

VOLUME VIII
N° 2/2016

Giornale di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

Organo ufficiale SIGENP

**DISORDINI
GLUTINE-CORRELATI**

A CURA DI
MARIELLA BALDASSARRE
E CARLO CATASSI

Le linee guida ESPGHAN per la diagnosi
di celiachia: aspetti di attualità

Nutrizione infantile e prevenzione primaria
della celiachia

Il bambino con malattia celiaca potrà
un giorno assumere il glutine?

La celiachia vista dal medico
di sanità pubblica

Aspetti pediatrici della sensibilità
al glutine non celiaca

Screening della malattia celiaca:
nuovi argomenti per un vecchio dibattito

Celiachia: quale follow-up?


Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.giornalesigenp.it

Giornale di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

Organo ufficiale SIGENP

Consiglio Direttivo SIGENP

Presidente

Carlo Catassi

Vice-Presidente

Claudio Romano

Segretario

Maria Elena Lionetti

Tesoriere

Renata Auricchio

Consiglieri

Antonella Diamanti, Erasmo Miele, Licia Pensabene

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Responsabile Commissione Editoria

Claudio Romano - romanoc@unime.it

Direttore Editoriale

Mariella Baldassarre - mariaelisabetta.baldassarre@uniba.it

Capo Redattore

Francesco Cirillo - francesco.cirillo@unina.it

Assistenti di Redazione

Giulia Medicamento - med.giulia@gmail.com

Pietro Drimaco - senpaipietrokage@hotmail.com

Comitato di Redazione

Salvatore Accomando - salvoaccomando@hotmail.com

Barbara Bizzarri - babizzarri@yahoo.it

Osvaldo Borrelli - oborrelli@ao.pr.it

Teresa Capriati - teresa.capriati@gmail.com

Fortunata Civitelli - fortunatativitelli@gmail.com

Antonella Diamanti - antonella.diamanti@opbg.net

Antonio Di Mauro - dimauroantonio@msn.com

Monica Paci - monica_paci@yahoo.it

Salvatore Oliva - salvatore.oliva@uniroma1.it

© Copyright 2016 by Pacini Editore Srl - Pisa

Edizione

Pacini Editore Srl, Via Gherardesca 1 - 56121 Pisa

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

info@pacinieditore.it - www.pacinimedicina.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255 - atognelli@pacinieditore.it - twitter @andreatognelli

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218 - fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager

Tel. 050 3130239 - acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217 - mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi - Tel. 050 3130285 - landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica

Valentina Bärberi - Tel. 050 3130376 - redazione.siggenp@pacinieditore.it

Progetto grafico e impaginazione

Massimo Arcidiacono - Tel. 050 3130231 - marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini - Pisa

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

SOMMARIO

DISORDINI GLUTINE-CORRELATI

a cura di
Mariella Baldassarre e Carlo Catassi

- 47** Editoriale
Disordini glutine-correlati: *una galassia in evoluzione*
C. Catassi
- 48** Le linee guida ESPGHAN per la diagnosi di celiachia: aspetti di attualità
ESPGHAN guidelines for the diagnosis of celiac disease: current state
R. Mandile, R. Troncone
- 53** Nutrizione infantile e prevenzione primaria della celiachia
Infant nutrition and primary prevention of celiac disease
E. Lionetti, C. Catassi
- 58** Il bambino con malattia celiaca potrà un giorno assumere il glutine? Terapie alternative alla dieta: stato dell'arte
Novel therapeutic strategies for celiac disease
R. Auricchio
- 65** La celiachia vista dal medico di sanità pubblica
Celiac disease from a public health perspective
M. Silano
- 68** Aspetti pediatrici della sensibilità al glutine non celiaca
Non celiac gluten sensitivity in pediatrics
R. Francavilla, A. Gentile, F. Cristofori
- 75** Screening della malattia celiaca: nuovi argomenti per un vecchio dibattito
Celiac disease screening: new answers for an old question
C. Catassi
- 82** Celiachia: quale follow-up?
Pediatric celiac disease: follow-up in the spotlight
F. Valitutti, C.M. Trovato, M. Montuori, S. Cucchiara
- 89** **REPORT E CONGRESSI**
Forum dei Giovani Ricercatori
M. Baldassarre, C. Catassi
- Transient elastography in children with autoimmune hepatitis: is FibroScan a valid tool to detect fibrosis compared with histological findings?**
I. Degrassi, G. Paolella, M. Farallo, M. Maggioni, S. Bettocchi, G. Nebbia
- Is there an association between functional gastrointestinal disorders in the first three months of life and maternal psychological problems?**
R. Panza, N. Laforgia, P. Drimaco, A. Resta, S. Varano, G. Castoro, R. Maurogiovanni, M. Fanelli, M. Capozza, V. Santoemma, M.E. Baldassarre
- Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children**
D. Rossetti, S. Oliva, P. Rossi, S. Isoldi, A. Tiberti, S. Frediani, T. Frediani, S. Cucchiara, S. Lucarelli
- Bone mineral density in a pediatric population with primary lactase deficiency. A prospective study**
S. Tagliati, A. Baldan, D. Saccomandi, C. Malavventura, C. Borgna-Pignatti
- Platelet activity and anemia in paediatric IBD: what's the link?**
M. Votto, M.L. Guarino, A. Dilillo, F. Viviano, F. Civitelli, F. Viola, F.M. Pulcinelli, S. Cucchiara



Seguici sulla pagina dedicata
www.facebook.com/giornalesigenp

Segreteria SIGENP

Biomedia srl
Via Libero Temolo, 4 - 20126 Milano
Tel. 02 45498282 int. 215 - Fax 02 45498199
E-mail: sigenp@biomedia.net

COME SI DIVENTA SOCI DELLA



L'iscrizione alla SIGENP come Socio è riservata a coloro (medici/ricercatori) che dimostrano interesse nel campo della Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica.

I candidati alla posizione di Soci SIGENP devono compilare una apposita scheda con acclusa firma di 2 Soci presentatori. I candidati devono anche accludere un curriculum vitae che dimostri interesse nel campo della Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica. In seguito ad accettazione della presente domanda da parte del Consiglio Direttivo SIGENP, si riceverà conferma di ammissione ed indicazioni per regolarizzare il pagamento della quota associativa SIGENP.

Soci ordinari e aderenti

- € 50,00 quota associativa annuale SIGENP senza abbonamento DLD
- € 90,00 quota associativa annuale SIGENP con abbonamento DLD

Soci junior (età non superiore a 35 anni)

- € 30,00 Quota associativa annuale SIGENP con DLD on-line

Per chi è interessato la scheda di iscrizione
è disponibile sul portale SIGENP

www.sigenp.org

Disordini glutine-correlati: *una galassia in evoluzione*



Oggi più che mai il tema dei disturbi glutine-correlati è di scottante attualità. Negli USA, ma la moda sta dilagando anche in altri paesi occidentali, oltre il 20% della popolazione limita o abolisce del tutto gli alimenti contenenti glutine nella dieta quotidiana. In molti casi le motivazioni che spingono verso questa scelta alimentare sono improprie, ad esempio la convinzione erronea che la dieta senza glutine serva a far perdere peso. D'altra parte, è innegabile che la celiachia e altri disturbi indotti dal glutine, come la sensibilità al glutine non celiaca (NCGS), siano patologie molto comuni, addirittura in aumento per motivazioni che conosciamo solo in parte. Altrettanto eclatante è stato l'avanzamento delle conoscenze scientifiche, che ha permesso di chiarire tanti aspetti di queste malattie, ad esempio l'epidemiologia e la patogenesi della celiachia, ma che al tempo stesso lascia aperte tematiche di grande importanza e attualità concettuale e pratica.

La SIGENP annovera, tra i propri soci, alcuni dei massimi esperti internazionali in tema di celiachia e NCGS, e ha contribuito al progresso conoscitivo con studi multicentrici che rappresentano vere e proprie pietre miliari: basti pensare allo studio pionieristico sull'epidemiologia della celiachia nel nostro Paese svolto negli anni '90 e alla recente indagine sui rapporti tra epoca di introduzione del glutine e rischio della celiachia, pubblicata nel 2015 sul *New England Journal of Medicine*. Per questi motivi, come Presidente SIGENP ma anche come "attore" di questa bella storia italiana di scienza, non posso che plaudere all'iniziativa del Comitato Editoriale del nostro Giornale, e in primis del Direttore Mariella Baldassarre, di dedicare un numero monotematico ai disturbi glutine-indotti. Una rapida scorsa ai titoli degli articoli mostra come siano stati prescelti argomenti di grande attualità, che spaziano dalla diagnosi alla terapia, dalla prevenzione all'aspetto sociale. La trattazione della NCGS, accanto alla celiachia, giustifica il concetto di galassia dei disturbi glutine-dipendenti, ormai non più ristretto alla celiachia, ma aperto ad altri quadri clinici, oltre alla NCGS, quali la dermatite erpetiforme, l'atassia da glutine e le patologie neuro-psichiatriche. Spetterà alla ricerca futura chiarire i molteplici rapporti tra il glutine, proteina alimentare che ha notevolmente influenzato la storia e lo sviluppo della società umana negli ultimi 10.000 anni, e la patologia umana, nella prospettiva di trovare soluzioni terapeutiche atte a migliorare la qualità di vita di tante persone. Nell'augurare una buona lettura a tutti, l'occasione mi è gradita, in vista della prossima scadenza del mio mandato presidenziale, per un saluto affettuoso a tutti i soci e simpatizzanti SIGENP.

Carlo Catassi

Presidente Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)

Le linee guida ESPGHAN per la diagnosi di celiachia: aspetti di attualità

ESPGHAN guidelines for the diagnosis of celiac disease: current state



Roberta Mandile (foto)
Riccardo Troncone

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali (DISMET), Sezione di Pediatria, Università "Federico II" di Napoli; Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti (ELFID), Università "Federico II" di Napoli

Key words

Celiac disease • Diagnosis • ESPGHAN guidelines • Intestinal biopsy

Abstract

Celiac disease (CD) has always been considered merely as a gluten-dependent enteropathy and duodenal biopsy was strictly needed for the diagnosis. In the recent years, a number of studies supporting a strict correlation between anti-transglutaminase (anti-TG2) titer in the serum and the degree of the mucosal damage have driven the ESPGHAN group to revise, in the 2012, the diagnostic criteria. The main innovation introduced is the possibility, for symptomatic patients presenting HLA DQ2 and/or DQ8 haplotype, anti-endomysium (EMA) antibodies and a high titers of anti-TG2, of a biopsy-sparing diagnostic route. However, these guidelines retain some critical points that still need to be overcome, such as the absence of precise criteria to define a patient as symptomatic or not, the absence of standardization for the anti-TG2 measurement, the pre-test value of the HLA DQ2/DQ8 and the EMA, the management of potential CD patients or patients already on a gluten free diet and the lack of agreement between European and North American gastroenterologists as well as pediatric and adult gastroenterologists.

Indirizzo per la corrispondenza

Riccardo Troncone
via S. Pansini 5, 80131 Napoli
E-mail: troncone@unina.it

STORIA DELLA DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA: DAI CRITERI DI INTERLAKEN ALLE LINEE GUIDA ESPGHAN 2012

Il costante avanzamento nella comprensione della patogenesi della celiachia ha consentito non solo di elucidare i meccanismi di malattia, ma di affinare di volta in volta tecniche e iter diagnostici. Nel 1969 il Meeting di Interlaken segnò un'importante svolta rispetto al passato, istituendo la necessità di tre biopsie per la diagnosi di celiachia¹. Risultava infatti necessario dimostrare la presenza di alterazione della mucosa nel paziente a dieta contenente glutine, un evidente miglioramento con la dieta senza glutine e una ricaduta in seguito alla riesposizione. Successivamente, la scoperta del ruolo svolto dagli HLA, così come l'individuazione degli anticorpi (ab) antigliadina, ha lasciato intravedere la possibilità di un iter diagnostico più breve e meno invasivo per il paziente. È così che dopo circa 20 anni, nel 1990, l'ESPGHAN ha voltato ancora pagina ed ha stabilito che la diagnosi di malattia celiaca può essere posta sulla base di una sola biopsia che mostri atrofia dei villi e iperplasie delle cripte, in aggiunta a una inequivocabile risposta clinica e sierologica alla dieta senza glutine². Dal 1990 in poi le conoscenze sulla fisiopatologia della malattia celiaca e la disponibilità di test sierologici sempre più sensibili e specifici hanno insidiato il primato dell'istologia come gold standard diagnostico. Molti studi, infatti, dimostrano che la concentrazione di ab anti-transglutaminasi (anti-TG2) nel siero correla con il grado delle lesioni mucosali e che livelli superiore a 10 volte il limite alto della norma (ULN) hanno un alto valore predittivo di atrofia dei villi³. A partire da questo dato portante, sono state pubblicate nel 2012 le ultime linee guida ESPGHAN con le quali, per la prima volta, viene offerta la possibi-

lità a individui sintomatici, HLA DQ2 e/o DQ8 ed EMA positivi, di ricevere diagnosi di malattia celiaca senza ricorrere alla biopsia se il livello di anti-TG2 supera di 10 volte il limite superiore della norma. Per gli individui asintomatici, ma a rischio di sviluppare la malattia (ad esempio parenti di primo grado dei pazienti affetti o individui con malattia autoimmune, genetiche o cromosomiche associate a celiachia), viene utilizzato un differente algoritmo diagnostico che prevede, in primis, la determinazione dell'aplotipo HLA. In base al risultato di questa analisi, potranno essere individuati in maniera definitiva i soggetti incapaci di sviluppare la celiachia (HLA DQ2 e/o DQ8 negativi), mentre saranno monitorati tramite sierologia coloro per i quali sussiste un rischio reale di potersi ammalare ⁴.

CRITICITÀ DELLE ATTUALI LINEE GUIDA

Cosa s'intende per individui sintomatici?

L'opportunità di omettere la biopsia è offerta solo a individui che mostrano sintomi o segni di malattia, ossia manifestazioni cliniche direttamente riconducibili all'assunzione di glutine e che pertanto regrediscono nel momento in cui questo viene escluso dalla dieta. Non esiste tuttavia un accordo su quali sintomi e segni con precisione debbano essere valutati nell'ambito delle innumerevoli manifestazioni intestinali ed extraintestinali di malattia

celiaca, né tanto meno sono stati stratificati in base alla loro probabilità pre-test di influire sulla diagnosi. Di fatto, non esistono neppure chiari studi che escludano la possibilità di estendere questi stessi criteri a individui asintomatici, ma a rischio, abolendo così la distinzione tra i due algoritmi diagnostici. Inoltre, a rendere più complessa la situazione, bisogna considerare che tra i due estremi, paziente manifestamente sintomatico/paziente asintomatico, si collocano numerosi casi di malattia subclinica, come malassorbimento di vitamina D e calcio, che predispone, pur in assenza di sintomi, a sviluppare demineralizzazione ossea, osteoporosi e aumentato rischio di fratture prima dei 50 anni.

Pazienti asintomatici ma a rischio... sono tutti uguali?

Riunire tutti i pazienti asintomatici in una stessa categoria non rende ragione dell'eterogeneità clinica e genetica esistente tra i vari sottogruppi, con importanti implicazioni circa le modalità di screening da adottare. Si consideri ad esempio lo screening per celiachia nei pazienti diabetici (prevalenza media dell'associazione celiachia/diabete mellito tipo 1 compresa tra 4,1% e 6,5%) ⁵. In questo caso, la tipizzazione dell'HLA non riveste alcun ruolo, proprio in virtù della elevata prevalenza nella popolazione diabetica degli stessi aplotipi dei pazienti celiaci. Risulta invece più corretto procedere direttamente alla valutazione sierologica degli ab anti-TG2 ed EMA. Se positivi, bisognerà sottoporre il

paziente a biopsia indipendentemente dai sintomi. Differentemente, nei parenti di primo grado dei pazienti affetti da malattia celiaca, la ricerca dell'HLA come primo step nella diagnosi permette realmente di eliminare una consistente percentuale di soggetti che, essendo privi degli HLA DQ2 e/o DQ8, non hanno alcun rischio di sviluppare la malattia. Appare evidente quindi che le metodiche di screening nei soggetti asintomatici non possono essere ricondotte a un unico algoritmo diagnostico valido, indistintamente, per tutti.

Il cut-off > 10 x ULN stabilito per gli ab anti TG2 è universalmente valido?

Sebbene sia ormai chiaramente definito che il titolo anticorpale correla con il grado di danno alla mucosa, resta da valutare quanto i diversi kit sierologici forniscano risultati comparabili tra loro e, dunque, quanto sia universalmente accettabile il cut-off stabilito. Secondo uno studio pubblicato nel 2012 da Egner et al., l'assenza di standardizzazione tra i vari test rende difficile armonizzare i risultati ottenuti in centri che usano kit diversi, con diverse performance diagnostiche ⁶. Per superare questo ostacolo, è stato proposto da Beltran et al. di validare il cut-off localmente ⁷.

La presenza degli EMA e di un HLA compatibile sono davvero necessari per evitare la biopsia in soggetti con ab anti TG2 > 10 x ULN?

Gli unici studi pubblicati sono quelli che mettono in relazione

il livello di ab anti-TG2 nel siero con il grado di danno intestinale. La richiesta degli EMA, così come dell'HLA, per porre diagnosi in assenza di biopsia serve a "rafforzare" la diagnosi, ma se o quanto la loro valutazione influisca sulla probabilità pre-test resta ancora da valutare.

Come gestire il celiaco potenziale?

La celiachia potenziale rappresenta una condizione caratterizzata dalla presenza di anticorpi specifici di malattia celiaca e HLA compatibile, in assenza di anomalie istologiche alla biopsia duodenale. I sintomi possono essere presenti o meno. Il termine "potenziale" si rifà a un concetto di malattia celiaca in cui la presenza di enteropatia con danno strutturale è essenziale per la diagnosi. In realtà, questo è attualmente motivo di dibattito. Le stesse linee guida ESPGHAN definiscono la malattia celiaca come una malattia immunomediata sistemica che include, ma non necessariamente, l'enteropatia, prevedendo dunque dei casi in cui il danno istologico non è presente. Ad avvalorare tale considerazione, sono riportati casi di soggetti con celiachia potenziale i cui sintomi recedono alla dieta senza glutine. Bisogna ricordare, comunque, che la maggior parte dei celiaci potenziali non presenta sintomi e, pur mostrando livelli costantemente elevati di anti-TG2, non sviluppa danno mucosale dopo nove anni di follow-up⁸. Non si dispone ancora di strumenti atti a identificare quale

sottogruppo di pazienti svilupperà o meno l'atrofia dei villi.

Le linee guida ESPGHAN, sebbene forniscano la definizione di celiachia potenziale, non ne indicano la gestione clinica e terapeutica. In assenza di direttive ufficiali, la tendenza, supportata dagli studi clinici condotti negli ultimi anni, è quella di proporre una dieta senza glutine solo ai celiaci potenziali sintomatici. Se i sintomi non migliorano, e dunque non può essere stabilito un nesso causa effetto certo con l'esposizione al glutine, è consigliata una dieta libera, monitorando il paziente a intervalli regolari.

La biopsia rimane il gold standard diagnostico?

Sebbene la malattia celiaca sia, alla luce delle più recenti scoperte, considerata come una malattia sistemica dell'organismo, l'enteropatia rimane la sua principale manifestazione per cui, a oggi, la valutazione istologica continua a essere considerata il gold standard diagnostico. Non bisogna dimenticare infatti che anche nei soggetti sintomatici, HLA DQ2 e/o DQ8, EMA + e con anti-TG2 > 10 volte l'ULN, la biopsia può essere evitata, ma la scelta va discussa con i genitori, lasciando comunque aperta la possibilità della biopsia diagnostica. Resta invece irrisolto il problema delle enteropatie di basso grado (Marsh 1), in quanto solo il 10% di queste sono glutine dipendenti. L'immunoistochimica per i linfociti $\gamma\delta$ intraepiteliali e l'immunofluorescenza per rilevare i depositi intestinali di anti-TG2 sono gli strumenti più specifici di cui si dispone,

ma non sono tecniche comunemente utilizzate nei reparti di patologia. Inoltre, sebbene gli aspetti tecnici circa l'esecuzione della biopsia siano chiaramente codificati nelle linee guida (almeno una biopsia dal bulbo e almeno tre dalla seconda e terza parte del digiuno, preferibilmente ottenute tramite esofagogastroduodenoscopia), resta da valutare quanto influisca la variabilità inter-osservatore nello stabilire la diagnosi.

Come porre la diagnosi nel paziente già a dieta senza glutine?

A causa delle nuove tendenze che dilagano nella società occidentale e dell'uso (sempre improprio!) delle diete "fai da te", è in costante aumento il numero di soggetti che si auto-prescrive una dieta senza glutine nella convinzione di ottenerne giovamento, ma senza una diagnosi iniziale certa di malattia celiaca. In Australia oltre un milione di persone su 21 milioni di abitanti in totale utilizza esclusivamente prodotti senza glutine e negli Stati Uniti il mercato dei *gluten free products* ha un valore medio di due bilioni di dollari. Ciò appare sorprendente se si considera che la prevalenza media della malattia celiaca nel mondo è di circa l'1%. La questione di come confermare una diagnosi iniziale dubbia di celiachia nel paziente già dieta senza glutine risulta dunque quanto mai attuale.

In queste situazioni, non potendo valutare sierologia e biopsia (in quanto, anche laddove il paziente fosse celiaco,

escludendo il glutine dalla dieta tali esami si normalizzano), è necessario reintrodurre il glutine e rivalutare in un secondo momento tali esami. Secondo l'*American Gastroenterological Institute*, un challenge di 4 settimane è sufficiente nella maggior parte dei pazienti e secondo un recente aggiornamento addirittura due settimane di challenge basterebbero nell'adulto. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, le linee guida dell'ESPGHAN raccomandano di non eseguire il challenge con glutine, laddove necessario, prima dei 5-6 anni di età o durante la fase di crescita puberale, e di effettuarlo sotto stretto controllo del gastroenterologo pediatrico e assicurando una quantità minima di glutine di almeno 15 g/die⁴. In assenza di anticorpi positivi o sintomi, il challenge dovrebbe considerarsi concluso dopo due anni con l'esecuzione di una biopsia. Il follow-up deve comunque continuare, essendo possibile una ricaduta tardiva. Non è dunque a oggi approvato alcun test che consenta, nel paziente già a dieta senza glutine, di porre direttamente diagnosi. Ontiveros et al. hanno recentemente proposto di utilizzare, in tali situazioni, saggi T cellulari, già impegnati da tempo per la diagnosi di malattie infettive come la tubercolosi, ma mai sfruttati nell'ambito dei disordini su base autoimmune o allergica. Un challenge della durata di soli tre giorni nel paziente già a dieta senza glutine mobilita infatti linfociti T gliadina-specifici nel sangue periferico che possono essere svelati trami-

te INFgamma ELISPOT assay o ELISA⁹. Sebbene i tassi di sensibilità e specificità riportati da Anderson siano rispettivamente del 94% e del 100%, i risultati in letteratura appaiono discordanti e ulteriori studi clinici sono richiesti per valutare l'utilità di questi test nella diagnosi di casi dubbi di celiachia

Le linee guida ESPGHAN sono universalmente accettate?

