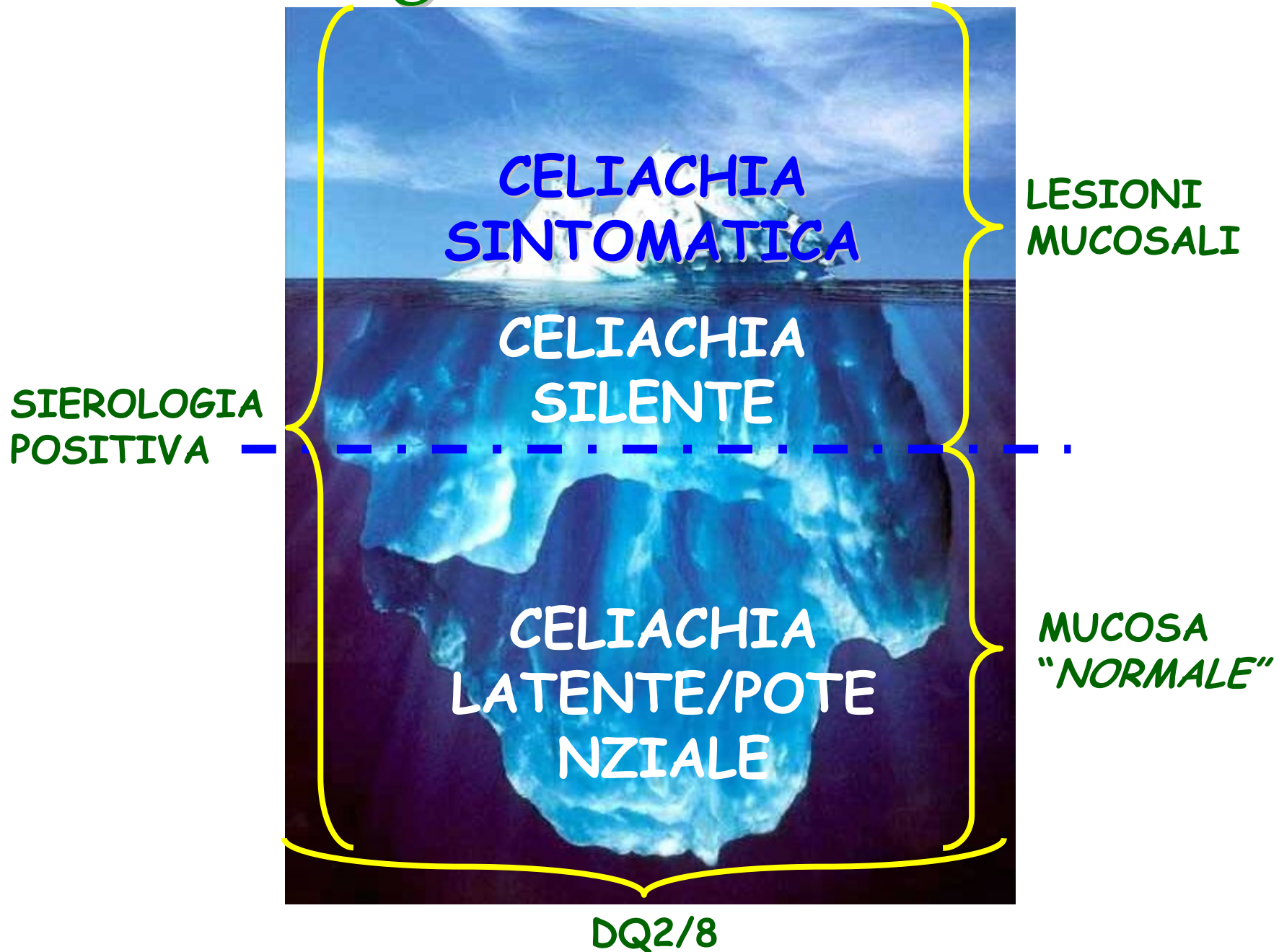


# La celiachia potenziale in età pediatrica

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

# Iceberg della malattia celiaca



# Celiachia latente



Il termine di *latente* .... identifica un paziente con una normale istologia del piccolo intestino che sviluppa solo tardivamente l'atrofia dei villi, mentre è a dieta libera.

La diagnosi di celiachia latente è quindi formulata "a posteriori".

Maki M. et al. : Lancet 1991 Nov 30; 338: 1390

Maki M. et al.: Acta Paed. Suppl. 1994 Apr 83: 10

Troncone R.: Acta Paed. 1995 Nov; 84: 1252



## **Latent coeliac disease or coeliac disease beyond villous atrophy?**

Katri Kaukinen, Pekka Collin and Markku Mäki

*Gut* 2007;56:1339-1340



...l'atrofia dei villi rappresenta solo lo stadio finale della malattia.....questa si sviluppa gradualmente dallo stadio infiammatorio fino a quello atrofico.

Il termine di *latente* .... identifica un paziente con una normale istologia del piccolo intestino che sviluppa solo tardivamente l'atrofia dei villi, mentre è a dieta libera

# Celiachia potenziale



*Potenziali* .... sono i casi nei quali non vi sono lesioni istologiche della mucosa (M0), oppure sono minime (M1), e che lasciati a dieta libera non sviluppano atrofia intestinale.

Maki M. et al. : Lancet 1991 Nov 30; 338: 1390

Maki M. et al.: Acta Ped. Suppl. 1994 Apr 83: 10

Troncone R.: Acta Paed. 1995 Nov; 84: 1252

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

# Celiachia latente



La malattia celiaca si definisce *latente* in presenza di test sierologici specifici positivi, un genotipo HLA predisponente con mucosa intestinale normale o con minime alterazioni dell'architettura (Mo-M1 secondo la classificazione di Marsh Oberhuber).

.....Questi pazienti svilupperanno o possono sviluppare tardivamente un'atrofia intestinale.

.....Possono o non possono presentare sintomi

.....Sono usati come sinonimi latenti o potenziali

Fasano A. et al.: Best Pract. Res. Clin. Gastr. 2005; 15 :467

Setti M. et al.: Mol. Diagn. Ther. 2008; 12: 289

# Celiachia potenziale



Si definiscono celiaci *potenziali* coloro i quali appartengono a gruppi cosiddetti "a rischio", ossia parenti di primo grado di soggetti celiaci, pazienti affetti da sindrome di Down o da malattie autoimmuni.



## Ancora una definizione.....



*Potenziale* ...è chi ha un'istologia normale (M0) o con minime alterazioni mucosali (M1), una sierologia specifica positiva (anticorpi antitransglutaminasi IgA e/o anticorpi antiendomisio), ed una genetica predisponente per celiachia (presenza di DQ2/8).

