



Seconda Università  
di Napoli



Università  
di Salerno



21 aprile - 5 maggio - 19 maggio 2012

CORSO DI AGGIORNAMENTO

*La Celiachia nel terzo millennio:  
dalla diagnosi alla terapia*



**CROWNE PLAZA**

Viale Lamberti ex Area Saint Gobain - 81100 Caserta

Con la collaborazione di:



ASL CASERTA



# *Follow-up e complicanze della malattia celiaca*

**Fabiana Zingone**  
*Università di Salerno*

# ***FOLLOW-UP DELLA MALATTIA CELIACA***

- ✓ ***Risposta sierologica***
- ✓ ***Risposta sintomatica***
- ✓ ***Valutazione nutrizionale***
- ✓ ***Valutazione psicologica***
- ✓ ***Vaccinazioni***

# ***FOLLOW- UP DELLA MALATTIA CELIACA***

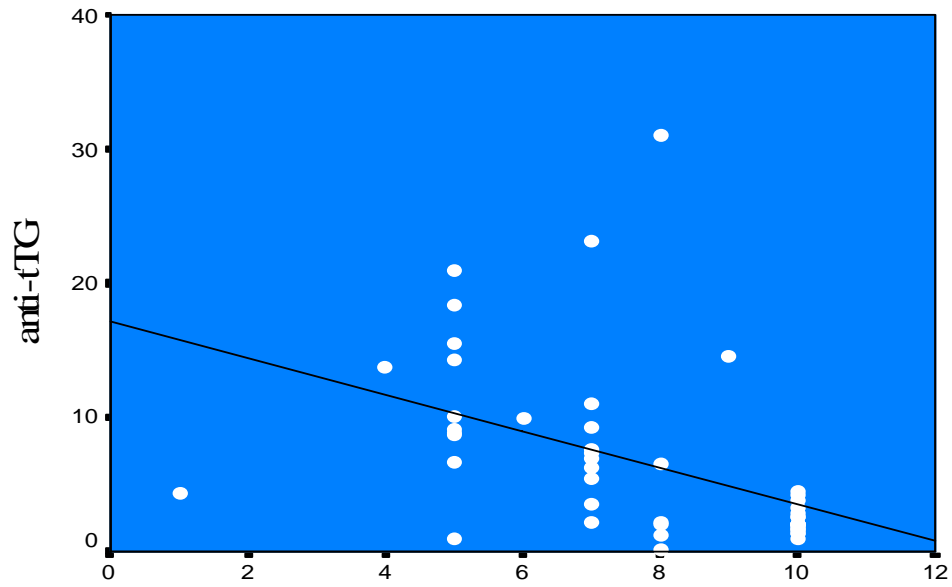
- ✓ ***Risposta sierologica***
- ✓ ***Risposta sintomatica***
- ✓ ***Valutazione nutrizionale***
- ✓ ***Valutazione psicologica***
- ✓ ***Vaccinazioni***

