



## **Storia naturale della malattia celiaca potenziale: studio clinico, istologico e di follow up in pazienti adulti**

Claudia Alfano, Edoardo Borsotti, Francesca Ferretti,  
Federico Biagi, Paolo Gobbi, Gino Roberto Corazza

*Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Storia naturale della malattia celiaca potenziale: studio clinico, istologico e di follow up in pazienti adulti***

La malattia celiaca potenziale (MCP) è una forma di malattia celiaca (MC) caratterizzata da mucosa duodenale preservata in dieta contenente glutine (GCD) e da anticorpi antiendomisio/antitransglutaminasi tissutali positivi. Abbiamo studiato retrospettivamente i dati clinici dei 47 pazienti con MCP giunti presso la nostra clinica tra settembre 1999 e ottobre 2011, utilizzando come controlli pazienti affetti da MC, selezionati casualmente per sesso e data di nascita. La prevalenza della MCP tra tutti i pazienti celiaci direttamente diagnosticati presso il nostro centro era 42/187, (1/4.4, 18.3%, 95% IC 13.3%-23.4%). Età alla diagnosi, dati di laboratorio, prevalenza dei sintomi, malattie associate, e familiarità per MC non differiscono tra pazienti con MCP e quelli con MC e alcuni pazienti con MCP hanno conservato una normale mucosa duodenale per anni e i loro sintomi sono spontaneamente migliorati nonostante GCD.

### ***Natural history of potential coeliac disease: clinical, histological and follow up study in adult patients***

Potential coeliac disease (PCD) is a form of coeliac disease (CD) characterised by a preserved duodenal mucosa, in a gluten-containing diet (GCD), and positive endomysial/tissue transglutaminase antibodies. We retrospectively re-evaluated the clinical notes of the 47 patients with PCD attending our clinic between Sept 1999 and Oct 2011 using patients with active CD, randomly selected and matched for sex and date of birth, served as controls and we compared their symptoms, associated diseases, familiarity and laboratory data at diagnosis. Prevalence of PCD among all coeliac patients directly diagnosed in our centre was 42/187, (1/4.4, 18.3%, 95% CI 13.3%-23.4%). Age at diagnosis, laboratory data, prevalence of symptoms, associated diseases, and familiarity for CD did not differ between patients with PCD and those with active CD and some patients with PCD maintained a normal duodenal mucosa for years and their symptoms spontaneously improved despite GCD.

---

## **Introduzione**

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia glutine dipendente molto frequente nel mondo occidentale (1/150), caratterizzata da anticorpi sierici specifici e da un grado variabile di danno intestinale [1, 4]. In

alcuni pazienti le lesioni intestinali consistono esclusivamente in un' aumentata conta linfocitaria intraepiteliale [3]. Per distinguere le forme lievi di MC dalla MC attiva, caratterizzata da mucosa duodenale atrofica, queste condizioni sono definite malattia celiaca potenziale (MCP) [5-6]. È noto che la MCP evolve in MC attiva, per la quale è necessario intraprendere una dieta priva di glutine (GFD) [5, 7-9]. Comunque, questa evoluzione non è certa e vari case reports suggeriscono che la MCP può durare per molti anni nonostante una dieta contenente glutine (GCD) [10]. La necessità di una GFD è pertanto oggetto di discussione e non è chiaro se sia preferibile iniziarla immediatamente dopo la diagnosi di MCP o solo dopo che si sia riscontrata atrofia dei villi intestinali mediante follow up endoscopico. Sebbene in passato fosse considerata rara [10-11], un recente studio italiano condotto su bambini affetti da MC ha suggerito che in realtà è molto frequente (20%) [9]. Inoltre, non è chiaro se si tratti di un prodromo esistente in ogni paziente affetto da MC attiva o se sia un' entità distinta che successivamente può evolvere in questa forma.