*Latente* invece è chi ha sviluppato un'atrofia dei villi intestinali, poi risultasi una volta che l'individuo, dopo un periodo a dieta senza glutine, ha ripreso ad alimentarsi con glutine

# Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet

Tamara Matysiak-Budnik, Georgia Malamut, Natacha Patey-Mariaud de Serre, Etienne Grosdidier, Sylvie Segulier, Nicole Brousse, Sophie Caillat-Zucman, Nadine Cerf-Bensussan, Jacques Schmitz, Christophe Cellier

*Gut* 2007;56:1379-1386. doi: 10.1136/gut.2006.100511

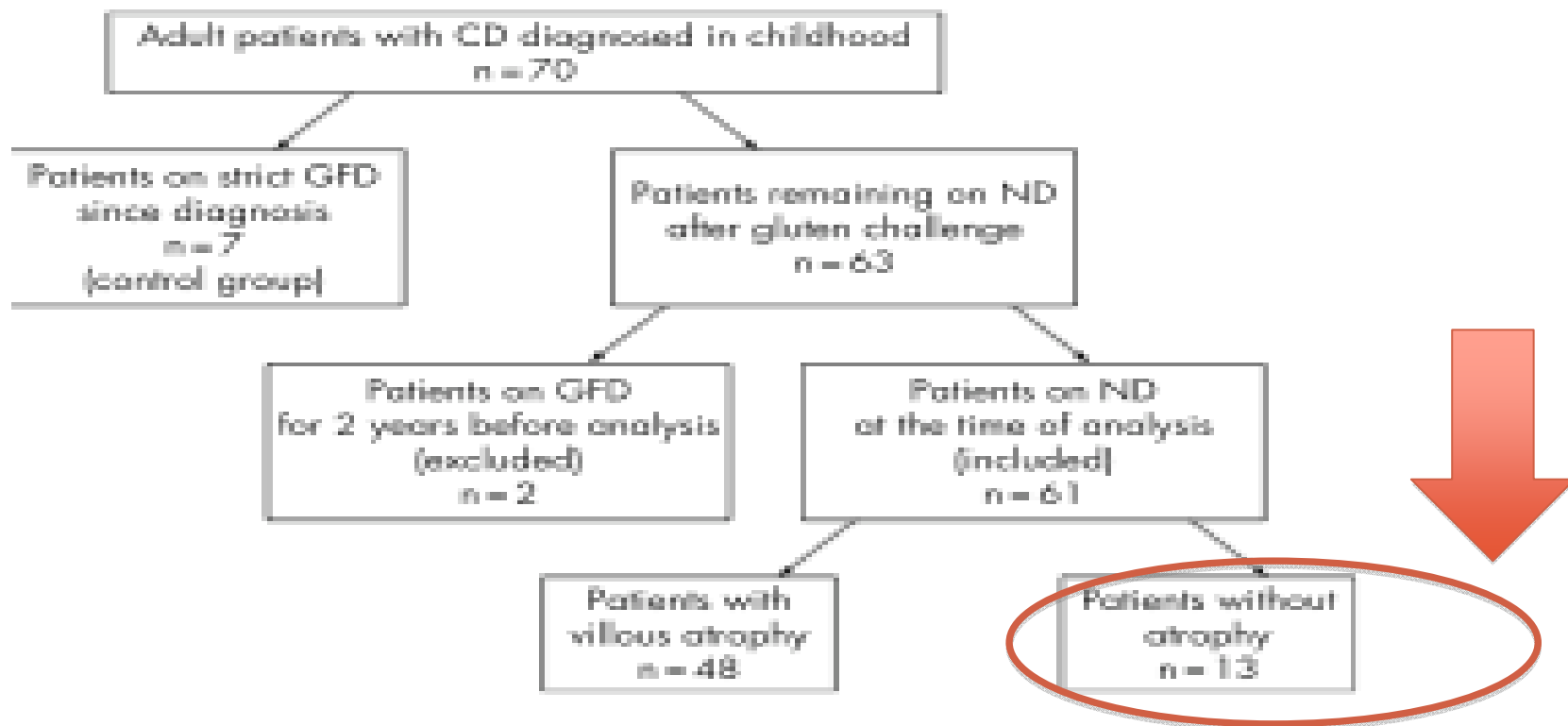


Figure 1 The study cohort. GFD, gluten-free diet; ND, normal diet.

## Latent coeliac disease in childhood?

The apparent resolution of coeliac disease after a limited period of gluten exclusion raises three possible explanations:

(1) the original diagnosis of coeliac disease could be incorrect, although the combination of positive coeliac serology and histological abnormality at this age makes this unlikely;

(2) permanent remission of coeliac disease has occurred with no need for lifelong gluten exclusion;

(3) the coeliac disease has become latent with normal histology but retains the potential to become active in the future

# Manifestazioni anatomo-patologiche e cliniche nelle diverse forme di celiachia del bambino



Forma clinica	lesione istologica-sintomi
CD tipica	enteropatia atrofica sintomi intestinali
CD atipica	enteropatia atrofica sintomi extraintestinali
CD silente	enteropatia atrofica assenza di sintomi
CD latente/potenziale	assenza di lesioni/ infiltrazione linfocitaria a volte sintomi presenti

## Però spesso.....

*Latenti e potenziali* sono usati come sinonimi, ed individuano pazienti che hanno:

- un assetto HLA predisponente (DQ 2, DQ8)
- una sierologia specifica per celiachia positiva \*
- lesioni minime o assenti a livello duodenale.

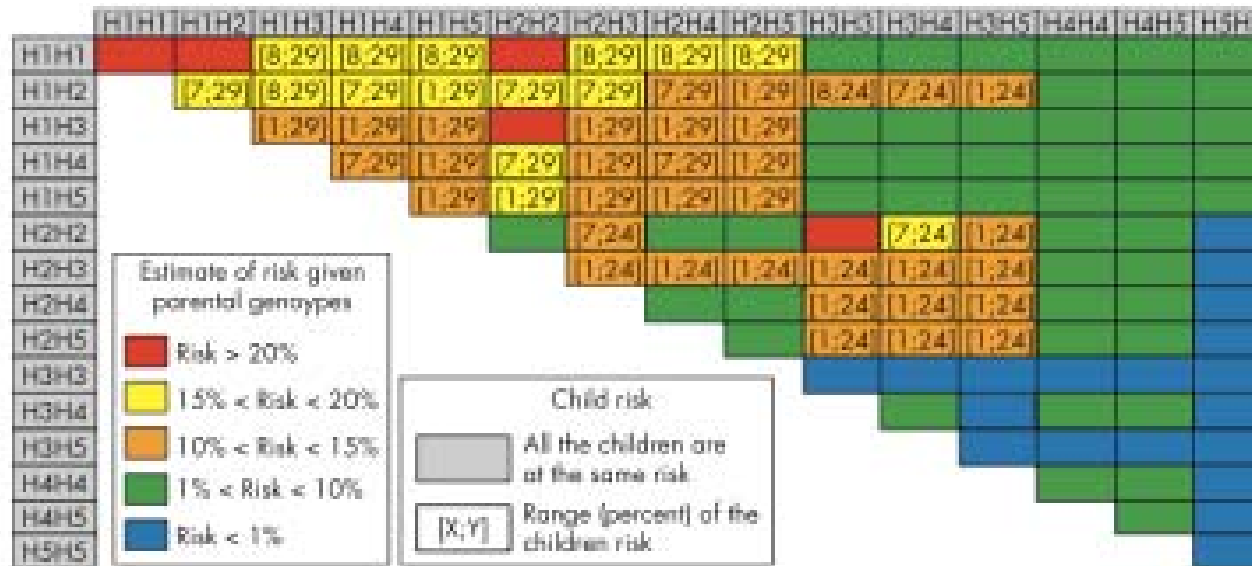
\* Anticorpi anti-transglutaminasi (IgA), anticorpi anti-endomisio (IgA), anticorpi anti-gliadina (IgA), anticorpi anti peptidi deamidati (IgG)



# HLA related genetic risk for coeliac disease

Mathieu Bourgey, Giuseppe Calcagno, Nadia Tinto, et al.

