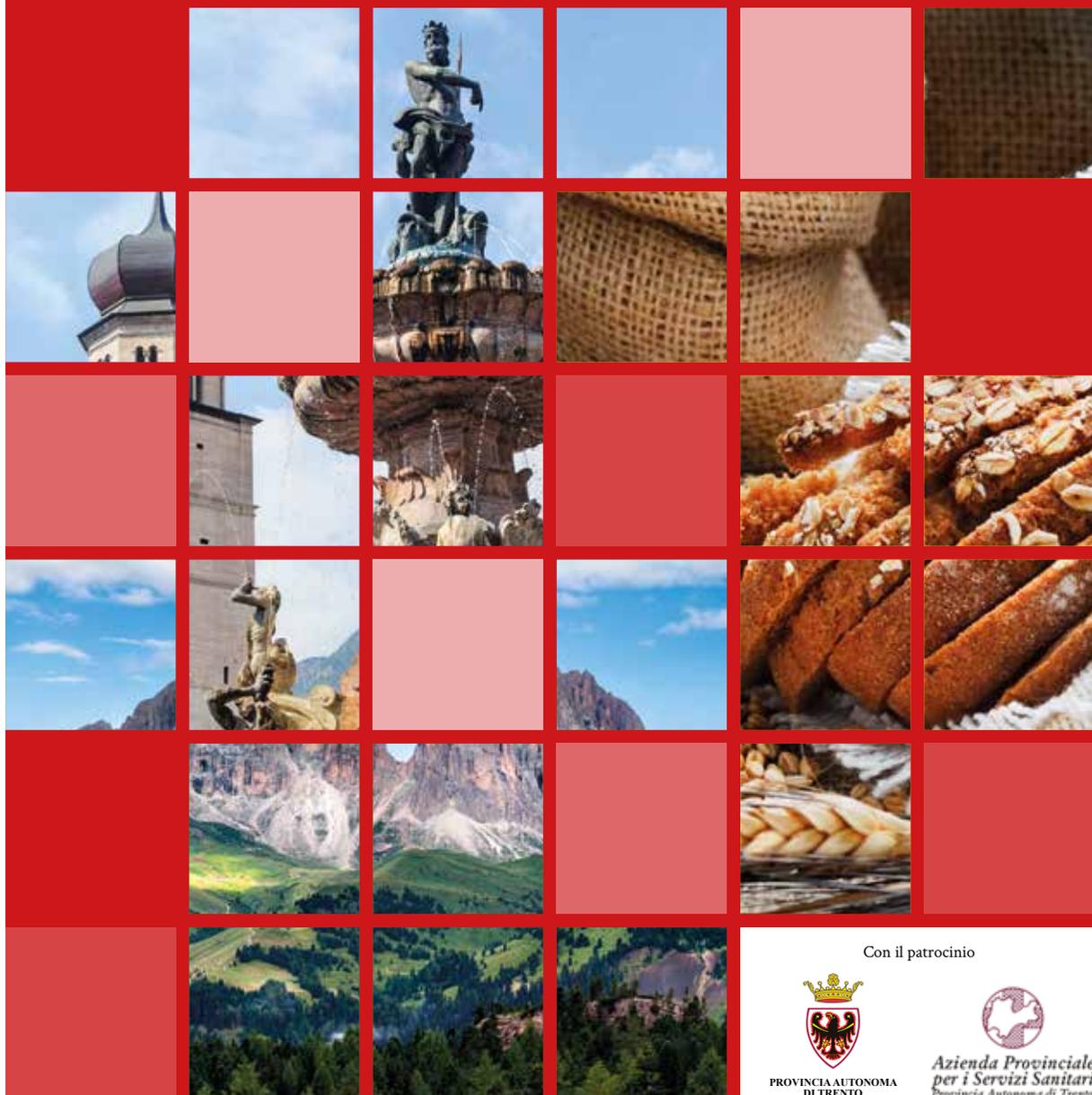


# Celiachia e territorio trentino

a cura di Carlo Polloni



Con il patrocinio



PROVINCIA AUTONOMA  
DI TRENTO



Azienda Provinciale  
per i Servizi Sanitari  
Provincia Autonoma di Trento





## **Celiachia e territorio trentino**

a cura di Carlo Polloni

### © **Associazione Italiana Celiachia Trentino**

Via Bolghera, 9 - 38122 Trento - Tel. 0461 391553 - [www.aictrentino.it](http://www.aictrentino.it)

Ogni riproduzione totale o parziale è vietata, compresa quella informatica.

Progetto grafico:  PAISSAN - [www.paissan.eu](http://www.paissan.eu)

Con il patrocinio di:



# Celiachia e territorio trentino

a cura di Carlo Polloni



# Indice

Introduzione dell'assessore alla salute e solidarietà sociale di <i>Donata Borgonovo Re</i> . . . . .	9
Prefazione di <i>Carlo Polloni</i> . . . . .	11
<b>Parte prima - Aspetti generali</b>	
I Pionieri della Celiachia in Trentino di <i>Nino Fioroni</i> . . . . .	15
L'Associazione Italiana Celiachia del Trentino di <i>Rosanna Giramonti</i> . . . . .	19
L'attività di AIC Trentino a favore dei celiaci di <i>Cristian Caldera</i> . . . . .	23
Il medico a fianco di AIC Trentino nell'informazione di <i>Franco De Berardinis</i> . . . . .	27
Il Comitato scientifico di AIC Trentino di <i>Carlo Polloni e Gino Zambaldi</i> . . . . .	29
Legge provinciale: considerazioni di <i>Rosanna Giramonti</i> . . . . .	33
Celiachia, da malattia rara a malattia sociale di <i>Annalisa Pedrolli</i> . . . . .	37
<b>Parte seconda - La celiachia in Trentino</b>	
L'adulto e la celiachia: aspetti clinici e complicanze della malattia di <i>Alberto Meggio</i> . . . . .	41
L'adulto e la celiachia: dal territorio all'ospedale di <i>Alberto Meggio e Giovanni de Pretis</i> . . . . .	43
Il bambino e la celiachia: aspetti clinici ed epidemiologia locale di <i>Erica Dal Bon e Carlo Polloni</i> . . . . .	45
Il bambino e la celiachia: i Centri di riferimento provinciali di Trento e Rovereto di <i>Carlo Polloni, Elisabetta Bressan, Monica Bravin</i> . . . . .	55
Il ruolo della Medicina di Laboratorio nella gestione della Celiachia in provincia di Trento di <i>Danila Bassetti</i> . . . . .	59
Genetica della celiachia di <i>Nadia Ceschini e Paolo Gottardi</i> . . . . .	67
La genetica nella pratica clinica di <i>Carlo Polloni, Erica Dal Bon e Franco Armelao</i> . . . . .	69
La diagnosi istologica: come interpretare l'esame istologico di <i>Maria Grazia Zorzi</i> . . . . .	73

Quadri anatomo-patologici delle complicanze della celiachia <i>di Nicola Libertà Decarli</i> . . . . .	75
Uffici e dintorni <i>di Milena Veronesi</i> . . . . .	77
<b>Parte terza - A tavola senza glutine in Trentino</b>	
Il glutine: caratteristiche e proprietà nutrizionali <i>di Carlo Pedrolli</i> . . . . .	83
La dieta “gluten free” e le contaminazioni <i>di Wanda Marisa</i> . . . . .	85
Leggiamo le etichette: non solo l’attenzione sul senza glutine! <i>di Elisabetta Demin</i> . . . . .	89
<b>Parte quarta - La celiachia e lo specialista</b>	
Celiachia ed apparato riproduttivo femminile: celiachia e infertilità <i>di Pietro Dal Rì</i> . . . . .	93
Celiachia e poliabortività <i>di Irene Sciacovelli</i> . . . . .	95
La celiachia sulla pelle <i>di Laura Rizzoli</i> . . . . .	97
Diabete e celiachia nel bambino e nell’adolescente <i>di Vittoria Cauvin e Roberto Franceschi</i> .	103
L’allergia al grano <i>di Teresa Benuzzi, Carlo Polloni e Ermanno Baldo</i> . . . . .	107
Le altre facce dell’intolleranza al glutine in età pediatrica: la “Gluten Sensitivity” <i>di Francesca Sorrentino e Carlo Polloni</i> . . . . .	111
<b>Parte quinta - Tesi di laurea e specialistiche</b>	
Celiachia e qualità di vita: incidenza di ansia, depressione e disturbi del sonno in bambini affetti da celiachia <i>di Erica Dal Bon</i> . . . . .	115
Effetti della dieta gluten-free sul microbiota colonico di adulti sani e affetti da celiachia valutati con qPCR <i>di Anna Bezzeccheri</i> . . . . .	147
<b>Parte sesta - Recensioni della Letteratura</b>	
È possibile la prevenzione nei bambini a rischio? <i>di Carlo Polloni</i> . . . . .	175
La ricerca nella malattia celiaca complicata <i>di Alberto Meggio</i> . . . . .	177
Cosa sappiamo del bambino con intolleranza al glutine non celiaca? <i>di Carlo Polloni</i> . . . . .	179
<b>Parte settima - Gli autori</b>	
Gli autori di questo volume . . . . .	185





# Introduzione dell'assessore alla salute e solidarietà sociale

L'incarico politico che attualmente ricopro, mi ha consentito di apprezzare particolarmente il lavoro dell'Associazione italiana celiachia Trentino e l'impegno dalla stessa profuso per migliorare le condizioni di vita delle persone celiache, sostenendole nell'acquisizione di una piena e corretta consapevolezza della propria malattia, anche attraverso un'importante e diffusa opera di sensibilizzazione, informazione, formazione, sostegno alla ricerca.

La pubblicazione di questo volume rappresenta per me dunque l'occasione per porgere un sentito ringraziamento all'Associazione, interlocutrice sempre attenta e partecipe al percorso volto a creare le condizioni per la piena ed effettiva applicazione dei diritti riconosciuti - anche innovando rispetto al contesto nazionale - alle persone affette da celiachia dalla normativa provinciale.