Esiste tuttora disaccordo tra i gastroenterologi pediatrici sulla validità delle linee guida ESPGHAN che, sebbene approvate a livello Europeo, non sono state accettate dai colleghi americani. Un ulteriore problema risiede nel fatto che la richiesta sistematica degli EMA e soprattutto dell'HLA per evitare la biopsia comporta dei costi e delle competenze tecniche che non possono essere affrontati da tutti i paesi a livello mondiale (da cui l'importanza di valutare quanto effettivamente la loro ricerca modifichi la probabilità pre-test). In ultimo le linee guida ESPGHAN non trovano applicazione nell'adulto, per il quale la biopsia viene riconfermata come strumento indispensabile per la diagnosi¹⁰.

CONCLUSIONI

Le innovazioni introdotte con le ultime linee guida ESPGHAN rappresentano sicuramente un punto di svolta nella diagnosi di malattia celiaca, ma alcuni aspetti necessitano di un'ulteriore validazione nella pratica clinica. A tal fine si attendono i risultati di un promettente stu-

dio multicentrico attualmente in corso (*PROCEDE-PROspective Celiac disease Diagnosis Evaluation*), che ha l'obiettivo di valutare la performance degli attuali criteri diagnostici in diversi paesi europei, confrontando le diagnosi poste sulla base di anti-transglutaminasi e della biopsia duodenale con quelle ottenute valutando in aggiunta test per l'HLA, una sierologia più estesa e una valutazione standardizzata dei sintomi.

Bibliografia

- 1 Meeuwisse GW. *Diagnostic criteria in coeliac disease*. Acta Paediatr Scand 1970;59:461-3.
- 2 Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. *Revised criteria for diagnosis of coeliac disease*. Arch Dis Child 1990;65:909-11.
- 3 Hill PG, Holmes GK. *Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis*. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:572-7.
- 4 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54:136e60.
- 5 Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. *Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on antiendomysial antibodies*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:612-4.
- 6 Egner W, Shrimpton A, Sargur R, et al. *ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012: multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:733-5.
- 7 Beltran L, Koenig M, Egner W, et al. *High-titre circulating tissue transglutaminase-2 antibodies predict small bowel villous atrophy, but decision cut-off limits*

must be locally validated. Clin Exp Immunol 2014;176:190-8.

⁸ Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, et al. *Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten containing diet.* Am J Gastroenterol 2014;109:913-21.

⁹ Ontiveros N, Tye-Din JA, Hardy MY, et al. *Ex-vivo whole blood secretion of interferon (IFN)- γ and IFN- γ -inducible protein-10 measured by enzyme-linked immunosorbent assay are as sensitive as IFN- γ enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of gluten-reactive T cells in human leucocyte antigen*

(HLA)-DQ2.5(+) – associated celiac disease. Clin Exp Immunol 2014;175:305-15.

¹⁰ Kurien M, Ludvigsson JF, Sanders DS. *A no biopsy strategy for adult patients with suspected celiac disease: making the world gluten-free.* Gut 2015;64:1003-4.

KEY POINTS

- In virtù della stretta correlazione tra grado di danno alla mucosa e livelli di ab anti TG2 nel siero, quando questi superano di 10 volte la norma, è possibile porre diagnosi di malattia celiaca in assenza di una valutazione istologica, ma solo in caso di soggetti sintomatici, HLA DQ2/DQ8+ ed EMA+ (Linee guida ESPGHAN 2012).
- Esiste ancora ambiguità sulla definizione di paziente sintomatico, né sono standardizzate le tecniche di misurazione degli ab anti TG2.
- Non esistono studi che definiscono il valore pre-test degli EMA e dell'HLA nella diagnosi di celiachia quando il paziente ha titoli di anti-TG2 > 10 volte la norma.
- Il management dei celiaci "potenziali" e degli individui già a dieta senza glutine, ma con diagnosi iniziale dubbia resta ancora da chiarire.
- È auspicabile l'adozione di linee guida per la diagnosi di celiachia che siano universalmente accettate.

Nutrizione infantile e prevenzione primaria della celiachia

Infant nutrition and primary prevention of celiac disease

INTRODUZIONE

La malattia celiaca, come tutte le malattie autoimmuni, riconosce un'eziopatogenesi multifattoriale, risultato dell'interazione tra fattori genetici predisponenti e fattori ambientali scatenanti¹. Il glutine è il fattore ambientale necessario per scatenare la malattia, ma probabilmente altri fattori ambientali intervengono in una complessa interazione che regola l'equilibrio tra tolleranza e risposta immunitaria al glutine e della quale sappiamo ancora poco. È stato ipotizzato che le infezioni intestinali, la quantità e la qualità del glutine ingerito, la composizione del microbiota intestinale e le modalità di alimentazione del lattante siano tutti possibili fattori ambientali coinvolti nel passaggio dalla tolleranza alla risposta immunitaria abnorme contro il glutine. Il ruolo dell'alimentazione della prima infanzia sullo sviluppo della malattia celiaca, e in particolare il ruolo dell'allattamento materno, dell'epoca di introduzione del glutine nella dieta del lattante e della quantità di glutine ingerito, ha suscitato notevole interesse negli ultimi anni in tutta la comunità scientifica ed è stato a lungo un importante argomento di dibattito tra clinici e ricercatori.

EPOCA DI INTRODUZIONE DEL GLUTINE E RISCHIO DI MALATTIA CELIACA

L'introduzione del glutine a 6 mesi di età è una pratica molto antica. Nonostante sia una regola profondamente radicata in molti paesi sviluppati, il momento ottimale di introduzione del glutine nella dieta del bambino non era mai stato rigorosamente valutato. Nella pratica clinica, molti pediatri ritenevano che l'introduzione del glutine nella dieta dei bambini che hanno un rischio familiare di malattia dovesse essere ritardata per consentire la maturazione della barriera intestinale

Elena Lionetti (foto)
Carlo Catassi

Dipartimento di Pediatria,
Università Politecnica delle
Marche, Ancona

Key words

Celiac disease • Breastfeeding •
Gluten introduction • Prevention •
Trial

Abstract

The relationship between the risk of celiac disease (CD) and both the age at which gluten is introduced to a child's diet and a child's early dietary pattern was unclear. Two recent randomized controlled trials, CELIPREV and PREVENT-CD, have been performed to clarify the relationship between the age at which gluten is introduced to a child's diet and the risk of CD, showing that timing of gluten introduction do not modify the risk of CD. Both trials also showed that either breastfeeding compared with no breastfeeding or breastfeeding duration or breastfeeding during gluten introduction have no effect on the risk of CD. After trials, a systematic review with meta-analysis has summarized the results of trials and observational studies on this regard, showing that neither the age at gluten introduction nor breastfeeding or breastfeeding duration influence the risk of CD. The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition recommended (ESPGHAN) in 2008, based on observational data, to avoid both early (< 4 months) and late (> 7 months) introduction of gluten and to introduce gluten while the infant is still being breast-fed with the aim to reduce the risk of CD. The new evidences prompted ESPGHAN to revise these recommendations. The new position paper published in 2016 recommend: a) to introduce gluten into the infant's diet anytime between 4 and 12 completed months of age; it should be noted that in children at high risk for CD, earlier introduction of gluten (4 vs 6 months or 6 vs 12 months) is associated with earlier development of CD autoimmunity and CD; b) neither any breast-feeding nor breast-feeding during gluten introduction has been shown to reduce the risk of CD. Further studies are still needed to explore the missing environmental factors of CD for future prevention.

Indirizzo per la corrispondenza

Elena Lionetti
via Filippo Corridoni 11, 60123 Ancona
E-mail: mariaelenalionetti@gmail.com

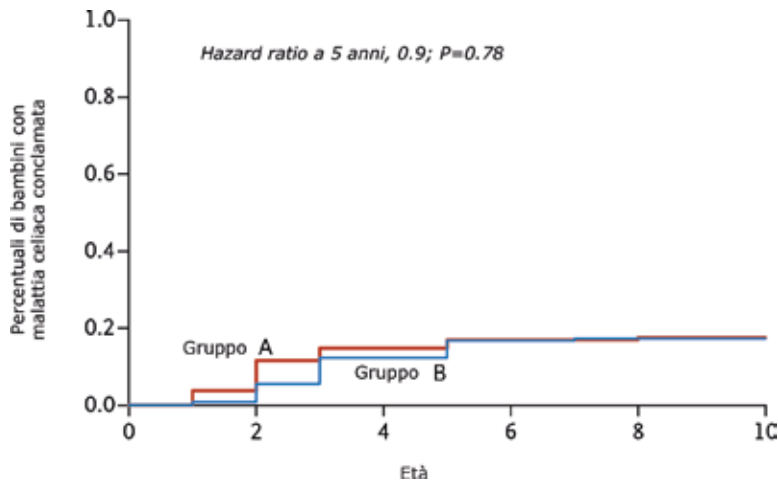


e la risposta immunitaria. Tuttavia, le indagini conseguenti a una vera e propria “epidemia” di celiachia precoce che si verificò in Svezia durante gli anni '80-'90 indicavano che l'introduzione di una piccola quantità di glutine durante l'allattamento materno tra i 4 e i 6 mesi di età riduceva il rischio di malattia; questi dati fornirono le basi della cosiddetta ipotesi della “finestra di tolleranza”, secondo cui vi sarebbe stata una finestra temporale, tra i 4 e i 7 mesi di vita, durante la quale l'introduzione del glutine poteva facilitare l'induzione di tolleranza. Il concetto della “finestra di tolleranza” al glutine ha in seguito guadagnato popolarità con le dichiarazioni di alcuni ricercatori statunitensi che nel 2005 riportavano che i bambini a rischio genetico per il diabete tipo 1, se esposti al glutine tra 4 e 6 mesi di età, avevano un rischio ridotto di malattia celiaca rispetto a quelli esposti al glutine prima dei 4 e dopo i 7 mesi di età. Va sottolineato che il numero di pazienti che in questo studio aveva effettuato la biopsia intestinale per la conferma della diagnosi di celiachia era molto esiguo. In seguito, uno studio tedesco aveva dimostrato che i bambini con un rischio familiare di diabete tipo 1, la cui prima esposizione alimentare al glutine si era verificata dopo l'età di 6 mesi non avevano un aumento del rischio di autoimmunità celiaca. Nel 2013 un'indagine epidemiologica norvegese, effettuata su un'ampia popolazione, contestava tutte le precedenti osservazioni. I risultati dello studio norvegese

dimostravano che: a) l'introduzione di glutine durante l'allattamento non era protettivo; b) solo l'introduzione del glutine posticipata (> 6 mesi), ma non anticipata (< 4 mesi) era associata a un aumentato rischio di malattia celiaca. Il principale limite dello studio norvegese era quello di aver incluso nell'analisi solo i bambini con diagnosi clinica di malattia celiaca; i risultati non potevano essere estesi alla popolazione complessiva celiaca, che è almeno tre volte più grande, in quanto include non solo i soggetti clinicamente sintomatici, ma anche gli asintomatici che a oggi rappresentano la maggior parte dei celiaci e che non erano stati inclusi nello studio norvegese. Un altro problema di questo e dei precedenti studi caso-controllo era la mancanza di un braccio di intervento². Il dibattito sull'epoca di introduzione del glutine nella dieta del lattante è stato definitivamente chiarito da due recenti trials i cui risultati sono stati pubblicati a ottobre 2014 sul *New England Journal of Medicine*^{3, 4}. Il trial CELIPREV, randomizzato, multicentrico, ha effettuato un intervento nutrizionale su una ampia coorte di famiglie italiane a rischio genetico di malattia celiaca, i cui neonati sono stati studiati prospetticamente dalla nascita per 10 anni³. I neonati che avevano un rischio familiare di malattia celiaca (cioè, i neonati che avevano almeno un parente di primo grado con malattia celiaca) sono stati reclutati in 20 centri italiani di gastroenterologia pediatrica tra il 2003 e il 2008, grazie al supporto

dell'Associazione Italiana Celiachia. I bambini sono stati assegnati in maniera casuale a uno dei due gruppi: quelli nel gruppo A hanno assunto alimenti contenenti glutine (pasta, semola, biscotti ecc.) a 6 mesi di età, e quelli del gruppo B hanno assunto alimenti contenenti glutine a 12 mesi di età. L'obiettivo principale era quello di paragonare la prevalenza di malattia celiaca in base all'epoca di introduzione del glutine (6 vs 12 mesi).

A 10 anni di età, tra i bambini con rischio familiare di malattia celiaca, la prevalenza di malattia celiaca era 13,2% (93 su 707 neonati inclusi nello studio); tra i bambini con genotipo HLA predisponente, la prevalenza di celiachia era 16,8% (93 su 553 neonati con HLA DQ2 e/o DQ8). La Figura 1 mostra il risultato principale dello studio, ovvero la percentuale di bambini che hanno sviluppato la malattia celiaca in base al gruppo di studio. A 2 anni di età, la percentuale di bambini con malattia celiaca era significativamente più alta nel gruppo A rispetto al gruppo B (12% vs 5%, $P = 0,01$). Tuttavia, questa differenza scompariva a 5 anni e non è stata osservata a 8 o 10 anni di età (hazard ratio a 10 anni: 0,9; $P = 0,79$). L'età media alla diagnosi di malattia celiaca è stata di 26 mesi nel gruppo A e 34 mesi nel gruppo B ($P = 0,01$). Nei bambini con HLA ad alto rischio (caratterizzato da due copie dell'allele HLA-DQ2), la prevalenza di celiachia era maggiore nel gruppo A rispetto al gruppo B a tutte le età, ma la differenza non era significativa ($P = 0,51$), probabilmente per le

**FIGURA 1.**

Curva di sopravvivenza che mostra la percentuale di bambini con diagnosi di malattia celiaca nel gruppo A (glutine a 6 mesi) e nel gruppo B (glutine a 12 mesi) dello studio CELIPREV.

dimensioni ridotte del campione di bambini con questo genotipo. Durante il follow-up, le complicanze correlate alla malattia celiaca (cioè, malattie autoimmuni della tiroide, diabete tipo 1 o entrambi) non si sono sviluppate in nessun bambino dei due gruppi.

Lo studio CELIPREV ha dimostrato che rinviare l'introduzione del glutine a 12 mesi di età non ha alcun effetto sul rischio di sviluppo della malattia celiaca nel lungo termine: non riduce né aumenta il rischio di malattia. Tuttavia, posticipare l'introduzione del glutine ha avuto due conseguenze potenzialmente positive: in primo luogo, quella di ritardare lo sviluppo della malattia celiaca, il che potrebbe ridurre l'effetto negativo della malattia su organi vulnerabili come il cervello; in secondo luogo, quella di ridurre la prevalenza, seppur non significativamente, di celiachia a qualsiasi età nei bam-

bini che hanno un genotipo HLA ad alto rischio.

L'ipotesi della "finestra di tolleranza" non ha trovato supporto, in quanto non è stata osservata alcuna differenza nel rischio di celiachia tra i bambini che hanno introdotto il glutine a 6 mesi (durante la "finestra" aperta) e coloro che lo hanno introdotto a 12 mesi (quando la "finestra" è chiusa).

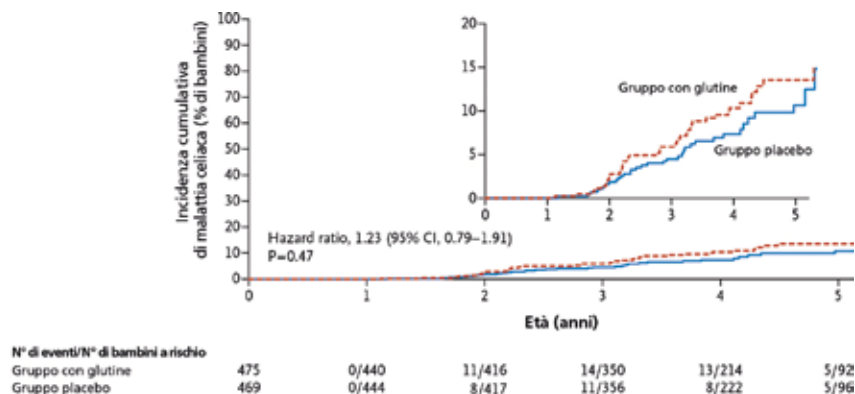
Questi risultati sono stati confermati anche dal trial PREVENT-CD, uno studio multicentrico di intervento nutrizionale randomizzato in doppio cieco condotto in Europa sempre su neonati a rischio familiare di malattia celiaca⁴; l'obiettivo finale del trial era di indurre la tolleranza verso il glutine introducendo microdosi di glutine (100 mg) nella dieta dei bambini tra i 4 e i 6 mesi di vita. I risultati dello studio tuttavia non hanno confermato tale ipotesi, come si può notare dalla curva di in-

cidenza della malattia simile tra i due gruppi (Fig. 2).

Successivamente ai due trial clinici randomizzati controllati, sono stati pubblicati i risultati di una serie di studi osservazionali, sintetizzati in una meta-analisi, dimostrando come l'epoca di introduzione del glutine nella dieta del lattante non influenza il rischio di malattia celiaca⁵. Pertanto, le linee guida della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) sulle tappe dello svezzamento⁶, che raccomandavano l'introduzione del glutine tra 4 e 7 mesi di età al fine di ridurre il rischio di malattia celiaca, non hanno trovato supporto nelle recenti evidenze scientifiche e si è resa necessaria una revisione delle stesse che ha portato alla pubblicazione della nuova posizione della Società su questo importante argomento. Nelle attuali raccomandazioni si suggerisce di introdurre il glutine tra 4 e 12 mesi di vita. Si sottolinea che nei bambini ad alto rischio genetico per la malattia, l'introduzione precoce (4 vs 6 mesi e 6 vs 12 mesi) si associa a uno sviluppo più precoce di autoimmunità celiaca e di malattia celiaca⁷.

ALLATTAMENTO E RISCHIO DI MALATTIA CELIACA

Un ruolo protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della malattia celiaca è stato a lungo sostenuto, per lo più sulla base di alcuni studi retrospettivi, di una review sistematica della letteratura e di una meta-analisi che ne avevano

**FIGURA 2.**

Curva di sopravvivenza dello studio PREVENT-CD.

sintetizzato i risultati ⁸. L'indagine epidemiologica norvegese aveva invece dimostrato che l'allattamento materno non esercitava alcuna protezione verso lo sviluppo della malattia celiaca; infatti, la durata media dell'allattamento al seno era addirittura più lunga nei bambini con malattia celiaca (10,4 mesi) rispetto ai controlli (9,9 mesi) e il rischio di malattia era significativamente più elevato nei bambini allattati al seno per più di 12 mesi ³.

Gli studi CELIPREV e PREVENT-CD hanno chiarito anche questo importante aspetto della nutrizione infantile. Nella coorte di neonati a rischio familiare di malattia celiaca seguiti nello studio CELIPREV non è stato osservato alcun effetto protettivo dell'allattamento al seno per lo sviluppo della malattia celiaca: la durata media dell'allattamento al seno era molto simile per i bambini con e senza la malattia celiaca (5,6 e 5,8 mesi, rispettivamente). Non è stato osservato neanche un effet-

to protettivo dell'allattamento materno durante l'introduzione del glutine ³. Agli stessi risultati sono arrivati i ricercatori dello studio PREVENT-CD ⁴ e gli studi osservazionali pubblicati successivamente ai trials e sintetizzati dalla recente meta-analisi ⁵. Pertanto, il nuovo position paper dell'ESPGHAN riporta che, pur essendoci molte buone ragioni per continuare a raccomandare il prolungato allattamento al seno dei neonati, questo non ha alcun effetto protettivo nei confronti della malattia celiaca ⁷.

QUANTITÀ DI GLUTINE E RISCHIO DI MALATTIA CELIACA

Lo studio PREVENT-CD ha dimostrato che l'introduzione di 200 mg di glutine vitale di frumento (equivalenti a 100 mg di glutine immunologicamente attivo) al giorno dai 4 ai 6 mesi di età rispetto all'assenza di glutine nella dieta fino a 6 mesi non modifica il rischio di svi-

luppere la celiachia a 3 anni di età ⁴. Non ci sono altri dati derivanti da trial clinici che abbiano paragonato l'introduzione di piccole quantità di glutine verso grandi quantità di glutine con lo svezzamento sul rischio di malattia. I dati provenienti da studi osservazionali indicano che il consumo di grandi quantità di glutine all'inizio dello svezzamento e durante i primi 2 anni di vita può aumentare il rischio di celiachia ⁵. Pertanto, in maniera prudentiale, l'ESPGHAN nel recente position paper raccomanda di evitare il consumo di grandi quantità di glutine nelle prime settimane dello svezzamento ⁷.

HLA E RISCHIO DI MALATTIA CELIACA

L'unico fattore che è stato a oggi significativamente associato con lo sviluppo di malattia celiaca è l'HLA. Infatti, nello studio CELIPREV è stata effettuata un'analisi statistica tramite induzione di alberi decisionali per verificare tra tutte le variabili a disposizione (genotipo HLA, mese di introduzione del glutine, sesso, parente affetto da malattia celiaca, durata dell'allattamento al seno, infezioni intestinali) quale fosse associata a un rischio significativamente più alto di malattia celiaca. Il più alto rischio di malattia è stato osservato nei bambini con genotipo HLA cosiddetto ad alto rischio, caratterizzato da due copie dell'allele HLA-DQ2. Le altre variabili studiate non hanno mostrato alcun effetto significativo sul rischio di malattia ³. Pertanto, ricevere in eredità i geni predi-

spendenti alla malattia in omozigosi rappresenta l'unico fattore di rischio noto per la malattia celiaca, associato a una altissima probabilità di sviluppare la malattia (il 38% nella nostra coorte).

