

# CELIACHIA POTENZIALE, UN REBUS

**Quale approccio clinico? Come eseguire la diagnosi? È importante eseguire la biopsia? Il soggetto deve essere messo a dieta senza glutine?**

A cura di **Riccardo Troncone**  
Dip. di Scienze Mediche Traslazionali,  
Università degli Studi Federico II, Napoli  
troncone@unina.it

In questo articolo quattro esperti, di cui due pediatri, mettono in luce le attuali problematiche legate ad una condizione difficile sia da diagnosticare che da trattare.

La ricerca scientifica sta ancora facendo molto per andare a fondo nella celiachia potenziale e diversi studi clinici sono in corso proprio per fare luce su questi aspetti ancora poco definiti.



©SHUTTERSTOCK

**“ Il trattamento deve essere diverso tra casi sintomatici e asintomatici ”**

**I**  
**MALATTIA CELIACA POTENZIALE DELL'ADULTO: L'ESPERIENZA DEL CENTRO PER LA DIAGNOSI ED IL FOLLOW-UP CELIACHIA DELL'UNIVERSITÀ DI BOLOGNA DAL 2004 AL 2013**

**Umberto Volta**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE DELL'UNIVERSITÀ DI BOLOGNA, BOARD EUROPEAN SOCIETY FOR THE STUDY OF COELIAC DISEASE (ESSCD), BOARD ASSOCIAZIONE ITALIANA CELIACHIA (AIC)

La malattia celiaca potenziale (MCP) è una variante clinica della celiachia caratterizzata dalla positività della sierologia e della genetica in pazienti con mucosa duodenale normale o con incremento dei linfociti intraepiteliali senza atrofia dei villi intestinali. Pur essendo ben definiti i suoi criteri diagnostici, la MCP rimane un'area grigia con molti aspetti ancora non chiariti con particolare riguardo alla sua prevalenza, presentazione clinica, evoluzione e indicazione al trattamento dietetico. Uno studio prospettico di coorte, condotto presso il Centro per la Diagnosi e Follow-up Celiachia dell'Università di Bologna dal 2004 al 2013, ha identificato 77 casi di MCP dell'adulto (59 donne, età mediana 33 anni, range 14-66 anni) (1). I criteri diagnostici di MCP erano: 1) positività per anticorpi antiendomio (EmA)

(marker specifico di celiachia) con o senza anticorpi antitransglutaminasi (tTGA) IgA (nei casi con deficit di IgA positività per EmA/tTGA di classe IgG); 2) positività per HLA-DQ2 e/o -DQ8; 3) biopsia duodenale con istologia di grado 0-1 secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber. La prevalenza della MCP dell'adulto è risultata pari al 10.5% delle diagnosi complessive di celiachia nei 10 anni dello studio. Dei 77 casi di MCP, 61 (79%) erano sintomatici e i rimanenti 16 asintomatici. Dei 61 casi sintomatici, 10 (16%) avevano una presentazione classica (diarrea e calo ponderale), mentre i restanti 51 mostravano un fenotipo non classico caratterizzato da anemia (più frequentemente sideropenica), osteopenia, stomatite aftosa, sintomi da intestino irritabile, reflusso gastroesofageo e aborti ricorrenti. Nessuna differenza significativa è emersa fra forme sintomatiche e asintomatiche per sierologia, istologia duodenale, familiarità per celiachia. EmA e tTGA IgA erano positivi in tutti i casi di MCP eccetto un caso con deficit di IgA, positivo per EmA e tTGA IgG. La quasi totalità dei pazienti erano HLA-DQ2 positivi (solo tre casi con HLA-DQ8). La lesione Marsh 1 era presente nel 75% delle forme sintomatiche e nel 69% di quelle asintomatiche. Un storia familiare di celiachia era ugualmente presente nei due sottogruppi con una prevalenza complessiva del 18%. L'associazione con la patologia autoimmune e con autoanticorpi antinucleo risultava significativamente più frequente nella MCP sintomatica rispetto alla MCP asintomatica. Pur non esistendo linee guida per il trattamento della MCP, alcuni lavori (2, 3) suggeriscono trial di dieta senza glutine (GFD) nei casi sintomatici e dieta libera nei casi asintomatici con frequente follow-up clinico, sierologico e istologico. Basandoci su tali dati, i 61 casi di MCP hanno iniziato una GFD con successivo follow-up per valutarne la risposta sul piano clinico/sierologico, mentre i 16 casi con MCP asintomatica sono rimasti a dieta libera con follow-up clinico/sierologico e istologico rispettivamente ogni 6 mesi e 2 anni. Abbiamo osservato un significati-