Confido che l'alleanza tra Associazione, Dipartimento Salute e Azienda sanitaria si rafforzi sempre più e consenta di raggiungere gli obiettivi di una miglior integrazione dei servizi e delle azioni a tutela delle persone celiache.

*Donata Borgonovo Re*



# Prefazione

*di Carlo Polloni*

Negli ultimi anni tutto ciò che è associato, più o meno genericamente, al glutine, pare essere diventato argomento molto dibattuto. L'argomentare non riguarda solamente l'ambito delle patologie glutine-correlate (su tutte, quella per eccellenza, la celiachia), ma anche aspetti che potremmo definire, "socio-culturali". Quasi quotidianamente infatti, i mezzi di divulgazione di massa informano di come personaggi noti alle cronache abbiano beneficiato dall'eliminazione del grano dalla propria dieta, in termini di controllo del peso corporeo o di miglioramento delle performances sportive, la qual cosa tende ad indurre un condizionamento delle abitudini alimentari della popolazione e ad un conseguente aumento del fatturato industriale del "senza glutine".

Dall'altra parte la comunità scientifica è impegnata nella ricerca e nello studio dei molteplici aspetti delle patologie-glutine correlate e molte ed autorevoli pubblicazioni di settore hanno contribuito (e contribuiscono) all'aggiornamento degli operatori sanitari.

Lo scopo di questo volume non è certo quello di esaminare dal punto di vista sociologico e culturale una "moda" alimentare né di criticarla, e neppure di creare un compendio capace di apportare ulteriori conoscenze sull'argomento (di cui, appunto, la letteratura abbonda).

L'intento del lavoro, è stato di contestualizzare l'argomento celiachia alla nostra realtà territoriale con la speranza di contribuire, in maniera molto modesta, ad accrescere l'attenzione attorno al problema, rivolgendosi sia alla classe sanitaria, che a tutti coloro che hanno interesse all'"universo" dell'intolleranza al glutine, all'interno appunto della comunità trentina.

Senza tralasciare brevi accenni a come nel corso del tempo si sia evoluta l'assistenza sanitaria e quella "laica" (l'associazione di volontariato), viene presentata una fotografia della situazione locale attuale e viene proposto un pratico strumento di consultazione per gli operatori del settore.

Nella prima parte si affrontano aspetti generali. Oltre ad un po' di storia sulla nascita e la crescita nel corso degli anni di AIC Trentino e del proprio "braccio" tecnico, il Comitato Scientifico, si prende in esame la legge provinciale 2011, al cui riguardo vengono espresse alcune considerazioni.

La seconda parte accenna agli aspetti clinici ed epidemiologici della malattia, ma soprattutto passa in rassegna i percorsi diagnostici dell'adulto e del bambino, considerando le varie "tappe" dell'iter, nell'ottica di un'integrazione ospedale/territorio: le cure primarie, la diagnostica sierologica, la diagnostica anatomopatologica, la genetica di laboratorio, la specialistica gastroenterologica dell'adulto e del bambino.

La terza parte, interamente dedicata alla dietetica, illustra le caratteristiche nutrizionali del glutine, la dieta "gluten free" e le problematiche ad essa connesse.

La quarta parte è quella degli "argomenti speciali", in quanto affronta specifiche patologie

d'organo o d'apparato (riproduttivo femminile, tegumentario) e patologie glutine correlate diverse dalla celiachia (allergia al grano, gluten sensitivity).

La quinta parte raccoglie due tesi universitarie, una di laurea sul microbiota intestinale dell'adulto celiaco e una di specializzazione sui disturbi comportamentali del bambino celiaco.

Uno specifico capitolo è riservato alla recensione di articoli della letteratura -redatta dagli autori, coautori o collaboratori degli stessi- che ha visto coinvolti, a vario titolo, i componenti del CS AIC Trentino ed altri professionisti che prestano la loro opera nella nostra realtà sanitaria.

In definitiva, si è voluto raccogliere l'esperienza di tutti coloro che, da un quarto di secolo (qualcuno anche di più!), quotidianamente nel proprio lavoro e/o nella propria attività di volontariato, si dedicano o si sono dedicati alla celiachia, in "prima linea" vicini ai bisogni della gente, mettendo a disposizione le proprie competenze ed abilità a titolo gratuito, mossi dalla gratificazione ricevuta dalle attestazioni di fiducia ed apprezzamento da parte delle persone che a loro si sono rivolte nel corso del tempo.

**Parte prima**

# **Aspetti generali**



# I Pionieri della Celiachia in Trentino

di Nino Fioroni

La storia della celiachia ha origini molto antiche: comincia circa 10.000 anni fa con la coltivazione dei cereali in Europa ma la prima segnalazione risale al primo secolo a.C., ad opera del medico Areteo di Cappadocia. Per molti secoli, a fronte di sintomi conosciuti, si ignorarono la causa e la cura. Fu solo nel 1956 che K. Dicke (pediatra di Utrecht) individuò nella farina di grano la causa di malattia.

Negli anni 1960-70 si parlava di malassorbimento intestinale, causato da intolleranza ai farinacei e specificatamente agli amidi in essi contenuti e come terapia si prescriveva dieta priva di farine. Successivamente si andò dimostrando che l'intolleranza riguardava le proteine (glutine) presenti (non in tutti) i cereali e non gli amidi.

Si rivoluzionò così il concetto etiopatogenetico che permise ricerche e studi che portarono alla diagnosi esatta: all'ipotesi prevalente di cattiva digestione di amidi conseguente malassorbimento di tutti i nutrienti, si andò sostituendo il ruolo delle proteine, evidenziando con sempre maggiore documentazione la responsabilità del glutine di alcuni cereali nel causare le lesioni della mucosa intestinale (atrofia dei villi).

Una seconda grande conquista fu l'introduzione di nuovi esami strumentali e di laboratorio.

## **Esami strumentali**

- Determinante fu l'impiego della capsula di Watson (per i bambini) e di Crosby (per gli adulti), che consentì la diagnosi nel vivente (prima le lesioni si potevano esaminare solo con l'autopsia sul cadavere). Presso la Divisione di Pediatria dell'Ospedale infantile di Trento si cominciò ad attuare questa metodica attorno al 1975, ad opera della Dott.ssa Silvana Senter, che dopo uno stage di formazione a Berna, iniziò ad eseguire la biopsia intestinale con la capsula (piccolo cilindro a margini arrotondati con fessura centrale e contenete una lama a scatto che, dopo introduzione attraverso il cavo orale, l'esofago e lo stomaco, giungeva al duodeno, ove (sotto controllo fluoroscopico) veniva praticato uno "strappo" della mucosa, poi esaminata al microscopio per documentarne le lesioni. Era una manovra invasiva, non priva di complicanze e che doveva essere ripetuta per ben tre volte, perciò non sempre accettata dai genitori.
- Verso il 1985 (e qualche anno dopo in Trentino ad opera dei Gastroenterologi) si cominciò ad eseguire la biopsia endoscopica, che migliorò nettamente l'approccio diagnostico, essendo molto meno invasiva, pressoché priva di effetti collaterali e richiedendo un solo prelievo.

## **Laboratorio**

Notevole impulso alla diagnosi ed al follow-up fu fornito dal laboratorio. Fino al 1980, i tests a disposizione erano due, generici ed aspecifici:

- il test dello xilosio, la cui positività indicava un non meglio definito “malassorbimento intestinale”;
- l'esame delle feci, in cui si riscontrava la presenza di grassi e di amido.

Da quella data ci fu un progressivo e radicale cambiamento, con la disponibilità di tests diagnostici sierologici sensibili e specifici, determinanti non solo per la diagnosi, ma anche per lo screening ed il follow-up:

- 1980-1990: AGA (anticorpi anti gliadina nativa) e Ac anti reticolina;
- 1990: EmA (anticorpi anti endomisio);
- 2000: TTG (anticorpi anti transglutaminasi tissutale);
- 2013: AGA-D (anticorpi anti gliadina deamidata);
- dal 2003 anche la Genetica offrì un notevole contributo con l'introduzione della procedura di tipizzazione tissutale (HLA DQ2/DQ8).

## **Attività scientifica**

La malattia celiaca, che fino agli 80-90 del secolo scorso risultava quasi sconosciuta e relegata in una specie di limbo (si pensava, tra l'altro, che tale affezione interessasse solo i bambini), cominciò ad essere rivalutata e considerata con sempre maggior attenzione.

A partire dai dati della Letteratura Medica che riferivano di un'evidenza di un caso su 3-400 individui (attualmente 1:100), in Trentino, all'epoca, su una popolazione di circa 480.000 abitanti, i casi diagnosticati erano circa 120 (1:4000). Questo squilibrio rendeva impellente assumere con determinazione ed impegno forti iniziative per aumentare sempre più la diagnosi (e la cura) della malattia.

Un gruppo di medici di varie esperienze lavorative (pediatri, gastroenterologi, laboratoristi, anatomo-patologi, genetisti), riunitosi poi nel comitato scientifico dell'AIC trentina, si attivò con entusiasmo e tenacia e portò a due importanti iniziative negli anni 2001-2002, che hanno cambiato il volto della celiachia:

- 2001: Elaborazione delle raccomandazioni per la diagnosi della malattia celiaca: dopo numerose riunioni e dibattiti, furono presi contatti con i più importanti Centri Nazionali di gastroenterologia, furono organizzati convegni scientifici e, dopo un'intensa attività di approfondimento e di confronto con le varie realtà scientifiche e con operatori sanitari esperti ospedalieri e del territorio, furono elaborate per la prima volta in Italia le raccomandazioni che furono in breve tempo accolte ed applicate anche da altri Centri Regionali e Nazionali.
- 2001-2002: Progetto Celiachia in Trentino - Il Comitato Scientifico, con il patrocinio dell'Ordine dei Medici e di AIC Trentino, ha organizzato una serie di Incontri con medici ospedalieri e del territorio di tutta la provincia per sensibilizzare e raccomandare modalità uniformi di comportamento per incentivare la diagnosi di cui numerosi pazienti

(specie paucisintomatici) non erano ancora forniti, portando un grande contributo al miglioramento della qualità della vita. Il programma degli Incontri fu presentato in tutti gli otto Centri ospedalieri del Trentino (Cavalese, Arco, Trento, Rovereto, Borgo Valsugana, Tione, Mezzolombardo e Cles) ed era basato su relazioni dei Medici e di una Dietista del Comitato Scientifico, da un Sanitario del Distretto e da un Rappresentante di AIC.