Pertanto, come riportato nell'editoriale pubblicato sul *New England Journal of Medicine* sull'argomento, "siamo ancora in cerca del/dei fattori ambientali che possono condizionare lo sviluppo della malattia" e "i due trials – CELIPREV e PREVENT-CD – sono a oggi un punto di partenza più che un punto di arrivo della ricerca in questo campo"⁹. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se altri fattori ambientali, come ad esempio la composizione del microbiota intestinale, il

profilo metabolico, il programma di vaccinazione e l'uso di antibiotici, possano influenzare l'equilibrio tra risposta e tolleranza immunitaria.

Bibliografia

- 1 Fasano A, Catassi C. *Celiac disease*. *N Engl J Med* 2012;367:2419-26.
- 2 Szajewska H, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, et al. *Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:607-18.
- 3 Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. *Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children*. *N Engl J Med* 2014;371:1295-303.
- 4 Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. *Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease*. *N Engl J Med* 2014;371:1304-15.
- 5 Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. *Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease – update 2015*. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1038-54.
- 6 Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. *Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
- 7 Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. *Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:507-13.
- 8 Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, et al. *Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Arch Dis Child* 2006;91:39-43.
- 9 Ludvigsson JF, Green PH. *The missing environmental factor in celiac disease*. *N Engl J Med* 2014;371:1341-3.

KEY POINTS

- L'epoca di introduzione del glutine nella dieta del lattante non influenza significativamente il rischio di malattia celiaca.
- Nei bambini ad alto rischio genetico per la malattia celiaca l'introduzione tardiva del glutine ritarda lo sviluppo della malattia.
- L'allattamento materno non ha un effetto protettivo sullo sviluppo della malattia celiaca.
- L'introduzione del glutine durante l'allattamento materno non ha un effetto protettivo sullo sviluppo della malattia celiaca.
- L'HLA DQ2 in omozigosi è significativamente associato ad un alto rischio di malattia celiaca.

Il bambino con malattia celiaca potrà un giorno assumere il glutine?

Terapie alternative alla dieta: stato dell'arte

Novel therapeutic strategies for celiac disease



Renata Auricchio

*Dipartimento di Scienze Mediche
Traslazionali e Laboratorio
Europeo per lo Studio delle
Malattie Indotte da Alimenti,
Università Federico II, Napoli*

Key words

*Terapia • Celiachia • Peptidi
gliadina • Vaccino*

Abstract

Recent studies on celiac disease pathogenesis open new frontiers for the therapy of this disease. The new therapeutic approaches can be divided in three categories: those trying to reduce gluten toxicity before contact with epithelium, those blocking inflammatory response in the duodenal epithelium and last those inhibiting immune reaction in the lamina propria. Moreover, one of the most promising approach is the possibility to induce gluten tolerance through vaccination with DQ2 restricted gluten peptides administration.

Indirizzo per la corrispondenza

Renata Auricchio
via S. Pansini 5, 80131 Napoli
E-mail: r.auricchio@unina.it

INTRODUZIONE

La malattia celiaca sta assumendo una sempre maggiore rilevanza. È provocata dall'ingestione di glutine in soggetti geneticamente predisposti, con successiva produzione di autoanticorpi (anti-tranoglutaminasi tissutale, anti-TG2) e conseguente danno della mucosa duodenale (atrofia dei villi). L'unica terapia efficace ancora oggi è la dieta senza glutine. Tuttavia, l'ingestione accidentale di tracce di glutine e la persistenza di sintomi, la difficoltà di reperire prodotti senza glutine (GF) in contesti lavorativi e sociali, le frequenti carenze nutrizionali (vitamine e fibre) dei prodotti senza glutine, con le conseguenze che ne possono derivare, tra cui l'aumentata incidenza di stipsi, e l'aumentato apporto di lipidi con i prodotti GF, che può contribuire all'aumento del peso, sono alcuni dei motivi che rendono sempre più pressante la richiesta da parte di pazienti di alternative terapeutiche alla dieta senza glutine. Le recenti acquisizioni in materia di patogenesi del danno intestinale stanno fortunatamente aprendo la possibilità a nuove prospettive terapeutiche, che potrebbero soddisfare queste richieste.

Le strategie terapeutiche messe in campo sono di tre tipi: 1) processing a livello del lume intestinale: trattamenti che vanno ad agire sul glutine a livello del lume intestinale per ridurre la tossicità o inibirne proprio il contatto con l'epitelio intestinale; 2) blocco della risposta al glutine a livello dell'epitelio intestinale; 3) blocco della risposta immune nella lamina propria.

È poi già in fase I di sperimentazione clinica la somministrazione di un "vaccino" con peptidi della gliadina HLA-DQ2 ristretti (Nervax2) per verificare che l'iniezione cutanea sia in grado di indurre la tolleranza verso subpeptidi del glutine ancora sconosciuti.

PROCESSING A LIVELLO DEL LUME INTESTINALE (Fig. 1)

L'assunzione quotidiana di glutine nella dieta occidentale è di circa 15-20 gr/die. Il glutine ha due principali componenti, la gliadina e le glutenine, entrambe ricche di proline e glutamine, che lo rendono molto resistente alla digestione enzimatica a livello del lume intestinale. La produzione di lunghi peptidi "tossici" innesca una cascata di eventi che determina il danno intestinale.

Il glutine può essere detossificato prima che arrivi all'epitelio intestinale attraverso lo sviluppo di ceppi di grano privati delle sequenze tossiche mediante selezione naturale o ingegneria genetica con silenziamento o delezione di

specifiche sequenze¹. Probabilmente l'induzione di queste modifiche produrrebbero però grani con caratteristiche meno sfruttabili dall'attuale industria alimentare e aumenterebbero il costo dei prodotti senza glutine. Un'altra strategia possibile in questo ambito è quella di produrre alimenti fermentati con lievito madre arricchito con alcuni ceppi di *Lactobacilli* e proteasi fungine in grado di degradare completamente i peptidi tossici del glutine, come dimostrano studi recenti in pazienti celiaci che li hanno assunti per 60 gg senza mostrare segni clinici, sierologici e istologici di riattivazione della risposta immune².

La scoperta che alcuni batteri e funghi possiedono prolinendopeptidasi (PEP) in grado

di digerire i peptidi del glutine, meglio degli stessi enzimi umani, riducendo la risposta immune in vitro di cellule T di origine intestinali di pazienti celiaci, ha aperto le porte a un trial randomizzato in doppio cieco, che ha dimostrato che questa strategia è in grado di ridurre il malassorbimento indotto dal glutine nella metà dei pazienti trattati³.

Negli stessi semi di alcuni cereali sono contenute miscele di proteasi endogene capaci di degradare il glutine durante la germinazione per fornire il nutrimento alle piantine che devono crescere. Uno di questi enzimi contenuto nell'orzo è la cistein-proteasi EP-B2, che si attiva in condizioni simili a quelle del lume intestinale ed è stato dimostrato essere in gra-

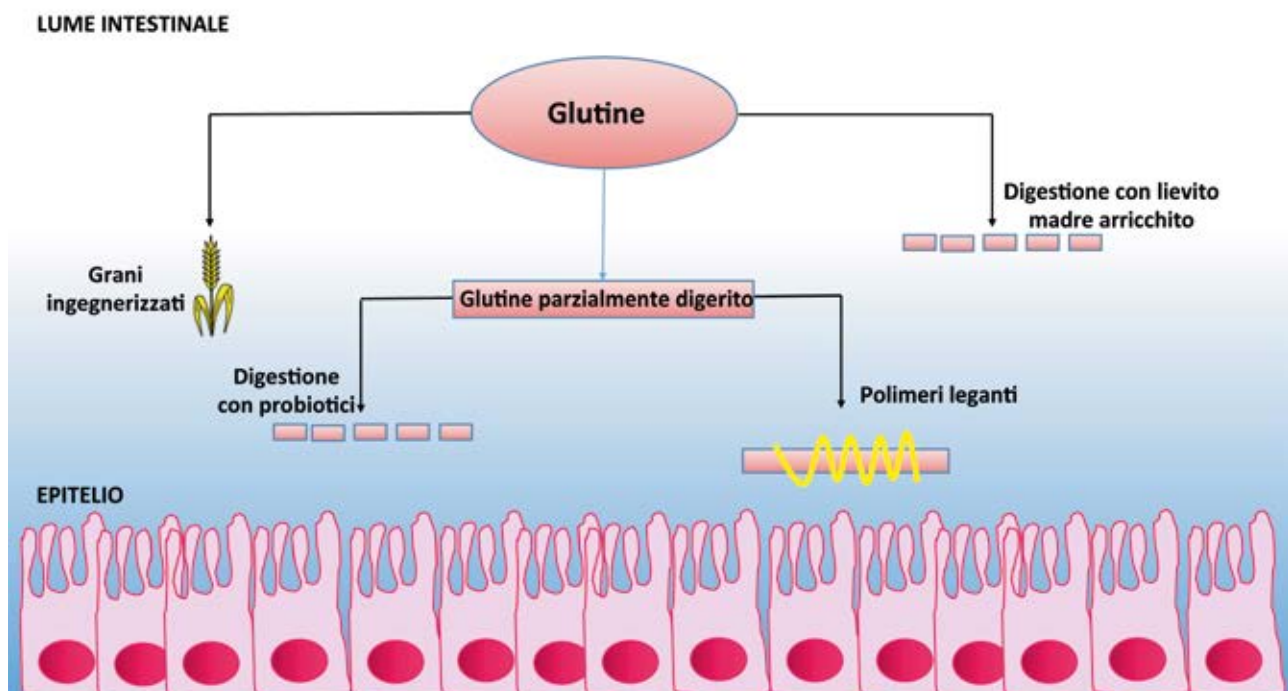


FIGURA 1.
Processing a livello del lume intestinale.

do di digerire il glutine in stomaco di ratti e scimmie. Poiché PEP e EP-B2 riconoscono sequenze complementari del glutine, i ricercatori hanno presupposto che la combinazione di questi enzimi potessero avere un effetto terapeutico drammaticamente migliore rispetto all'uso del singolo enzima. Da questa idea è nato ALV003, una miscela 1:1 di questi enzimi, la cui efficacia e sicurezza è stata testata prima su cellule T gliadino-specifiche estratte da pazienti celiaci, quindi in 24 volontari e 4 pazienti celiaci a dosi crescenti. L'efficacia è stata inoltre studiata direttamente nei pazienti somministrando una fetta di pane addizionata del prodotto, è stato quindi aspirato il succo gastrico e sono stati valutati i peptidi immunogenici, dimostrando che il glutine risultava digerito in percentuali del 75-88%⁴.

La scoperta che alcuni batteri siano capaci di degradare il glutine, insieme al riscontro di una condizione di disbiosi nel lume intestinale dei celiaci, ha fatto sì che alcuni ceppi di batteri (Bifidobatteri) venissero sperimentati per la terapia della celiachia. Un recente trial clinico randomizzato in doppio cieco ha dimostrato che una miscela di questi batteri è in grado di alleviare i sintomi dei celiaci all'esordio, non aumentano la permeabilità intestinale e bloccano la risposta immune specifica della celiachia⁵.

A differenza dei metodi finora descritti, i leganti polimerici sequestrano il glutine nel lume intestinale e prevengono di conseguenza il loro effetto nocivo. Uno di questi polimeri è

il poliidrossietil metacrilato-co-stirene sulfonato (P-HEMA-co-SS), che riduce la digestione del glutine in vitro e quindi riduce la formazione dei peptidi tossici associati alla celiachia, fa regredire le alterazioni epiteliali indotte dalla gliadina e riduce la produzione di citochine proinfiammatorie in biopsie di celiaci. Tuttavia, un potenziale limite di questa strategia terapeutica è che queste molecole potrebbero legare anche nutrienti presenti nel lume intestinale e causare deficit nutrizionali, pertanto si potrebbe ipotizzare un loro utilizzo come adiuvanti della dieta senza glutine per ridurre l'effetto delle "tracce". Prima di poter procedere a un trial clinico in pazienti celiaci, il farmaco BL-7010, composto da polimeri, deve essere ancora sottoposto a una misura valutazione di efficacia in volontari sani.

BLOCCO DELLA RISPOSTA AL GLUTINE A LIVELLO DELL'EPITELIO INTESTINALE (Fig. 2)

Dopo un'idrolisi parziale il glutine viene a contatto con la barriera epiteliale intestinale, che normalmente è quasi completamente impermeabile alle macromolecole, mentre vari studi hanno dimostrato che nei celiaci non trattati c'è un aumento della permeabilità intestinale dovuta a un'anomala espressione di proteine di giunzione epiteliale (zonulina), indotte dal legame della gliadina al recettore della chemochina CXCR3. Questa condizione consente alla gliadina di attraversare l'e-

pitelio intestinale attraverso il trasporto paracellulare fino ad arrivare alla lamina propria. La lazaretide acetata è un octopeptide derivato dalla tossina del *vibrio cholerae* contro la *zonula occludens* e contiene una sequenza simile alla zonulina. Questo prodotto previene l'apertura delle giunzioni serrate dell'epitelio intestinale, probabilmente con un'azione antagonista a quella della zonulina, e previene quindi l'aumento della permeabilità indotta dalla gliadina, sia *ex vivo* che *in vivo*. Questo dato è stato confermato anche in uno studio randomizzato placebo controllato, in cui i pazienti hanno ricevuto per una settimana glutine con o senza lazaretide. Dall'altra parte, sono stati ottenuti risultati contrastanti in due trial clinici in doppio cieco, di cui uno in fase IIa di 2 settimane e uno in fase IIb di 6 settimane con rispettivamente 86 e 184 pazienti, in cui la permeabilità glutine indotta non è stata modificata dal farmaco, ma si è osservata una riduzione della severità dei sintomi gastrointestinali. Sebbene la mancanza di una valutazione istologica ed effetto-dose (è stato usato un unico dosaggio di 0,5 mg di lazaretide) rappresentino un limite di questi studi, è stata avviata la fase III di sperimentazione del prodotto, che prevede un arruolamento di 500-800 pazienti e una durata maggiore (26 settimane), come richiesto dall'Associazione Medica Europea.

Oltre al trasporto paracellulare, i peptidi della gliadina possono raggiungere la lamina propria anche attraverso un trasporto

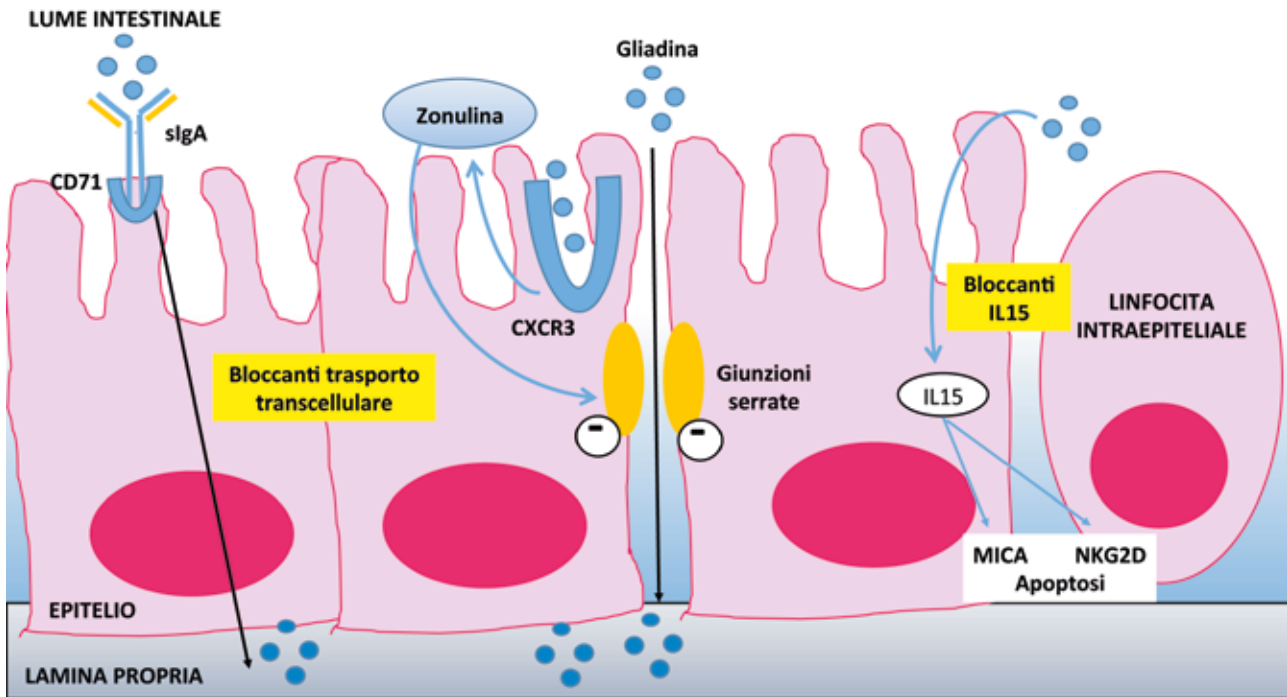


FIGURA 2.
Blocco della risposta al glutine a livello dell'epitelio intestinale.

transcellulare mediato dalle IgA secretorie e dal CD17, recettore della transferrina, che risulta aumentato nell'epitelio intestinale dei pazienti celiaci in fase attiva. Pertanto anche questo potrebbe essere un nuovo target terapeutico, ma per ora è ancora in fase sperimentale.

I peptidi tossici non immunogeni della gliadina inducono anche l'espressione dell'IL15 da parte di vari tipi di cellule, con conseguente richiamo di linfociti intraepiteliali con azione citotossica mediante il legame MICA-NKG2D e induzione dell'apoptosi degli enterociti⁷. Il ruolo chiave svolto dall'IL15 nella genesi del danno intestinale è stato confermato anche in modelli murini overesprimenti IL15, in cui è stata dimostrata la presenza dell'atrofia dei villi intestinali. Alla luce di queste

considerazioni, si è ipotizzato di usare anticorpi monoclonali anti-IL15 (Hu-MiK-Beta-1) per la terapia della celiachia, come suggerito dall'effetto ottenuto con questi anticorpi su biopsie di pazienti: il blocco dell'up-regolazione di MICA indotta dalla gliadina e dell'apoptosi degli enterociti. A supporto di un possibile ruolo di questi anticorpi nella terapia della celiachia, ci sono le evidenze di un loro effetto anche nel bloccare la risposta adattativa nella lamina propria. Questo approccio terapeutico potrebbe avere indicazione soprattutto nelle forme di celiachia refrattaria, dove gli anticorpi potrebbero avere specificamente un ruolo nell'induzione dell'apoptosi delle cellule maligne e nella prevenzione della loro trasformazione in linfoma.

BLOCCO DELLA RISPOSTA IMMUNE NELLA LAMINA PROPRIA (Fig. 3)

L'arrivo nella lamina propria dei peptidi della gliadina innesca una forte risposta adattativa nei soggetti suscettibili alla malattia. Il principale autoantigene della celiachia, la transglutaminasi 2 (TG2), espressa nella membrana basale dell'epitelio intestinale, anche negli individui sani, svolge un ruolo chiave nelle modifiche post-traslazionali di molte proteine. Anche alcuni peptidi della gliadina sono substrati della TG2, che deamida alcuni specifici residui di glutamina in acido glutammico, facendo acquisire quindi cariche negative alla molecola di glutine e aumentandone l'affinità per

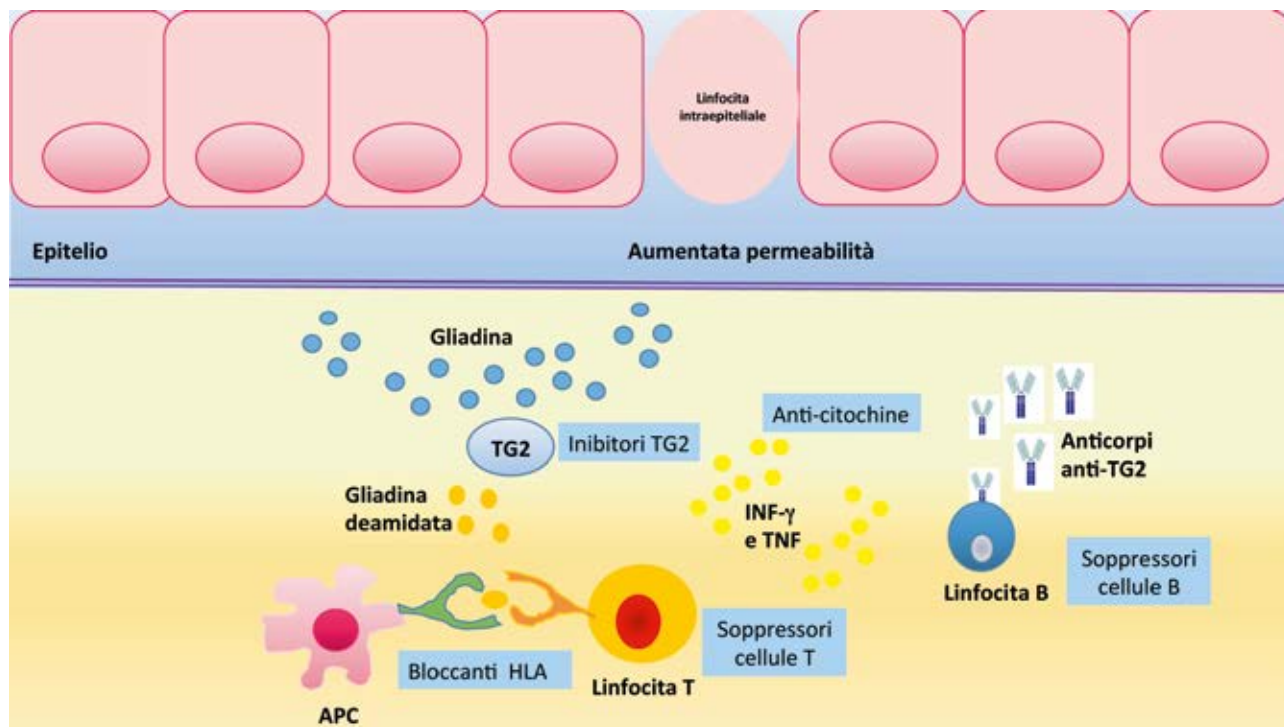


FIGURA 3.
Blocco della risposta immune nella lamina propria.

le molecole HLA-DQ2 e DQ8, espresse sulle cellule presentanti l'antigene (APC). Le APC presentano così la gliadina a cellule T CD4+ specifiche per il glutine e le attivano, con conseguente produzione, da una parte, di citochine proinfiammatorie quali l'interferone γ (INF- γ) e il *tumor necrosis factor* (TNF), che contribuiscono allo sviluppo del danno intestinale, e dall'altro degli anticorpi contro la TG2 (anti-TG2), altamente specifici per la malattia.