Gli aspetti clinici della MCP sono molto interessanti. Alcuni pazienti vengono diagnosticati in assenza di sintomi clinici attraverso screening sierologico per familiarità o per condizioni autoimmuni associate, altri vengono diagnosticati a causa di sintomi gastrointestinali suggestivi di enteropatia, come diarrea, dolore addominale ed anemia. Per spiegare la presenza di sintomi da malassorbimento in presenza di mucosa integra, abbiamo ipotizzato che la maturità degli enterociti potesse avere un ruolo importante e che, analogamente ad altre condizioni [12], nella MCP la mucosa intestinale mantenesse la sua architettura normale grazie ad un' aumentata proliferazione degli enterociti. Ciò dovrebbe quindi esitare in una ridotta maturità degli enterociti e quindi in una ridotta capacità di assorbimento del piccolo intestino [13].

## Scopo del lavoro

Il nostro studio mira a confrontare le caratteristiche cliniche dei pazienti con MCP alla diagnosi con i pazienti affetti da MC attiva; inoltre, attraverso uno studio di follow up, abbiamo investigato come e quando i nostri pazienti con MCP siano evoluti in MC attiva. Infine, abbiamo condotto uno studio istologico per valutare se la coesistenza nella MCP di una normale morfologia intestinale con sintomi suggestivi di malassorbimento sia dovuta ad una aumentata proliferazione degli enterociti. Tale situazione comporterebbe una ridotta maturità degli enterociti stessi, e quindi una ridotta capacità di assorbimento.

## Materiali e metodi

Abbiamo rivalutato le caratteristiche cliniche di tutti i 47 pazienti affetti da MCP (32 F, età media alla diagnosi 34.9 anni  $\pm$ 15.6) giunti a visita presso la nostra clinica tra settembre 1999 e ottobre 2011. Sono stati considerati affetti da MCP i pazienti positivi agli anticorpi anti endomisio (EMA) con biopsia duodenale normale, classificati o come Marsh 0 o come Marsh 1, in dieta contenente glutine (GCD) [14-15].

## Risultati

### *Studio clinico*

Non ci sono differenze tra pazienti con MCP e con MC attiva circa età alla diagnosi (35.6 $\pm$ 14 vs 34.3 $\pm$ 13 anni), prevalenza di pazienti diagnosticati a causa di diarrea e/o calo ponderale (44% vs 47%), anemia o sintomi minori di malassorbimento (44% vs 56%), malattie associate (47% vs.41%), e familiarità (31% vs 25%).

### ***Studio di follow up***

I 47 pazienti con MCP erano tutti in GCD quando sono giunti a visita presso la nostra clinica dopo la diagnosi di MCP. I sintomi che hanno condotto alla diagnosi erano diarrea/calor ponderale (20 pz), anemia (15 pz), familiarità (11 pz), e/o malattie associate (20 pz). Ventitre pazienti hanno intrapreso una GFD: 13 pazienti soffrivano di disturbi gastrointestinali glutine-sensibili e/o rifiutavano il follow up endoscopico, 5 soffrivano di dermatite erpetiforme, 2 di cardiomiopatia dilatativa, 1 di molteplici condizioni autoimmuni, e i restanti 2 avevano già avuto una diagnosi di MC in passato. I rimanenti 24 pazienti hanno mantenuto una GCD e hanno iniziato un follow up clinico. Quattordici di loro si sono sottoposti a rivalutazione istologica che ha mostrato un quadro di MC attiva in 5 di essi (tempo tra biopsia diagnostica e follow up 12 mesi  $\pm$ 8); questi hanno iniziato una GFD. I restanti 9 pazienti presentavano invece una mucosa integra alla biopsia di follow up (30 $\pm$ 29 mesi dopo la biopsia diagnostica); 4 di essi hanno deciso di sospendere il follow up e hanno iniziato GFD, gli altri 5 sono ancora in GCD. Dopo un periodo di 19.6 $\pm$ 15.12 mesi dalla diagnosi, questi ultimi pazienti sono tuttora in buone condizioni cliniche, eccezion fatta per 1 paziente che lamenta sintomi da reflusso gastroesofageo. Infine, i 10 pazienti che non si sono sottoposti a biopsia di follow up sono attualmente in buone condizioni cliniche, nonostante la GCD. Alla diagnosi, 3 di questi soffrivano di diarrea, migliorata spontaneamente, 5 di anemia moderata, 4 di malattie associate (2 patologie tiroidee, 1 alopecia, 1 artrite reumatoide). Infine l'ultimo paziente è stato diagnosticato attraverso screening per familiarità per MC.