Altre iniziative ebbero il merito di dare ulteriore impulso e qualità alla gestione della celiachia:

- la Centralizzazione presso il Laboratorio dell'Ospedale Santa Chiara di Trento di tutti gli esami sierologici che ha consentito la qualità degli accertamenti e la possibilità di monitorare costantemente il numero di nuove diagnosi;
- la creazione di Ambulatori per le malattie infiammatorie croniche intestinali (tra cui la celiachia) presso le UUOO di Trento e Rovereto in costante collegamento con Centri specialistici universitari.

Queste iniziative furono coronate da importanti risultati:

- costante aumento dei casi diagnosticati: 1:4000 (1990), a 1:2800 (2000), a 1:387 (2010) fino a 1: 287 (2013);
- netto miglioramento della qualità dell'assistenza in tutte le sue componenti (medica, nutrizionale, legislativa, sociale) e nella qualità di vita dei pazienti e familiari.



# L'Associazione Italiana Celiachia del Trentino

di Rosanna Giramonti

Scrivo queste righe con una certa commozione. Parlare di AIC Trentino mi porta inevitabilmente a pensare a quasi trent'anni di storie individuali e collettive, nella relazione con una problematica che davvero cambia la vita delle persone che coinvolge, siano esse direttamente interessate, o anche solo coinvolte.

AIC Trentino nasce nel 1987 e per i primi vent'anni di attività aiuta i celiaci trentini a combattere con le difficoltà di gestione di un'intolleranza ritenuta "rara". Se la individuavano, era difficile condurre una vita normale: pochi prodotti garantiti senza glutine, esercizi pubblici e mense sistematicamente disinformati e con cucine contaminate, spesso circolavano leggende metropolitane o libere interpretazioni che erano peggiori dell'ignoranza (ma lei "quanto" è celiaca? oppure tranquilla, questa pasta non ha mica glutine, è di farro, e via discorrendo). Se invece non la trovavano, allora erano guai seri. Il celiaco non è un malato, ma un celiaco non diagnosticato lo è eccome: ha un sacco di problemi fisici e psicologici e nessuno capisce perché.

Anche la mia vita, fino alla diagnosi, è stata un calvario e con le due gravidanze ho rischiato perfino di perderla, assieme a quella dei miei figli. L'ignoranza sulla celiachia della classe medica di quei tempi era quasi totale. Accanto ad alcune eccellenze tra i gastroenterologi, il deserto era completo. D'altra parte, se l'idea generale tra i medici di base era che si trattasse di una malattia rara, ricondurre i vari sintomi a questa intolleranza era oggettivamente complicato.

In quegli anni AIC Trentino ha dedicato le crescenti energie dei soci (195 nel 2000, 558 nel 2005, circa 1.000 ora) ai due temi vitali: assistere i celiaci nelle difficoltà quotidiane e sensibilizzare il personale delle scuole dell'infanzia e dell'obbligo, per proteggere il celiaco più debole e a rischio: il bambino quando è senza l'attenzione dei genitori. Quindi una preziosa attività di sportello che ha insegnato e tuttora insegna ai neo diagnosticati come si devono comportare il celiaco e la sua famiglia (che, per esempio, deve condividere la medesima cucina evitando contaminazioni. Avete idea del senso di panico di una giovane mamma che riceve la notizia della diagnosi del suo bimbo celiaco?), ma anche un'indispensabile sensibilizzazione del personale scolastico docente e non docente, che deve sapere che se un bimbo lancia un panino in una mensa non è solo un problema di indisciplina.

Per fortuna l'Associazione Nazionale ha progressivamente messo a punto quegli strumenti tecnici (alimenti certificati e Prontuario) ed informativi (le guide e la rivista Celiachia Notizie ed i Progetti speciali come In Fuga dal Glutine), che ci hanno fornito i mezzi ed il rigore necessari per condurre un'azione efficace senza cadere nel pressapochismo, che qui non è proprio il caso di consentire.

Negli ultimi 10 anni la situazione è cambiata, ora la celiachia non è più una malattia rara ed è diventata un fenomeno sociale, addirittura la dieta senza glutine è divenuta

una moda ed i prodotti senza glutine sono un business. AIC Trentino ha adeguato il suo ruolo, pur continuando a fornire la consueta assistenza ai soci. Prima si trattava di aiutare a sopravvivere nonostante tutto, adesso cerchiamo di migliorare la qualità della vita del celiaco. In questo senso il progetto principale è quello dell'Alimentazione Fuori Casa, che certifica e controlla periodicamente i ristoranti e gli esercizi pubblici che vogliono offrire pasti senza glutine avvalendosi del marchio AIC Spiga barrata. Attualmente seguiamo il monitoraggio di circa 100 strutture e teniamo corsi periodici che portano alla certificazione di ulteriori esercizi (una decina all'anno). Oltre ad essere un gran contributo alla tranquillità ed alla vita sociale dei celiaci, questo network è un punto di forza dell'offerta turistica trentina, così legata all'immagine di qualità della vita del nostro territorio. Certo, rispetto agli oltre 5.000 esercizi pubblici che somministrano cibi nella Provincia di Trento, i 100 che aderiscono al nostro Progetto Alimentazione Fuori Casa sono ancora troppo pochi.

Sempre per favorire i nostri soci ed i celiaci in genere nelle attività fuori casa, presenziamo con nostri stand e con distribuzione di alimenti senza glutine alle principali manifestazioni che si svolgono sul territorio, sia di nostra iniziativa, sia collaborando con altre associazioni. E' un modo per sensibilizzare ed anche per vedere come evolve la conoscenza della celiachia nella nostra società. Ad una manifestazione sportiva distribuivamo un braccialetto colorato a chi voleva ricevere degli spuntini senza glutine: "Signora, Lei è celiaca?" "Perché? Sono un po' pallida forse, ma addirittura celiaca no!"

In maniera estemporanea, ma comunque con una certa frequenza, organizziamo corsi di cucina senza glutine, sia di livello professionale, sia amatoriale, ma sempre tenuti da cuochi qualificati. Abbiamo poi i corsi di cucina per bambini e molti incontri ed attività ricreative nelle scuole e fuori (quanto è importante curare il lato psicologico con i bambini, per evitare complessi e favorire un atteggiamento positivo verso la propria condizione celiaca, che poi si traduce in un'effettiva attenzione alla dieta). Per finire con le classiche occasioni di ritrovo, tipiche di tutte le associazioni: Assemblea annuale, cena di Natale, escursioni in montagna (già, ci sono anche i rifugi tra gli esercizi aderenti al network Alimentazione Fuori Casa), incontri con altre associazioni regionali, visite a fiere di alimenti senza glutine, ecc.

Tralasciando le importantissime attività medico-scientifiche, che sono l'oggetto di questo libro, vengo all'ultimo tema che ha recentemente investito la nostra Associazione: le relazioni con le istituzioni ed i servizi delle amministrazioni pubbliche della nostra Provincia. La PAT ha emanato la LP 8/2011 sulla celiachia che, oltre a legiferare sui principali temi di nostro interesse, ha qualificato AIC Trentino come l'interlocutore preferenziale della pubblica amministrazione trentina per quanto riguarda le problematiche della celiachia. Lavoriamo regolarmente con l'Assessorato alla Sanità e con l'APSS per quanto riguarda i contributi pubblici ed i controlli sulla ristorazione e sulle mense, siamo in costante contatto con le Comunità di Valle per la ristorazione nella scuola dell'obbligo, proponiamo a tutti gli istituti scolastici i nostri progetti di educazione e sensibilizzazione, il nostro Comitato scientifico organizza congressi per la formazione dei medici e degli operatori sanitari di base, ecc. C'è molto da fare per dare corretta esecuzione a quanto previsto dalla legge, ma la crescente sensibilità della politica nei nostri confronti sta pungolando l'amministrazione sanitaria nella giusta direzione: affrontare seriamente l'Alimentazione Fuori Casa dei celiaci non solo migliorerebbe enormemente la qualità della vita dei residenti, ma aggiungerebbe una perla ulteriore alla nostra offerta turistica, tanto focalizzata sulla qualità dell'ambiente e dei prodotti tipici.

Naturalmente per realizzare tutte queste iniziative, anche la struttura di AIC Trentino si è rafforzata. Ora contiamo su 7 membri del Consiglio Direttivo, circa 10 membri del Comitato Scientifico, due dipendenti e una professionista, biologa nutrizionista, che si occupa del progetto AFC.

Concludo con dei ringraziamenti, tanto dovuti quanto sentiti. Anzitutto all'Associazione Nazionale, nella persona della DG Caterina Pilo e del suo splendido team, che ci offre pieno supporto tecnico e legale-amministrativo e che con il 5x1.000 finanzia tanti nostri progetti, tra cui l'edizione di questo libro. Poi alla Provincia Autonoma di Trento, che concorre a finanziare le nostre attività, e soprattutto all'Assessora alla Salute, Borgonovo Re, che ci ha sempre seguito con attenzione e simpatia, all'amico dott. Carlo Polloni presidente del nostro Comitato Scientifico che ha promosso la realizzazione di questo libro. Infine ai Presidenti di AIC Trentino che mi hanno preceduta e ai membri del nostro Consiglio Direttivo che si sono succeduti negli anni.