In considerazione del ruolo chiave della TG2 nella patogenesi della malattia, è stato suggerito che la sua inibizione avrebbe potuto costituire un ulteriore approccio terapeutico. Studi *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato che effettivamente inibendo la TG2 si blocca la

risposta immune adattativa e innata indotta dal glutine⁸. Il limite di questa strategia terapeutica a oggi è che gli attuali inibitori della TG2 non sono "tessuto specifici" e pertanto l'effetto non è circoscritto al solo intestino.

In alternativa si potrebbe cercare di bloccare le molecole HLA, evitando che s'innesci la risposta adattativa, mediante la produzione di molecole specifiche per il DQ2 e il DQ8, notoriamente coinvolti nella risposta al glutine. Finora ci si è focalizzati sull'identificazione di analoghi delle sequenze di gliadina specifiche per l'HLA DQ2, ma rimane il problema dell'interferenza con altre risposte immuni mediate dal DQ2 che potrebbero interferire con l'efficacia di un simile pro-

dotto negli eventuali trial clinici. Dato che la celiachia è dovuta all'attivazione di cellule T, con conseguente produzione di citochine, è stato suggerito di utilizzare per la terapia di questa malattia citochine sia regolatorie che inibitorie di quelle proinfiammatorie, come già è stato fatto in altre malattie autoimmunitarie, come l'artrite reumatoide, la psoriasi e le malattie infiammatorie croniche intestinali. Tuttavia i prodotti utilizzati in queste condizioni non sono risultati a oggi altrettanto efficaci nella terapia della celiachia e hanno mostrato numerosi effetti collaterali.

L'IL10 è una citochina immunoregolatoria, che nell'intestino sopprime la risposta innata indotta dalla gliadina. Tuttavia, in uno studio pilota condotto in

pazienti celiaci che non rispondevano alla dieta senza glutine, l'uso dell'IL10 non ha sortito gli effetti sperati e di conseguenza è difficile pensare ad un suo possibile utilizzo nella terapia futura della celiachia.

Un altro approccio potrebbe invece essere quello di usare anticorpi monoclonali anti-INF gamma o anti-TNF, come già è stato fatto per le malattie infiammatorie croniche intestinali. A oggi solo l'Infliximab è stato usato in pochi pazienti con celiachia complicata senza grande successo⁹, tuttavia sono in programma studi clinici su più ampia scala. In alternativa si possono usare anticorpi anti-CD3, co-recettore dei linfociti T, dato il ruolo centrale di queste cellule nella patogenesi della celiachia. La terapia con anti-CD3 si pensa che possa indurre tolleranza orale mediante l'attivazione di cellule T regolatorie, con conseguente beneficio anche nei pazienti con celiachia.

Oltre alle cellule T, anche le cellule B potrebbero essere un futuro bersaglio terapeutico. Una selettiva deplezione dei linfociti B mediante una terapia con anti-CD20 si è dimostrata efficace nel trattamento dell'artrite reumatoide e nella sclerosi multipla. Poiché gli anticorpi anti-TG2 hanno un chiaro ruolo patogenetico nel danno da glutine, l'uso di anti-CD20 potrebbe risultare efficace, ma forse non sufficiente, in quanto non è in grado di bloccare la produzione di plasmacellule nella mucosa intestinale, che contribuiscono all'attivazione della risposta adattativa.

Dopo l'attivazione da parte

di un antigene, in presenza di molecole co-stimolatorie, le cellule immuni vanno incontro a una serie di modifiche che ne determinano l'accumulo nel tessuto bersaglio. I linfociti usano l'integrina $\alpha 4\beta 7$ e il recettore della chemochina 9 (CCR9) per andare a localizzarsi nell'intestino dove sono situati i loro ligandi, la chemochina CCL25 e MADCAM1. È interessante sapere che nella celiachia sono stati trovati aumentati nel sangue periferico cellule T esprimenti CCR9, mentre le stesse risultano diminuite nell'intestino. Nel duodeno di pazienti celiaci inoltre risulta aumentata l'espressione di MADCAM1. Alla luce di queste informazioni è stato avviato un trial clinico in fase II di sperimentazione con antagonisti del CCR9 (CCX282-B), i cui risultati però non sono stati ancora resi noti. Il limite di questi approcci sperimentali è che "l'homing" intestinale non è antigene specifico e quindi bloccare molecole coinvolte in questi meccanismi potrebbe esporre i pazienti ad altre problematiche, come l'aumento delle infezioni intestinali.

VACCINI E ALTRE STRATEGIE

Un approccio terapeutico completamente diverso da quelli finora descritti è quello dell'induzione della tolleranza verso il glutine mediante l'uso di vaccini, che è stato reso possibile dall'identificazione della maggior parte degli epitopi in grado di attivare le cellule T glutine-specifiche. Un vaccino con peptidi della gliadina

HLA-DQ2 ristretti (Nervax2) è già in fase I di sperimentazione clinica per valutare la sicurezza e la tollerabilità. Lo scopo di questa sperimentazione è sia quello di verificare che l'iniezione cutanea del vaccino sia in grado di indurre la tolleranza verso subpeptidi del glutine ancora sconosciuti e sia che l'induzione della tolleranza attraverso cellule T regolatorie sia effettivamente in grado di modulare le cellule T effettrici, responsabili del danno intestinale.

Il razionale dell'uso di anchilostomatidi nella terapia della celiachia è che le infezioni parassitarie, che sono progressivamente andate scomparendo nel mondo, abbiano un ruolo importante nella modulazione della risposta immune dell'ospite. Si è appena completata la fase II di uno studio clinico in pazienti celiaci in fase attiva con *Necator americanus*, in cui non sono stati riscontrati gli attesi effetti benefici né sulla severità dei sintomi né sul danno della mucosa intestinale. L'infezione sembra, invece, sopprimere la risposta infiammatoria in colture d'organo di biopsie intestinali, agendo sullo switching delle cellule T helper CD4+. Rimane tuttavia da dimostrare se quest'effetto agisce anche sull'attivazione dei linfociti intraepiteliali.

Come dimostrato da quanto detto finora, sono in atto molti sforzi per cercare nuove strategie terapeutiche per la celiachia in grado di sostituire o integrare la dieta senza glutine. Alcuni di questi nuovi trattamenti sono già in fase avanzata di sperimentazione clinica, ma prima

che possano essere messi in commercio (inizialmente come terapia di supporto) saranno necessari studi su un più ampio numero di pazienti (fase III). Inoltre bisogna considerare i rischi potenziali di queste terapie, non solo i benefici, per una malattia che è generalmente benigna e regredisce completamente a dieta senza glutine senza grossi effetti collaterali. Potrebbero essere quindi ipotizzati approcci terapeutici differenziati a seconda delle diverse situazioni, ad esempio potrebbe essere eticamente corretto trattare le forme di celiachia refrattaria con anticorpi e immunomodulanti, per ridurre almeno temporaneamente la migrazione o l'attivazione locale del sistema immune, mentre negli altri pazienti potrebbero essere usati gli enzimi, come avviene nell'insufficienza pancreatica, per alleviare i proble-

mi delle restrizioni della dieta senza glutine.

Bibliografia

- 1 Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaaary Y, van Veelen P, et al. *Natural variation in toxicity of wheat: potential of selection of nontoxic varieties for celiac disease patients.* Gastroenterology 2005;129:797-806.
- 2 Greco L, Gobetti M, Auricchio R, et al. *Safety for patients with celiac disease of baked good made of wheat flour hydrolyzed during food processing.* Clin Gastro Hep 2011;24-9.
- 3 Pyle G, Paaso B, Anderson BE, et al. *Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten induced malabsorption in celiac spue.* Clin Gastro Hep 2005;3:687-94.
- 4 Siegel M, Garber ME, Spencer AG, et al. *Safety, tollerability and activity of LAV003: results from two phase I single, esclating dose clinical trials.* Dig Dis Sci 2012;57:440-50.
- 5 Smecuol E, Hwangh J, Sugai E, et al. *Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of Bifidobacterium infantis natren life start strain super strain in active celiac disease.* J Clin Gastro 2013;47:139-47.
- 6 Leffler DA, Kelly CP, Green PH, et al. *Lazarotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten free diet: a randomized controlled trial.* Gastroenterology 2015;148:1311-9.
- 7 Maiuri L, Ciacci C, Vacca L, et al. *IL15 drivers the specific migratin of CD94+ and TCRgd+ intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated celiac disease.* Am J Gastro 2001;96:150-6.
- 8 Siegel M, Khosla C. *Transglutaminase 2 inhibitors and their therapeutic role in disease states.* Pharmacol Ther 2007;115:232-45.
- 9 Costantino G, Della Torre A, Lo presti MA, et al. *Treatment of life-threatening type I refractory celiac disease with long term infliximab.* Dig Liver Dis 2008;40:74-7.
- 10 US National Library Medicine. Clinical trial.gov (online) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00879749> (2001)

KEY POINTS

- La conoscenza dei meccanismi patogenetici della celiachia ha reso possibile l'apertura di nuove frontiere terapeutiche per sostituire o integrare la dieta senza glutine.
- Alcune strategie terapeutiche, tra cui l'uso delle glutenasi e dei polimeri leganti il glutine, prevedono la detossificazione del glutine a livello del lume intestinale.
- I bloccanti della permeabilità intestinale e gli inibitori dell'IL15 sono allo studio per la prevenzione degli effetti del glutine sull'epitelio intestinale.
- Gli inibitori della transglutaminasi o dell'HLA mirano a prevenire la cascata immunologica che si verifica nella lamina propria.
- Alcune delle terapie più promettenti sono già in fase II di sperimentazione clinica.

La celiachia vista dal medico di sanità pubblica

Celiac disease from a public health perspective

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la sanità pubblica è quell'ambito della medicina che riguarda tutte le iniziative (sia di carattere pubblico che privato) finalizzate a promuovere lo stato di salute, prevenire le malattie e aumentare l'aspettativa di vita della popolazione¹. Le attività di sanità pubblica sono quindi rivolte a intere popolazioni o gruppi di riferimento, e non al singolo paziente. Le tre principali funzioni degli Organi di sanità pubblica sono:

- 1) valutare e monitorare lo stato di salute di comunità e/o popolazioni, per identificare i rischi per la salute e le priorità di azione;
- 2) predisporre politiche finalizzate a risolvere i problemi di salute;
- 3) assicurare a tutti l'accesso a cure appropriate, efficaci, sostenibili e a misure di prevenzione delle malattie.

In questo framework, rientra chiaramente la protezione dei soggetti affetti da celiachia. La malattia celiaca è uno degli ambiti di sanità pubblica, non solo perché colpisce direttamente un numero significativo di individui (alcuni studi stimano una prevalenza reale di oltre 1 su 100, per un totale di oltre 600.000 celiaci in Italia), ma anche per le mancate e/o tardive diagnosi (circa il 70% di casi)², la necessità di organizzare appositamente il settore della ristorazione collettiva e infine, l'impatto sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN) della quota di erogazione gratuita dei prodotti senza glutine appositamente formulati per celiaci (definiti dietoterapici prima dell'entrata in vigore del Regolamento CE 609/2013).

LA LEGGE 123/2005

Le misure di sanità pubblica in tema di celiachia nel nostro Paese sono regolamentate dalla Legge 123/2005. La celiachia è l'unica malattia

Marco Silano

Reparto di Alimentazione, Nutrizione e Salute, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Key words

Celiac disease • Public health • Gluten-free diet • Policies • Access to cure

Abstract

Celiac disease (CD) is a public health issue, for its worldwide prevalence, social impact and burden on the National Health Systems. In Italy, a body of national regulations deals with these aspects of CD, aiming at the early diagnosis of this condition and a full compliance to the dietary treatment.



Indirizzo per la corrispondenza

Marco Silano
viale Regina Elena 299, 00161 Roma
E-mail: marco.silano@iss.it

per la quale esiste una legge quadro che definisce le forme di assistenza che i Servizi Sanitari Regionali e delle Provincie autonome sono obbligati a erogare ai soggetti celiaci. Tra questi, meritano particolare attenzione il diritto alla diagnosi precoce e alla prevenzione delle complicanze, all'erogazione gratuita di prodotti senza glutine e, infine, a ricevere, su richiesta, pasti senza glutine in tutte le mense pubbliche del territorio nazionale. La stessa legge prevede che il Ministro della Salute predisponga annualmente una relazione al Parlamento sulla celiachia, che descriva lo stato della ricerca scientifica riguardo la diagnosi e le eventuali terapie diagnostiche alternative alla dieta senza glutine e l'epidemiologia della celiachia in Italia, con particolare riferimento al numero delle nuove diagnosi di celiachia effettuate ogni anno.

RELAZIONE ANNUALE AL PARLAMENTO SULLA CELIACHIA

Nell'ultima relazione al Parlamento sulla celiachia, pubblicata nel novembre 2016 e relativa ai dati dell'anno 2014, è riportato che il numero dei casi di celiaci in Italia al 31/12/2014 è di 172.197, con un rapporto di 2,4 tra donne e uomini ³. Nell'anno 2014 ci sono state 7705 nuove diagnosi, con un incremento di circa il 5% rispetto all'anno precedente. Queste cifre, al di là del loro intrinseco valore, rappresentano gli sforzi effettuati dagli Enti di sanità pubblica in Italia

per aumentare non solo il numero delle diagnosi, ma anche la consapevolezza della malattia tra i medici che operano sul territorio, quali i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta. Infatti, finalità ultima della relazione, oltre a rappresentare lo stato dell'arte e la situazione epidemiologica della celiachia in Italia, è quella di costituire un punto di verifica del raggiungimento degli obiettivi che la sanità pubblica si pone in tema di celiachia.

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E IL FOLLOW-UP

L'intervento più importante in tema di celiachia che la sanità pubblica italiana ha realizzato negli ultimi anni è sicuramente la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (GU) delle linee guida per la diagnosi e il follow-up della malattia celiachia, aggiornate rispetto alle prime linee guida risalenti al 2008 ⁴. La pubblicazione di linee guida in GU offre un duplice vantaggio. Innanzitutto, uniforma la diagnosi di celiachia in tutto il territorio nazionale, indicando quali sono gli esami da eseguire in caso di sospetto clinico. Due flow-charts, infatti, compongono le linee guida per la diagnosi, una per l'età pediatrica e una per l'età adulta. In particolare, la flow-chart per l'età pediatrica ha implementato le raccomandazioni della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica, che prevedono la possibilità di porre diagnosi di celiachia in casi selezionati, senza ricorrere alla duodenoscopia

con biopsia ⁵. Rimane confermata la necessità di effettuare la biopsia duodenale per la diagnosi di celiachia negli adulti, sia per i problemi di diagnosi differenziale, che per verificare che non si siano sviluppate le complicanze intestinali della celiachia.

L'altro vantaggio, forse il più importante, è costituito dal fatto che tutti i Servizi sanitari regionali e delle Provincie autonome sono obbligati a erogare ai propri residenti tutti gli esami presenti nelle flow-charts per la diagnosi e il follow-up, anche se non necessariamente in regime di esenzione dal ticket. Infine sono le linee guida a sancire il diritto dei celiaci a ricevere periodicamente un follow-up, definendo quali accertamenti clinici, emato-chimici e strumentali vadano eseguiti e a quali tempi.

Va sottolineato che queste linee guida devono essere viste non come un contributo scientifico, ma come un intervento di sanità pubblica, finalizzato a far emergere le diagnosi di celiachia ancora sommerse, che rappresentano il 70% del totale ³. La versione definitiva delle linee guida per la diagnosi e il follow-up della celiachia è un compromesso tra le evidenze scientifiche più aggiornate e la sostenibilità/applicabilità sul territorio nazionale.

REGISTRO NAZIONALE DEGLI ALIMENTI SENZA GLUTINE

Presso la Direzione Generale Igiene degli Alimenti e Nutrizione del Ministero della Salute,

è istituito il Registro nazionale degli alimenti (RNA) senza glutine⁶. Questo registro elenca tutti i prodotti appositamente formulati per celiaci, che possono essere acquistati nell'ambito della quota di erogazione gratuita a cui ha diritto ogni celiaco (140 euro/mese per gli uomini e 99 euro/mese per le donne adulte, per i bambini tali somme aumentano progressivamente con l'età fino al raggiungimento di quelle degli adulti). Gli alimenti appositamente formulati per celiaci sono costituiti da cereali naturalmente senza glutine o deglutinati tramite procedimenti industriali. Il limite massimo di glutine consentito per questi prodotti è 20 ppm⁷. L'immissione di un alimento appositamente formulato per celiaci

nel RNA senza glutine è facoltativo, avviene su richiesta del produttore e richiede, al momento, l'autorizzazione del sito produttivo e dell'etichetta da parte del Ministero della Salute. Il RNA senza glutine ha la finalità di assicurare ai celiaci un'adeguata scelta di alimenti sicuri per l'assenza di glutine, permettendo una stretta compliance alla dieta senza glutine.

Bibliografia

- ¹ www.who.int/trade/glossary/story076/en/ (ultima consultazione, 16 maggio 2016).
- ² Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. *The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project*. *Ann Med* 2010;42:587-95.
- ³ www.salute.gov.it/imgs/c_17_publicazioni_2306_allegato.pdf (ultima consultazione, 16 maggio 2016).
- ⁴ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale n. 191 del 19 agosto 2015.
- ⁵ Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. *ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
- ⁶ www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3667&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=registri (ultima consultazione, 17 maggio 2016).
- ⁷ Regolamento CE 609/2013.

KEY POINTS

- La protezione dei soggetti celiaci è una priorità di sanità pubblica, in considerazione della prevalenza della malattia e del suo impatto sociale e sul Sistema Sanitario Nazionale.
- In Italia, diversi sono gli interventi di sanità pubblica a sostegno delle persone affette da celiachia, come previsto dalla legge 123/2005.
- Le linee guida per la diagnosi e il follow-up, pubblicate in Gazzetta Ufficiale e aggiornate periodicamente, rappresentano il più importante degli interventi di sanità pubblica.

Aspetti pediatrici della sensibilità al glutine non celiaca

Non celiac gluten sensitivity in pediatrics



Ruggiero Francavilla¹ (foto)
Antonella Gentile¹
Fernanda Cristofori²

¹ Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari, Ospedale Giovanni XXIII, Bari;
² UOC di Pediatria, PO SS. Annunziata di Taranto

Key words

Non celiac gluten sensitivity • Abdominal pain • Irritable bowel syndrome • gluten related disorders

Abstract

NCGS is a new clinical condition characterized by symptoms triggered by gluten ingestion, in which both allergic and autoimmune mechanisms have been ruled out. The “classical” presentation of NCGS is a combination of gastrointestinal and extraintestinal symptoms. So far, NCGS has been well described in adults and few data is available for children. Due to lack of a serological or histological marker, the diagnosis of NCGS remains clinical and is based on exclusion of CD and WA and on gluten challenge.

Indirizzo per la corrispondenza

Ruggiero Francavilla
via Amendola 270, 70126 Bari
E-mail: ruggiero.francavilla@gmail.com

CASO CLINICO

G. è un bambino di 2 anni e mezzo giunto presso il nostro centro nel 2006 per diarrea cronica, dolori addominali e scarso accrescimento. La madre aveva notato che i sintomi erano legati all'ingestione di prodotti a base di grano e che miglioravano con una dieta priva di glutine, pertanto era preoccupata potesse trattarsi di malattia celiaca (MC). Tuttavia, le analisi del sangue avevano escluso non solo la MC (IgA anti-transglutaminasi, IgA anti-gliadina nativa e anti-endomisio negativi), ma anche l'allergia al grano (AG) IgE mediata (IgE specifiche negative per il grano o glutine). Erano risultati positivi solo gli anticorpi antigliadina IgG. Inizialmente avevamo rassicurato la madre e concluso per una diarrea non specifica cronica da trattare in modo conservativo, senza diete di eliminazione. Alla visita di follow-up tuttavia, i sintomi di G. non erano migliorati, la sua crescita stava ancora rallentando e la madre era molto preoccupata, quindi abbiamo deciso di ripetere la sierologia per MC (negativa), definire l'HLA (DQ-1/7) ed eseguire biopsie intestinali che mostravano normale architettura dei villi e un modesto aumento dei linfociti intra-epiteliali. Sulla base della chiara associazione tra sintomi clinici e l'ingestione di grano avevamo posto diagnosi di “reazione avversa al grano non IgE-mediata”. Pertanto, G. ha intrapreso una dieta priva di glutine (*GFD-Gluten Free Diet*) con risoluzione dei sintomi. Tale diagnosi è stata confermata sei mesi più tardi con un challenge controllato in doppio cieco contro placebo (insorgenza di diarrea e dolore addominale trenta ore dopo l'ingestione di grano). Tutto questo succedeva tra il 2006 e il 2007; due anni più tardi una “nuova” entità dello spettro dei disordini glutine-correlati avrebbe potuto inquadrare meglio i sintomi di questo bambino: la sensibilità al glutine non celiaca (*Non Celiac Gluten Sensitivity – NCGS*).

INTRODUZIONE

La NCGS è un'entità clinica originariamente descritta nel 1980, caratterizzata da sintomi intestinali ed extra-intestinali legati all'ingestione di alimenti contenenti glutine, in soggetti in cui è stata esclusa la MC e l'AG. Negli ultimi anni ha suscitato notevole interesse e dibattiti nella letteratura medica e non medica.

In seguito alla pubblicazione di Sapone et al. nel 2010, in cui sono state descritte le caratteristiche cliniche e diagnostiche della NCGS, numerosi articoli sono, infatti, stati pubblicati da molti gruppi, confermando una nuova entità nel panorama delle malattie glutine dipendenti. Alcuni aspetti, fisiopatologici, clinici e terapeutici sono tuttora ancora poco chiari. Si rende pertanto necessaria una chiara definizione del problema, considerando la tendenza attuale ad auto-eliminare il glutine dalla dieta senza una diagnosi corretta, atteggiamento divenuto frequente e "alla moda" specie tra i giovani adulti che presentano sintomi di tipo funzionale.

Paradossalmente negli Stati Uniti la popolazione è maggiormente consapevole dell'esistenza della NCGS che della MC. Al giorno d'oggi stime di marketing riportano che dal 15% al 25% dei consumatori nordamericani consumano alimenti senza glutine, anche se solo circa l'1% è affetto da MC.