Gut 2007 56: 1054-1059 originally published online March 7, 2007



- HLA è importante ma non sufficiente per insorgenza della malattia celiaca
- 30% popolazione presenta DQ2/DQ8

# Quali test specifici



- ✓ IgA totali
- ✓ Anticorpi anti-transglutaminasi tissutale (tTG IgA, IgG)
- ✓ Anticorpi anti-endomisio (EmA)
- ✓ Anticorpi anti peptidi deamidati della gliadina (DGP- AGA IgG, IgA)
- ✓ Anticorpi anti-gliadina (AGA IgA, IgG)



# Anticorpi antitransglutaminasi (IgA)

---



- **Vantaggi:**

Eccellente sensibilità e buona specificità; VPN 98%

Non operatore dipendente (ELISA)

Poco costosi

- **Svantaggi:**

Specificità inferiore agli EmA (3-12% FP: infezioni, MICI, autoimmunità, allergie alimentari)

Da segnalare che nei bambini <2aa il 17% tTG sono negative



# Anticorpi anti-endomisio



---

Transglutaminasi tissutale è antigene riconosciuto da EmA

- **Vantaggi:**

- alta specificità*-buona sensibilità

- **Svantaggi:**

- operatore-dipendente; lettura in IFL soggetta a variabilità interobserver (attendibilità e riproducibilità); è un test di eccellenza

- falsi negativi in bambini piccoli ed in deficit IgA

- Costoso

**E' un test di conferma, non di screening**

**“Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease”**

Agardh D. et al.: Clin. Gastr. Hep. 2007; 5: 1276



- Anticorpi di nuova generazione diretti contro i peptidi deamidati della gliadina (DGP) hanno sensibilità e specificità molto simile agli ab anti-tTG IgA, migliore rispetto ad anticorpi anti-gliadina
- Da usare per: casi di difficile interpretazione (latenti), controlli per dieta senza glutine.

# “Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow up”

U. Volta et al.: Dig. Dis. Sci. 2008 (53): 1582-8



- DGP AGA IgA sensibilità 83,6%; specificità 90,3%
- DGP AGA IgG sensibilità 84,4 %; specificità 98,5%
- DGP AGA IgG > specificità di ab anti TTG IgA
- ottima performance anche nel follow up durante la dieta senza glutine

# **“Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow up in children”**

**Basso D. et al.: Clinical Chemistry 2009 (55): 150-7**



- sensibilità e specificità IgA-tTG e IgG-DPG AGA simili bambini-adulti alla diagnosi
- nei bambini età < 2 anni, i valori sono sovrapponibili a quelli delle età successive

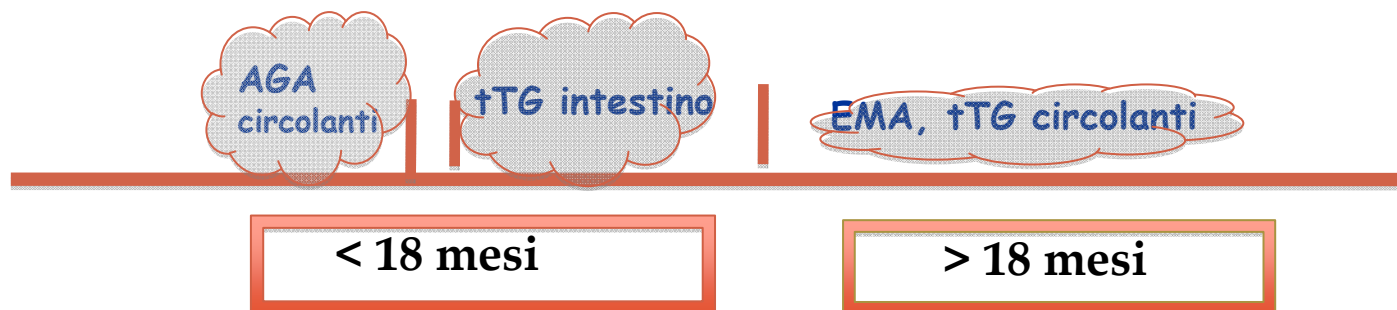
## Antigliadin Immunoglobulin A Best in Finding Celiac Disease in Children Younger Than 18 Months of Age

\*Carina Lagerqvist, †‡Ingrid Dahlbom, †Tony Hansson, §Erik Jidell, ¶Per Juto, ||Per Olcén,  
\*\*Hans Stenlund, \*Olle Hernell, and \*\*Anneli Ivarsson

### Conclusioni:

nei bambini con età > 18 mesi sia tTG-IgA che EmA-IgA sono sufficientemente accurati come markers per la celiachia. Se invece dobbiamo testare una popolazione di bambini < 18 mesi, la combinazione di AGA-IgA e tTG-IgA è ottimale

*Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*  
47:428–435 © 2008 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and  
North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition



## Anticorpi antigliadina (AGA IgA, IgG)

---



- Anticorpi diretti contro la gliadina
- Hanno perso valore rispetto ai nuovi test per bassa specificità (IgG 50% -IgA 6-10% falsi positivi!)
  
- IgG: screening nei bambini con deficit IgA
- Nei pazienti < 2 anni AGA IgA alta sensibilità diagnostica, migliore di EmA e tTG

# Il caso di Valentina

- 2008:  
tTG IgA+ EmA positivi/DQ 2  
Biopsie multiple duodenali: M1  
Familiarità per celiachia
- 2009:  
tTG IgA + EmA positivi  
asintomatica
- 2010:  
tTG IgA+EmA positivi, DPG AGA IGG negativi

*Come interpretare questa sierologia?*



## Qualcosa ci permette di predire l'atrofia dei villi ?

- ✓ Istologia?
- ✓ Anticorpi anti-transglutaminasi presenti sulla superficie intestinale?
- ✓ Sierologia?





## Celiac Disease: From Inflammation to Atrophy: A Long-Term Follow-up Study

Marja-Leena Lähdeaho, Katri Kaukinen, Pekka Collin, Tarja Ruuska,  
Jukka Partanen, Anna-Maija Haapala, and Markku Mäki

*Department of Pediatrics and Internal Medicine, Tampere University Hospital and Medical School, University of Tampere; Centre for Laboratory Medicine, Department of Clinical Microbiology, Tampere University Hospital, Tampere, Finland; and the Finnish Red Cross Blood Service, Department of Tissue Typing, Helsinki, Finland*

**Conclusioni:** la linfocitosi intraepiteliale o la modesta riduzione del rapporto villo/cripta sono reperti comuni nei casi sospetti di malattia celiaca. Questi reperti però isolati sono “poor predictors” di atrofia intestinale

## Condizioni patologiche dove è presente linfocitosi intraepiteliale

- ✧ malattia celiaca
- ✧ sprue tropicale
- ✧ malattie autoimmuni
- ✧ uso di FANS
- ✧ malattia di Crohn
- ✧ colite microscopica
- ✧ overgrowth batterico

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

**"Gluten sensitivity and "normal"  
histology: is the intestinal  
mucosa really normal?"**

Sbarbati A. et al. Dig. Liv. Dis. 2003; 35: 76



Forse i cambiamenti "minimal" della mucosa dei celiaci potenziali....consistono in una riduzione notevole dell'altezza dei microvilli nel brush border dell'enterocita.

# “Microscopic enteritis: novel prospect in coeliac disease clinica and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies”

Rostami K., Villanacci V.; Dig. Liver Dis. 2009 (41): 245-52



Table 1

Clinical and histological characteristics of Microscopic Enteritis (Microenteropathy)

	Histology	Serology	Clinical presentations
Microenteropathy	Marsh 0 (IEL <25/100 enterocytes)	Positive antibodies	Malabsorption syndrome (Anaemia, osteopenia)
-	Altered enterocytes	No data available on IgA deficient and seronegatives with microenteropathy	Atypical GI symptoms
-	Affected microvilli	-	Association with other autoimmune disorders like DMI
-	Increased $\gamma\delta$ + TCR	-	-

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

**“Gluten-dependent small bowel mucosal  
transglutaminase 2-specific IgA deposits in  
overt and mild enteropathy coeliac  
disease”**

Koskinen O. et al.; J. Ped. Gastr. Nutr. 2008 Oct.; 47: 436-42



I depositi di IgA sono stati trovati in tutti i pazienti con celiachia latente, con morfologia intestinale normale. L'intensità dei depositi aumenta con l'aumentare delle alterazioni morfologiche intestinali.....