Un ringraziamento di cuore a tutti i volontari che collaborano ed hanno collaborato alle nostre attività di sportello e sul territorio, nelle varie attività che ci permettono di divulgare con le parole e con i fatti la serenità nell'affrontare la celiachia nella vita di tutti i giorni.



# L'attività di AIC Trentino a favore dei celiaci

di Cristian Caldera

L'Associazione Italiana Celiachia del Trentino - membro della federazione AIC - è attiva dal 1987 per fornire informazione e sostegno ai celiaci e alle loro famiglie. Nel corso degli anni -parallelamente al passaggio della celiachia da malattia rara a malattia sociale- il campo di azione dell'Associazione si è ampliato, includendo percorsi di informazione per i ristoratori e per le scuole e una presenza sempre più capillare nelle varie valli attraverso serate a tema e collaborazione con le più importanti manifestazioni. Completa la nostra offerta l'informazione alla classe medica, attraverso un convegno annuale.

## ***Lo Sportello Soci***

L'informazione agli associati, ed in particolare ai neodiagnosticati, continua a costituire una parte fondamentale dell'impegno dell'associazione: se nel 2000 i soci erano 195, nel 2005 sono passati a 558, nel 2010 erano arrivati a 858, e nel 2015 si avviano a superare le 1000 unità. Per questo motivo nel 2013 la sede di Via Bolghera a Trento è stata ampliata e nel 2014 una dipendente part time è stata affiancata alle volontarie in modo da fornire un servizio sempre più efficiente.

I materiali messi a disposizione degli associati sono:

- La rivista quadrimestrale "Celiachia Notizie";
- il Prontuario AIC degli alimenti e i relativi aggiornamenti;
- guida per l'Alimentazione Fuori Casa Senza Glutine;
- guida Mangiar Bene Senza Glutine.

I servizi messi a disposizione degli associati sono:

- Sportello Soci;
- Spazio Ascolto;
- Corsi di cucina;
- Corsi per bambini;
- L'Assemblea Annuale;
- Incontri informativi;
- Momenti di socializzazione.

## ***L'informazione alla cittadinanza e a soggetti diversi***

L'informazione alla cittadinanza avviene attraverso incontri realizzati periodicamente in varie località della provincia e tramite il sito nazionale [www.celiachia.it](http://www.celiachia.it) e il sito provinciale [www.aicrentino.it](http://www.aicrentino.it). L'associazione si adopera inoltre per soddisfare le richieste di altri soggetti – cooperative, case di riposo, associazioni, mense, scuole alberghiere... - interessate ad ampliare le conoscenze del loro personale o dei loro volontari su specifiche tematiche.

## ***I Progetti***

Fiore all'occhiello dell'associazione sono due progetti realizzati in collaborazione con l'associazione nazionale: il Progetto Alimentazione Fuori Casa e il Progetto In Fuga dal Glutine:

### ***Il progetto Alimentazione Fuori Casa***

Il progetto, attivo ormai da più di 10 anni, nasce dall'esigenza dell'Associazione Italiana Celiachia di creare un network di esercizi (ristoranti, pizzerie, B&B, hotel, gelaterie, bar...) informati sulla celiachia, che possano offrire un servizio idoneo alle esigenze alimentari dei celiaci. Nato nel 2000 come Progetto Ristorazione, si è via via ampliato con l'inclusione di altre tipologie di strutture: nel 2003 le gelaterie, nel 2005 i B&B, nel 2008 le navi da crociera, nel 2013 i laboratori artigianali ed i rifugi. Per entrare a far parte del Network Alimentazione Fuori Casa il titolare dei locali e il cuoco/pizzaiolo/gelatiere devono innanzitutto frequentare uno dei Corsi base -della durata di mezza giornata- organizzati periodicamente da AIC Trentino. Se la struttura decide di proseguire il percorso, i Tutor volontari di AIC Trentino effettuano alcuni incontri di verifica ed approfondimento dei concetti presentati durante il Corso presso il locale. Dopo l'ultimo incontro presso la struttura dove i Tutor esaminano la competenza del servizio dal punto di vista pratico, il percorso si conclude con la sottoscrizione di un Protocollo d'Intesa. Le strutture del Network AIC vengono monitorate da Tutor di AIC Trentino.

### ***Il Progetto in Fuga dal Glutine***

Proposto per la prima volta nel 2007 e rivolto alle Scuole Primarie, il progetto intende inquadrare la celiachia come una delle molteplici differenze con cui i bambini si trovano a contatto, in una realtà sempre più multi-etnica e differenziata. Accanto alle intolleranze alimentari vengono quindi prese in considerazione le particolari esigenze dovute a motivi personali o religiosi, attraverso un intervento educativo volto a mostrare ai bambini come queste non siano una minaccia, ma uno stimolo per prestare attenzione e comprendere l'unicità di ciascuno. Il progetto si compone di due momenti, uno informativo rivolto ai docenti delle classi interessate e uno di gioco in cui, attraverso l'approccio ludico e grazie ai materiali messi a disposizione, si stimola una reale partecipazione sia a livello cognitivo che emotivo.

## ***La collaborazione con le manifestazioni enogastronomiche***

Un tassello fondamentale della presenza di AIC Trentino in provincia è rappresentato dalla collaborazione ormai consolidata con varie manifestazioni enogastronomiche. Il fatto che gli organizzatori di tali eventi abbiano cominciato a sentire l'esigenza di includere menù senza glutine è prova sia della diffusione della celiachia, che della maggiore sensibilità a livello collettivo sulle esigenze alimentari particolari di una fetta della popolazione. L'impegno dell'associazione è pertanto quello di fornire le informazioni perché i volontari delle varie manifestazioni possano fare il loro lavoro con efficienza e tranquillità e nel contempo i menù offerti siano assolutamente sicuri.



# Il medico a fianco di AIC Trentino nell'informazione

*di Franco De Berardinis*

Una delle principali finalità di AIC Trentino è costituita dalla diffusione di una corretta e ampia conoscenza della celiachia e delle implicazioni cliniche ad essa correlate, rivolta alla classe medica, agli associati, ai soggetti coinvolti a vario titolo nella problematica della malattia, nonché alla popolazione generale.

Questo obiettivo è stato fatto proprio dal Consiglio Direttivo e dai medici componenti il Comitato Scientifico sin dai primi anni di attività dell'Associazione e si esplica secondo varie linee:

- Per i medici di medicina generale e medici specialisti con periodici incontri finalizzati ad un miglioramento delle conoscenze cliniche e delle metodiche diagnostiche relative alla celiachia, con l'obiettivo primario di incrementare le diagnosi anche in soggetti oligo o asintomatici.
- Per gli associati AIC tramite tavole rotonde, incontri con gli esperti spesso in occasione dell'assemblea annuale, e una rubrica online sul sito internet di AIC Trentino per chiarire dubbi, consigliare e rispondere a domande anche pratiche sulla natura e sulla gestione della malattia, nonché per illustrare i progressi nel campo della ricerca.
- Per categorie professionali a vario titolo coinvolte nella problematica dell'alimentazione senza glutine, in particolare cuochi, ristoratori, gelatai, con incontri di presentazione della celiachia non solo dal punto di vista clinico ma anche dietologico.
- Per allievi e insegnanti di scuole professionali alberghiere con lezioni e dibattiti interattivi con lo scopo di presentare in modo semplice ma esaustivo le problematiche relative alle persone intolleranti al glutine e alle conseguenze che potrebbero derivare da un'assunzione inconsapevole.
- Per la popolazione generale con incontri informativi, trasmissioni televisive sulle emittenti locali e articoli di giornale con l'obiettivo di presentare gli aspetti generali della celiachia.



# Il Comitato scientifico di AIC Trentino

di Carlo Polloni e Gino Zambaldi

Il Comitato Scientifico (CS) di AIC Trentino è un organo sia consultivo per l'associazione (e per i singoli associati) sia promotore di attività scientifica, formativa e divulgativa, da proporre al Consiglio Direttivo (CD), consona alle finalità di AIC. Composto da un numero variabile di membri, esperti nel campo della celiachia e della dermatite erpetiforme, i membri del Comitato Scientifico, nominati dall'Assemblea dei soci, eleggono al loro interno un presidente che potrà, se chiamato, prendere parte alle riunioni del Consiglio Direttivo.

I Membri del CS si riuniscono periodicamente tra loro per discutere le iniziative più opportune da intraprendere in ambito scientifico. Almeno una volta all'anno, generalmente in occasione dell'evento congiunto costituito dall'Assemblea dei Soci e dal Convegno del CS (vedi oltre), il CS stesso si riunisce con il CD (o parte di esso).

Nella nostra realtà, di dimensioni contenute, i rapporti tra il CS e tra il e il CD, sono molto frequenti e basati su aspetti di stima ed amicizia. La comunicazione tra le parti è, di conseguenza, molto intesa e proficua, pur senza rivestire carattere di ufficialità. Questa "modalità di gestione" dei rapporti è certamente un "valore aggiunto" nelle relazioni tra le componenti, laica e scientifica, di AIC Trentino.

Nel corso degli anni si è assistito ad un coinvolgimento progressivamente maggiore delle varie figure della comunità scientifica e sanitaria locale che ha visto un crescente numero di professionisti collaborare, in varia misura, con l'Associazione.

Allo stato attuale è in fase di progettazione una revisione strutturale della componente scientifica di AIC Trentino che prevede l'organizzazione in aree di differenti competenze e diversi rapporti di collaborazione con la componente laica. Nell'insieme di tutta la comunità scientifica di AIC Trentino prende il nome di Comitato Scientifico allargato (CSa), riservando il nome di Comitato Scientifico "propriamente detto" (CS) al gruppo di professionisti che maggiormente collaborano con l'Associazione.

## **Comitato scientifico (CS) e Comitato scientifico allargato (CSa)**

**Comitato scientifico (CS):** organo interlocutore diretto di AIC Trentino per quanto riguarda i rapporti con la componente "laica". Il CS si riunisce in seduta ordinaria due volte all'anno e in seduta straordinaria per convocazione del presidente (che è anche presidente di CSa). Le iniziative di pertinenza specialistica, da sottoporre all'attenzione del CD, vengono prese in questo ambito. Le esigenze legate all'attività scientifica o ad aspetti sanitari, individuate dalla componente laica, vengono discusse, in prima battuta, in questo ambito.