La prima descrizione recente di NCGS è stata riportata da Sapone et al., mentre l'esistenza di questa condizione è stata confermata da Biesie-

kierski et al. nel 2011, che ha dimostrato per la prima volta che alcuni individui con storia di sintomi glutino-dipendenti effettivamente rispondevano al challenge in doppio cieco contro placebo (*Double Blind Placebo Controlled Food Challenge* – DBPCFC). Un ampio studio retrospettivo italiano su 920 pazienti adulti affetti da sindrome dell'intestino irritabile (IBS) ha dimostrato che il 30% è risultato positivo al DBPCFC per il grano ed è quindi stato classificato come NCGS.

Finora la NCGS è stata ampiamente descritta negli adulti, mentre pochi studi sono disponibili per la popolazione pediatrica, in cui la NCGS potrebbe essere diagnosticata come reazione avversa non IgE-mediata al grano.

Il nostro gruppo nel 2014 ha descritto la prima casistica pediatrica di NCGS con caratteristiche cliniche, sierologiche, genetiche e istologiche in parte simili a quelle riportate negli adulti, sostenendo l'esistenza di questa condizione in tutte le età. La casistica comprendeva quindici bambini, di cui dieci maschi di un'età media di dieci anni (range: 2-15 anni) che giungevano alla nostra attenzione per una sintomatologia chiaramente riferibile al consumo di glutine e che rispondeva positivamente alla sua esclusione.

DEFINIZIONE

La sensibilità al glutine non celiaca (*Non Celiac Gluten Sensitivity* – NCGS) è una sindrome caratterizzata da sintomi intestinali ed extraintestinali

scatenati dall'ingestione di glutine in soggetti in cui sono state escluse la MC e l'AG. Per una diagnosi corretta è pertanto necessario che i pazienti risultino negativi alla sierologia per la celiachia, alla determinazione delle IgE specifiche per il grano e che non presentino un danno della mucosa intestinale.

Al fine di evitare confusione con la MC, a volte definita come enteropatia glutine-sensibile, nel corso dell'Expert Meeting di Monaco del 2012 il pannello di esperti ha adottato di comune accordo il termine "Non Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)" che, pur essendo una terminologia vaga, riflette la scarsa conoscenza della fisiopatologia di questa condizione. Poiché la NCGS potrebbe essere innescata da frazioni proteiche dei cereali diverse dal glutine, alcuni ricercatori hanno proposto la dizione "sensibilità alle proteine del grano non celiaca", terminologia che sarebbe comunque in conflitto con la possibilità che altri cereali contenenti glutine possano causare i sintomi in soggetti sensibili.

EPIDEMIOLOGIA

Sull'incidenza della NCGS al momento esistono solo stime che oscillano tra l'uno e il sei per cento della popolazione adulta, dato decisamente superiore a quello della MC; sembrerebbe inoltre essere molto più comune negli adulti che nei bambini.

Aziz, su una popolazione di 1002 adulti del Regno Unito, descrive una prevalenza "self-reported" di NCGS del 13%,

mentre un recente studio di popolazione su 7762 individui eseguito negli Stati Uniti ha suggerito una prevalenza di NCGS dello 0,55%.

La prevalenza della NCGS non è ancora ben definita nel bambino. Un recente studio di Tanpowpong riporta che fino al 5% dei bambini in due contee della Nuova Zelanda seguono una dieta senza glutine con beneficio sulla sintomatologia gastrointestinale, pur non essendo affetti da malattia celiaca. Il nostro gruppo infine ha rilevato, in una popolazione di 8914 bambini di età compresa tra 3 e 18 anni pugliesi una prevalenza "self-reported" di NCGS del 7,4%. Tuttavia, resta da chiarire quanti di questi bambini fossero realmente affetti da NCGS, in quanto solo alcuni pazienti erano stati testati per MC e/o sottoposti a biopsia duodenale (dati sottomessi per pubblicazione).

PATOGENESI

La patogenesi della NCGS è ancora in gran parte dibattuta; a differenza della MC, la NCGS non è caratterizzata dalla presenza di anticorpi autoimmuni, benché sia comunque probabile che siano coinvolti meccanismi immunologici. La maggiore espressione dei recettori Toll-like di tipo 4 (TLR4) suggerisce la presenza di un'alterazione nella risposta immunitaria innata al glutine o ad altre sostanze associate al glutine contenute nel grano.

Recentemente Brotzeit et al. hanno dimostrato che i pazienti con NCGS mostravano un infiltrato di cellule T intraepiteliali

CD3 (+) e un significativo aumento dei livelli di interferone- γ dopo challenge con glutine, suggerendo che anche il sistema immunitario adattativo può giocare un ruolo nella NCGS.

I modelli animali di NCGS possono essere utili per aiutare a spiegare l'insorgenza di sintomi gastrointestinali, in assenza di danno intestinale. È stato, infatti, dimostrato che l'esposizione al glutine di topi DQ8+ aumenta il rilascio dell'acetilcolina dal plesso mienterico. L'aumento del rilascio dell'acetilcolina è seguito da ipercontrattilità e dismotilità, che porta ad antiperistalsi e alterazione dello svuotamento gastrico.

Il glutine non può essere considerato l'unico agente responsabile dell'insorgenza dei sintomi in pazienti con NCGS; è, infatti, ancora da stabilire con certezza quale sia il trigger causale. Recenti studi suggeriscono che gli inibitori dell'amilasi/tripsina (ATI) potrebbero svolgere un ruolo importante come trigger della risposta immunitaria innata. Anche i cosiddetti FODMAPs potrebbero avere un ruolo nell'insorgenza dei sintomi gastrointestinali descritti nella sensibilità al glutine non celiaca. Biesiekirski et al. hanno infatti studiato 37 pazienti con IBS/*self reported* NCGS, ponendoli a un periodo di dieta a ridotto contenuto di FODMAPs e, in seguito, a challenge con glutine o sieroproteine. In tutti i soggetti partecipanti, i disturbi gastrointestinali miglioravano costantemente nel corso della ridotta assunzione di FODMAPs, ma peggioravano in misura simile durante il challenge con glutine o sieroprotei-

ne, suggerendo un importante effetto nocebo del glutine in tali pazienti.

FODMAPs è l'acronimo di "Fermentabili Oligo-, Di- e Mono-saccaridi e Polioli"; tali carboidrati, contenuti in molti alimenti, possono essere poco assorbiti dal piccolo intestino e rapidamente fermentati dai batteri intestinali nell'ileo e nel colon prossimale. Questi risultati sollevano la possibilità che l'effetto positivo della GFD in pazienti con IBS sia una conseguenza aspecifica di ridurre l'assunzione FODMAPs, dato che il grano è una delle possibili fonti di FODMAPs. Tuttavia i pazienti con NCGS spesso presentano sintomi extra-intestinali come cefalea o "foggy mind"s che non possono essere spiegati dall'intolleranza ai FODMAPs.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nella nostra casistica la presentazione clinica è caratterizzata prevalentemente da sintomi gastrointestinali tipici, come dolore addominale e diarrea cronica, che rappresentano la sintomatologia presente nel 60% dei bambini (Tab. I). Questi sintomi, simili a quelli caratteristici della MC e presenti anche nei pazienti con disturbi funzionali, non possono essere considerati tipici della NCGS del bambino. Tuttavia, è interessante notare che, rispetto agli adulti, le manifestazioni extra-intestinali sono meno frequenti, e il più comune sintomo extra-intestinale è l'astenia; nessun bambino lamentava alterazioni del comportamento,

TABELLA I.

Caratteristiche cliniche, sierologiche e istologiche dei pazienti pediatrici con NCGS (da Francavilla, Cristofori, Castellaneta, 2014, mod.).

P	Sex	Sintomi	Tempo di ricaduta (ore)	CD Sierologia	HLA-DQ2/8	Istologia
Caso 1	M	Diarrea cronica	40	Negativo	SI	Non disponibile
Caso 2	M	Diarrea cronica, arresto della crescita	38	AGA IgG positivo	Assente	Marsh 0
Caso 3	M	Diarrea cronica	80	AGA-IgG positivo	SI	Marsh 0
Caso 4	M	Dolore addominale, diarrea cronica	38	AGA-IgG/IgA positivo	Assente	Marsh 0
Caso 5	F	Dolore addominale, diarrea/costipazione, dolore a un arto	45	Negativo	Assente	Non disponibile
Caso 6	M	Dolore addominale, diarrea cronica, vomito, cefalea	44	Negativo	SI	Marsh 1
Caso 7	M	Dolore addominale, Diarrea cronica,	39	Negativo	Assente	Marsh 0
Caso 8	M	Dolore addominale, astenia, vomito, cefalea, dolore a un arto	40	AGA-IgG positivo	Assente	Non disponibile
Caso 9	F	Dolore addominale	44	AGA-IgG positivo	SI	Marsh 0
Caso 10	F	Dolore addominale, ritardo di crescita, astenia, meteorismo, costipazione, vomito	40	AGA-IgG positivo	SI	Marsh 0
Caso 11	M	Dolore addominale, meteorismo, diarrea cronica, astenia	46	AGA-IgG positivo	SI	Marsh 0
Caso 12	F	Dolore addominale, diarrea cronica, meteorismo, astenia	47	AGA-IgG positivo	Assente	Marsh 1
Caso 13	M	Dolore addominale, costipazione	43	Negativo	SI	Marsh 0
Caso 14	M	Dolore addominale, meteorismo, diarrea cronica, cefalea	49	AGA-IgG positivo	Assente	Non disponibile
Caso 15	F	Dolore addominale, diarrea cronica, astenia, dolore a un arto	55	AGA-IgG positivo	Assente	Marsh 0

“mente annebbiata”, eczema e/o eruzione cutanea, crampi muscolari, intorpidimento delle gambe e perdita di peso come riportato invece negli adulti. A differenza dei pazienti adulti, inoltre la NCGS del bambino è più comune nei maschi.

Così come negli adulti, nei bambini non esiste alcun marker sierologico, biochimico o genetico di questa condizione. Gli anticorpi antigliadina nativi (AGA) IgG sono quelli di più frequente rilievo, il cui titolo è riscontrato alterato nel

66% dei bambini con NCGS anche se con concentrazioni significativamente più bassi rispetto a quelli dei bambini affetti da malattia celiaca. La tipizzazione HLA ha mostrato la presenza del gene predisponente alla malattia celiaca

(HLA-DQ2) nel 66% dei casi di NCGS. L'analisi istologica ha rivelato una mucosa normale o leggermente infiammata in bambini con NCGS: l'82% è stato classificato come Marsh 0 (mucosa intestinale normale) e il 18% è stato classificato come Marsh 1 (presenza di un infiltrato linfocitario intraepiteliale). La conta dei linfociti intraepiteliali si è tuttavia dimostrata significativamente più bassa nei bambini con NCGS rispetto a quelli con malattia celiaca.

Attualmente è in corso il primo studio multicentrico italiano in doppio cieco contro placebo

sulla NCGS: sono stati arruolati più di trenta pazienti in sei centri di gastroenterologia pediatrica e i dati preliminari sembrano dimostrare che il challenge in doppio cieco conferma la diagnosi in circa il 25% dei casi (dati sottomessi per pubblicazione).

DIAGNOSI

La diagnosi di NCGS è unicamente clinica, basata sull'esclusione di MC e AG e sulla dimostrazione della glutino dipendenza della sintomatologia mediante l'esecuzione di un challenge.

Data la mancanza di un biomarker NCGS (AGA IgA nativi presenti circa nel 50% dei casi), vi è la necessità di uniformare la procedura che porta alla conferma della diagnosi, pertanto nel corso di una consensus conference nel 2014 sono state tracciate le nuove linee guida per la diagnosi della NCGS.

Secondo tale consensus la diagnosi di NCGS dovrebbe essere eseguita secondo un protocollo che prevede due fasi (Fig. 1). La prima fase prevede la valutazione della risposta clinica alla dieta priva di glutine; mentre la seconda il

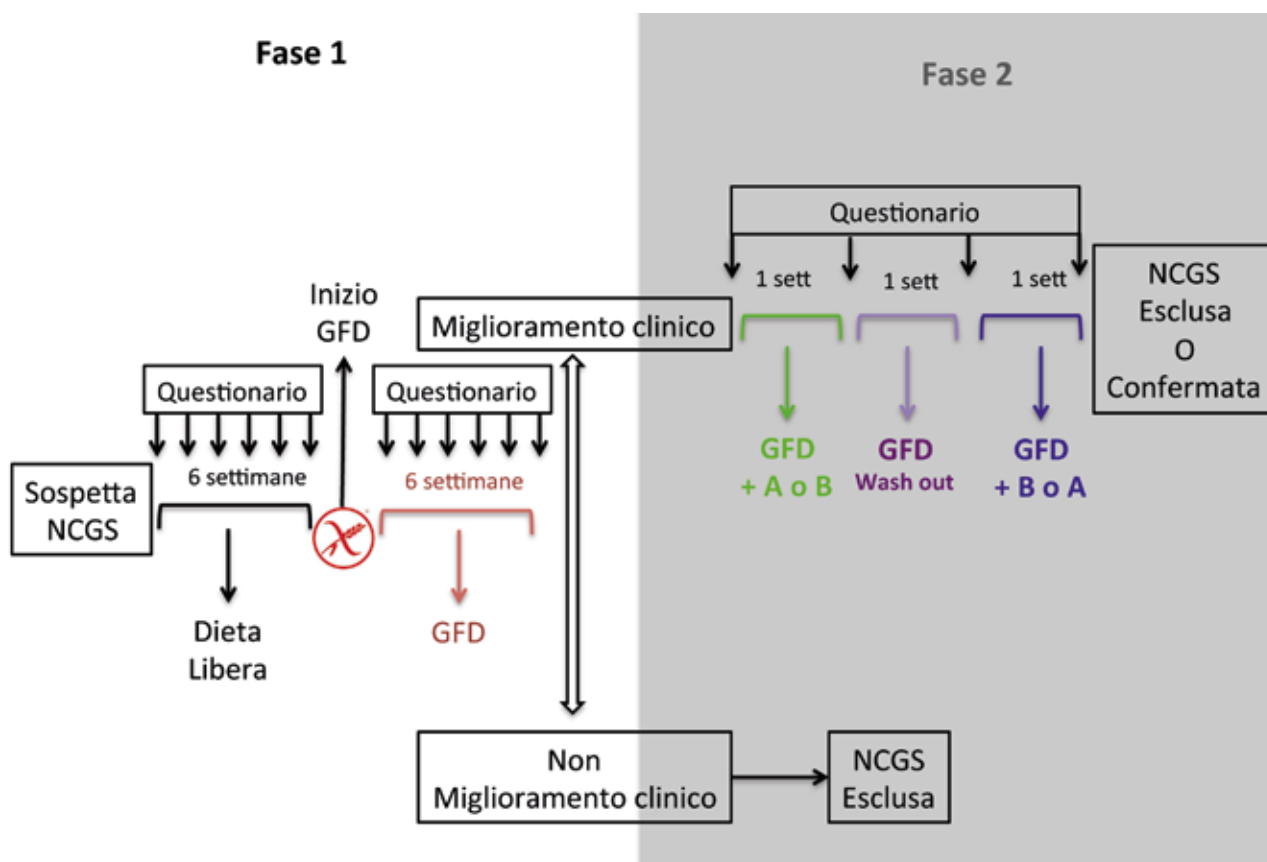


FIGURA 1

Protocollo diagnostico per NCGS. Fase 1: valutazione della risposta alla GFD. Fase 2: challenge (da Cattassi et al., Nutrients 2015, mod.).

challenge crossover possibilmente in doppio cieco contro placebo. Una valutazione diagnostica completa, che comprenda entrambe le fasi, può essere pertanto avviata solo nei pazienti che siano a dieta libera. Purtroppo molti di questi pazienti seguono già la GFD quando arrivano dallo specialista, pertanto in tali pazienti può essere adottato un protocollo abbreviato che preveda solo la seconda fase.

In entrambe le fasi, la valutazione clinica viene eseguita utilizzando un questionario che include una versione modificata del *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS) e sintomi extra-intestinali. Il paziente quantificherà inoltre l'intensità dei sintomi mediante una scala numerica da 0 a 10.

Il challenge in doppio cieco rappresenta l'opzione migliore per la conferma della diagnosi per la capacità di minimizzare l'effetto placebo/nocebo determinato dall'inconsapevole esclusione/consumo di glutine da parte del paziente.

La consensus consiglia, per il challenge, l'uso di 8 g di glutine/die possibilmente sotto forma di barrette o prodotti da forno (pane o muffin). Tali prodotti dovrebbero, inoltre, contenere almeno 0,3 gr di ATIs. È stato stabilito di considerare significativa una variazione di almeno il 30% rispetto al punteggio basale per almeno il 50% del tempo di osservazione.

Poiché non è ancora noto se la NCGS sia una condizione permanente o transitoria, sono fortemente raccomandate rivalutazioni periodiche (ad esempio ogni 6-12 mesi), soprattutto

nei bambini, al fine di liberalizzare la dieta ove possibile.

La domanda che da pediatri dobbiamo porci è se la NCGS sia davvero una nuova entità. In letteratura, la NCGS potrebbe essere stata diagnosticata nei bambini come una reazione avversa non-IgE-mediata al frumento che tende a essere ritardata, con l'insorgenza di sintomi che si verificano da un'ora a diversi giorni dopo l'ingestione di particolari alimenti. Nelle casistiche allergologiche riportate in letteratura si nascondono diversi possibili casi di NCGS. Nel 2006 Venter et al., riportando la prevalenza di sensibilizzazione agli allergeni alimentari nei bambini di sei anni sull'Isola di Wight, descrivono un caso di diarrea cronica e dolore addominale, negativo ai test allergologici (IgE specifiche per il grano e skin prick test) che rispondeva positivamente al challenge con il frumento. In uno studio finlandese sulla prognosi dell'ipersensibilità al grano, gli autori descrivono quattro bambini con sintomi gastrointestinali legati al consumo di glutine (diagnosi confermata da challenge) diagnosticati allergici nonostante la negatività dei test allergologici.

Oggi è necessario condurre studi che possano fare luce sulla NCGS soprattutto in età pediatrica e fino a quando non sarà disponibile un biomarcatore specifico per questa condizione la NCGS deve essere sospettata solo in casi selezionati, dopo adeguata esclusione di altre condizioni e possibilmente confermata mediante challenge in doppio cieco, al

fine di non sottoporre i nostri piccoli pazienti a una dieta immotivata.

CONCLUSIONI

La NCGS è un'entità clinica recentemente "riscoperta" distinta dalla MC per la quale, specialmente in età pediatrica, abbiamo poche certezze e ancora molti punti interrogativi. Pertanto, al giorno d'oggi, conosciamo la NCGS quanto conoscevamo la MC 40 anni fa. Non avendo biomarker convalidati per la diagnosi di NCGS, il protocollo diagnostico deve essere più rigoroso e standardizzato possibile per evitare diete inutili e potenzialmente dannose; e va infine sottolineato il pericolo che l'autodiagnosi di NCGS e l'autoprescrizione della dieta possa impedire la corretta diagnosi di MC.

Bibliografia di riferimento

- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. *Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial*. Am J Gastroenterol 2011;106:508-14.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. *No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates*. Gastroenterology 2013;145:320-32.
- Carroccio A, Mansueto P, Iacono G. *Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity*. Am J Gastroenterol 2012;107:1898-906.
- Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. *Diagnosis of non-celiac gluten sensi-*

tivity (NCGS): the Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.

Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. *Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders*. *Nutrients* 2013;5:3839-53.

Fasano A, Sapone A, Zevallos V, et al. *Nonceliac gluten sensitivity*. *Gastroenterology* 2015;148:1195-204.

Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta

S. *Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children*. *J Pediatr* 2014;164:463-7.

Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. *Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll like receptor 4*. *J Exp Med* 2013;209:2395-408.

Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. *Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced*

disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:75-80.

Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, et al. *Predictors of gluten avoidance and implementation of a gluten-free diet in children and adolescents without confirmed celiac disease*. *J Pediatr* 2012;161:471-5.

KEY POINTS

- La NCGS è una sindrome caratterizzata da sintomi intestinali ed extraintestinali scatenati dall'ingestione di glutine in soggetti in cui sono state escluse la malattia celiaca e l'allergia al grano.
- Non esistono marker sierologici o istologici specifici pertanto la diagnosi è clinica ed è basata sul challenge al glutine (possibilmente in doppio cieco contro placebo).
- Sebbene meno frequente che in età adulta la NCGS sembra esistere anche in età pediatrica.
- Nei bambini la NCGS si manifesta prevalentemente con sintomi intestinali "IBS like", come ad esempio dolore addominale e diarrea cronica mentre i sintomi extraintestinali sono meno frequenti.

Screening della malattia celiaca: nuovi argomenti per un vecchio dibattito

Celiac disease screening: new answers for an old question

Per screening s'intende l'applicazione alla popolazione di un test volto a individuare i soggetti a rischio di una determinata patologia, nei quali la diagnosi definitiva sia poi confermata mediante algoritmo ben definito. Lo screening rappresenta un intervento di prevenzione secondaria, mirato a modificare la storia naturale della malattia mediante una diagnosi precoce, possibilmente pre-clinica, e un intervento terapeutico altrettanto tempestivo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha da tempo fornito i criteri da considerare per stabilire quali siano le condizioni patologiche meritevoli di screening di popolazione (Tab. I): tra questi spiccano la disponibilità di un test diagnostico semplice e affidabile, la difficoltà di riconoscere la malattia su base clinica, la possibilità che la malattia possa causare complicanze irreversibili, se non diagnosticata tempestivamente, e l'esistenza di un trattamento il più possibile risolutivo¹. Le caratteristiche appena esposte hanno portato allo sviluppo degli screening attualmente praticati nei paesi occidentali, sia in epoca neonatale (fenilchetonuria e altre patologie metaboliche congenite, ipotiroidismo e fibrosi cistica), che in età adulta (carcinoma mammario, del colon-retto e della prostata).