## DIAGNOSI

- Ab anti-transglutaminasi Ig A
- EMA
- Biopsia duodenale
- HLA DQ2 DQ8

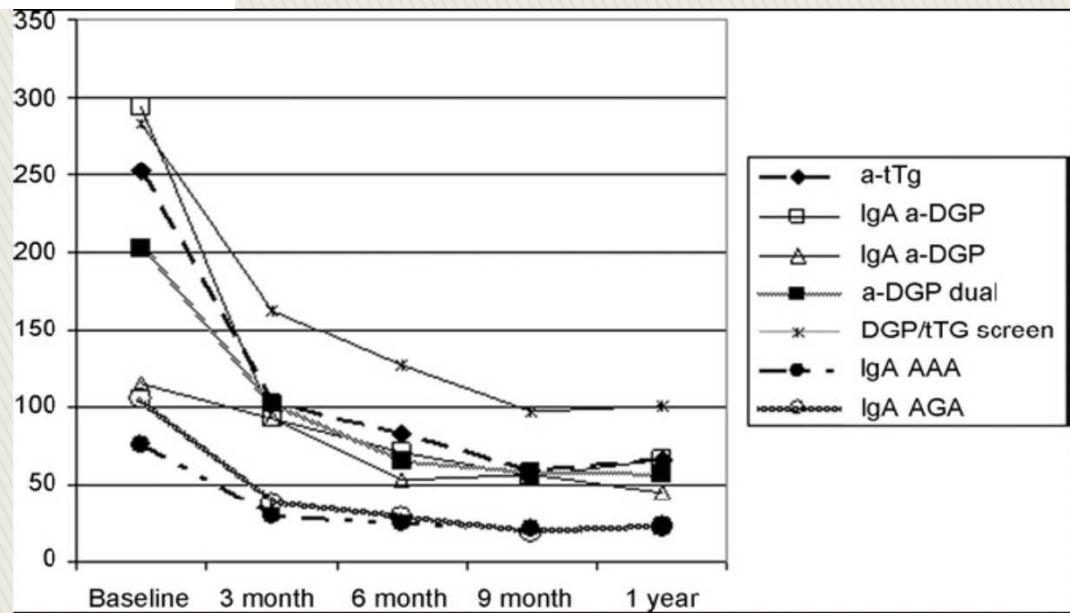
## FOLLOW-UP

- Ab anti-transglutaminasi Ig A
- EMA
- Biopsia duodenale
- HLA DQ2 DQ8



COMPLIANCE DA 0 A 10

Ciacci, Gastroenterology 2002



# ***FOLLOW- UP DELLA MALATTIA CELIACA***

- ✓ ***Risposta sierologica***
- ✓ ***Risposta sintomatica***
- ✓ ***Valutazione nutrizionale***
- ✓ ***Valutazione psicologica***
- ✓ ***Vaccinazioni***

Ad una risposta sierologica corrisponde sempre  
una risposta sintomatologica?

***NO***

# Ottima risposta alla dieta....

Sintomi gastrointestinali

Anemia

Osteopenia

Dermatite erpetiforme

Ipertransaminasemia

# Immunità..... poco influenzata

Artrite

Tiroidite di Hashimoto

Diabete I

Alopecia

Vitiligine

Cirrosi biliare primitiva

# ***FOLLOW- UP DELLA MALATTIA CELIACA***

- ✓ *Risposta sierologica*
- ✓ *Risposta sintomatica*
- ✓ ***Valutazione nutrizionale***
- ✓ *Valutazione psicologica*
- ✓ *Vaccinazioni*

# Dieta troppo ben seguita

Aumento medio del peso corporeo  
dopo 2 anni di dieta = 5 kg  
dopo 10 anni = 10 kg

Dickey et al [Am J Gastroenterol.](#) 2006

TABLE 3. Follow-up BMI Changes and Weight Changes

Initial BMI	Patients N (%)	Follow-up Weight Change After Gluten-free Diet			Follow-up BMI After Gluten-free Diet			
		Weight Gain (%)	Weight Loss (%)	No Change (%)	< 18.5	18.5-24.9	25-29.9	≥ 30
< 18.5	64 (17.3)	39 (66.1)	16 (27.1)	4 (17.4)	31 (52.5)	25 (42.4)	2 (3.4)	1 (1.7)
18.5-24.9	224 (60.7)	107 (57.8)	68 (36.8)	10 (5.4)	12 (6.5)	161 (87)	12 (6.5)	
25-29.9	56 (15.2)	19 (39.6)	26 (54.2)	3 (6.3)		8 (16.7)	37 (77)	3 (6.3)
≥ 30	25 (6.8)	3 (17.7)	8 (47.1)	6 (35.3)			1 (5.9)	16 (94.1)

BMI indicates body mass index.