#### Composizione:

- Pediatra con esperienza nell'ambito della celiachia (presidente);
- Gastroenterologo dell'adulto con esperienza nell'ambito della celiachia;
- Medico di Laboratorio con esperienza nell'ambito della celiachia;
- Dietista con esperienza nell'ambito della celiachia;
- Medico responsabile del settore formazione scientifica AIC Trentino.

#### **Collegio dei Consulenti (CC):** organo di consultazione del CS per problemi specialistici.

I componenti del CC possono individuare problematiche specifiche, per i propri ambiti di competenza, da sottoporre all'attenzione del CS, contribuendo alla gestione delle stesse.

I componenti del CC non sono tenuti alla partecipazione alle sedute del CS ma, a propria discrezione, possono prendervi parte

Composizione del CC (figure professionali dei vari settori specialistici):

- Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva;
- Pediatria;
- Medicina Interna;
- Nutrizione;
- Dermatologia;
- Neurologia;
- Reumatologia;
- Endocrinologia;
- Genetica;
- Medicina di Laboratorio;
- Anatomia Patologica;
- Ostetricia e Ginecologia;
- Odontoiatria.

**Senior Members (SM):** professionisti non più in servizio in ambito sanitario che nel corso della loro vita professionale si sono occupati di celiachia e che sono tuttora parte attiva delle iniziative di AIC Trentino. I componenti non sono tenuti alla partecipazione alle sedute del CS ma, a propria discrezione, possono prendervi parte.

**Comitato per i Rapporti con il Territorio (CRT):** professionisti in attività sul territorio che costituiscono una interfaccia tra il CS e la Medicina di Base/Pediatria di Libera Scelta. Il ruolo principale è di aggiornare e coinvolgere i Medici delle Cure Primarie relativamente alle iniziative/proposte del CS. I componenti del CRT (un PdF ed un MMG) non sono tenuti alla partecipazione alle sedute del CS ma, a propria discrezione, possono prendervi parte

**CS + CC + SM + CRT costituiscono il Comitato Scientifico Allargato (CSa)**

### ***Evento annuale congiunto***

La stretta collaborazione del CS con il CD AIC Trentino ha condotto alla costituzione di un “evento” annuale congiunto, caratterizzato da una organizzazione strettamente correlata del Convegno del Comitato Scientifico e dell’Assemblea dei Soci, che si svolge nell’ambito di un fine settimana.

Il CS propone uno argomento o più argomenti, di particolare interesse scientifico, da sottoporre all’attenzione del CD AIC Trentino. Congiuntamente si discute l’impostazione e l’organizzazione del relativo convegno, individuando anche il profilo di un “Esperto” di livello nazionale/internazionale cui rivolgere un invito a partecipare con una relazione. Il Convegno (svolto di sabato) viene aperto non solo a tutta la comunità scientifico/sanitaria trentina ma anche a chiunque abbia interesse al tema. Oltre alle relazioni scientifiche si prevede anche uno spazio “laico” gestito da AIC Trentino. Particolare attenzione viene anche rivolta al coinvolgimento di giovani professionisti e di specialisti di settore che operano nella nostra realtà. Il giorno successivo (domenica), all’interno dell’assemblea degli Associati, è previsto uno spazio gestito dai componenti del CS (generalmente il presidente) che relazionano sugli aspetti maggiormente significativi emersi dal convegno. Al termine della relazione, il presidente del CS con eventuali altri componenti e, quando possibile, l’“Esperto” invitato, restano a disposizione degli Associati per domande e delucidazioni, oltre che per eventuali consulenze di carattere medico. L’evento risulta essere anche l’occasione di riunioni ufficiali del CSa e del CS con il CD AIC Trentino.



# Legge provinciale: considerazioni

di Rosanna Giramonti

La Legge Provinciale 3 giugno 2011, n. 8 “Interventi a favore delle persone affette da celiachia” (b.u. 7 giugno 2011, n. 23) ha permesso per la prima volta ai celiaci della nostra provincia di andare oltre il “buono mensile” che sino ad allora era l’unico diritto riconosciuto. In seguito, con la delibera 773 del 20 aprile 2012 sono stati stabiliti gli indirizzi per l’attuazione della legge, e con la delibera 1667 del 29 settembre 2014 sono state operate alcune variazioni agli importi del contributo trimestrale per l’acquisto di alimenti senza glutine.

Il primo e più incisivo cambiamento introdotto dalla legge è stato quello relativo all’acquisto di prodotti senza glutine: se l’acquisto dei dietoterapeutici sino a quel momento era limitato alle farmacie della provincia, e doveva avvenire in un’unica soluzione, oggi i celiaci della nostra provincia non hanno alcun limite sul dove e come acquistare i prodotti, con l’unica condizione siano contenuti nel Registro Nazionale del Ministero della Salute. Tutto questo, già ad un anno dall’approvazione della legge, aveva modificato in maniera sostanziale le abitudini nella vita di tutti i giorni, come si può vedere dall’esito di un questionario somministrato ai soci di AIC Trentino a fine 2013:

*Il questionario somministrato ai soci di AIC Trentino ha mostrato come sono cambiate le abitudini dei celiaci in provincia ad un anno dalla liberalizzazione che ha reso possibile l’acquisto dei prodotti senza glutine anche nella grande distribuzione e non solo in farmacia. Le novità sono sostanziali.*

*I celiaci dichiarano di acquistare più della metà dei loro prodotti – il 54% – nella grande distribuzione. La quota maggiore, il 31%, viene assorbita dai supermercati, mentre i negozi specializzati soddisfano il 21% delle richieste. Piccoli negozi e negozi diversi coprono il restante 4%.*

*La possibilità di frazionare i propri acquisti è stata sfruttata da due celiaci su tre, mentre la metà ha approfittato dell’altra importante occasione introdotta dalla liberalizzazione: l’acquisto dei prodotti fuori provincia.*

*L’ampiezza delle scelte è il criterio più importante per effettuare i propri acquisti, seguono a ruota prezzi e vicinanza del punto vendita, mentre non viene dato molto peso ai servizi offerti (consulenza, assaggi, consegna della spesa).*

*Le risposte relative a marca, qualità e prezzo fanno emergere come a orientare le scelte sia in primo luogo la qualità del prodotto (spesso o sempre per il 71%), di conseguenza riesce difficile rinunciare a questi prodotti anche se il prezzo è eccessivo: lo fa spesso o sempre solo il 18% dei celiaci, mentre il 50% solo a volte.*

*C’è però una maggiore consapevolezza della necessità di spendere bene i propri soldi: rispetto ad un anno fa il 78% ha dichiarato di prestare maggiore attenzione al costo del singolo prodotto.*

*Dati interessanti emergono dalle domande relative a come viene valutata la qualità dell’assortimento, e di come esso è variato nell’ultimo anno.*

*Migliore in assoluto viene giudicato quello dei negozi specializzati: il 91% di chi ha risposto al questionario lo considera buono o ottimo e l'80% ha notato l'aumento nell'assortimento nell'ultimo anno. Seguono le farmacie: il loro assortimento viene considerato buono ottimo dal 77% di chi ha risposto, ma dal 22% è stato notato il minore assortimento chiaramente imputabile al minor giro d'affari.*

*L'assortimento delle altre tipologie di negozio (supermercati, piccoli negozi, negozi biologici...) viene considerato sostanzialmente sufficiente, mentre viene notato (dal 70%) l'aumento di offerta nei supermercati.*

*Per quel che riguarda la chiarezza degli scontrini per evidenziare l'acquisto di alimenti senza glutine, farmacie e negozi specializzati non hanno alcun problema a soddisfare la loro clientela (più dell'80% la trova buona o ottima), mentre nelle altre tipologie di negozio la chiarezza viene considerata solo sufficiente da quasi la metà di chi ha risposto).*

*L'ultima domanda del questionario interrogava gli associati circa le proprie aspettative per il futuro, facendoli riflettere sul fatto che anche se il numero dei celiaci è in costante aumento il loro numero rimane pur sempre limitato, e questo pone dei limiti all'assortimento che le varie tipologie di negozio possono mantenere. Solo il 19% di chi ha risposto considera prioritario avere un assortimento minimo garantito nel maggior numero di esercizi commerciali, per trovare alimenti senza glutine anche vicino a casa, mentre il 43% vorrebbe pochi grandi punti vendita con ampio assortimento, in modo da poter trovare a colpo sicuro i prodotti preferiti. Il 38% non ha invece preferenze, dichiarando di fare i propri acquisti di volta in volta dove si trova meglio a seconda delle proprie esigenze.*

Un altro importante cambiamento introdotto dalla legge ha riguardato l'introduzione di ambulatori dedicati, così come previsto dal regolamento attuativo:

*Al fine di dare attuazione al dettato normativo, in merito all'articolo 2, si propone all'approvazione della Giunta provinciale il previsto percorso diagnostico-assistenziale come definito nel documento "Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per le persone affette da celiachia", allegato al presente provvedimento. In ordine all'applicazione di detto PDTA e per consentire la realizzazione delle misure organizzative in esso contenute – individuazione sedi di erogazione, somministrazione test diagnostici di laboratorio, visita gastroenterologica, dieta, controlli... –, si propone di assegnare le seguenti risorse professionali aggiuntive all'Azienda provinciale per i servizi sanitari:*

- n. 1 medico specialista gastroenterologo
- n. 1 dietista
- n. 1 infermiere.