Per comprendere il nesso tra la celiachia e lo screening di popolazione, occorre andare indietro nel tempo agli anni '80 del secolo scorso, quando apparvero i primi test sierologici per la diagnosi di celiachia. Negli ultimi decenni l'implementazione di esami diagnostici sierologici per la celiachia è stata prodigiosa (Fig. 1), tanto che l'iter diagnostico di questa patologia è stato di recente modificato e semplificato dall'ESPGHAN², come estesamente esposto in altro articolo di questa monografia. Utilizzando la ricerca di anticorpi antigliadina (AGA), antiendomizio (EMA) e poi anti-transglutaminasi (TTG) come test di screening, numerosi lavori hanno mostrato una realtà epi-

Carlo Catassi

*Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze Cliniche
e Odontostomatologiche,
Università Politecnica delle
Marche, Ancona*

Key words

*Celiac disease • Epidemiology •
Disease detection • Screening •
Case-finding*

Abstract

Celiac disease (CD) is one of the commonest and mostly undetected disease in Western countries, affecting 1-2% of the general population. To increase the rate of CD diagnosis a policy of case-finding is currently recommended, i.e. searching the disease in symptomatic and at-risk groups such as patients with chronic diarrhea or associated autoimmune disorders. However the efficiency of case-finding is poor, given that 60-70% of cases remain currently undiagnosed and are exposed to the risk of long-term complications. Nowadays there are new arguments in favour of CD mass screening, such as the increased knowledge of the natural history of gluten sensitization, a new screening algorithm based on the determination of CD predisposing CD genotypes, and reduced barriers to the gluten-free diet. Prospective, controlled studies are required to clarify whether the benefits of mass CD screening overcome the limitations of the case-finding policy.

Indirizzo per la corrispondenza

Carlo Catassi
*via F. Corridoni 11, 60123 Ancona
E-mail: c.catassi@univpm.it*

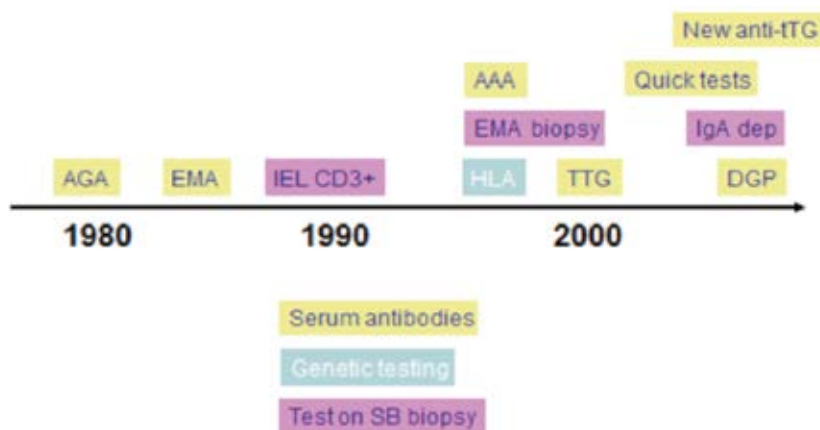


TABELLA I.

Criteria OMS per lo screening di massa.

1. La condizione patologica deve avere importante ricaduta di salute ed essere ben definita.
2. Deve essere disponibile una terapia.
3. Devono essere disponibili strutture per la diagnosi e il trattamento.
4. La malattia deve avere una fase asintomatica o pre-sintomatica riconoscibile.
5. Deve essere disponibile un test sicuro, semplice da eseguire e dotato di adeguata sensibilità e specificità.
6. Il test deve essere accettato dalla popolazione.
7. La diagnosi clinica della malattia è difficile.
8. Se non diagnosticata, la malattia evolve in complicanze severe.
9. Il costo della diagnosi e del successivo trattamento deve essere bilanciato economicamente in relazione alla spesa medica nel suo complesso, se la malattia non fosse stata diagnosticata.

demografica precedentemente insospettata: la celiachia non è malattia rara ma, al contrario, è patologia molto comune ed estremamente variabile sul piano clinico, con netta prevalenza di forme pauci- o asintomatiche. È stato coniato il termine di “iceberg celiaco” a indicare come i casi diagnosticati su base clinica (la parte visibile dell’iceberg) rappresentino solo una minoranza, poiché la maggior parte sfuggono a una diagnosi tempestiva (parte sommersa dell’iceberg). Gli studi epidemiologici avevano l’obiettivo primario di stabilire



AGA = antigliadina; EMA = antiendomizio; IEL = linfociti intraepiteliali; AAA = anticorpi anti-actina; HLA = human leucocyte antigen; TTG = anticorpi anti-transglutaminasi; DGP = anticorpi antigliadina deamidata.

FIGURA 1.

L’evoluzione dei test diagnostici per la celiachia negli ultimi decenni.

la reale frequenza della celiachia, una delle patologie croniche più frequenti in assoluto nella popolazione generale (1-2%). Qualcuno tuttavia ha cominciato a chiedersi, sulla base della realtà emergente da questi dati, se non fosse opportuno un intervento sanitario sistemico volto a ricercare attivamente i tanti casi di celiachia che sfuggono alla diagnosi, cioè uno screening di popolazione. Per inciso, il dibattito sullo screening è stato vivace nel nostro Paese sin dall’inizio della “nuova era” epidemiologica, poiché i primi progetti-pilota di screening celiaco, di rilevanza internazionale, sono stati eseguiti per l’appunto in Italia, sia in età pediatrica che nell’adulto^{3,4}.

SCREENING VS CASE-FINDING

In ambito epidemiologico la procedura di *screening* viene

generalmente contrapposta al *case-finding*, cioè alla ricerca della malattia esclusivamente nei soggetti che presentino sintomi o fattori di rischio per la condizione in oggetto (Tab. II). La differenza concettuale fon-

TABELLA II.

Situazioni cliniche nelle quali è indicata l’esecuzione dei markers sierologici di celiachia (*case-finding*).

- Storia familiare di celiachia
- Disturbi intestinali persistenti
- Anemia
- Osteoporosi
- Malattie autoimmuni
- Anomalie di funzione epatica
- Dermatite erpetiforme, orticaria recidivante
- Epilessia o altri disturbi neurologici (es. atassia)
- Sindrome di Down
- Sindrome di Turner
- Stanchezza cronica
- Infertilità
- Deficit di IgA

damentale tra il case-finding e lo screening consiste nella direzionalità dell'intervento sanitario: nel primo caso (case-finding) è il paziente che si rivolge al medico, come avviene in genere nella pratica clinica, mentre nel secondo (screening) è il medico che "cerca" il paziente, con le implicazioni etiche che questa direzionalità inversa comporta. Nel caso della celiachia, l'argomento etico riguarda soprattutto: (a) l'incertezza sulla storia naturale della malattia, poiché non è del tutto chiaro quale sia il peso dei rischi di complicanze cui è esposto il paziente affetto da celiachia silente sul piano clinico, in assenza di trattamento; (b) la difficoltà di "imporre" un trattamento impegnativo e permanente quale la dieta senza glutine nei pazienti pauci- o addirittura asintomatici.

I vantaggi e i limiti rispettivamente dello screening e del case-finding celiaco sono schematizzati nella Tabella III. L'opinione prevalente tra gli esperti è sempre stata in favore del case-finding, soprattutto perché tale procedura risulta meno dispendiosa per il sistema sanitario ed è eticamente preferibile, in quanto mirata

a curare i soggetti sintomatici. In Italia e in altri paesi occidentali l'applicazione di una politica di case-finding celiaco, grazie alla crescente abitudine del pediatra e del medico di famiglia di richiedere "con liberalità" gli esami sierologici per la celiachia, ha determinato indubbiamente un costante incremento del numero delle nuove diagnosi. Di recente tuttavia, tale tendenza, almeno nel nostro Paese, sembra rallentare, come suggeriscono i dati del registro nazionale curato dall'Istituto Superiore di Sanità. D'altra parte, numerose obiezioni (sintetizzate nella Tabella IV) hanno frenato gli entusiasmi sullo screening di popolazione per la celiachia, motivo per il quale tale procedura finora non ha trovato applicazione. Fa eccezione la Repubblica di San Marino, piccola nazione nella quale, a partire dal 1993, viene praticato lo screening sierologico celiaco di tutti i bambini al momento dell'ingresso nella scuola primaria (6 anni), con risultati positivi, per il favorevole recepimento da parte della popolazione, e interessanti sul piano scientifico⁵.

Pur riconoscendo le inecce-

TABELLA IV.

Motivazioni a sfavore dello screening celiaco.

Incertezza sulla storia naturale dei casi sub-clinici
Maggiore difficoltà di attuare un trattamento dietetico impegnativo (dieta senza glutine) nei soggetti pauci- o asintomatici
Costi elevati del trattamento per il Sistema Sanitario Nazionale
Dubbi sull'età in cui sottoporre allo screening
Dubbi sulla sensibilità dello screening sierologico

pibili motivazioni in favore del case-finding celiaco, ritengo che l'ipotesi di uno screening generalizzato debba essere oggi riconsiderata, per una serie di motivazioni che andremo a esporre nel paragrafo seguente.

NUOVI ARGOMENTI IN FAVORE DELLO SCREENING CELIACO

L'efficienza del case-finding è modesta

Come precedentemente accennato, la pratica di ricercare la celiachia nei soggetti con fattori di rischio (Tab. II) è ormai consolidata, nei paesi occidentali, da molti anni. Ciò nonostante, le indagini epidemiologiche più recenti dimostrano come la maggioranza dei casi sfuggano ancora alla diagnosi, come evidenzia la Figura 2, nella quale vengono messe a confronto, in vari paesi del mondo, la prevalenza globale di celiachia (ricavata da studi di screening) con l'inci-

TABELLA III.

I vantaggi (PROS) e i limiti (CONS) dello screening (SCR) rispetto al case-finding (CF).

	PROS	CONS
SCR	<ul style="list-style-type: none"> • Molto sensibile • Maggiore impatto sulla comorbilità e mortalità 	<ul style="list-style-type: none"> • Il trattamento è difficile nei casi silenti • Costoso
CF	<ul style="list-style-type: none"> • Economico • Corretto sul piano etico 	<ul style="list-style-type: none"> • Oltre il 50% dei casi sfuggono alla diagnosi e sono esposti al rischio di complicanze

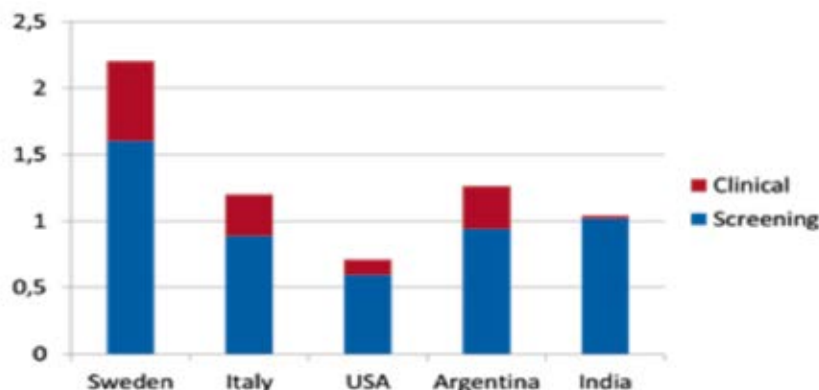


FIGURA 2.

Prevalenza globale della celiachia (altezza totale delle colonne) in vari paesi, rispetto a quella dei casi diagnosticati su base clinica (parte rossa delle colonne) (da Catassi, Lionetti, 2013⁶, mod.).

denza della stessa (ricavata da studi case-finding)⁶. Anche nel Nord-Europa, dove la consapevolezza della celiachia nella classe medica e nell'opinione pubblica è molto elevata, i casi diagnosticati su base clinica sono in percentuale non superiore al 30% circa. Questa situazione dipende, almeno in parte, dal fatto che il trend incrementale della frequenza di celiachia non si è esaurito⁷, motivo per il quale il rapporto tra casi totali/casi diagnosticati tende a rimanere basso.

Questi dati stanno a indicare inequivocabilmente che l'efficacia del case-finding nel far emergere l'iceberg celiaco è assai limitata.

La sieroconversione celiaca avviene generalmente durante i primi anni di vita

È ben nota, grazie a studi longitudinali su ampie casistiche, la possibilità di una "sieroconversione" celiaca tardiva in età adulta⁷, situazione che potrebbe inficiare la validità (sensibi-

lità) di uno screening praticato in età pediatrica.

Ciò premesso, alcuni dati recenti gettano una nuova luce sui tempi abituali della sieroconversione, cioè del passaggio da una situazione di "normalità" a quella della risposta sierologica di tipo autoimmunitario tipica della celiachia. In uno studio SIGENP coordinato da Elena Lionetti, pubblicato nel 2015 sul *New England Journal of Medicine*, sono stati seguiti circa 700 bambini a rischio familiare di celiachia (un familiare di primo grado affetto) dalla nascita fino all'età di 8-10 anni⁸. La percentuale di bambini che sviluppavano positività della sierologia celiaca e/o celiachia manifesta tendeva ad aumentare nel corso dei primi anni di vita, per poi stabilizzarsi attorno all'età di 5-6 anni. Solo pochissimi casi sviluppavano la malattia dopo questa età. Questo risultato suggerisce che uno screening celiaco svolto all'ingresso della scuola dell'obbligo (a 6 anni di

età) sia in grado di "catturare" la stragrande maggioranza dei casi.

Il test genetico in versione "semplificata" può facilitare lo screening celiaco

Come è noto da tempo, è possibile individuare i soggetti con predisposizione genetica alla celiachia, caratterizzati dalla positività per i genotipi HLA-DQ2 e/o DQ8. In ambito clinico tale determinazione non è fondamentale per la diagnosi, visto che tale geni sono presenti nel 30-40% della popolazione generale, ma è utile per l'esclusione della malattia nei soggetti a rischio (es. pazienti con disturbi intestinali cronici), poiché la loro assenza rende del tutto improbabile, durante l'arco della vita, lo sviluppo di celiachia². La determinazione del genotipo HLA permette anche il "ranking" del rischio, poiché è noto come i soggetti omozigoti per il gene DQB1*02, rispetto ai possessori di una sola copia di DQB1*02, presentino un rischio maggiore di sviluppare sia la malattia che le complicanze della stessa.

Fino a oggi l'analisi molecolare del genotipo HLA ha rappresentato un test costoso, da utilizzarsi esclusivamente in pazienti selezionati o a scopo di ricerca. Attualmente sono tuttavia disponibili kit commerciali che permettono la determinazione, attraverso un'unica reazione, della presenza/assenza di geni di predisposizione celiaca senza fornire ulteriori specifiche (DQ2 o DQ8, DQ2 in cis o trans, DQ2 in etero- o omozigosi). Questo esame semplificato (nel nostro Paese viene

commercializzato ad esempio il *Celiac Gene Screen* dalla BioDiagene di Palermo) richiede una strumentazione ridotta ed è disponibile a basso costo. Il test permette un semplice depistaggio della popolazione, volto a individuare i soggetti a rischio genetico, con il vantaggio che gli individui negativi all'esame (60-70%) possono essere rassicurati non solo circa l'assenza di celiachia, ma anche sull'impossibilità di sviluppare tale condizione durante la vita futura (a parte rarissime eccezioni).

Utilizzando il test genetico di cui sopra, eseguibile su goccia di sangue capillare prelevata dal dito, è possibile oggi effettuare uno screening celiaco bifasico basato in prima istanza sulla determinazione della presenza/assenza del genotipo predisponente e successivamente del test sierologico (anti-TTG IgA) solo nei soggetti predisposti. È in corso attualmente un progetto di screening della celiachia nelle provincie di Ancona e Verona basato su tale algoritmo bifasico, mentre partirà a breve un analogo progetto SIGENP multicentrico nazionale.

L'anti-TTG IgA rappresenta un eccellente test di screening/diagnostico

Una mole impressionante di dati, rivisti di recente in una review sistematica ⁹, hanno confermato l'eccellente prestazione, soprattutto in termini di sensibilità, del dosaggio degli anticorpi anti-TTG di classe IgA. Tale test presenta una performance migliore rispetto al dosaggio degli anticorpi an-

tigliadina, sia di prima (gliadina nativa) che di seconda generazione (gliadina deamidata) ¹⁰. Il limite della determinazione di anti-TTG IgA è semmai la specificità del test, specie quando i valori anticorpali sono modestamente aumentati rispetto ai valori normali, svantaggio superabile dalla ricerca, in seconda battuta, degli EMA. L'eccellente performance di anti-TTG IgA ha portato di recente l'ESPGHAN a rivedere le linee guida per la diagnosi di celiachia, codificando la possibilità di omettere in casi selezionati la biopsia intestinale ², come ampiamente esposto in un altro articolo di questa monografia.

Accettazione dello screening celiaco

Nella valutazione della fattibilità di uno screening, il tema dell'accettazione della procedura da parte della popolazione assume particolare rilevanza. Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi lavori su questo aspetto, soprattutto da parte di ricercatori svedesi che hanno indagato gruppi di adolescenti sottoposti a screening celiaco e i loro familiari, sia in coincidenza della procedura che a distanza di anni ¹¹⁻¹⁶. Da questi lavori emerge un quadro interessante, nel quale spiccano: (a) la buona accettazione dello screening sia da parte dei ragazzi che dei loro genitori, la maggior parte dei quali ritengono che un eventuale allargamento dello screening a tutta la popolazione giovanile sia "un diritto di tutti"; (b) la capacità di mantenere una buona aderenza al trattamento con

dieta priva di glutine nei casi apparentemente asintomatici, anche a distanza di anni dalla diagnosi; (c) un variabile impatto sulla qualità percepita della vita, in rapporto ai potenziali benefici salutistici da un lato e, dall'altro, ai sacrifici sociali imposti dal trattamento della malattia.

Non vi è dubbio che l'impatto psico-sociale e l'accettazione dello screening celiaco dipendano anche dalla facilità con la quale è possibile praticare la dieta priva di glutine, sia dentro che fuori casa. A tal proposito è facile rilevare come, parallelamente all'aumento del numero dei celiaci diagnosticati, si stiano lentamente sgretolando le barriere che si frappongono tra il paziente e la dieta senza glutine, soprattutto al di fuori delle mura domestiche. Grazie anche all'"esplosione" numerica dei casi di sensibilità al glutine non celiaca (NCGS), la consapevolezza dei canoni della dieta gluten-free sta aumentando costantemente sia tra i produttori/commercianti di alimenti, che tra gli addetti alla ristorazione collettiva: prova ne sia la constatazione che ovunque, nel nostro Paese, è possibile oggi giorno consumare una pizza senza glutine senza suscitare, come accadeva nel recente passato, lo stupore del ristoratore.

I rischi della mancata diagnosi di celiachia

A tutt'oggi non sono disponibili trial clinici randomizzati e prospettici in base ai quali sia possibile quantificare accuratamente i rischi associati alla mancata diagnosi di celiachia

o a una diagnosi tardiva. Ciò premesso, numerose pubblicazioni scientifiche hanno affrontato questo tema mediante indagini di tipo caso-controllo e metanalisi. Nonostante alcune disomogeneità nei risultati di questi lavori, sembra corretto affermare che la mancata diagnosi di celiachia comporti diverse ricadute negative sul piano sanitario. In particolare, è dimostrato un minimo aumento del rischio di mortalità per tutte le cause (odds ratio, OR = 1,24) e del rischio di alcune forme tumorali quali il linfoma non-Hodgkin a cellule T (OR = 15,84)¹⁷. Tra le comorbilità, spiccano soprattutto il rischio di osteoporosi (OR = 2,59) e di ipotiroidismo (OR = 1,97)¹⁸.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Sebbene il case-finding rimanga l'approccio primario alla diagnosi di celiachia, alcuni recenti mutamenti di scenario, sinteticamente analizzati in questo articolo, suggeriscono un'attitudine più favorevole nei confronti dello screening di massa della celiachia, procedura che potrebbe essere adottata in tutti i bambini all'ingresso nella scuola dell'obbligo utilizzando l'algoritmo bifasico precedentemente illustrato¹⁹.

Al momento attuale, paradossalmente, l'ostacolo maggiore allo screening della celiachia, almeno nel nostro Paese, è rappresentato dal sussidio economico mensile che lo Stato fornisce ai celiaci diagnosticati! Infatti l'aumento rapido e

cospicuo del numero di diagnosi di celiachia, qualora fosse adottato lo screening su base nazionale, determinerebbe un carico economico difficilmente sostenibile da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Nel lungo tempo, tali costi potrebbero essere controbilanciati sia dalla diminuzione dei prezzi dei prodotti gluten-free (conseguente all'ampliamento del mercato di tali prodotti) che soprattutto dalle minori spese sanitarie dei pazienti celiaci diagnosticati tempestivamente. Nell'immediato una soluzione potrebbe essere quella di individuare forme di supporto economico per i pazienti che siano meno onerose per il SSN. In definitiva occorrerebbe decidere se sia preferibile la politica di assicurare "tutto a pochi" (i pazienti celiaci diagnosticati clinicamente) o quella di fornire "meno a tutti" (compresi i casi di malattia che sfuggono alla diagnosi in mancanza dello screening).

Bibliografia

- 1 Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. World Health Organization 1968;1-163.
- 2 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. *ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136-60.
- 3 Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, et al. *Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg*. Lancet 1994;343:200-3.
- 4 Corazza GR, Frisoni M, Treggiari EA, et al. *Subclinical celiac sprue. Increasing occurrence and clues to its diagnosis*. J Clin Gastroenterol 1993;16:16-21.
- 5 Alessandrini S, Giacomoni E, Muccioli F. *Mass population screening for celiac disease in children: the experience in Republic of San Marino from 1993 to 2009*. Ital J Pediatr 2013;39:67.
- 6 Catassi C, Lionetti E. *Case finding for celiac disease is okay, but is it enough?* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;57:415-7.
- 7 Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. *Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974*. Ann Med 2010;42:530-8.
- 8 Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al.; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. *Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children*. N Engl J Med 2014;371:1295-303.
- 9 Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, et al. *ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:229-41.
- 10 Fasano A, Catassi C. *Clinical practice. Celiac disease*. N Engl J Med 2012;367:2419-26.
- 11 Nordyke K, Myléus A, Ivarsson A, et al. *How do children experience participating in a coeliac disease screening? A qualitative study based on children's written narratives*. Scand J Public Health 2010;38:351-8.
- 12 Norström F, Ivarsson A, Lindholm L, et al. *Parents' willingness to pay for coeliac disease screening of their child*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:452-9.
- 13 Rosén A, Ivarsson A, Nordyke K, et al. *Balancing health benefits and social sacrifices: a qualitative study of how screening-detected celiac disease impacts adolescents' quality of life*. BMC Pediatr 2011;11:32.
- 14 Rosén A, Emmelin M, Carlsson A, et al. *Mass screening for celiac disease from the perspective of newly diagnosed adolescents*

and their parents: a mixed-method study. *BMC Public Health* 2011;11:822.

- ¹⁵ Nordyke K, Rosén A, Emmelin M, et al. *Internalizing the threat of risk – a qualitative study about adolescents' experience living with screening-detected celiac disease 5 years after diagnosis*. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:91.
- ¹⁶ Webb C, Myléus A, Norström F, et al. *High adherence to a gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:54-9.
- ¹⁷ Tio M, Cox MR, Eslick GD. *Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy*. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:540-51.
- ¹⁸ Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, et al. *Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease*. *Gastroenterology* 2010;139:763-9.
- ¹⁹ Catassi C, Fasano A. *Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening – are we there yet?* *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:457-8.