Dopo 1 anno di GFD:

- un **aumento** ponderale nei pazienti sottopeso e normopeso alla diagnosi
- un **decremento** ponderale nei soggetti sovrappeso e obesi

Considerando che sia il sottopeso che il sovrappeso sono correlati ad un aumentato della mortalità, la dieta ha un effetto protettivo per quei soggetti che recuperano, a dieta, il normopeso

## Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet

T. A. Kabbani<sup>1</sup>, A. Goldberg<sup>1</sup>, C. P. Kelly, K. Pallav, S. Tariq, A. Peer, J. Hansen, M. Dennis & D. A. Leffler

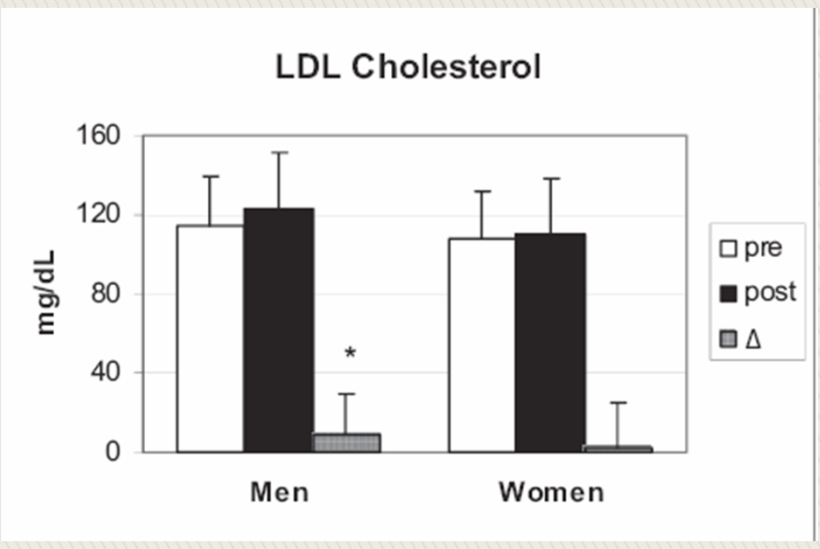
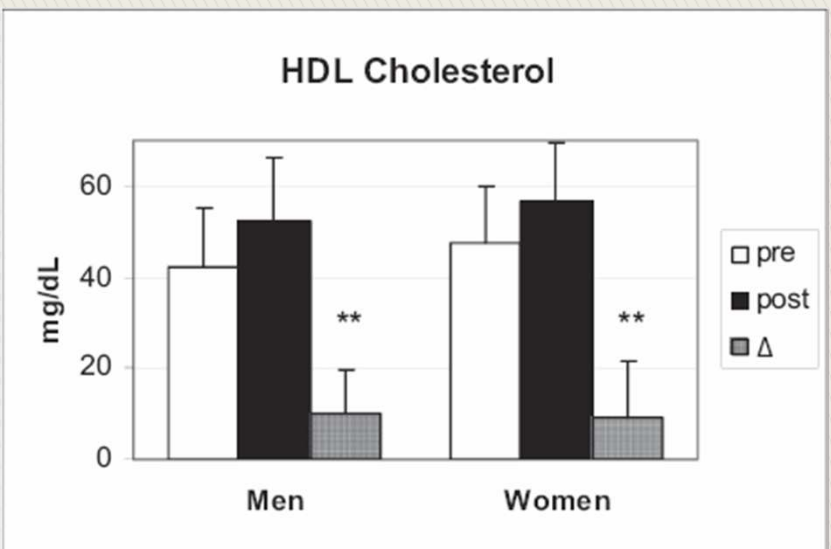
*Aliment Pharmacol Ther* 2012;