*Tali risorse sono finalizzate, in particolare, all'attivazione, nell'ambito della funzione multizonale di gastroenterologia, di due ambulatori "integrati", multidisciplinari e multiprofessionali, in cui confluiscono le diverse competenze specialistiche ritenute necessarie per la corretta gestione del malato e consentono l'attivazione di una funzione di gestione diurna (day care) per la presa in carico complessiva e continuativa (diagnosi, cura, follow up) dei pazienti con patologie gastrointestinali croniche (oltre alla celiachia, il morbo di Chron e la rettocolite ulcerosa, in particolare), attraverso un modello che veda una distribuzione delle attività di diverso livello su tutto il territorio della provincia. Detti ambulatori integrati dovranno essere attivati presso gli ospedali di Trento e di Rovereto.*

Se due tasselli fondamentali della legge -l'attivazione dei due ambulatori integrati e la liberalizzazione dell'acquisto dei prodotti senza glutine anche nella grande distribuzione- sono diventati realtà, rimane ancora molto lavoro da fare per attuare completamente la nostra legge provinciale. Qui di seguito le richieste che AIC Trentino ha presentato alla politica già in occasione delle elezioni provinciali del 27 ottobre 2013:

*Dare innanzitutto piena attuazione alle previsioni contenute nella legge provinciale sulla celiachia (la LP n. 8 del 2011) e nel regolamento applicativo, previsioni che finora sono rimaste lettera morta, avviando a tal fine un rapporto di collaborazione sistematica con l'Azienda Sanitaria e il SIAN (Servizio igiene alimenti e nutrizione). In tre direzioni:*

*la programmazione e la realizzazione periodica, a cura del sistema sanitario provinciale, di corsi di formazione/informazione rivolti agli operatori della ristorazione, al pari di quanto già avviene nella maggior parte delle regioni italiane (mentre di ciò nella nostra provincia si occupa solo AIC);*

*l'inserimento stabile di moduli informativi dedicati alla celiachia e alla preparazione dei cibi senza glutine nell'ambito dei percorsi previsti dagli istituti di formazione professionale alberghiera del Trentino;*

*l'introduzione e la pianificazione di controlli da parte dell'Azienda sanitaria, per verificare la corretta operatività nella preparazione e somministrazione degli alimenti gluten free nei pubblici esercizi.*

*Occorre, in secondo luogo, subordinare la concessione dei contributi provinciali destinati ad alberghi, ristoranti e pubblici esercizi alla partecipazione degli operatori e dei dipendenti delle aziende a corsi di informazione/formazione sulla cucina senza glutine, affinché possano garantire la salute della clientela (circa 1.700 residenti e sempre più numerosi turisti) costituita da persone affette da celiachia.*

*Terzo: coinvolgere AIC Trentino nella fase del rinnovo dei capitolati delle mense pubbliche, così da assicurare il recepimento delle esigenze di formazione del personale in materia di celiachia per garantire pasti adeguati ad alunni, studenti ed anziani evitando il rischio, molto elevato in assenza di informazioni precise, della contaminazione degli alimenti.*

*Prevedere nella normativa provinciale agevolazioni a favore dei pubblici esercizi (alberghi, ristoranti, bar, pizzerie, trattorie), delle aziende industriali e artigianali del settore alimentare del Trentino (pastifici, pasticcerie, panifici, gelaterie, pizze al taglio, ecc.), che per qualificare l'offerta e i servizi in funzione della crescente domanda dei celiaci, decidano di ristrutturare le piattaforme di lavoro (linee produttive, cucine, punti di cottura e di preparazione degli alimenti) dotandosi di spazi e condizioni tali da permettere la somministrazione di menù e la vendita di prodotti alimentari certificati senza glutine.*

*Infine AIC Trentino considera indispensabile rendere sistematico e periodico il confronto con le istituzioni provinciali competenti e l'Azienda servizi sanitari, allo scopo di individuare e condividere le questioni da affrontare, ma anche di definire le modalità e le misure che dovranno essere attuate.*

A giugno 2015 l'Assessorato alla salute e solidarietà sociale ha finalmente avviato il tavolo di lavoro per completare l'attuazione della legge provinciale che coinvolge l'APSS, l'assessorato allo sviluppo economico e lavoro e le Comunità di Valle. AIC Trentino auspica che si possa riuscire in tempi brevi a intervenire in maniera omogenea sulle varie problematiche segnalate dalla nostra associazione per risolvere le criticità tutt'ora presenti.



# Celiachia, da malattia rara a malattia sociale

di Annalisa Pedrolli

Con il Decreto Ministeriale n. 279 del 2001 è stata emanato in Italia, primo fra gli stati europei, il “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie”; la rete è costituita da presidi, preferibilmente ospedalieri, all’interno dei quali sono individuati i Centri interregionali di riferimento per le malattie rare. Compito dei centri è quello di erogare le prestazioni finalizzate alla diagnosi e di rilasciare all’assistito la certificazione di malattia rara, indispensabile per ottenere la relativa esenzione. L’allegato 1 del DM reca l’elenco delle malattie e dei gruppi di malattie rare, per le quali è riconosciuto il diritto all’esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate “prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia e la prevenzione degli ulteriori aggravamenti”. Per consentire l’identificazione univoca delle malattie rare ai fini dell’esenzione, a ciascuna malattia o gruppo di malattie è associato uno specifico codice identificativo.

È così che, con il codice RI0060, compare nell’elenco la “sprue celiaca”. Non si è mai capito, in verità, cosa il legislatore intendesse con questo termine già allora desueto, e perché non avesse utilizzato il termine “celiachia”.

Tanto più che la definizione europea di malattia rara indica le patologie con una prevalenza nella popolazione generale di meno di 5 casi ogni 10.000 soggetti, cioè meno di 1 soggetto ogni 2000, ben lontano dal dato epidemiologico della celiachia, noto anche nel 2001. Tant’è vero che nel 2005 è stata promulgata la legge n. 123 “Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia”, dove la celiachia è riconosciuta come “malattia sociale”, ossia a larga diffusione nella popolazione, e proprio per questo meritevole di tutela.

Fatto sta che l’inserimento della “sprue celiaca” fra le malattie rare ha portato a considerare la celiachia come una malattia rara per quanto riguarda i diritti esigibili previsti dal DM. Ciò ha comportato che la diagnosi dovesse essere posta all’interno di un Centro di riferimento, unico deputato alla certificazione.

Il DM 279/2001, nell’istituire la rete nazionale delle malattie rare, ha demandato alle singole Regioni e Province Autonome l’individuazione dei presidi e dei centri di riferimento per le varie patologie. A questo scopo la Provincia Autonoma di Trento nel 2004 ha stretto un accordo di collaborazione con la Regione Veneto, la Regione Friuli Venezia Giulia e la Provincia Autonoma di Bolzano (c.d. Area Vasta) e nel 2007 è stata deliberata dalla Giunta Provinciale la rete dei Centri Interregionali di riferimento dell’Area Vasta per le Malattie Rare, che ha individuato per le malattie rare dell’apparato gastrointestinale in età pediatrica, l’U.O. di Pediatria dell’Ospedale di Trento.

Tale delibera troverà completa applicazione dal 1° maggio 2009, quando fu dato l’avvio al Registro Provinciale per le Malattie Rare: da quel momento la certificazione di celiachia

doveva assolutamente essere emessa da un centro accreditato, provinciale o non, e solo con essa il paziente avrebbe avuto accesso all'esenzione. Poiché si è detto che l'unico centro individuato in PAT era l'U.O di Pediatria di Trento, si è immediatamente evidenziato il problema della certificazione dei pazienti adulti diagnosticati in provincia, per cui la Pediatria si è resa disponibile a certificare anche i pazienti adulti, con la collaborazione dell'U.O.M. di Gastroenterologia per i casi dubbi. Punto di raccolta della documentazione per la certificazione è stato il Centro Provinciale di Coordinamento per le Malattie Rare, inaugurato a marzo 2009 a Villa Igea, afferente all'U.O. di Pediatria; questa attività si è protratta fino a maggio 2012 e ha portato alla valutazione della documentazione di 400 soggetti (120 < 18 anni, 280 ≥18 anni): di questi 355 sono stati effettivamente certificati, 28 non avevano i requisiti clinico-laboristico-istologici per la conferma diagnostica e quindi per la certificazione, 17 sono rimasti sospesi per documentazione insufficiente.

Nel frattempo a livello nazionale è iniziata la revisione dell'elenco delle malattie rare certificabili ai sensi del DM 279/2001; nel nuovo elenco, che in verità non è ad oggi ancora operativo, la celiachia non compare più ed è stata invece inserita nell'elenco delle patologie croniche e invalidanti di cui al DM 329/1999. A livello di Area Vasta, sia il Veneto che Bolzano hanno anticipato questo passaggio, per cui anche la Provincia Autonoma di Trento, avvalendosi di un gruppo di lavoro APSS, si è allineata con la delibera n. 773 del 20/4/12. Con tale delibera dunque la celiachia è stata incorporata dall'elenco delle malattie rare e le è stato assegnato un codice di esenzione come malattia cronica (059). Allegato alla delibera vi è il "Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per le persone affette da celiachia", nel quale sono specificati l'iter diagnostico nel caso di sospetto clinico, la terapia, le modalità di certificazione ed esenzione e la gestione del follow-up.

In particolare, per quanto riguarda la certificazione, sono stati individuati, quali centri abilitati alla stessa, l'Unità Operativa Multizonale di Gastroenterologia e le Unità Operative di Pediatria dell'Ospedale di Trento e di Rovereto. Una volta in possesso della certificazione l'utente deve recarsi al Distretto di competenza per residenza, dove verrà rilasciata l'esenzione, che garantisce al paziente l'esenzione per l'esecuzione degli accertamenti indispensabili per il follow-up ed individuati nello stesso allegato.

**Parte seconda**

# **La celiachia in Trentino**



# L'adulto e la celiachia: aspetti clinici e complicanze della malattia

di Alberto Meggio

## Aspetti clinici

### Definizione

La celiachia è un'enteropatia cronica immunomediata che compare in individui geneticamente predisposti, all'atto dell'ingestione del glutine che è la componente proteica di alcune farine tra le quali il grano, l'orzo e la segale.