vo miglioramento clinico con negativizzazione della sierologia nei pazienti con MCP sintomatica dopo GFD, con l'unica eccezione di lieve persistenza di sintomi riferibili a intestino irritabile e reflusso gastroesofageo in circa il 10% dei casi. Dei 16 casi di MCP asintomatica lasciati a dieta libera con un follow-up da 1 a 10 anni (media 3 anni) solo 1 caso (6%) sviluppava diarrea e anemia con incremento dei titoli anticorpali e con riscontro di atrofia dei villi alla biopsia duodenale. I rimanenti 15 casi rimanevano del tutto asintomatici, 4 presentavano negativizzazione degli EmA e tTGA (entrambi positivi a basso titolo) e le successive biopsie duodenali non evidenziavano comparsa di atrofia dei villi. Il riscontro dei depositi intestinali di IgA verso la transglutaminasi tissutale (TG2) è stato indicato come un possibile marcatore in grado di predire l'evoluzione della MCP verso la celiachia franca con atrofia dei villi. Depositi intestinali di classe IgA verso la TG2 sono stati osservati in 12 dei 20 casi di MCP testati e dei 6 pazienti positivi, lasciati a dieta libera, nessuno ha mostrato segni di evoluzione verso una celiachia franca.

#### Conclusioni

Il nostro studio dimostra che: 1) la MCP sintomatica dovrebbe essere trattata con GFD dal momento che l'eliminazione del glutine si associa ad un significativo miglioramento dei sintomi intestinali ed extraintestinali; 2) la MCP asintomatica dovrebbe essere lasciata a dieta libera con un frequente follow-up clinico, sierologico ed istologico dal momento che solo una minima parte di questi pazienti sviluppano un'atrofia dei villi continuando ad assumere glutine. Futuri obiettivi della ricerca scientifica sono: 1) l'identificazione di marcatori predittivi di evoluzione della MCP verso la celiachia franca con atrofia dei villi; 2) la definizione dei rischi per la salute e la qualità di vita nei casi di MCP lasciati a dieta libera; 3) lo studio dei meccanismi immunoregolatori nella MCP vs la celiachia franca; 4) le differenze genetiche nella MCP vs celiachia franca; 5) il ruolo dell'autoimmunità associata nella MCP. ♦

#### Bibliografia

1. Volta U et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:686-693
2. Kurppa K et al. Gastroenterology 2009;136:816-823
3. Auricchio R et al. Am J Gastroenterol 2014;109:913-921

## “Costituisce una patologia a sé stante che può evolvere in celiachia attiva”

### Bibliografia

1. Ludvigsson JF et al, Gut 2013;62:43–52.
2. Tosco A et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:320–5
3. Biagi F et al, Scand J Gastroenterol 2013;48: 537–42

### 2

## PREVALENZA E STORIA NATURALE DELLA MALATTIA CELIACA POTENZIALE NEI PAZIENTI ADULTI

*Federico Biagi, Annalisa Schiepatti, Simona Agazzi, Gino Roberto Corazza*

CENTRO PER LA MALATTIA CELIACA, MEDICINA I,  
IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

La malattia celiaca potenziale (MCP) è una particolare forma di malattia celiaca (MC) caratterizzata da anticorpi anti-transglutaminasi tissutale/anti-endomisio positivi e da una mucosa duodenale architettanicamente preservata, nonostante una dieta contenente glutine<sup>[1]</sup>. Essa tende ad evolvere in una franca MC, anche se le modalità di questa evoluzione non sono ancora state completamente comprese<sup>[2]</sup>. Pertanto non è ancora del tutto chiaro se in questi pazienti sia meglio iniziare una dieta priva di glutine fin dalla diagnosi di MCP o se non sia invece preferibile iniziare un follow-up endoscopico per iniziare la dieta solo nel momento in cui venga documentato lo sviluppo di una franca atrofia. In un nostro recente lavoro abbiamo studiato la prevalenza e la storia naturale dei pazienti adulti affetti da malattia celiaca potenzia-

le<sup>[3]</sup>. Le caratteristiche cliniche di 47 pazienti afferenti la nostra clinica tra settembre 1999 e ottobre 2011 sono state raccolte in modo retrospettivo. Per ogni paziente con MCP sono stati selezionati come controlli due pazienti adulti affetti da malattia celiaca atrofica, appaiati per sesso ed età. Abbiamo effettuato un confronto tra sintomi, patologie associate, familiarità e parametri bioumorali.