**Table 2 | BMI change after diagnosis of coeliac disease**

BMI category	<18.5	18.5–24.9	25–29.9	≥ 30
Initial BMI (n = 679)	46 (6.8%)	416 (61.3%)	139 (20.5%)	78 (11.5%)
Follow-up BMI (n = 679)	26 (3.8%)	390 (57.4%)	164 (24.2%)	99 (14.6%)
P value	0.02	0.17	0.11	0.1
BMI increase ≥ 2 points*	24/46 (52.2%)	88/416 (21.2%)	31/139 (22.3%)	17/78 (21.8%)
BMI decrease ≥ 2 points*	1/46 (2.2%)	20/416 (4.8%)	25/139 (18.0%)	18/78 (23.1%)
BMI change <2 points*	21/46 (45.6)	308/416 (74%)	83/139 (59.7%)	43/78 (55.1%)

# Change in Lipid Profile in Celiac Disease: Beneficial Effect of Gluten-Free Diet

Pardeep Brar, MD,<sup>a</sup> Grace Y. Kwon, MD,<sup>a</sup> Steve Holleran, BA,<sup>b</sup> Diane Bai, MD,<sup>a</sup> Alan R. Tall, MD,<sup>a</sup> Rajasekhar Ramakrishnan, ScD,<sup>b</sup> Peter H. R. Green, MD<sup>a</sup>  
The American Journal of Medicine (2006)



- Riduzione del rapporto LDL/HDL
- Aumento dei trigliceridi

# ***FOLLOW- UP DELLA MALATTIA CELIACA***

- ✓ *Risposta sierologica*
- ✓ *Risposta sintomatica*
- ✓ *Valutazione nutrizionale*
- ✓ ***Valutazione psicologica***
- ✓ *Vaccinazioni*

# Aspetti psicologici

## Depressive Symptoms in Adult Coeliac Disease

C. CIACCI, A. IAVARONE, G. MAZZACCA & A. DE ROSA

Scand J Gastroenterol 1998

## Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study

Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Mascianà R, Ancona C, Gasbarrini G

Scand J Gastroenterol. 2001

## *Fatigue in adult coeliac disease*

M. SINISCALCHI, P. IOVINO, R. TORTORA, S. FORESTIERO, A. SOMMA, L. CAPUANO,  
M. D. FRANZESE, F. SABBATINI & C. CIACCI

Aliment Pharmacol Ther 2005

## The quality of sleep in patients with coeliac disease

F. Zingone\*, M. Siniscalchi\*, P. Capone\*, R. Tortora\*, P. Andreozzi\*, E. Capone<sup>†</sup> & C. Ciacci\*

Aliment Pharmacol Ther 2010;



# ***FOLLOW- UP DELLA MALATTIA CELIACA***

- ✓ *Risposta sierologica*
- ✓ *Risposta sintomatica*
- ✓ *Valutazione nutrizionale*
- ✓ *Valutazione psicologica*
- ✓ ***Vaccinazioni***

# ***Risposta inefficace al vaccino contro il virus B nei pazienti celiaci***

## ➤ **GENETIC PREDISPOSITION:**

HLA DQ2 status may predispose celiac patients to have an ineffective development of immunity after hepatitis B vaccination due to a failure of induction of a Th2 response required for B cell differentiation and formation of memory B cells needed for immunization.

Ahishali E et al Dig Dis Sci 2008

Noh KW et al Am J Gastroenterol 2003

## ➤ **GLUTEN INTAKE AT TIME OF VACCINATION:**

Both HBsAg protein fragments and gliadin peptides bind to HLA-DQ2 molecules and induce proliferation of T lymphocyte and their competition may result in a defective antibody response

Ertem D, et al Eur J Gastroenterol Hep 2010

Nemes E. Pediatrics 2008

## Long-term antibody persistence and immune memory to hepatitis B virus in adult celiac patients vaccinated as adolescents

F. Zingone<sup>a</sup>, F. Morisco<sup>b</sup>, A. Zanetti<sup>c</sup>, L. Romanò<sup>c</sup>, G. Portella<sup>d</sup>, P. Capone<sup>a</sup>, P. Andreozzi<sup>a</sup>, R. Tortora<sup>a</sup>, C. Ciacci<sup>a,\*</sup>