KEY POINTS

- Attualmente si raccomanda di ricercare la celiachia nei soggetti sintomatici o a rischio, cosiddetto case-finding. Tuttavia tale strategia non consente di individuare circa il 60-70% dei casi che rimangono pertanto esposti al rischio di complicanze tardive della malattia.
- La celiachia presenta molte delle caratteristiche delle malattie per le quali è opportuno lo screening di massa, quali la frequente mancata diagnosi, la disponibilità di test diagnostici semplici e affidabili e di un trattamento risolutivo (la dieta senza glutine).
- Nuovi argomenti suggeriscono di riconsiderare l'ipotesi di uno screening della celiachia: tra questi la possibilità di un algoritmo diagnostico bifasico basato sulla individuazione dei soggetti a rischio genetico, l'elevata attendibilità dei test diagnostici sierologici, le migliori conoscenze sulla storia naturale della sensibilizzazione autoimmune al glutine e la riduzione della barriera che si frappongono tra il paziente e la cura dietetica della celiachia.
- Sono necessari ulteriori studi prospettici, controllati e di lungo termine per stabilire il rapporto costo/beneficio dello screening celiaco.

Celiachia: quale follow-up?

Pediatric celiac disease: follow-up in the spotlight



Francesco Valitutti (foto)
Chiara Maria Trovato
Monica Montuori
Salvatore Cucchiara

*UOC Gastroenterologia,
Epatologia ed Endoscopia
Digestiva Pediatrica, Policlinico
Umberto I, Sapienza Università di
Roma*

Key words

*Celiac disease • Follow-up •
Compliance • Nutrition •
Comorbidities • Complications*

Abstract

Standardized evidence-based protocols for celiac disease (CD) follow-up are lacking. For correct evaluation of children with CD at follow-up, a clinical and biochemical evaluation is necessary on a regular basis. The main outcomes of follow-up are ensuring the adherence to a GFD, improving quality of life and preventing complications. The aim of this review is to summarize available studies on CD follow-up in children.

Indirizzo per la corrispondenza

Francesco Valitutti
viale Regina Elena 324, 00161 Roma
E-mail: francesco.valitutti@uniroma1.it

INTRODUZIONE

La celiachia è una malattia sistemica immunomediata indotta da glutine e dalle relative prolamine in individui geneticamente predisposti. Secondo la più recente definizione, la celiachia è caratterizzata dalla presenza di una combinazione variabile di manifestazioni cliniche glutine-dipendenti, anticorpi specifici, HLA-DQ2 o HLA-DQ8 ed enteropatia ¹.

A oggi la codifica di precisi algoritmi ha di gran lunga semplificato la diagnosi nella stragrande maggioranza dei casi. Più variegato e articolato, invece, può risultare il follow-up, dal momento che i dati della letteratura sono piuttosto scarsi e mancano protocolli basati su evidenze.

Per un corretto follow-up dei bambini celiaci, sono necessarie valutazioni cliniche e biochimiche reiterate nel tempo. In casi eccezionali, ovvero quando non si registrano miglioramenti clinici/sierologici o si assiste per contro a un peggioramento dello *status quo ante*, diventa obbligatoria anche una nuova valutazione istologica.

La frequenza e l'approccio clinico del follow-up sono a oggi fortemente influenzati dai singoli casi e dall'esperienza del medico che li gestisce.

I principali obiettivi del follow-up della celiachia sono: a) garantire l'aderenza alla dieta priva di glutine; b) migliorare la qualità della vita del piccolo paziente e della sua famiglia; c) prevenire le possibili complicanze della malattia.

Lo scopo di questo articolo è quello di riassumere gli studi disponibili sul follow-up della celiachia in età pediatrica.

MONITORAGGIO DELLA COMPLIANCE ALLA DIETA

La diagnosi di celiachia è solo l'inizio di un viaggio "senza glutine" per tutta la vita. Alla diagnosi, la condivisione di informazioni approfondite sul-

la dieta senza glutine è fondamentale, tanto per i piccoli pazienti che per le loro famiglie; altrettanto cruciale è che si stabilisca un rapporto di fiducia reciproca tra medico e famiglia, vera pietra miliare dell'alleanza terapeutica.

La dietoterapia è l'unico trattamento disponibile per i celiaci ², essenziale sia per un efficace controllo delle manifestazioni cliniche che per la guarigione della mucosa intestinale e la prevenzione delle complicanze. Il frumento (e tutte le sue varietà regionali), l'orzo, la segale, il farro, il kamut[®], il triticale e lo spelta sono i cereali contenenti glutine da proscrivere; l'avena pura, non contaminata, è sicura sia per i bambini che per gli adulti celiaci, ma la sua (re)introduzione nella dieta priva di glutine viene consigliata solo una volta ottenuto il miglioramento clinico. Per contro, il riso, il mais, il grano saraceno, l'amaranto, il miglio, il sorgo e la quinoa sono i cereali e gli pseudo-cereali privi di glutine che devono rappresentare le fonti di carboidrati complessi nella dieta dei celiaci.

Secondo le attuali normative europee, solamente i prodotti alimentari con un contenuto di glutine inferiore alle 20 parti per milione (ppm) sono da considerare sicuri per i celiaci, in quanto anche tracce di glutine superiori a questa soglia si sono dimostrate dannose.

Molti sono gli ostacoli dietetici quotidiani per un soggetto celiaco. Seguire la dieta senza glutine risulta infatti difficile: dati di *compliance* negli adulti suggeriscono che solamente

una percentuale variabile tra il 42 e 91% riesca a evitare trasgressioni volontarie ³. Alcuni dati pediatrici sulla *compliance* alla dieta sono più rassicuranti, anche se ciò non vale per gli adolescenti, specie se asintomatici e diagnosticati durante programmi di screening ⁴. Uno studio osservazionale israeliano su una popolazione pediatrica ha dimostrato che l'adesione alla dieta priva di glutine è ottimale se il follow-up è effettuato con regolarità presso il centro di riferimento; invece, risulterebbero meno complianti i bambini celiaci valutati annualmente dal proprio pediatra e quelli completamente persi al follow-up ⁵.

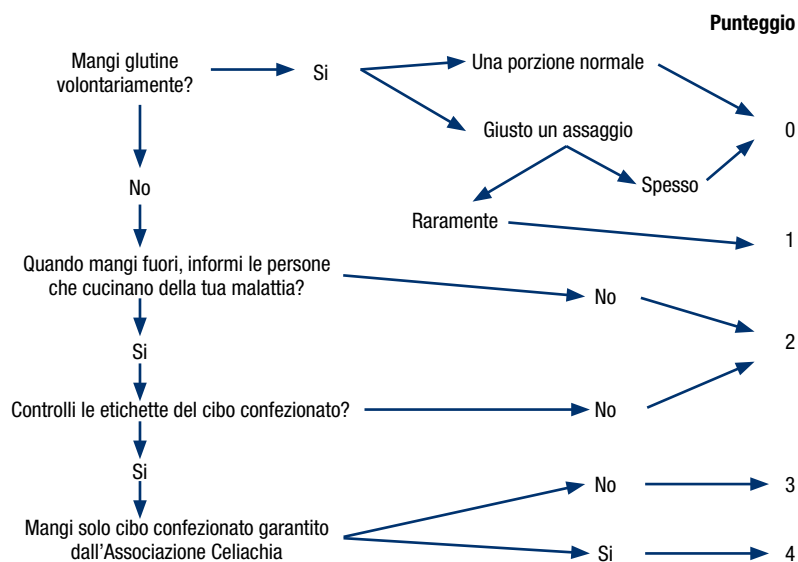
La possibilità di contaminazione crociata e di introito inconsapevole di glutine deve essere sempre tenuta presente quando si valuta un bambino celiaco che non risponde alla dieta. Il glutine può ritrovarsi purtroppo spesso in alimenti processati come salse e condimenti vari, oppure in piatti preparati con poca attenzione al ristorante o a domicilio (conservazione e lavorazione promiscua, tostapane condiviso, olio per frittura). Il normale lavaggio domestico delle stoviglie è comunque sufficiente a garantire l'assenza di contaminazioni significative.

Gli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale IgA (tTGA) sono il metodo più utilizzato per il monitoraggio della dieta ⁶, ma trasgressioni volontarie minori o involontarie possono sfuggire a questa metodica. Inoltre, l'assenza di tTGA nel siero non si correla pienamente con la guarigione istologica. Duran-

te il follow-up, i livelli di tTGA devono essere il più possibile prossimi allo zero analitico. A volte, un valore normale di tTGA può essere ottenuto solo dopo un anno o più di dieta rigorosa, specialmente se il valore iniziale era molto elevato. Ciò che conta maggiormente, tuttavia, è che il titolo diminuisca costantemente nel tempo. In genere, nel bambino il titolo di tTGA si negativizza più rapidamente rispetto all'adulto.

Alcuni autori hanno suggerito di recente che gli anticorpi IgG anti-gliadina demidata (IgG aDGPs) possano essere considerati strumenti aggiuntivi nel follow-up dei celiaci, in quanto sembrano predire l'atrofia dei villi, anche se il loro ruolo nel follow-up rimane comunque controverso. Altri autori prevedono che la misurazione delle concentrazioni sieriche di *intestinal fatty acid binding protein* (I-FABP) entrerà presto nella pratica clinica come nuovo test di laboratorio per monitorare la dieta. Sebbene I-FABP sia un marcatore affidabile di danno enterocitario, questo metodo non è molto specifico ed è ancora usato esclusivamente in setting di ricerca clinica. Allo stesso modo, rimangono in via di sperimentazione e lontane dall'applicazione clinica altre metodiche per smascherare l'assunzione volontaria o involontaria di glutine attraverso l'identificazione di peptidi gliadinici nelle urine e nelle feci.

Gli attuali limiti dei biomarcatori di *compliance* già menzionati possono essere superati da un questionario specifico sviluppato da Biagi et al. ⁷ (Fig. 1). Tale questionario, di veloce

**FIGURA 1.**

Algoritmo anamnestico per la valutazione della compliance negli adulti (da Biagi et al., 2012⁶, mod.).

esecuzione e alla portata di tutti, basato su quattro semplici domande con un punteggio di cinque livelli (0-IV), ha mostrato una buona correlazione con l'istologia ed è stato anche validato in uno studio multicentrico. Tuttavia, la sua applicabilità nei bambini e negli adolescenti non è stata provata.

GARANTIRE UN CORRETTO PROFILO NUTRIZIONALE

Durante il follow-up, può essere importante accertare l'eventuale carenza di micronutrienti come ferro (attraverso un esame emocromocitometrico completo più il dosaggio della ferritina sierica), calcio, acido folico, vitamina B6 e vitamina B12. Alcuni studi hanno dimostrato che la dieta priva di

glutine potrebbe comportare uno squilibrio qualitativo della dieta, con un sovraccarico lipidico e proteico, e allo stesso tempo un insufficiente apporto di fibre, ferro e calcio⁸. Nel 2002, Hallett et al. hanno mostrato uno scarso livello di vitamine sieriche nella metà dei pazienti celiaci adulti durante il follow-up, segnatamente di acido folico, di piridossal 5'-fosfato (forma attiva della vitamina B6) e di vitamina B12⁹. L'abbassamento di acido folico può determinare l'aumento delle concentrazioni di omocisteina plasmatica, mediatore coinvolto nella patogenesi dell'aterosclerosi. Per questo motivo, in alcuni paesi i prodotti senza glutine vengono fortificati con acido folico.

Tuttavia, un recente lavoro ha ridimensionato l'importanza

dello screening di routine per carenze nutrizionali durante il follow-up, salvo che lo screening non sia guidato da specifici sospetti su base clinica.

La prevenzione della salute cardiovascolare è anche una parte fondamentale del follow-up della celiachia. È ormai noto che i fattori di rischio cardiovascolare vanno combattuti sin dall'infanzia. Zanini et al. hanno dimostrato un significativo aumento dell'indice di massa corporea (BMI) e del colesterolo totale in una popolazione di celiaci adulti a dieta rigorosa da 1 a 5 anni. Le ragioni dell'aumento di peso eccessivo sono da ricercarsi sia nell'assorbimento intestinale più efficiente dopo l'avvio della dieta, che nelle abitudini alimentari dei soggetti celiaci¹⁰.

I livelli sierici di colesterolo totale sono bassi in pazienti celiaci non diagnosticati; un aumento del colesterolo totale si registra in genere dopo l'avvio della dieta priva di glutine, sebbene ciò sia legato maggiormente all'aumento delle benefiche HDL rispetto alle LDL.

Da un punto di vista di sanità pubblica, l'identificazione dei fattori di rischio cardiovascolare è importante tanto negli adulti quanto nei bambini. Alcuni studi su popolazioni adulte suggeriscono che la celiachia si associ a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Uno studio britannico ha identificato un aumentato rischio di ictus in pazienti celiaci nei primi anni dopo la diagnosi: tale rischio si ridimensionerebbe comunque dopo 5 anni di dieta¹¹.

Nonostante una fiorente letteratura sull'argomento, a oggi

non è comunque consigliabile uno screening routinario e ripetuto per biomarcatori di rischio cardiovascolare.

PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE E DIAGNOSI PRECOCE DELLE COMORBIDITÀ

Il follow-up della celiachia è mirato anche a prevenire le complicanze di malattia, nonché a individuare in anticipo eventuali patologie autoimmuni concomitanti.

Accrescimento staturale e stadio puberale

Spesso la celiachia presenta come unico sintomo la compromissione della crescita ponderale e/o staturale. Tradizionalmente lo scarso accrescimento è stato attribuito al malassorbimento di macro- e micronutrienti. Tra gli altri meccanismi proposti per spiegare il deficit di crescita dei bambini celiaci vi sono disfunzioni dell'asse ormonale GH-IGF-1 e, in rari casi, la presenza di anticorpi anti-ipofisi (APA). Generalmente, dopo l'inizio della dieta si assiste a un significativo recupero di crescita, soprattutto nei primi 6 mesi dalla diagnosi; contrariamente, il mancato miglioramento dei parametri auxologici impone una rivalutazione clinica e talora un consulto endocrinologico. Nel 20% dei bambini neodiagnosticati si può registrare sia bassa statura che ritardo della pubertà. Talvolta, il ritardo puberale potrebbe anche essere la manifestazione esclusiva della celiachia.

Durante l'esame obiettivo dei bambini celiaci al follow-up, la valutazione della crescita e dello stadio puberale sono quindi di primaria importanza.

Mineralizzazione dell'osso

Il malassorbimento e l'infiammazione cronica della celiachia misconosciuta possono portare ad alterazioni del metabolismo osseo, tanto nei bambini quanto negli adulti. Negli adulti celiaci contribuiscono all'osteopenia e all'osteoporosi anche altri fattori che persistono talvolta anche dopo la diagnosi: basso apporto di calcio e vitamina D da intolleranza al lattosio transitoria, uso di steroidi nei pazienti con celiachia refrattaria, comorbidity autoimmunitaria a carico dell'osso e basso peso corporeo. Pertanto, la densità ossea dovrebbe essere misurata in tutti i pazienti celiaci adulti di nuova diagnosi. Tuttavia, tale raccomandazione non è attualmente applicabile ai bambini e agli adolescenti, il cui metabolismo osseo è sicuramente più dinamico¹²: inoltre, nel bambino l'assenza di elementi clinici che predicono una compromissione della salute dell'osso non giustifica una valutazione DEXA di screening, né alla diagnosi che in seguito¹³.

I bambini diagnosticati precocemente aumentano la loro densità ossea in modo più celere e raggiungono una normale densità della matrice minerale ossea semplicemente con l'adesione rigorosa alla dieta.

Comorbidity autoimmuni

Il follow-up dovrebbe esse-

re interpretato anche come un'opportunità per la diagnosi precoce delle possibili comorbidity autoimmuni. Sebbene qualunque malattia autoimmune possa associarsi ipoteticamente alla celiachia e le più disparate combinazioni di autoimmunopatie siano state già segnalate in letteratura, la tiroidite autoimmune e il diabete mellito tipo 1 sono le entità nosografiche che si incontrano con maggiore prevalenza, circa nel 4-5% dei celiaci. L'associazione tra celiachia e tiroidite autoimmune è stata ripetutamente descritta anche nella popolazione pediatrica^{14,15}.

Uno screening generico e routinario per le autoimmunopatie non è affatto raccomandabile nei pazienti celiaci, salvo in caso di specifico sospetto clinico; l'unica eccezione si potrebbe applicare per la funzione tiroidea e per i marcatori di tiroidite autoimmune (TSH, anticorpi anti-tireoperossidasi e anticorpi anti-tireoglobulina). La tiroidite autoimmune può infatti esitare in ipotiroidismo subclinico, che può essere facilmente e prontamente trattato con terapia ormonale sostitutiva. Pertanto, l'aggiunta di TSH e autoanticorpi tiroidei durante il follow-up laboratoristico sembra ragionevole, anche se non sono disponibili studi costo-efficacia per questa strategia.

È argomento molto dibattuto se la stretta osservanza della dieta riduca realmente il rischio di una nuova insorgenza di malattie autoimmuni: sebbene plausibile da un punto di vista fisiopatologico (ripristino della

normale permeabilità intestinale, scomparsa della flogosi intestinale) e corroborata da alcuni studi retrospettivi, tale assunzione rimane ancora soltanto ipotetica, perché non confermata da registri nazionali.

Celiachia non responsiva e celiachia refrattaria

È noto che nella celiachia l'architettura villare si normalizza dopo l'inizio della dieta. In due studi condotti su coorti di adulti, fino al 40% dei pazienti presentava un'atrofia persistente dei villi dopo due anni e circa il 10% dopo cinque anni di dieta priva di glutine. Una rivalutazione dell'istologia duodenale s'impone nei pazienti pediatrici che non mostrano alcun miglioramento o che hanno ancora test di laboratorio indicativi di celiachia attiva dopo 2-3 anni dalla diagnosi.

La celiachia refrattaria è una complicanza grave che colpisce circa il 7-8% dei pazienti adulti con celiachia¹⁶. In genere si osserva in soggetti adulti con una lunga storia di malassorbimento e nella maggior parte dei casi tale complicanza si manifesta già alla diagnosi o comunque nei primi 5 anni dopo la diagnosi. È estremamente rara in età pediatrica.

La celiachia refrattaria è attualmente definita come atrofia dei villi con iperplasia delle cripte e con un aumento del numero dei linfociti intraepiteliali a fronte di una stretta osservanza della dieta priva di glutine per un periodo > 12 mesi. L'omozigosi DQ2 è un fattore di rischio per lo sviluppo del-

la celiachia refrattaria. L'ipotesi diagnostica di celiachia refrattaria entra in diagnosi differenziale con tutte le altre cause di mancanza di risposta alla dieta. Più comunemente, i pazienti non rispondono alla dieta perché di fatto trasgrediscono su base volontaria o assumono glutine inavvertitamente. In alcuni casi bisogna riconsiderare la diagnosi iniziale di celiachia, specie se con sierologia dubbia e considerare altre ipotesi come allergia alimentare, immunodeficienza comune variabile, IBD, enteropatia autoimmune, morbo di Whipple e sprue tropicale. Esistono due tipologie di celiachia refrattaria a seconda di una particolare caratterizzazione immunofenotipica, il tipo 1 e il tipo 2; quest'ultima esita spesso nelle rare complicanze maggiori come la colite collagenosica, la digiunoileite ulcerativa e il linfoma a cellule T associato a enteropatia.

MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DI VITA

Durante il follow-up, il medico dovrebbe esaminare, assieme al piccolo paziente e alla sua famiglia, tutti i fattori che possono compromettere la qualità della vita. Per i pazienti adulti sono state sviluppate delle scale specifiche (ad esempio il questionario SF36). Durante la visita ambulatoriale presso il centro di riferimento è importante porre anche domande generali che riguardano aspetti come la vitalità, la percezione di salute generale, il funzionamento emotivo e

sociale, il benessere psicofisico. Indirizzare i pazienti adulti verso l'associazione locale di pazienti (in Italia la AIC) si è rivelato uno strumento utile per aumentare la qualità della vita e la *compliance* dietetica¹⁷, anche se non sono disponibili dati della letteratura per l'età pediatrica. Un *counselling* psicologico potrebbe aiutare i pazienti e i familiari con disturbo d'ansia e depressione generati dalla diagnosi; inoltre, è stato evidenziato come il supporto psicologico possa migliorare la *compliance* dietetica in pazienti celiaci adulti con disturbi affettivi. Tale dato, seppur non traslabile *tout court* alla popolazione pediatrica, potrebbe essere valido anche per le intere famiglie alle prese con una difficoltosa accettazione della malattia e del necessario rigore dietetico.

QUAL È IL TIMING MIGLIORE PER IL FOLLOW-UP?

Dopo la diagnosi, è utile monitorare clinicamente il paziente a 3 mesi dall'inizio della dieta e posporre la rivalutazione sierologica al controllo dei 6 e dei 12 mesi. In seguito, è ragionevole una visita annuale, comprensiva di prelievo ematico, presso il centro di riferimento. Alcuni lavori sugli adulti suggeriscono che una visita annuale di follow-up sia sempre auspicabile; se non possibile, il paziente adulto potrebbe essere controllato telefonicamente e i test sierologici potrebbero essere effettuati localmente. A ogni modo, il follow-up telefonico è decisamente da sconsi-

gliare in età pediatrica, specie nei primi anni dopo la diagnosi. Una strategia concepibile potrebbe essere quella di delegare nel tempo il follow-up ai pediatri di libera scelta; tuttavia, come indicato da uno studio israeliano, questo passaggio di consegne con le cure primarie potrebbe diminuire il grado di adesione alla dietoterapia priva di glutine.

Se ci soffermiamo sul punto di vista dei pazienti, è bene notare che in un sondaggio condotto nel Regno Unito, alcuni celiaci adulti hanno ritenuto molto utile per la loro salute recarsi ogni anno presso il centro di riferimento per una revisione dietetica e un prelievo ematico¹⁸.