La prevalenza della MCP tra i pazienti celiaci adulti diagnosticati direttamente nel nostro centro è intorno al 20%. Non abbiamo trovato differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'età alla diagnosi di malattia celiaca, i principali parametri bioumorali, la prevalenza dei sintomi alla diagnosi, le patologie associate e la familiarità per malattia celiaca. La dieta aglutinata è stata iniziata subito dopo la diagnosi in 23 pazienti; 14 degli altri pazienti hanno mantenuto il glutine nella dieta e iniziato un follow-up endoscopico. L'evoluzione in franca atrofia è stata riscontrata in 5 pazienti dopo una media di 12 ±8 mesi dalla diagnosi iniziale.

### Conclusioni

La MCP è una forma di malattia celiaca non così rara come si poteva pensare. Non essendo emerse differenze per quanto riguarda l'età alla diagnosi e le caratteristiche cliniche tra pazienti con malattia celiaca potenziale e malattia celiaca attiva, si potrebbe speculare che la MCP non sia un prodromo della MC, ma che essa costituisca un'entità patologica a sé stante che solo successivamente può evolvere in MC attiva. ♦

## “Importante il rischio familiare e ripetere i test sierologici prima della biopsia”

### Bibliografia

1. Fasano A, Catassi C, *Celiac disease*. N Engl J Med 2012; 367:2419-26.
2. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarrì S, et al. *Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children*. N Engl J Med 2014; 371(14):1295-303.
3. Lionetti E, Castellaneta S, Pulvirenti A, Tonutti E, Francavilla R, Fasano A, et al. *Prevalence and natural history of potential celiac disease in at-family-risk infants prospectively investigated from birth*. J Pediatr 2012; 161(5):908-14.

### 3

## CELIACHIA POTENZIALE: APPROCCIO CLINICO, DIAGNOSI E BIOPSIA, FOLLOW-UP E DIETA

**Elena Lionetti**

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE, ANCONA;  
BOARD COMITATO SCIENTIFICO AIC

La malattia celiaca (MC) potenziale è caratterizzata dalla presenza di sierologia positiva per la MC e mucosa duodenale normale o minimamente alterata (Marsh 0-1 secondo la classificazione di Marsh)<sup>1</sup>. La storia naturale di questa condizione non è ad oggi nota e ci sono controversie sulla necessità di effettuare una dieta senza glutine e sulla possibilità che evolva nel tempo in una MC conclamata. Abbiamo recentemente valutato la prevalenza e la storia della MC potenziale in una coorte di bambini a rischio familiare di malattia, seguiti dalla nascita fino a 10 anni di età in un trial prospettico multicentrico di intervento nutrizionale supportato dall'Associazione Italiana Celiachia, il cui scopo principale era quello di verificare il ruolo dell'epoca di introduzione del glutine sul rischio di MC (CELIPREV)<sup>2</sup>. I neonati con un parente di primo grado affetto da MC sono stati reclutati tra il 2003 e il 2008 su tutto il territorio nazionale e sono stati assegnati in modo casuale a introdurre il glutine a 6 (gruppo A) o 12 mesi (gruppo B). La sierologia per la MC è stata valutata a 15 mesi insieme agli aptotipi HLA e a 2, 3, 5, 8 e 10 anni di età. Le biopsie intestinali sono state eseguite nei casi positivi. In base all'esito dell'esame istologico i bambini sono stati classificati come affetti da MC conclamata e avviati alla dieta senza glutine o da MC potenziale