Vaccine 29 (2011) 1005–1008

Anti-HBs titre mIU/ml	Celiacs <i>n</i> = 51	Controls <i>n</i> = 48	<i>p</i> value
<10	16 (31.4%)	4 (8.3%)	<0.01
10–100	15 (29.4%)	9 (18.8%)	0.3
>100	20 (39.2%)	35 (72.9%)	<0.001
Subtotal > 10	35 (68.6%)	44 (91.7%)	<0.01
GMC mIU/ml	29.38	250.6	<0.001

-14/16 received a booster dose>>> 4/14 showed an anamnestic response



**This could suggest an impairment of the memory cells**

- 3/10 celiac patients non-responders to the booster dose were re-vaccinated and all showed an efficient response.

**New vaccine cycle during a well controlled GFD might be more effective.**

# ***FOLLOW- UP DELLA MALATTIA CELIACA***

- ✓ *Risposta sierologica*
- ✓ *Risposta sintomatica*
- ✓ *Valutazione nutrizionale*
- ✓ *Valutazione psicologica*
- ✓ *Vaccinazioni*
- ✓ **VALUTARE LE COMPLICANZE**

# COMPLICANZE NON NEOPLASTICHE:

- ◉ Celiachia refrattaria tipo I e II
- ◉ Digiuno-ileite ulcerativa

# The Oslo definitions for coeliac disease and related terms

Jonas F Ludvigsson,<sup>1,2</sup> Daniel A Leffler,<sup>3</sup> Julio C Bai,<sup>4</sup> Federico Biagi,<sup>5</sup> Alessio Fasano,<sup>6</sup>  
Peter H R Green,<sup>7</sup> Marios Hadjivassiliou,<sup>8</sup> Katri Kaukinen,<sup>9</sup> Ciaran P Kelly,<sup>3</sup>  
Jonathan N Leonard,<sup>10</sup> Knut Erik Aslaksen Lundin,<sup>11</sup> Joseph A Murray,<sup>12</sup>  
David S Sanders,<sup>13,14</sup> Marjorie M Walker,<sup>14</sup> Fabiana Zingone,<sup>15</sup> Carolina Ciacci<sup>16</sup>

*Gut* (2012).

**“Refractory CD (RCD) consists of persistent or recurrent malabsorptive symptoms and signs with villous atrophy (VA) despite a strict GFD for more than 12 months”**

Persistence or recurrence of malabsorptive symptoms and signs (eg, **diarrhoea, abdominal pain, involuntary loss of weight, low haemoglobin and hypoalbuminemia**) associated with persistent or recurrent VA despite a strict GFD for more than 12 months (**or severe persistent symptoms independently of the duration of GFD**) in the absence of other causes of VA or malignant complications and after the confirmation of the initial diagnosis of CD.

## The Oslo definitions for coeliac disease and related terms

Jonas F Ludvigsson,<sup>1,2</sup> Daniel A Leffler,<sup>3</sup> Julio C Bai,<sup>4</sup> Federico Biagi,<sup>5</sup> Alessio Fasano,<sup>6</sup>  
Peter H R Green,<sup>7</sup> Marios Hadjivassiliou,<sup>8</sup> Katri Kaukinen,<sup>9</sup> Ciaran P Kelly,<sup>3</sup>  
Jonathan N Leonard,<sup>10</sup> Knut Erik Aslaksen Lundin,<sup>11</sup> Joseph A Murray,<sup>12</sup>  
David S Sanders,<sup>13,14</sup> Marjorie M Walker,<sup>14</sup> Fabiana Zingone,<sup>15</sup> Carolina Ciacci<sup>16</sup>

*Gut* (2012).

... Generally, most patients **are negative for EMA and TTG** at the time of RCD diagnosis, but **the presence of persisting elevated titres of circulating EMA and/or TTG does not necessarily rule out RCD**, though this should lead to questions about dietary adherence. In all cases, **a careful dietary interview should be performed to exclude gluten exposure before diagnosing RCD.**  
Not all dietary non-responsive CD is RCD.