### Perché pensare alla celiachia in un soggetto adulto?

Perché è frequente (1 caso su 100).

Perché può comparire in qualsiasi epoca di vita dell'adulto con picco tra la 2° e 3° decade; sono descritti casi anche oltre 70 ed 80 anni.

Perché può presentare sintomi-segni molto vari, tipici ma anche subdoli ed ingannevoli.

### Quando si può sospettare la celiachia?

In presenza dei seguenti **sintomi** o **segni clinici** correlabili (che possono interessare vari organi/apparati):

- *Generici*: astenia, perdita di peso;
- *Gastrointestinali*: diarrea, vomito, meteorismo, alvo alterno, dispepsia dolorosa, ipertransaminasemia idiopatica;
- *Ematologici*: anemia sideropenia, trombocitopatie, deficit coagulativi;
- *Muscolo-scheletrici*: osteopenia, osteoporosi precoce, miopatia;
- *Manifestazioni oro-buccali*: afte, ipoplasia smalto dentario;
- *Neurologici*: epilessia, atassia, tetania, emicrania, depressione;
- *Apparato riproduttivo*: menarca tardivo, menopausa precoce, aborti ricorrenti, parti prematuri, oligospermia;
- *Dermatologici*: alopecia, psoriasi, vitiligine;
- *Segni endoscopici*: (in corso di gastroscopia).

In presenza di **condizioni associate** su **base genetica**:

Familiarità 1° per malattia celiaca, dermatite erpetiforme, tiroidite autoimmune, Sindrome di Down, Turner, Wilson, deficit selettivo di IgA, diabete mellito tipo 1°, sindrome di Addison.

## ***Come si possono classificare le varie presentazioni cliniche di celiachia?***

*(OsloPresentations2012)*

Forma **classica**: è la presentazione con diarrea cronica, calo di peso, astenia cui si possono associare anche sintomi extraintestinali.

Forma **non classica**: è la manifestazione senza segni di malassorbimento ma con sintomi gastrointestinali aspecifici quali stipsi, alvo alterno, dispepsia e manifestazioni extraintestinali.

Forma **subclinica**: è la presentazione occasionale in pazienti sotto la soglia di sospetto o del tutto asintomatici (es. individuati in corso di screening per familiarità).

Forma **potenziale**: è la forma caratterizzata da architettura mucosale normale o minimamente alterata con sierologia e genetica positive.

## ***Complicanze***

Quando la celiachia è riscontrata in età pediatrica la mortalità è uguale alla popolazione generale, altresì se individuata in età adulta essa risulta raddoppiata ed aumenta fino a 6 volte nel caso di numerose trasgressioni dietetiche.

L'incremento di mortalità è sostenuta dalla comparsa di complicanze. Queste vanno sospettate quando vi è una mancata risposta clinica ed istologica alla dieta (cosiddetta refrattarietà) dopo aver escluso assunzioni di diete "gluten free" scorrette o con contaminazioni (cosiddetta pseudorefrattarietà) ed eventualmente anche dopo una rivalutazione della diagnosi iniziale di malattia per escludere che la sintomatologia non sia in realtà secondaria ad altre cause diverse dalla celiachia diagnosticata inizialmente in modo errato.

Il sospetto clinico di "vera" complicanza si presenta quando, dopo una dieta definita rigorosa compaiono (o ricompaiono) sintomi quali perdita di peso diarrea, dolore, emorragia digestiva, febbre. Si possono distinguere tre gruppi di complicanze:

### ***Preneoplastiche***

Refrattaria vera di 1° tipo, refrattaria vera di 2° tipo, Digiunoileite ulcerativa.

### ***Neoplastiche***

Linfoma a cellule T associato ad enteropatia (EATL), Adenocarcinoma del tenue, Carcinoma squamoso del faringe e dell'esofago.

### ***Non neoplastiche***

Iposplenismo, sprue collagenosica.

# L'adulto e la celiachia: dal territorio all'ospedale

di Alberto Meggio e Giovanni de Pretis

## ***I centri di riferimento provinciali: l'ambulatorio integrato medico/dietistico***

Con la Legge Provinciale 7.6.2011 n° 23 sono stati elaborati gli obiettivi a carico dell'APSS di Trento al fine di assicurare per la popolazione trentina, la diagnosi precoce della celiachia e prevenzione delle complicanze attraverso la definizione d'un percorso diagnostico-assistenziale che schematicamente viene di seguito indicato:

## ***Quali sono gli accertamenti da eseguire nel sospetto di celiachia:***

- Il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA (tTG) e dosaggio delle IgA totali.
- È fondamentale il dosaggio delle IgA totali, in quanto la celiachia è più frequente nei soggetti con deficit delle IgA e d'altra parte gli anticorpi anti-transglutaminasi che si ricercano in prima battuta sono di classe IgA (dunque in un soggetto con deficit di IgA, le tTG IgA potrebbero essere falsamente negative). In caso di deficit di IgA deve essere richiesto il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi IgG (tTG IgG).
- Una volta riscontrata la positività della sierologia per celiachia, il soggetto deve eseguire l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsia duodenale, per la conferma istologica della celiachia. Si rammenta che il soggetto con un sospetto di celiachia deve tassativamente mantenere una dieta libera, cioè con glutine, fino all'esecuzione dell'esame endoscopico.
- All'interno dell'APSS, oltre agli Ospedali di Trento, Rovereto e Arco dove è operativa l'U.O. Multizonale di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, è possibile eseguire l'EGDS anche presso i Servizi di Endoscopia degli Ospedali di Borgo, Cavalese, Cles e Tione. Essa va prescritta dal Medico di Medicina Generale (MMG) su ricettario del SSN, apponendo il codice RAO C e specificando che l'indagine endoscopica viene richiesta per "sospetta celiachia".

## ***Come si accede all'ambulatorio:***

- Contattando la segreteria della sede di Trento dell'U.O. di Gastroenterologia (telefono 0461.903954) ciò anche per i pazienti che preferiscano utilizzare l'ambulatorio svolto dalla nostra sede di Rovereto.
- Il paziente verrà messo in contatto con una infermiera dedicata (che verifica la completezza dei dati o direttamente da SIO o via Fax).
- Se i dati sono incompleti, verranno suggeriti, previo eventuale consulto con i medici referenti, i necessari approfondimenti con l'obiettivo di ridurre al minimo gli accessi all'ambulatorio.
- Verrà quindi programmata la visita ambulatoriale (entro 30 gg).
- Le sedi degli ambulatori sono Trento, Palazzina Crosina Sartori e Rovereto in Gastroenterologia al 1° piano, Ospedale S. Maria del Carmine.

***A chi è dedicato:***

- Certificazione di 1° diagnosi.
- 1° follow up dopo certificazione (successivamente sarà gestito dal MMG).
- Presa in carico di pazienti complessi non responsivi a dieta.
- Ipotesi diagnostica di MC.
- Conferma di malattia in altre sedi/regioni.
- Pazienti con problematiche insorte a distanza di tempo (il MMG contatterà direttamente l'ambulatorio).

***Modalità di svolgimento della visita:***

- L'accesso dei pazienti all'Ambulatorio avviene con impegnativa MMG visita gastroenterologica.
- Alla conferma del sospetto diagnostico verrà rilasciato il certificato di esenzione, indicazioni all'ottenimento dell'assegno per gli alimenti ed altri suggerimenti.
- In particolare, alla conferma della diagnosi verranno richiesti accertamenti aggiuntivi - test bioumorali standard: emocromo, ferritina, folati, vitamina B12, albumina, TSH riflesso, Ca + eventuali altri esami clinicamente indicati; MOC-DEXA solo in casi selezionati; determinazione dell'HLA predisponente (HLA DQ2/DQ8) solo in casi selezionati di difficile inquadramento.
- Verrà quindi programmata la valutazione dietetica specifica.
- Nel caso di diagnosi incerta verranno suggeriti ev. approfondimenti con rivalutazione successiva del caso.
- In caso di esclusione di MC verranno comunque fornite eventuali altre indicazioni terapeutiche e o diagnostiche.
- Come già precisato, nell'ambito dell'ambulatorio verrà poi programmata la prima visita di controllo per i pazienti con nuova diagnosi e gli eventuali accertamenti mancanti.
- Saranno presi in carico inoltre i pazienti "non-responders" alla terapia dietetica (o con problemi particolari inerenti MC).

# Il bambino e la celiachia: aspetti clinici ed epidemiologia locale

di Erica Dal Bon e Carlo Polloni

La celiachia si può definire come una enteropatia autoimmune, glutine indotta, geneticamente determinata. La malattia si configura come un'interazione complessa tra fattori genetici e ambientali (malattia multifattoriale). Il glutine è una sostanza proteica, composta da glutenine e da gliadine (la parte immunogena), contenuta nei cereali quali frumento, orzo, segale, avena, farro, kamut, spelta. In soggetti geneticamente predisposti, una volta ingerito, esso è in grado di innescare un danno immunomediato a livello della mucosa dell'intestino tenue (enteropatia autoimmune glutine-dipendente) e la produzione di specifici autoanticorpi sierici (antitransglutaminasi e antiendomisio).

## Epidemiologia

Il termine "celiachia" deriva dal greco keliachos, cioè intestino, e pone fortemente l'accento sulla natura gastroenterica del disordine; tuttavia in questa stretta forma la malattia è di fatto piuttosto rara e la sua prevalenza tende a variare nelle diverse parti del mondo (da 1:1.000 a 1:10.000). L'introduzione di semplici test per la diagnosi non invasiva della malattia ha permesso di ridefinire la sua distribuzione e di scoprire che si tratta di una condizione decisamente frequente, con una prevalenza simile in tutti i paesi del mondo (1:100-1:200) e con uno spettro clinico polimorfo in cui le manifestazioni gastrointestinali possono essere marginali o addirittura assenti. Al momento attuale la prevalenza globale della celiachia nel bambino va dallo 0,3% allo 0,9%. Così come in altre malattie autoimmuni, anche la celiachia è più comune nelle donne con un rapporto femmine/maschi di 2:1-3:1. Per quanto riguarda l'età d'insorgenza, la malattia può essere diagnosticata a qualsiasi età.