### ***Studio istopatologico***

La conta delle cellule Ki-67<sup>+</sup> non differisce tra i pazienti affetti da MCP e i controlli. Inoltre, sulla base della colorazione PAS dell'orletto a spazzola, non è possibile distinguere i pazienti con MCP dai controlli.

## **Discussione**

La MCP, rispetto alla MC attiva, è caratterizzata da una mucosa intestinale preservata, da ridotta prevalenza di HLA DQ2 e da una maggiore prevalenza di HLA DQ8 [16]. Inoltre, sebbene parecchi studi dimostrino che la mortalità nella MC sia aumentata rispetto alla popolazione generale [17], tale aumento non è presente nei pazienti affetti da dermatite erpetiforme, condizione cutanea glutine-sensibile invariabilmente associata a MC e molto spesso a MCP [2].

Circa il 50% (23/47) dei pazienti affetti da MCP giunti a visita presso la nostra clinica tra settembre 1999 e ottobre 2011 hanno iniziato una GFD al momento della diagnosi iniziale di MCP: 18 di loro lamentavano o disturbi gastrointestinali o sintomi cutanei glutine-sensibili e/o rifiutavano il follow-up; 2 erano affetti da cardiomiopatia dilatativa, una condizione per la quale non è indicato ripetere gastroscopia. Si è inoltre scoperto che 2 pazienti erano affetti da MC attiva in passato, e si dovrebbero quindi considerare affetti da MC latente piuttosto che da MCP [6]; infine 1 paziente presentava varie patologie autoimmuni, per le quali sarebbe stato preferibile intraprendere GFD. I restanti 24 pazienti affetti da MCP hanno mantenuto una GCD e hanno iniziato un follow up. Sebbene la probabilità cumulativa di appiattimento della mucosa sia alta (figura 2), non è assolutamente prevedibile quando la mucosa evolverà verso l'atrofia. Pertanto, i pazienti con MCP possono mantenere una mucosa duodenale normale per parecchi anni e, inoltre, i loro sintomi possono spontaneamente migliorare nonostante una GCD. È quindi molto difficile comprendere quale sia la cosa migliore da fare: iniziare una GFD immediatamente dopo la diagnosi di MCP o solo dopo che il follow up endoscopico abbia mostrato una franca atrofia dei villi?

Il nostro studio clinico non evidenzia alcuna differenza per quanto riguarda età alla diagnosi, prevalenza dei sintomi di presentazione e dati di laboratorio tra i pazienti con MCP e i controlli. Pensiamo quindi che la MCP non sia un prodromo di MC bensì un'entità separata che solo secondariamente può evolvere in MC attiva. Questa ipotesi è supportata inoltre dalla recente scoperta che, rispetto alla MC attiva, la MCP è caratterizzata da una maggiore frequenza di espressione dell'allele DQB1\*0302 e da una ridotta frequenza dell'omozigotità per l'allele DQB1\*02 [16].

Per quanto riguarda l'istopatologia, non abbiamo trovato alcuna differenza tra la distribuzione di cellule Ki-67<sup>+</sup> e la colorazione PAS dell'orletto a spazzola tra pazienti affetti da MCP e controlli. I sintomi gastrointestinali non possono quindi essere dovuti all'immaturità degli enterociti conseguente ad aumentata proliferazione per mantenere integra l'architettura della mucosa. Rimane non chiara l'origine di questi sintomi.

Per quanto riguarda i criteri diagnostici di MCP, noi crediamo che una diagnosi di MCP richieda anticorpi anti-endomisio positivi. Marsh ha chiaramente stabilito che un'aumentata conta di IEL non è specifica per MC [18] e noi abbiamo scoperto che è inverosimile che tale condizione, in un paziente EMA-negativo, correli con MC [19]. Crediamo quindi che un'aumentata conta degli IEL di per sé non sia sufficiente a porre diagnosi di MCP. Inoltre la specificità relativamente bassa degli anticorpi anti transglutaminasi dovrebbe scoraggiare a porre diagnosi di MCP in un paziente con anticorpi antitransglutaminasi positivi ma EMA negativi [20].