Conclusioni: ...La presenza di depositi di IgA anti tTG2 intestinali permette di individuare anche i celiaci in fase iniziale.

**“Immunoglobulin A anti-tissue  
transglutaminase antibody deposits  
in the small intestinal mucosa of  
children with no villous atrophy”**

Tosco A. et al.; J. Ped. Gastr. Nutr. 2008, 47:293



La positività dei depositi intestinali di IgA-tTG è meno marcata nei pazienti cosiddetti potenziali rispetto a coloro che hanno atrofia intestinale. Inoltre questi depositi anticorpali sono presenti anche in coloro che non hanno alti titoli tTG sierici, ma hanno un'aumentata concentrazione di  $\gamma \delta$  linfociti....

...La relazione fra aumentata concentrazione  $\gamma \delta$  linfociti e la malattia celiaca è difficile da stabilire..Verosimilmente sono “predictors” di atrofia intestinale futura

## **“ The iceberg of celiac disease: what is below the waterline?”**

West J. et al.; Clin. Gastr. Hep. 2007; 5: 59



- La severità del danno mucosale è proporzionale alla concentrazione degli anticorpi anti-transglutaminsi IgA....
- Si possono utilizzare quindi i valori sierici di IgA +TG per valutare la severità della malattia, soprattutto nei casi di malattia "mild", come nel caso della celiachia latente/potenziale.

# Chi sono i celiaci latenti/potenziati?



Ipotesi:

1. Diagnosi errate per:

✓ falsi positivi da un punto di vista sierologico

✓ falsi negativi per istologia: la biopsia può essere prelevata da una zona "sana" del duodeno

2. Pazienti con celiachia in uno stadio ancora molto iniziale

3. Pazienti che hanno sviluppato una sorta di tolleranza al glutine

4. Pazienti celiaci che non hanno ancora sviluppato malattia a livello intestinale ma in altri organi che abitualmente non studiamo

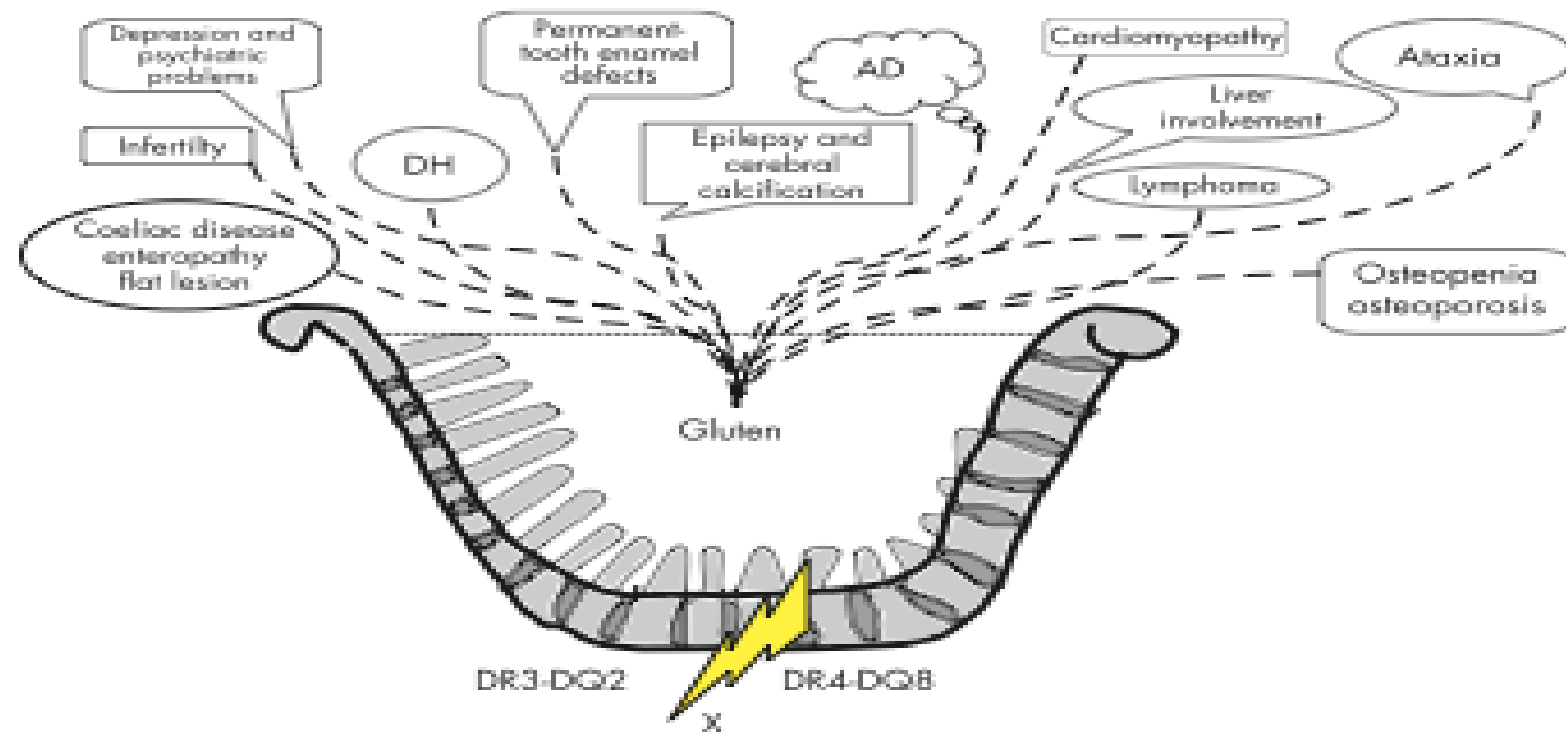
5. Pazienti con un particolare assetto genetico non HLA-correlato tuttora sconosciuto



## Latent coeliac disease or coeliac disease beyond villous atrophy?

Katri Kaukinen, Pekka Collin and Markku Mäki

*Gut* 2007;56:1339-1340



**Figure 1** Genetic gluten intolerance. The cooking pot shows that gluten-induced disease entities in individuals with coeliac-type HLA genetics splash out of the pot irrespectively of the grade of the small intestinal mucosal enteropathy. Coeliac disease with the classic flat mucosal lesion is only one of the disease entities. Dermatitis herpetiformis (DH) is the well-known example of a gluten-dependent disorder where the small intestinal villous morphology may be even normal. The line of the cooking pot is the genetics and X indicates hitherto unknown susceptibility genes. AD, autoimmune diseases.



# CELIACHIA POTENZIALE

## *casistica del gruppo emiliano-romagnolo*

Patrizia Alvisi<sup>°</sup>, Miris Marani\*,  
Andrea Lambertini<sup>°</sup>, Sandra Brusa<sup>§</sup>,  
Massimo Masi<sup>#</sup>, Pamela Pasquinelli\*,  
@Cristina Host, Iliana Cecchini\*

- ° Unità Operativa Pediatria-Ospedale Maggiore, Bologna;
- \*Unità Operativa Pediatria-Ospedale Bufalini, Cesena;
- § Unità Operativa Pediatria-Ospedale Nuovo, Imola;
- # Clinica Pediatrica-Università degli Studi di Bologna;
- @ Clinica Pediatrica-Università degli Studi di Ferrara;



# Obiettivi dello studio



**Studio multicentrico, retrospettivo**

**Obiettivi:**

- ✓ valutare il follow up di bambini in cui sia stata posta “diagnosi” di celiachia potenziale;
- ✓ valutare le diverse modalità di follow up ed eventuale trattamento allo scopo di uniformarli nei diversi centri di appartenenza.