CONCLUSIONI

Dopo un monitoraggio più stretto nel primo anno della diagnosi (a 3, 6 e 12 mesi dall'inizio della dieta), è consigliabile seguire i bambini celiaci una volta l'anno presso il centro di riferimento, al fine di valutare la *compliance* alla dieta, il profilo nutrizionale, l'insorgenza di eventuali comorbidità o possibili complicanze. La *compliance* dietetica va rivalutata annualmente intervistando il bambino e la famiglia, ed eseguendo il dosaggio delle tTGA nel siero. Anche se le evidenze sono carenti, test di laboratorio aggiuntivi possono essere utili per escludere la carenza di micronutrienti (emocromo, ferritina, acido folico, vitamina B6 e vitamina B12) e possibili fattori di rischio cardiovascolare (glucosio, colesterolo LDL, trigliceridi); la valutazione biochi-

mica diventa comunque obbligatoria quando dettata da un determinato sospetto diagnostico e deve essere adattata in base al razionale clinico. Sarebbe opportuno eseguire annualmente lo screening per la tiroidite autoimmune che può frequentemente associarsi alla celiachia: TSH e autoanticorpi tiroidei (anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina) dovrebbero essere dosati anche indipendentemente dai sintomi, dal momento che l'ipotiroidismo è spesso clinicamente subdolo e un trattamento sostitutivo tempestivo è sempre disponibile e auspicabile.

In conclusione, nonostante manchino al momento delle *best practice* e delle raccomandazioni *evidence-based* per il follow-up dei pazienti celiaci in età pediatrica, è comunque prudente consigliare una visita annuale presso il centro di riferimento con l'esecuzione di un prelievo ematico per emocromo, tTgA, TSH e autoimmunità tiroidea; specifiche integrazioni bioumorali possono essere poi considerate caso per caso.

Bibliografia

- 1 Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. *Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children*. Arch Dis Child 2013;98:806-11.
- 2 See JA, Kaukinen K, Makharia GK, et al. *Practical insights into gluten-free diets*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12:580-91.
- 3 Hall NJ, Rubin G, Charnock A. *Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:315-30.

- 4 Fabiani E, Taccari LM, Ratsch IM, et al. *Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study*. J Pediatr 2000;136:841-3.
- 5 Barnea L, Mozer-Glassberg Y, Hojsak I, et al. *Pediatric celiac disease patients who are lost to follow-up have a poorly controlled disease*. Digestion 2014;90:248-53.
- 6 Kaukinen K, Sulkanen S, Maki M, et al. *IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:311-5.
- 7 Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, et al. *A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life*. Br J Nutr 2012;108:1884-8.
- 8 Mariani P, Viti MG, Montuori M, et al. *The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease?* J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:519-23.
- 9 Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. *Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years*. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1333-9.
- 10 Zanini B, Mazzoncini E, Lanzarotto F, et al. *Impact of gluten-free diet on cardiovascular risk factors. A retrospective analysis in a large cohort of coeliac patients*. Dig Liver Dis 2013;45:810-5.
- 11 Ludvigsson JF, West J, Card T, et al. *Risk of stroke in 28,000 patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden*. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012;21:860-7.
- 12 Rantalainen T, Weeks BK, Nogueira RC, et al. *Effects of bone-specific physical activity, gender and maturity on tibial cross-sectional bone material distribution: a cross-sectional pQCT comparison of children and young adults aged 5-29 years*. Bone 2015;72:101-8.
- 13 Trovato CM, Albanese CV, Leoni S, et al. *Lack of clinical predictors for low mineral density in children with celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:799-802.
- 14 Diamanti A, Ferretti F, Guglielmi R, et al. *Thyroid autoimmunity in*

children with coeliac disease: a prospective survey. Arch Dis Child 2011;96:1038-41.

¹⁵ Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, et al. *Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:63-6.

¹⁶ O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. *Review article: management of patients with non-responsive coeliac disease.* Aliment Pharmacol Ther 1996;10:671-80.

¹⁷ Ciacci C, D'Agate C, De Rosa A, et al. *Self-rated quality of life in celiac disease.* Dig Dis Sci 2003;48:2216-20.

¹⁸ Bebb JR, Lawson A, Knight T, et al. *Long-term follow-up of coeliac disease - what do coeliac patients want?* Aliment Pharmacol Ther 2006;23:827-31.

KEY POINTS

- L'analisi del follow-up della celiachia è stimolante, poiché gli studi pubblicati a riguardo sono scarsi e mancano protocolli standardizzati basati su evidenze scientifiche.
- La frequenza e la pratica clinica relative al follow-up sembrano essere pesantemente influenzate da singoli casi e dall'opinione di clinici esperti per quanto riguarda gli obiettivi del trattamento.
- Perché il follow-up dei bambini con celiachia sia ben condotto è necessaria, almeno una volta all'anno, una valutazione clinica e degli esami di laboratorio: in casi eccezionali, quando non ci sono miglioramenti o si è verificato un peggioramento clinico, diventa obbligatoria anche la valutazione istologica.
- Un follow-up ben condotto garantisce l'aderenza alla dieta, migliorando la qualità della vita e impedendo l'insorgenza di complicanze.

Forum dei Giovani Ricercatori

Si è svolto anche quest'anno a Roma, nei giorni 14-16 aprile, il "Forum dei Giovani Ricercatori", iniziativa organizzata dalla Società di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP) con il coinvolgimento della redazione del Giornale di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica, organo editoriale ufficiale della SIGENP. Tale iniziativa ha coinvolto 20 giovani specializzandi, provenienti da tutt'Italia (i cui abstracts sono stati selezionati tra i 40 che erano pervenuti) che per due giorni e mezzo hanno ascoltato relatori esperti, ma anche vissuto da protagonisti, con l'aiuto dei tutors, il confronto con il complicato mondo della Scienza. La scelta della sede congressuale, la piacevole tenuta della "Borghesiana", ha consentito che si visse in pieno lo spirito di comunità e lo scambio cul-

turale. Ci siamo tutti sentiti coccolati dagli ambienti accoglienti e luminosi, immersi nel verde, dall'ottimo cibo e dalla bellezza del paesaggio circostante. L'aula in cui si sono svolti i lavori in plenaria era non convenzionale, ma offriva la possibilità di una comunicazione "circolare", rivelatasi estremamente stimolante. Le relazioni presentate da Carlo Agostoni (Milano), Renata Auricchio (Napoli), Alfredo Guarino (Napoli), Antonio Di Mauro (Bari), Annarita Vestri (Roma) sono state ricchissime di spunti interessanti. I lavori a piccoli gruppi sono stati coordinati dai tutors (Mariella Baldassarre, Claudio Romano, Renata Auricchio, Antonio Di Mauro, Antonella Diamanti, Teresa Capriati, Francesco Cirillo) e si sono svolti in salette più piccole, tutte dotate di computer, dove è stato possibile simulare una ricerca bibliografica, la richiesta di un grant,

o la realizzazione di un protocollo di studio. L'iniziativa è stata interamente supportata finanziariamente dall'Azienda DICOFARM, che ha anche donato a tutti i partecipanti una copia del "Manuale SIGENP" di recente pubblicazione. Alla DICOFARM va il "GRAZIE" della SIGENP, in particolare al Presidente, Ing. Maurizio Acri, e al dott. Cosimo Maiorino, per aver reso possibile la realizzazione di questo evento: non sono tante le aziende che investono e credono nella formazione dei giovani.

Di seguito pubblichiamo gli abstracts selezionati nei lavori di gruppo per la presentazione in seduta plenaria.

Arrivederci al "Forum dei Giovani Ricercatori" 2017!

Mariella Baldassarre
e Carlo Catassi



TRANSIENT ELASTOGRAPHY IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS: IS FIBROSCAN A VALID TOOL TO DETECT FIBROSIS COMPARED WITH HISTOLOGICAL FINDINGS?

I. Degrassi, G. Paoletta, M. Farallo, M. Maggioni, S. Bettocchi, G. Nebbia

Hepatology service of the Pediatric Unit of University of Milan-Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

Objectives: Transient elastography (TE) is a non invasive and sensitive way to evaluate liver stiffness (LS), considered by some authors an equivalent of liver fibrosis. Liver biopsy still remains the gold standard to diagnose and stage liver disease, but it is quite invasive and cannot be frequently repeated during the follow-up. The role of non invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography is well known in adults, but little information is available about the role of TE in children and in specific liver diseases. Most pediatric studies evaluate the feasibility in a pediatric population, but few studies compare the results with histological findings. Cutoff values for diagnosing significant fibrosis ($F \geq 2$) or cirrhosis (F4) vary depending on the underlying liver disease. However, values above 11 to 14 kPa are commonly considered correlated with cirrhosis.

The aim of the present study is to define the role of TE to assess liver fibrosis in a pediatric cohort of children affected by autoimmune hepatitis (AIH).

Methods: We retrospectively studied 18 children (10 female, 8 male) with autoimmune hepatitis (14 with AIH type I, 3 with AIH type 2 and 1 overlap syndrome with sclerosing cholangitis) admitted to the Hepatology service of the Pediatric Unit of University of Milan-Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico. All the patients underwent liver biopsy. Liver biopsies were scored from F0 to F4 (F0 = fibrosis absent, F1 = portal fibrosis without septa, F2 = portal fibrosis with few septa, F3 = severe fibrosis with porto-portal bridging, F4 = cirrhosis). In all the patients stiffness was measured by transient elastography (FibroScan[®]), mostly performed at the time of biopsy. The stiffness value was measured 10 times in a single exam, the median value is then considered as representative (expressed in kPa), with a success rate of 60% or greater and an interquartile range lower than 30%. We considered 6.3 kPa the upper normal reference limit, according to Fitzpatrick et al., and we compared the results with histological findings.

Results: LS ranged between 4.1 and 35.3 kPa (median value 8.9 kPa). TE was above the normal cut-off in 7/18 patients. At the histology 4 out of 18 patients had no evidence of fibrosis (F0) all with normal value of TE (median value 4.83 kPa, range 4.4-5.7 kPa), 4 patients had mild fibrosis (F1) all with normal value of TE (median value 4.9 kPa, range 3.7-5.4 kPa), 5 patients had moderate fibrosis (F2) but only 2 of them showed high levels of stiffness (median value 6.92 kPa, range 4.7-12 kPa). Two patients showed severe fibrosis at the histology (F3), both with elevated values of LS (7.9 and 21.9 kPa respectively); finally the 3 patients with evidence of histologi-

cal cirrhosis presented with levels above the normal of liver stiffness (median value 16.45 kPa, range: 7.1-35.3 kPa). As regards the accuracy of values above 6.3 kPa in predicting significant fibrosis ($F \geq 2$), it was sensible in 7 out of 10 patients, while in 3 patients the fibrosis was underestimated (sensitivity 70% specificity 100%). Two patients showed high levels of LS (respectively 21.5 and 15.9) with mild levels of fibrosis; both of them had high degree of inflammation at the histology. One of these patients repeated the TE after 4 years of therapy and complete normalization of liver function tests, showing an improvement in the results (from 21.5 kPa with F3 at the initial biopsy to 6.5 kPa).

Conclusions: Our preliminary study demonstrates that there is not an absolute concordance between TE and liver histology, while a normal cutoff for TE is still lacking. In particular, our data would suggest a correlation between elevated values of TE with presence of liver fibrosis/cirrhosis at the histology. There is too much overlapping among data regarding lower levels of LS, so FibroScan[®] does not seem a good discriminator between absence of fibrosis (F0) and low levels of that (F1). Our intention is to collect prospectively the data, performing TE in association with liver histology at the diagnosis and during the follow-up of patients with AIH. Besides, since inflammation may be a confounder of TE values, our intention is to monitor liver stiffness before and after therapy to understand better the influence of inflammation activity on elastography.

IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN THE FIRST THREE MONTHS OF LIFE AND MATERNAL PSYCHOLOGICAL PROBLEMS?

R. Panza¹, N. Laforgia¹, P. Drimaco¹, A. Resta¹, S. Varano¹, G. Castoro¹, R. Maurogiovanni¹, M. Fanelli¹, M. Capozza¹, V. Santoiemma¹, M.E. Baldassarre¹

Neonatology and Neonatal Intensive Care Unit, Department of Biomedical Science and Human Oncology, University of Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

Objectives: To investigate whether functional gastrointestinal disorders are associated with postpartum mood disorders.

Methods: 113 mother/child pairs were enrolled in this perspective, longitudinal study. Maternal depressive symptoms were evaluated at birth, one and three months after delivery using Maternity Blues, Edinburgh Postpartum Depression Score and Symptom Check List for Anxiety and Depression. The Adult Attachment Interview was used to determine the attachment style of the mother. Any sign/symptom was recorded weekly for the first three months of life, together with type of feeding. Analysis: #2 test, student t-test, linear regression.

Results: 37 (32.7%) newborns were exclusively breastfed. 16 (14.2%) newborns had regurgitation, 10 (9.7%) colics, 4 (3.5%) dischezia and 10 (9.7%) constipation. 60 (53.1%) mothers had postpartum depression and/or anxiety. 53.6% of

infants with regurgitations had a depressed mother vs 23% of infants without regurgitations (#2 = 10.63, $p = 0.003$); 45.2% of infants with colics had a depressed mother vs 15.9% of infants without colics (#2 = 10.63, $p = 0.001$). A mother's insecure attachment style was found in 36% of infants with persistence of regurgitations until third

Conclusions: Postpartum maternal depressive symptoms and anxiety are associated with infantile colic and regurgitations. Early intervention in cases of postpartum depression could be useful to avoid inappropriate treatments/months of life vs 1.8% of infants with mother's secure attachment style ($p < 0.001$).

ORAL VISCOUS BUDESONIDE: A POTENTIAL NEW THERAPY FOR EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN CHILDREN

D. Rossetti, S. Oliva, P. Rossi, S. Isoldi, A. Tiberti, S. Frediani, T. Frediani, S. Cucchiara, S. Lucarelli

Department of Paediatrics, Paediatric Gastroenterology and Liver Unit, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy

Objectives: Eosinophilic esophagitis (EoE) is a clinicopathological disease characterized by esophageal eosinophilia and gastrointestinal symptoms. It most likely represents an immunologic reaction to ingested and inhaled allergens. The diagnosis of EoE is dependent upon finding ≥ 15 eosinophils per high power field (eos/HPF) in esophageal mucosal biopsies. Symptoms include regurgitation, vomiting, pain, anorexia and dysphagia. The only therapies that have demonstrated resolution or improvement in esophageal eosinophilia have been dietary restriction and topical steroids. Oral Viscous Budesonide (OVB) has become, in the last few years, an attractive therapeutic option.

Methods: We treated with OVB 36 children (29 male; median age 12 years) with EoE diagnosed according to widely agreed criteria (JPGN 2014;58:107-18; ESPGHAN guidelines) referred to our Unit from January 2012 to December 2013. Patients < 150 cm and > 150 cm tall received 2 mg and 4 mg OVB daily, respectively, for three months. A follow-up endoscopy was performed after 12 weeks of therapy, for evaluating the histological response to treatment. An endoscopy was performed after 6 months period therapy free. Baseline and post-treatment symptoms and histologic features were scored. All patients underwent 24-h multichannel intraluminal impedance (MII-pH), skin prick test and specific IgE for ingested and inhaled antigens and atopy patch test. In all patients was performed serum cortisol at baseline and at 12 and 36 weeks.

Results: After 12 weeks of therapy the esophagogastroduodenoscopy showed endoscopic and histological remission in 32 patients (88.9%). Mean pre- and post treatment peak eosinophil counts were 42 eos/HPF (range, 15-100 eos/HPF) and 5 eos/HPF (range, 0-30 eos/HPF), respectively. While the histological score was 8.4 (range, 5-15) and 1.2 (range, 0-10) respectively. After 6 months without therapy the esophagogastroduodenoscopy showed a relapse of EoE in 21 patients

(58.3%), versus 15 patients (41.7%) still in remission. 7/36 children (19.4%) with positive MII-ph were treated with proton pump inhibitor. There was no significant difference between pre-/post- treatment mean morning cortisol levels.

Conclusions: The OVB is an effective treatment of EoE in children with improvement of symptoms and endoscopic and histological features. The treatment is also safe, as shown by serum cortisol levels during treatment and the absence of adverse reactions. The recurrence of disease after six months without therapy in 58.3% patients confirms the relapsing character of EoE.

BONE MINERAL DENSITY IN A PEDIATRIC POPULATION WITH PRIMARY LACTASE DEFICIENCY. A PROSPECTIVE STUDY

S. Tagliati¹, A. Baldan², D. Saccomandi², C. Malaventura², C. Borgna-Pignatti²

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara, Italy; ² UO Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna di Ferrara, Italy

Objectives: We evaluated the impact of a lactose-free diet (LFD) on Ca intake and bone mineral density (BMD) in children with primary lactase deficiency (PLD).

Methods: A detailed dietary record, body mass index (BMI), and osteosonography were obtained at diagnosis and after 12-24 months of LFD in 65 children aged 4 to 17 yrs with PLD diagnosed by breath test and predisposing genotype.

Preliminary results: Ca intake was low at diagnosis and it was significantly reduced ($p = 0.01$) after a mean of 19 months. Bone Transmission Time Z score (cortical thickness) remained unchanged, while Amplitude Dependent Speed of Sound (ADSoS) Z score (bone density, structure and mechanical functions) decreased significantly. There was an inverse correlation between BMI and ADSoS Z score.

Conclusions: Our preliminary results show that Ca supplements might be necessary in children on a LFD. Overweight children have an increased risk of low BMD. We intend to continue this study on a larger population of patients.

PLATELET ACTIVITY AND ANEMIA IN PAEDIATRIC IBD: WHAT'S THE LINK?

M. Votto¹, M.L. Guarino², A. Dilillo³, F. Viviano³, F. Civitelli³, F. Viola³, F.M. Pulcinelli², S. Cucchiara³

¹ Department of Pediatrics, Foundation IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Italy; ² Department of Experimental Medicine, "Sapienza" University of Rome; ³ Pediatric Gastroenterology and Hepatology Unit, "Sapienza" University of Rome

Objectives: Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) are two mayor forms of Inflammatory Bowel Disease (IBD). In children with IBD, anemia is more common than in adults and it is a combination of iron deficiency and anemia of chronic disease (ACD) ¹. In patients with anemia, several changes in

platelets have been reported. IBD are associated with several alterations of platelets, including number, shape, and function². In clinical practice, the most common platelet alteration is thrombocytosis. In IBD, thrombocytosis has been associated with iron deficiency anemia and chronic inflammation³. The importance of platelets is also due to substantially increased incidence of thromboembolic phenomena in both form of IBD⁴. So far the relative importance of anemia for IBD-associated thrombocytosis or platelet activity has not been elucidated.

The aim of the study was to demonstrate the existing link between anemia, thrombocytosis and platelet aggregation in pediatric IBD patients.

Methods: A prospective study was conducted in “Sapienza” University of Rome in the period from October 2014 to May 2015. The study included 51 children and adolescents recruited from the Pediatric Gastroenterology and Hepatology Unit of “Sapienza” University. We excluded patients younger 6 years, with known inherited platelet function defects, with hemoglobinopathies, and receiving any medications that could alter platelet function.

We collected clinical data and clinical disease activity scores (Pediatric Crohn’s Disease Activity Index [PCDAI], Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index [PUCAI]).

Laboratory investigations included: complete blood count (CBC), platelet count, mean corpuscular volume (MCV), mean platelet volume (MPV), mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC), red cells distribution (RDW), platelet distribution (PDW), levels of hemoglobin (Hb) and levels of serum ferritin, transferrin and iron.

Diagnostic criteria for anemia were based on current ECCO guidelines. In patients without clinical, endoscopic, or biochemical evidence of active disease, iron deficiency anemia depend on the level of serum ferritin (< 30 µg/L). In the presence of biochemical or clinical evidence of inflammation, the diagnostic criteria for ACD are a serum ferritin > 100 µg/L. If the serum ferritin level is between 30 and 100 µg/L, a combination of true iron deficiency and ACD is likely⁵.

Platelet aggregation was evaluated on platelet-rich plasma in an AggRAM aggregometer with Born’s Method. The results were reported as the maximal percentage of aggregation observed after 4 min stimulation in response to collagen (1 µg/mL) and adenosine diphosphate (ADP 0.8 µM and ADP 2 µM).

Results: Our study comprised 51 children and adolescents, 24 with UC and 27 with CD. Their median age was 15.3 years (± 3.5 years). Anemia was present in 43.1% of cohort. Anemia was a clinical condition more common in UC (50%) than in CD patients (37%). Iron deficiency anemia combined to ACD was the most common type of anemia (58.3% in UC and 50% in CD). There was statistically significant higher levels of hemoglobin in patients with UC compared to CD patients (p = 0.0320). No significant differences were found between mean values of red cells, MCV, MCHC, RDW, iron, transferrin and serum ferritin both in CD and UC.

Thrombocytosis prevailed in UC compared to CD patients (platelet count 359.4 x 103/µl vs 314.7 x 103/µl), but no significant correlation was found. No differences were found between mean values of PDW and MPV in both groups.

In patients with UC, negative correlation (r -0.50) was found between mean values of hemoglobin and platelet count (p = 0.0134). Moreover in patients with CD, disease activity was positively correlated (r 0.55) with platelet count (p = 0.0040).

Platelet aggregation resulted higher in anemic patients. In anemic children, mean baseline platelet aggregations induced by ADP 0.8 µM and collagen 1 µg/mL were significantly higher in UC compared to CD (p = 0.001 and p = 0.030 respectively). Another significant correlation was found between platelet aggregation induced by ADP 0.8 µM and ADP 2 µM in anemic UC patients compared to non-anemic UC patients (p = 0.002 and p = 0.040 respectively). Platelet aggregation – induced by ADP 0.8 µM – was significantly higher in anemic UC patients with active disease (PUCAI > 20) compared to same patients whose disease is in remission (p = 0.042) and compared to patients with active CD (p = 0.054).

Conclusions: In our cohort, mixed anemia (iron deficiency anemia combined to anemia of chronic disease) was the most common type of anemia. Thrombocytosis was a clinical condition more frequent in anemic IBD patients, specially in Ulcerative Colitis. In UC, anemia and disease activity were significant correlated with platelet hyperaggregation. Therefore UC patients – specially with active disease and anemia – might present major risk of thrombosis, independently from acquired or inherited hemostasis defects.

References

- 1 Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, et al. *Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease*. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:513-9.
- 2 Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. *Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach*. *World J Gastroenterol* 2014;20:3180-90.
- 3 Voudoukisa E, Karmirisa K, Oustamanolakisc P, et al. *Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1212-6.
- 4 Danese S, Motte L, Fiocchi C. *Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications*. *Am J Gastroenterol* 2004;99:938-45.
- 5 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al.; European Crohn’s and Colitis Organisation [ECCO]. *European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases*. *J Crohns Colitis* 2015;9:211-22.