In conclusione, quindi, è improbabile che la MCP sia un prodromo che si manifesta in tutti i pazienti con MC. La patogenesi dei sintomi gastrointestinali rimane pertanto non chiarita.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Test di laboratorio in pazienti con malattia celiaca attiva (MC) e malattia celiaca potenziale (MCP). Solo albumina e ferritina risultano debolmente ridotti nei pazienti affetti da MC attiva rispetto ai pazienti affetti da MCP, sebbene non patologicamente.**

	Hb (g/dl)	MCV (fl)	Ferro (ug/dl)	Ferritina (ng/ml)	VES (mm/h)	PCR (mg/L)
<b>MC (media ± DS)</b>	12.7±2.1	85.1 ± 8.3	90.3±42.3	28.1 ± 49.8	13.6±12.4	0.3±0.3
<b>MCP (media ± DS)</b>	13.4±1.5	87.1 ± 6.4	88.3±31.7	57.6 ± 68.4	10.8±6.2	0.2±0.1
<b>T test, p</b>	0.08	0.26	0.83	0.037	0.33	0.24

**Tabella 2. Test di laboratorio in pazienti con malattia celiaca attiva (MC) e malattia celiaca potenziale (MCP).**

	Ca <sup>++</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Albumina (g/dl)	Colesterolo (mg/dl)	Trigliceridi (mg/dl)
<b>MC (media ± DS)</b>	8.9 ± 1.0	3.9 ± 0.4	4.1 ± 0.5	165.2 ± 30.3	82.1 ± 84.8
<b>MCP (media ± DS)</b>	9.3 ± 0.3	3.8 ± 0.3	4.4 ± 0.3	165.2 ± 36.3	64.7 ± 32.5
<b>T test, p</b>	0.11	0.44	0.005	0.99	0.13

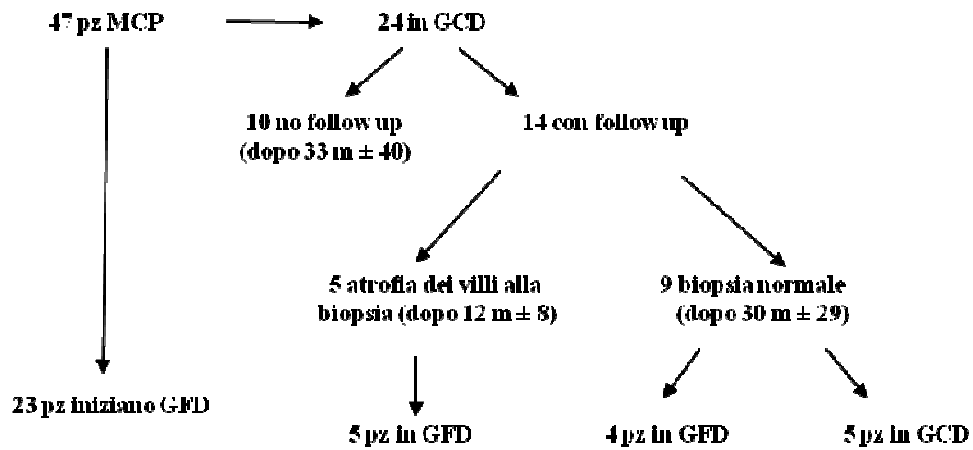


Figura 1. Risultato dello studio di follow up.