## Criteri di inclusione

Pazienti in età pediatrica (0-14 aa) con:

- sierologia positiva
  - ✓ Anticorpi Antiendomiso (EmA) e
  - ✓ Anticorpi Antitransglutaminasi (tTG IgA) o
  - ✓ Anticorpi Antigliadina (AGA IgA)(età < 2 aa.)
- aplotipo HLA predisponente per celiachia (DQ2 - DQ8)
- istologia duodenale tipo 0 (normale)-1 secondo Marsh-Oberhuber
- follow up clinico, sierologico di almeno 6 mesi a dieta libera.



# Risultati



37 (2,5%)/1500 bambini celiaci

28 valutabili per lo studio.

Motivi di **esclusione** dallo studio:

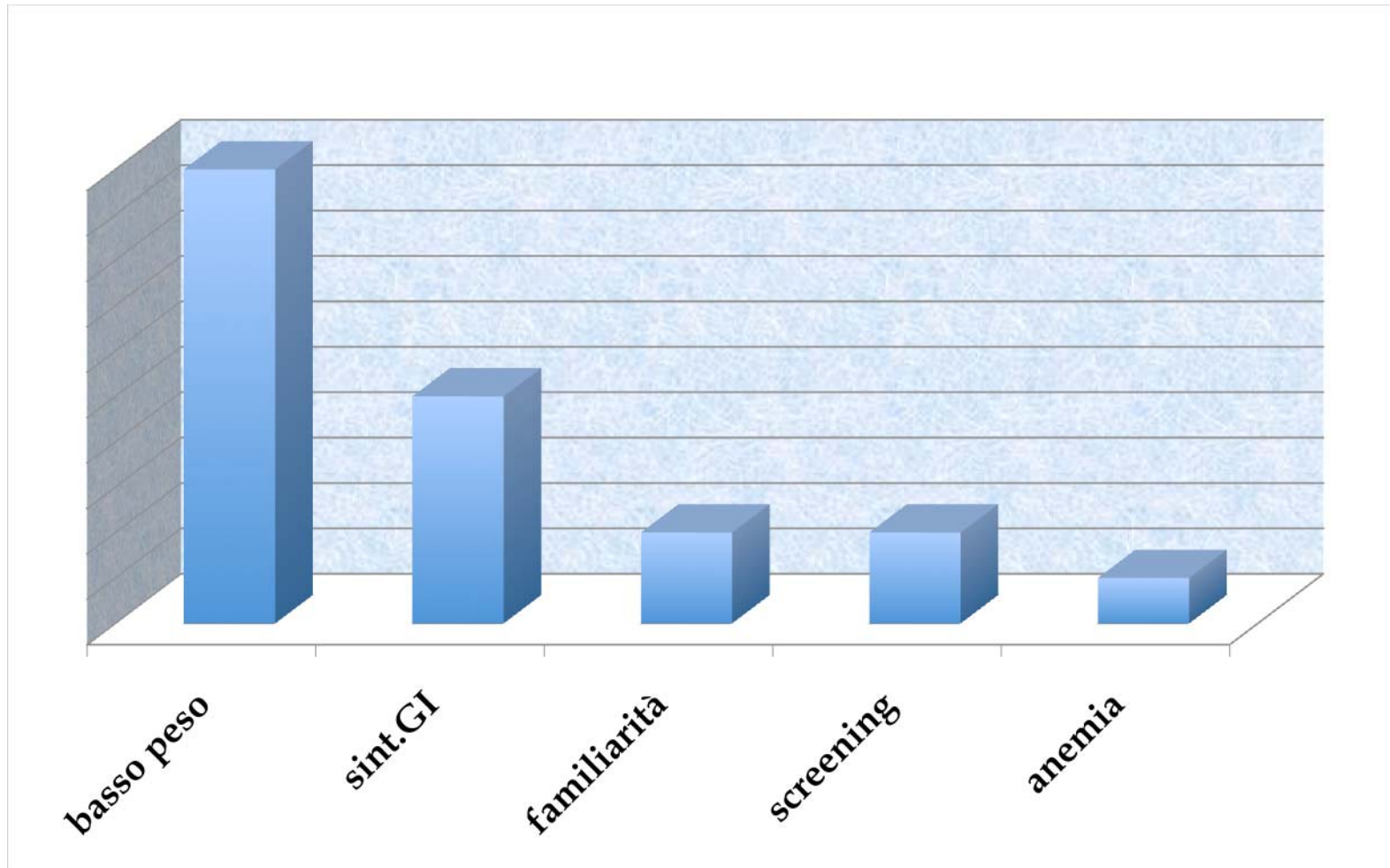
- ✓ 5 mancanza di un follow up minimo a 6 mesi,
- ✓ 3 prescrizione di dieta priva di glutine (sintomatologia importante),
- ✓ 1 affetto da deficit di IgA.



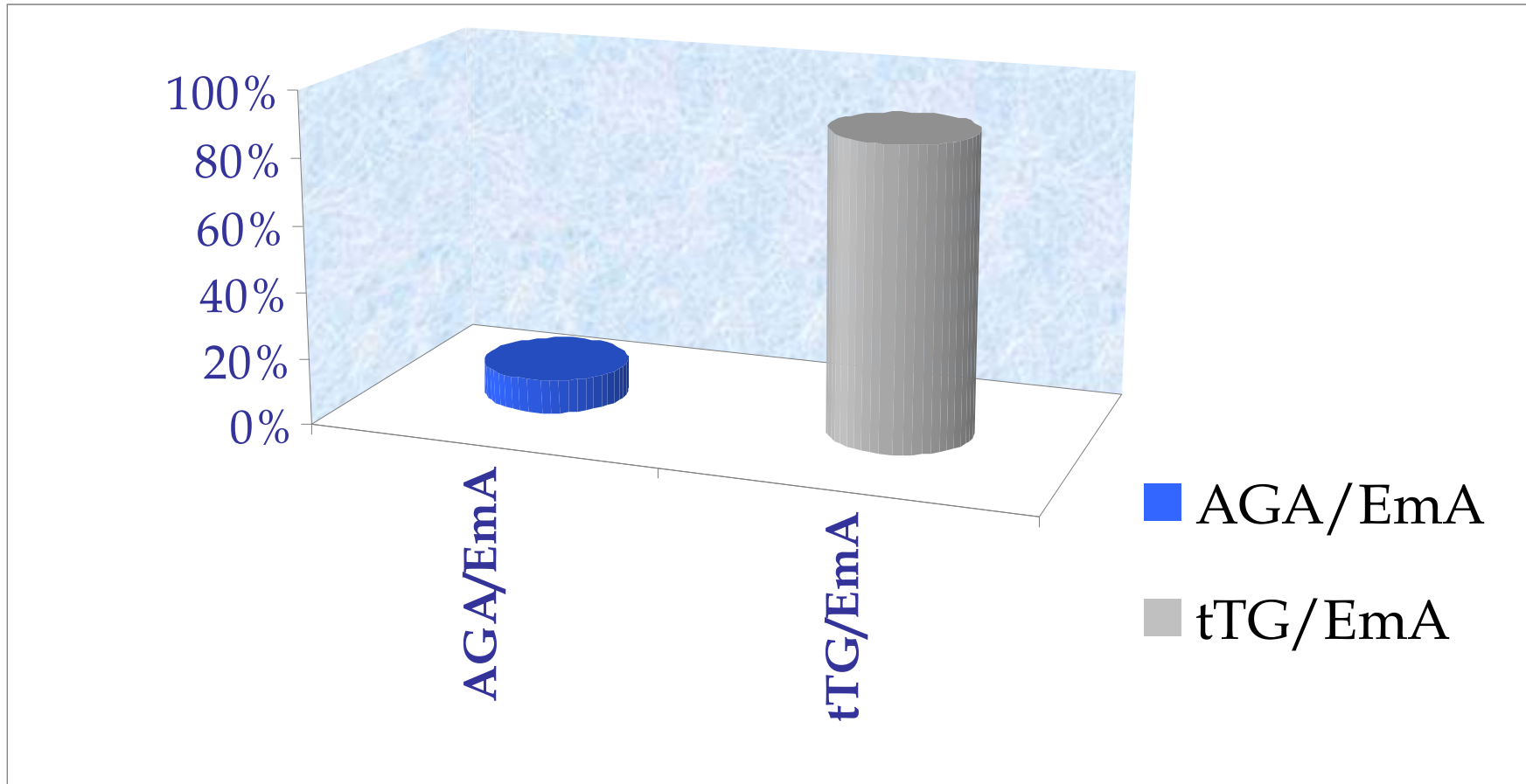
## Caratteristiche dei pazienti

- **sexso:** prevalenza F (59%),
- **età:** compresa fra 13 mesi-13 anni (mediana 3 anni);
- **sintomo di esordio:** scarso accrescimento ( 40%);
- **aplotipo HLA:** DQ2 nel 94% dei casi;
- **istologia:** normale (M0) nel 94% dei casi; infiltrativo (M1) nel 15%.