e hanno proseguito una dieta libera con glutine. I bambini con MC potenziale sono stati controllati ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente una volta/anno con il dosaggio degli anticorpi per la MC. In caso di persistente positività veniva ripetuta la biopsia duodenale. I fattori discriminanti tra MC conclamata e potenziale sono stati valutati tramite un'analisi di *data mining*. Su 707 partecipanti, 553 avevano un genotipo HLA predisponente. Di questi, 26 (4.7%) bambini avevano una MC potenziale (Marsh 0: 15 bambini; Marsh 1: 11 bambini). Tutti erano positivi agli anticorpi anti-transglutaminasi e agli anti-endomisio (tranne un caso AGA IgG positivo con deficit di IgA), asintomatici e non presentavano altre patologie autoimmuni. Dopo 8 anni di follow-up dopo la prima biopsia, 20/26 (77%) presentavano una negativizzazione degli anticorpi per la MC, 1 (3.8%) aveva livelli di anticorpi fluttuanti con persistente Marsh 0, 3 (11.5%) avevano iniziato una dieta priva di glutine per scelta dei genitori. In due bambini (7.7%) è stata ripetuta la biopsia (1 caso per persistente positività e 1 per anticorpi fluttuanti), presentavano uno score di Marsh 3 e sono stati riclassificati come celiaci conclamati. I fattori predittivi di MC potenziale erano l'assenza di sintomi, il livello di tTG < a 11 volte il valore di normalità, l'età inferiore a 24 mesi e la durata dell'allattamento materno superiore a 8 mesi. Il follow-up a lungo termine su un ampio numero di bambini ci fornirà ulteriori informazioni sulla storia naturale di questa condizione.

### Conclusioni

La prevalenza di MC potenziale nei bambini a rischio familiare di MC è elevata e la percentuale di negativizzazione degli anticorpi della celiachia è alta. Pertanto, nei bambini asintomatici con una sierologia positiva, la decisione di effettuare la biopsia intestinale dovrebbe essere preceduta da un periodo di follow-up con ripetizione dei test sierologici. ♦

“ **Fattori di rischio sono la genetica e il grado di infiammazione della mucosa** ”

4

## CELIACHIA POTENZIALE NELL'ETÀ PEDIATRICA

*Renata Auricchio*

DIP. DI PEDIATRIA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FEDERICO II, NAPOLI

La celiachia potenziale rappresenta circa il 10% delle diagnosi che vengono effettuate presso il nostro Centro. Nella maggior parte dei casi sono bambini asintomatici appartenenti a categorie a rischio (familiari di primo grado e soggetti con altre patologie autoimmunitarie, diabete di tipo 1 o tiroidite di Hashimoto).

Ancora oggi non c'è unanime accordo sulla gestione dietoterapeutica di questi pazienti; scopo del nostro studio è stato quello di approfondire la storia naturale di questa condizione e cercare di identificare fattori di rischio che possano predire al momento della diagnosi la successiva evoluzione verso forme più classiche di celiachia (sviluppo dell'atrofia dei villi).

Nella nostra coorte di circa 300 bambini, una piccola quota è stata messa a dieta senza glutine al momento della diagnosi per la presenza di sintomi

suggestivi di celiachia o per scelta dei genitori, mentre circa 200 pazienti, in quanto asintomatici, sono stati lasciati a dieta libera e seguiti periodicamente con controlli clinici e sierologici semestrali e rivalutazione istologica circa ogni due-tre anni.

I dati principali di questo studio hanno evidenziato che circa un terzo di questi soggetti a dieta libera si negativizzano in corso di follow-up, mentre circa il 64% dei soggetti con anticorpi persistentemente positivi o fluttuanti sviluppa un'atrofia dei villi nel corso del follow-up.

### **Conclusioni**

Cercando di identificare fattori di rischio evidenziabili già al momento della diagnosi, abbiamo trovato che la classe di rischio genetico (in particolare la condizione di omozigosi per il DQ2) e il grado di infiammazione della mucosa duodenale (grado 1 di Marsh) sembrano correlare maggiormente con lo sviluppo del danno intestinale.

Rimangono ad oggi ancora molti quesiti aperti nella gestione clinica di questi piccoli pazienti, tra cui la reale necessità di una dieta senza glutine e la possibilità di identificare con maggiore precisione il sottogruppo che svilupperà l'atrofia dei villi già al momento della diagnosi, per rispondere ai quali dovranno essere effettuati studi multicentrici e randomizzati. ♦