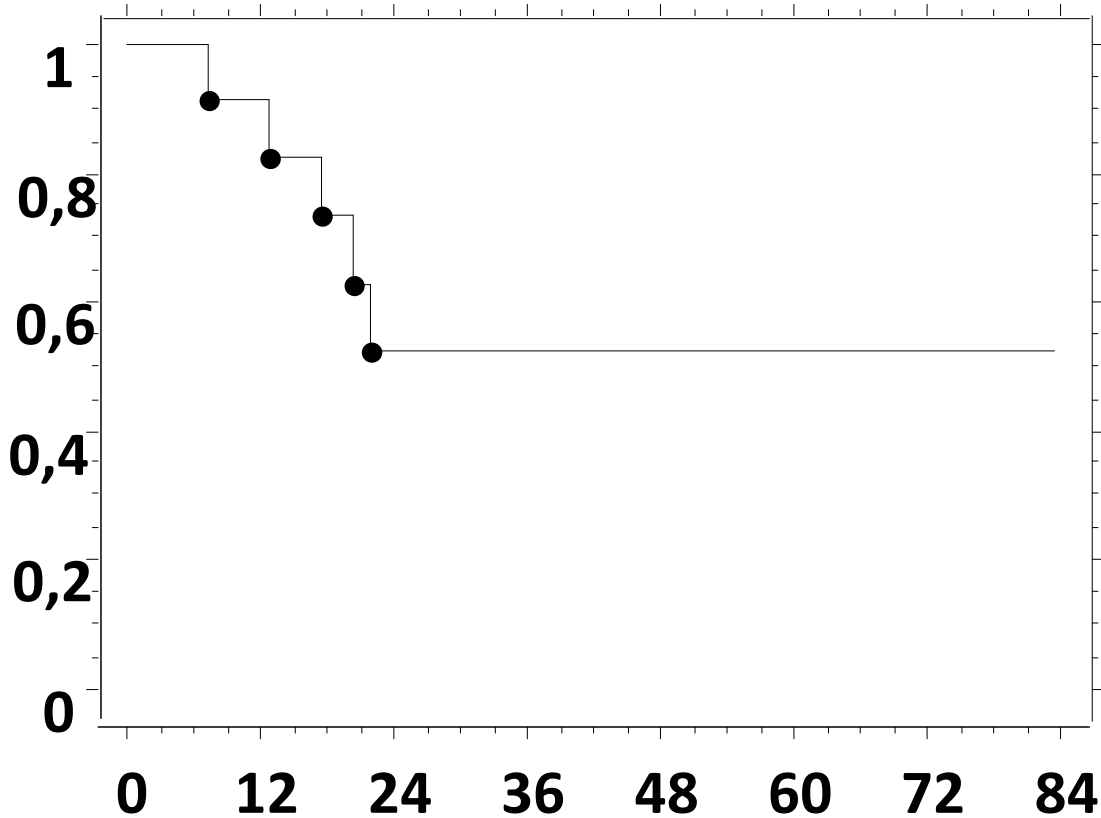


Figura 2. Probabilità cumulativa che la mucosa sviluppi atrofia nel tempo (mesi). Sebbene ciò sia stato calcolato sulla base di solo 14 pazienti, è evidente che non è possibile prevedere il tempo necessario all'appiattimento e in alcuni pazienti possono essere necessari anche parecchi anni dalla diagnosi di MCP.

## **Bibliografia**

1. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D et al. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* 2010;42:557-561.
2. Fry L. Dermatitis herpetiformis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:371-393.
3. Biagi F, Luinetti O, Campanella J et al. Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease? *J Clin Pathol* 2004;57:835-839.
4. Martucci S, Biagi F, Di Sabatino A et al. Coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002;34(Suppl. 2):S150-153.
5. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150-151.
6. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2012;16:2.
7. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology* 2009;136:816-823.
8. Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S et al. Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *J Pediatr* 2010;157:373-380.
9. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:320-325.
10. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI et al. Is a gluten-free diet necessary in patients with potential celiac disease? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007;53:387-389.
11. Biagi F, Campanella J, Laforenza U et al. Transglutaminase 2 in the enterocytes is coeliac specific and gluten dependent. *Dig Liver Dis* 2006;38:652-658.
12. Corazza GR, Ginaldi L, Quaglione G et al. Proliferating cell nuclear antigen expression is increased in small bowel epithelium in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1998;104:1-9.
13. Redel CA, Zwiener RJ. Anatomy and anomalies of the stomach and duodenum. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th ed. *WB Saunders*, Philadelphia, USA 1997:561-564.
14. Marsh NM, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Bailliere Clin Gastroenterol* 1995;9:273-293.
15. Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J et al. Endomysial and tissue transglutaminase antibodies in coeliac sera. A comparison not influenced by previous serological testing. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:955-958.
16. Biagi F, Bianchi PI, Vattiato C et al. The influence of HLA-DQ2 and DQ8 on severity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2012;46:46-50.
17. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:158-162.
18. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:273-293.
19. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J et al. The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy. A follow-up study. *J Clin Pathol* 2008;61:1116-1118.
20. Biagi F, Corazza GR. Tissue transglutaminase antibodies: is sensitivity more important than specificity? *Dig Liv Dis* 2001;33:401-402.