T Key. Micronutrients and cancer aetiology: the epidemiological evidence. *Proc Nutr Soc* 1994;53:605-14.
19. B Sigurgeirsson, BA Agnarsson, B Lindelof. Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. *BMJ* 1994;308:13-5.
20. P Collin, E Pukkala, T Reunala. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996;38:528-30.
21. CG Loftus, EV Loftus Jr. Cancer risk in celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123:1726-9.