- **RCD I:**

- Cloni linfocitari CD4+ CD8+ TCR  $\alpha\beta$ , infiltrato intraepiteliale policlonale
- Prognosi buona, rara la progressione verso EATL

**RCD I: 80-96% a 5 anni**

- **RCD II:**

- Cloni linfocitari aberranti > 50% CD4- CD8- TCR  $\alpha\beta$ -, infiltrato monoclonale
- Prognosi infausta per la frequente progressione verso EATL (60-80%)

**RCD II: 44- 58% a 5 anni**

# RCD:DIAGNOSI

- ▶ EGDS con bio
- ▶ Studio immunofenotipico dei IEL
- ▶ Videocapsula endoscopica
- ▶ Clisma tenue
- ▶ TC addome ad alta risoluzione
- ▶ PET-TC

Mallant M, World J Gastr 2007

# RCD: TERAPIA

## **RCD I**

- ▶ GFD + Supporto nutrizionale
- ▶ Budesonide
- ▶ Prednisone/AZA
- ▶ Infliximab/Ciclosporina

## **RCD II**

- ▶ Chemioterapia: CHOP o altri protocolli per linfomi non-Hodgkin
- ▶ Trapianto autologo di midollo osseo
- ▶ Cladribina
- ▶ Anti-CD52 (Alemtuzumab)

Goerres MS, Alim Pharm Ther 2003

Al-Toma A, Clin Gastr Hepat 2006

Al-Toma A, Dig Dis 2007

Chaudhary R, Eur J Gastr Hepatol 2005

# DIGIUNO-ILEITE ULCERATIVA

- ▶ Estese lesioni ulcerative multiple trasversali della mucosa digiunale e ileale, con frequente stenosi cicatriziali dei tratti colpiti.
- ▶ QUADRO ISTOLOGICO: caratterizzato da infiltrato infiammatorio a tutto spessore associato a tratti di mucosa con atrofia dei villi ed iperplasia delle cripte.
- ▶ CLINICA: febbre, dolori addominali, calo ponderale, diarrea, anemia e grave disprotidemia, leucocitosi non responsive alla GFD.

Possibile causa di ostruzione, emorragia o perforazione intestinale con peritonite.

- ▶ LESIONE PRECANCEROSA

# DIGIUNO-ILEITE ULCERATIVA

- **DIAGNOSI:**

Enteroscopia + bio  
Laparoscopia

- **TERAPIA:**

GFD + Farmaci immunosoppressivi + Supporto nutrizionale

- **PROGNOSI:** infausta, il rischio di evoluzione in un linfoma a cellule T associato all'enteropatia è alto.

# COMPLICANZE NEOPLASTICHE

- Linfoma a cellule T associato ad enteropatia
- Adenocarcinoma del tenue
- Altri linfomi non-Hodgkin a cellule T e linfomi a cellule B.

La dieta priva di glutine (GFD) ha un effetto protettivo:  
il rischio di complicanze neoplastiche ritorna uguale a quello della  
popolazione generale dopo  $\geq 5$  anni

Holmes GK et al Gut 1989  
Catassi C, Gastroenterology 2005  
Smedby KE, Gut 2005  
Anderson LA, World J Gastr 2007

# Linfoma T associato ad enteropatia (EATL)

- ▶ Sopravvivenza:  
**EALT de novo:** 15% a 2 anni  
**EATL secondario:** 20% a 2 anni

Frequentemente multifocale con lesioni ulcerative

**CLINICA:** scarsa risposta alla dieta (calo ponderale, dolore addominale, diarrea), sangue occulto positivo, perforazione intestinale. ↑LDH, ↑β2-microglobulina

# EATL

- **DIAGNOSI:** EGDS, esame istologico + immunoistochimica, TC, PET-TC
- **TERAPIA:** trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) + alte dosi di chemioterapia

Hadithi M, J Nucl Med 2006;  
Mallant M, World J Gastr 2007;  
Al-toma A, Dig Dis 2007