# Sintomi presenti alla diagnosi



# Sierologia specifica alla diagnosi







# Follow up

**a 6 mesi:**

**negativi : 6 (22%)**

**positivi : 22 (78%)**

*1 paziente positivo follow up a 6 m*

**a 12 mesi:**

**negativi: 8 (28%); totale 14 (50%)**

**positivi: 13 (46%)**

*1 paziente positivo follow up 12 m*

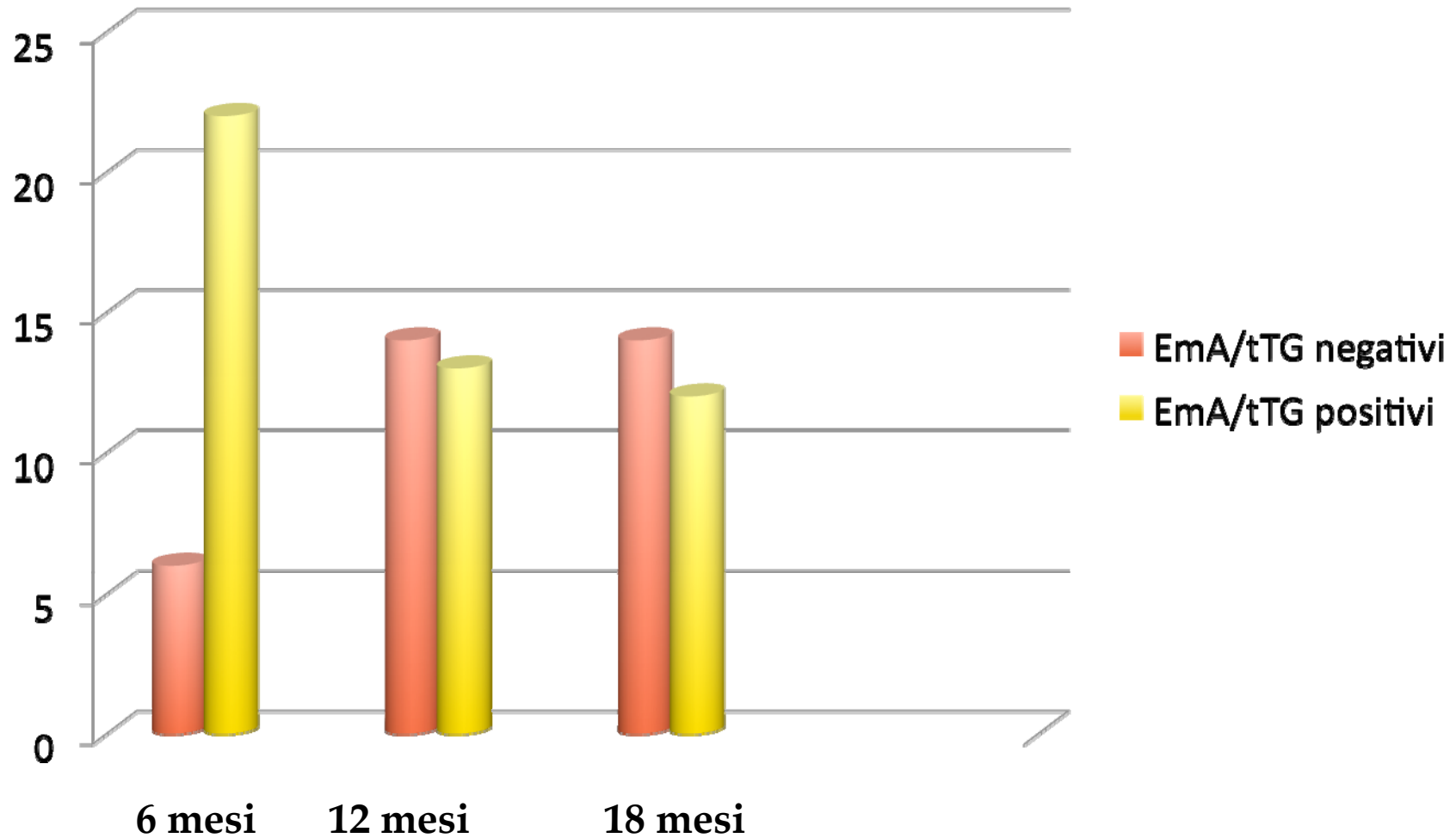
**a 18 mesi:**

**positivi: 12 (42%)**

*1 paziente positivo follow up 18 mesi*



## Follow up sierologico a 6, 12,18 mesi





## Follow up

**a 24 mesi:**

**negativi: 3 (10%); totale 17 (60%)**

**positivi: 7 (25%)**

**celiaco: 1 (3,5%)**

*1 pazienti positivi follow up a 2 anni*

**a 36 mesi**

**negativi: 2 (7%); totale 19 (67%)**

**positivi: 3 (10%)**

**celiaco: 1 (3,5%)**

*1 paziente positivo con follow up a 3 anni*

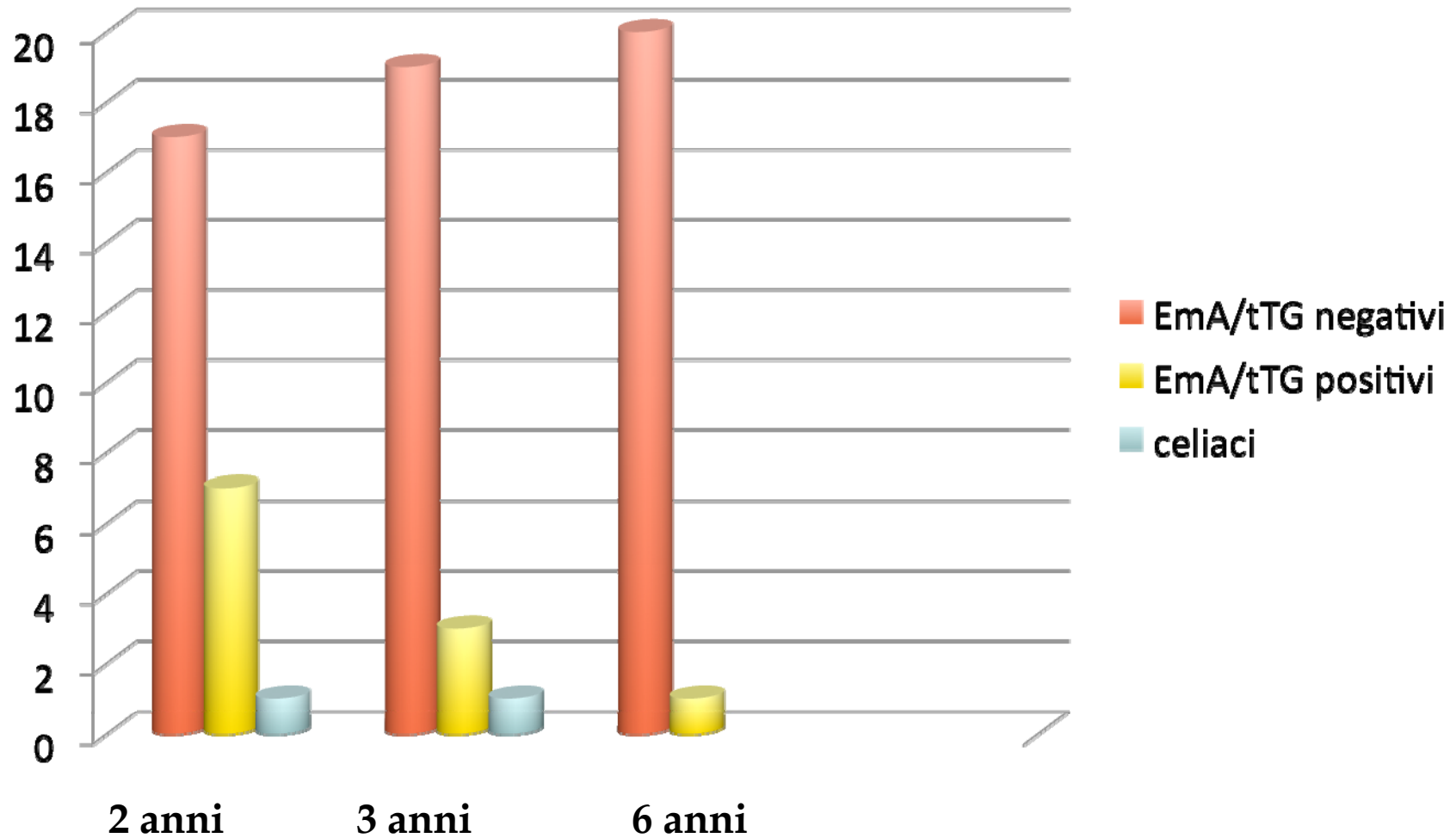
**a 6 anni**

**negativi: 1 (3,5%); totale 20 (71%)**

**positivi: 1 (3,5%)**



## Follow up sierologico a 2, 3, 6 anni





## Follow up di 28 pazienti con celiachia potenziale

### Bambini con sierologia negativa:

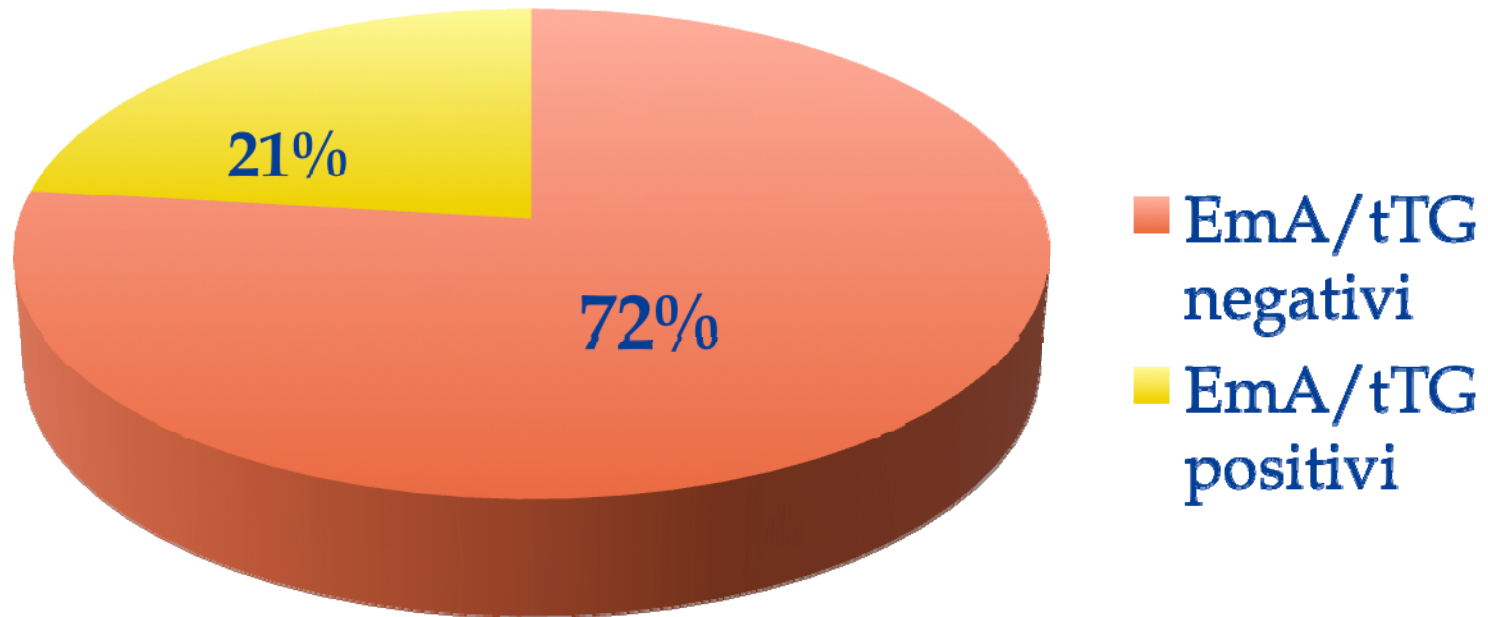
- 20 (72%) bambini
- 50 % dei bambini si è negativizzato all'anno di follow up

### Bambini con sierologia positivi:

- 6 (21%) bambini

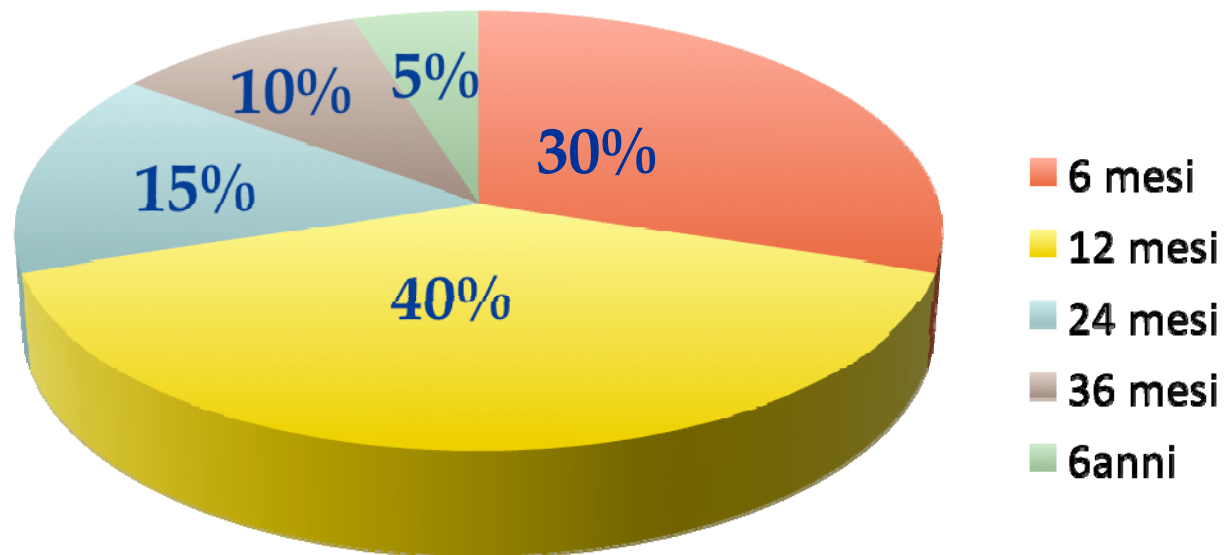


# CELIACHIA POTENZIALE follow up





# Pazienti con sierologia negativa Follow up





# Quanti sono I CELIACI LATENTI ?

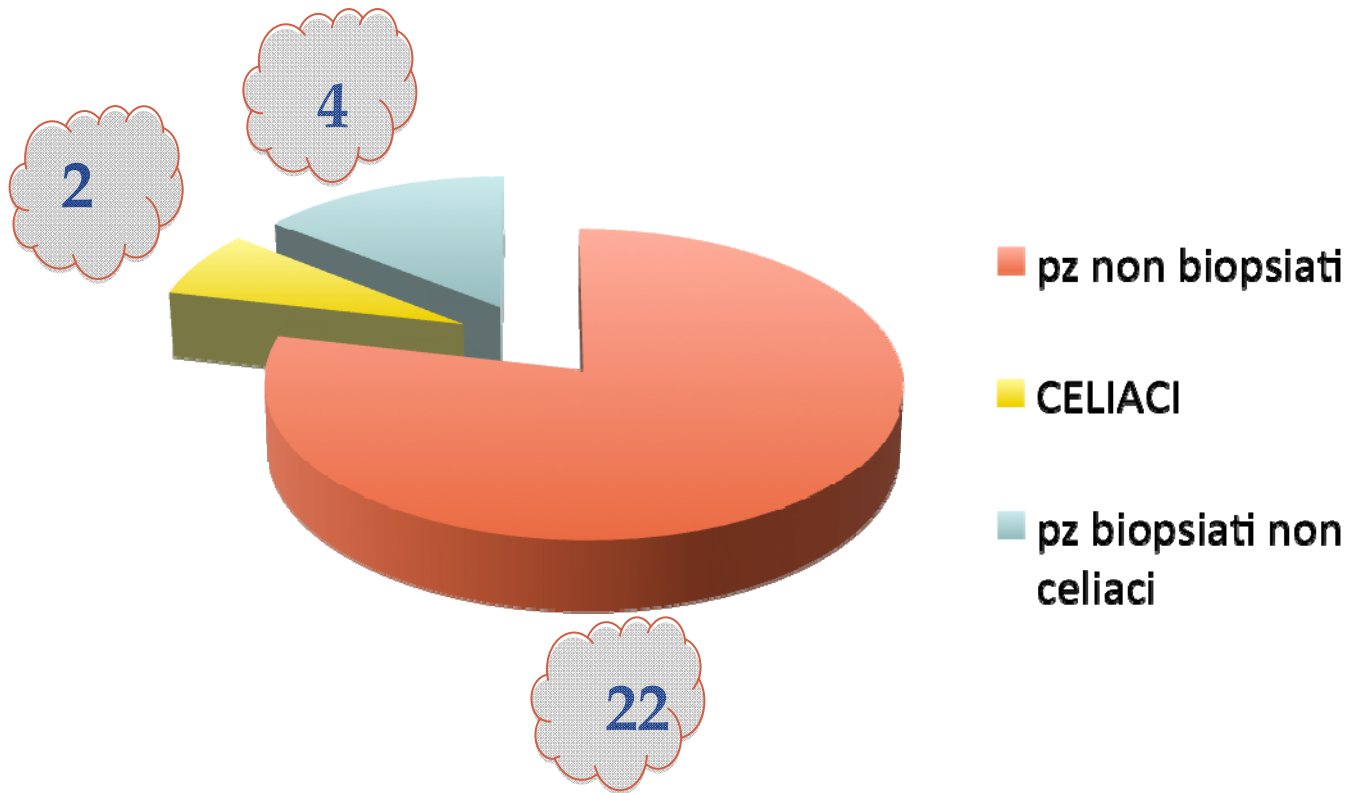
2 (7 %)

- ❖ 1 a 24 mesi
- ❖ 1 a 36 mesi





# Biopsia si' , biopsia no?





## Conclusioni dello studio

- ✓ Tutti i bambini con celiachia potenziale devono essere seguiti non solo fino a negativizzazione della sierologia, ma se possibile anche oltre; la negativizzazione avviene nella maggior parte dei casi entro 1 anno
- ✓ Se persiste sierologia positiva, o compare nuova sintomatologia, c'è la necessità di una II valutazione istologica
- ✓ Quando? A 2 anni dalla prima biopsia
- ✓ Non abbiamo individuato fattori predittivi per lo sviluppo di malattia celiaca, anche per l'eseguità della casistica, ad eccezione dell'insorgenza o dell'aggravamento di sintomi

## **“Issues related to gluten-free diet in coeliac disease”**

Troncone R. et al.;

Curr.Opin.Clin. Nutr. Metab. Care 2008 May; 11 (3):329



- ✓ **Dieta priva di glutine è in discussione nei pazienti con celiachia latente/potenziale, soprattutto se per tutta la vita**



## Dieta sì? Dieta no?



- E' consigliabile per bambini con celiachia potenziale, ma sintomatici, anche in assenza di atrofia della mucosa, una dieta priva di glutine
- In assenza di sintomatologia e di atrofia della mucosa, si suggerisce un follow up ravvicinato , mantenendo una dieta libera.

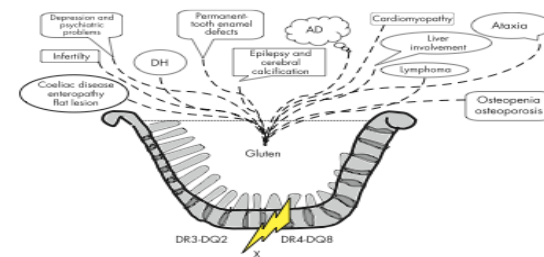
# CONCLUSIONI

✓ La celiaca potenziale .....

**Non esiste ..e si tratta soprattutto di casi con sierologia o istologia errate?**

**E' una forma di malattia celiaca ad espressione non intestinale?**

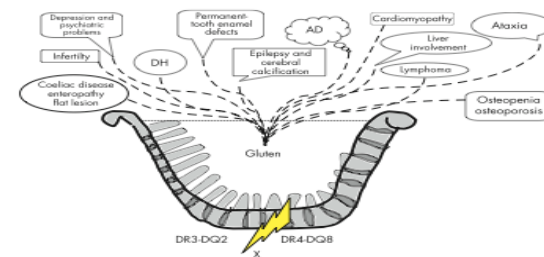
**E' una forma di malattia celiaca con espressione minima di danno mucosale non identificato attualmente?**



**Figure 1** Genetic gluten intolerance. The cooking pot shows that gluten-induced disease entities in individuals with coeliac-type HLA genetics splash out of the pot (irrespective of the grade of the small intestinal mucosal enteropathy). Coeliac disease with the classic flat mucosal lesion is only one of the disease entities. Dermatitis herpetiformis (DH) is the well-known example of a gluten-dependent disorder where the small intestinal villous morphology may be even normal. The fire of the cooking pot is the genetics and X indicates hitherto unknown susceptibility genes. AD, autoimmune diseases.

# CONCLUSIONI

- ✓ La celiaca potenziale .....
- HLA predisponente dimostrerebbe che non sono falsi-positivi;
- Probabilmente questo pattern genetico predispone ad aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie
- Forse il danno mucosale è presente in altre sedi e nell'intestino è solo "minimale"



**Figure 1** Genetic gluten intolerance. The cooking pot shows that gluten-induced disease entities in individuals with coeliac-type HLA genetics splash out of the pot irrespectively of the grade of the small intestinal mucosal enteropathy. Coeliac disease with the classic flat mucosal lesion is only one of the disease entities. Dermatitis herpetiformis (DH) is the well-known example of a gluten-dependent disorder where the small intestinal villous morphology may be even normal. The fire of the cooking pot is the genetics and X indicates hitherto unknown susceptibility genes. AD, autoimmune diseases.

*La diagnosi è....*