## Eziologia

La celiachia è una malattia multifattoriale nella quale sono coinvolti fattori sia ambientali che genetici. Tra i fattori ambientali un ruolo di primo piano è svolto dal glutine, ovvero la componente proteica delle farine di frumento, orzo, segale ed avena. La presenza di una base genetica all'origine dell'alterata reattività al glutine è suggerita dall'alta incidenza della celiachia nei parenti di primo grado dei soggetti affetti (10%) e dall'elevata concordanza della malattia in gemelli monozigoti (80%). Si può dunque ipotizzare che la "costituzione celiaca" sia scritta nel genoma, mentre l'ambiente (microbiota intestinale, quantità di glutine assunto, infezioni del tratto gastroenterico, etc.) intervenga solo sulla modalità di espressione della malattia. Di fatto, condizione necessaria perché si sviluppi la malattia è

la presenza degli aplotipi HLA di classe DQ2 (presente nel 90% dei soggetti celiaci) e/o DQ8 (presente nel restante 10%). Le cellule immunocompetenti degli individui portatori di questi aplotipi sono infatti in grado di legare con alta affinità peptidi della gliadina e di presentarli a specifici linfociti T. L'assenza di questi aplotipi HLA ha quindi un elevato valore predittivo negativo nella diagnosi di celiachia. In pratica l'assenza di ciascuna delle singole catene  $\alpha$  e  $\beta$  che compongono la molecola HLA di classe II (il così detto eterodimero) DQ2 e/o DQ8 esclude la possibilità di sviluppare la celiachia. La presenza degli aplotipi HLA DQ2 e/o DQ8 non è però da sola sufficiente per far sì che si sviluppi la malattia. Questi due aplotipi sono infatti posseduti da circa un terzo della popolazione mondiale e quindi altri geni sono sicuramente coinvolti nella patogenesi della malattia. Il Consorzio Europeo dedicato alla genetica della celiachia ha in realtà identificato nel genoma tre aree di grande interesse coinvolte nel determinare la suscettibilità alla malattia: 1) un'area concerne un gene della regione della classe I dell'HLA implicato nell'orientare la risposta immune verso l'autoimmunità; 2) una seconda area, denominata 5Q31-33, è localizzata sul braccio lungo del cromosoma 5 e riguarda uno specifico gene candidato, probabilmente implicato nella gestione intracellulare dei peptidi della gliadina; 3) una terza area concerne un gene situato sul cromosoma 2 e comune ad altre malattie autoimmuni denominato CTLA-4, che è espresso esclusivamente sulle cellule CD4 e CD8 positive e ha un ruolo importante nella regolazione dell'attivazione dei linfociti T.

## **Patogenesi**

L'alta predittività degli autoanticorpi diretti verso l'endomiso nella diagnosi della celiachia ha suggerito che l'enteropatia celiaca potesse essere mediata da una risposta autoimmune o che, in ogni caso, questi anticorpi fossero il marcatore di un processo significativo nella patogenesi della malattia. L'importanza della risposta autoimmune nella malattia celiaca è suggerita anche dal fatto che la mucosa intestinale di soggetti celiaci, incubata con  $\alpha$ -gliadina, produce autoanticorpi (antiendomiso) in maniera assolutamente costante e precoce. Non vanno comunque dimenticate le evidenze sperimentali che suggeriscono un danno mucosale prevalentemente mediato dall'azione dei linfociti T ed è pertanto su queste cellule che dovrebbe focalizzarsi l'attenzione. Un passo decisivo per la comprensione della patogenesi della celiachia è stato effettuato dopo l'identificazione dell'antigene contro cui sono diretti gli autoanticorpi antiendomiso, ovvero la transglutaminasi tessutale (tTG), un enzima calcio-dipendente coinvolto nell'apoptosi cellulare e nella riparazione tissutale ed in grado di catalizzare legami crociati tra proteine. Negli individui geneticamente predisposti, in seguito all'ingestione con la dieta, il glutine raggiunge la lamina propria intestinale dove viene sottoposto all'azione della tTG. I peptidi derivanti dall'interazione con l'enzima vengono esposti sulla superficie delle "antigen presenting cells" in un contesto HLA ristretto e portano all'attivazione dei linfociti T specifici. Tra i peptidi di degradazione, la gliadina (ed in particolare il peptide 33-mer in essa contenuto e resistente alla digestione enzimatica) rappresenta un substrato ad alta affinità per la tTG e, legandosi all'enzima stesso, potrebbe indurre una modificazione strutturale seguita da una risposta autoanticorpale diretta contro la tTG stessa, non più riconosciuta come "antigene self" oppure identificata come bersaglio per la formazione di neoepitopi. E' possibile peraltro che nel soggetto celiaco la transglutaminasi sia solo uno degli autoantigeni coinvolti a catena

nella reazione autoimmune glutine-dipendente. Altri autoantigeni, normalmente “criptici”, possono essere resi riconoscibili e innescare una risposta immunologica autoaggressiva a seguito del processo infiammatorio innescato dalla gliadina.

## **Clinica**

La celiachia si manifesta con uno spettro clinico multiforme. La sindrome da malassorbimento con arresto della crescita, diarrea cronica con steatorrea e distensione addominale rappresenta senz'altro il quadro clinico classico della malattia, ma ormai sappiamo che si tratta di una presentazione relativamente rara. Circa la metà dei casi infatti si manifesta con quadri gastroenterologici più sfumati oppure con una clinica prevalentemente extra-intestinale.

È possibile individuare quattro diverse forme di espressione della malattia:

- forma **classica**: solitamente diagnosticata nella prima infanzia, è caratterizzata dall'atrofia completa dei villi intestinali e dalla tipica sindrome da malassorbimento;
- forma **atipica**: è caratterizzata da anomalie architetturali di vario grado a livello della mucosa intestinale e da una clinica prevalentemente extra-intestinale (osteoporosi, neuropatia periferica, anemia, infertilità, etc.);
- forma **potenziale**: è caratterizzata dalla presenza degli aplotipi HLA DQ2 e/o DQ8, da una sierologia autoanticorpale positiva e dalla mancanza di anomalie architetturali a livello della mucosa intestinale. In questa forma possono mancare anche le manifestazioni cliniche extra-intestinali e solitamente il danno mucosale compare tardivamente nel corso della vita del soggetto;
- forma **silente**: è caratterizzata dalla presenza di anomalie architetturali a livello della mucosa intestinale e da una sierologia autoanticorpale solitamente positiva, tuttavia i soggetti appaiono completamente asintomatici.

Nella Tabella 1 sono riportate le principali manifestazioni cliniche che possono sottendere una malattia celiaca anche in assenza della classica sintomatologia gastrointestinale. Esse possono essere secondarie al malassorbimento e quindi strettamente glutine-dipendenti (anemia, osteopenia), oppure possono dipendere da altri meccanismi per lo più di tipo immunomediato e nelle quali la dipendenza dal glutine può essere certa (dermatite erpetiforme), ipotizzabile (alopecia, connettiviti) o suggerita dagli studi clinico-epidemiologici (diabete mellito di tipo I, tireopatie autoimmuni, linfoma intestinale a cellule T).

Tabella 1 - Manifestazioni cliniche della celiachia

<b>Effetto del malassorbimento</b>
Anemia sideropenica
Anemia mista normocitica (compenso tra difetto di ferro e folati)
Ritardo isolato di crescita
Osteopenia
Poliabortività
Steatosi epatica
Dolore addominale/meteorismo
<b>Glutine dipendenza per meccanismi diversi dal malassorbimento (es. autoimmunità)</b>
Dermatite erpetiforme
Difetto dello smalto dentario
Atassia cerebellare
Alopecia
Ipertransaminasemia isolata
Diabete mellito tipo I
Tireopatie autoimmuni
Epatite autoimmune
Cirrosi biliare primitiva
Malattia infiammatoria cronica intestinale
Sindrome di Sjogren
Malattia di Addison
Stomatite aftosa recidivante
Miastenia grave
Gastrite atrofica autoimmune
Pericarditi recidivanti
Emocitopenie autoimmuni
Psoriasi
Polineuropatie/miopatie
Epilessia con calcificazioni endocraniche
Vasculiti
Ipo/iperparatiroidismo autoimmune
Miocardipatia dilatativa
Poliabortività/infertilità
Difetto di IgA (?)
<b>Associazioni</b>
Sindrome di Down
Sindrome di Turner
Sindrome di Williams
Cardiopatie congenite
Difetto di IgA

Infine vi sono le associazioni tra malattia celiaca e cromosomopatie (in particolare la sindrome di Down e di Turner dove la celiachia è presente in quasi il 10% dei casi) e con le malattie geneticamente determinate (sindrome di Williams).

Pazienti celiaci possono inoltre soffrire di disturbi neurologici e psichiatrici tra cui cefalea, atassia cerebellare, epilessia, polineuropatie periferiche, miopatie, sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), tic, ansia, depressione. È riportata anche un'associazione tra l'autismo e la celiachia, tuttavia il nesso tra queste due entità non è ancora stato chiarito.

È importante conoscere tali condizioni perché il loro riscontro rappresenta un'utile indicazione alla ricerca di un'eventuale intolleranza al glutine concomitante e quindi a intraprendere quanto prima l'iter diagnostico che conduce alla diagnosi.

La celiachia è una delle più frequenti malattie autoimmuni. Merita una riflessione il riscontro di un'aumentata prevalenza di malattie autoimmuni tra i soggetti celiaci, così come di celiachia (solitamente misconosciuta) tra i soggetti con malattie autoimmuni (in modo particolare diabete mellito di tipo I e tireopatie autoimmuni). Questa associazione viene solitamente attribuita alla condivisione di fattori genetici predisponenti, principalmente di alcuni antigeni del sistema HLA, tuttavia esiste la possibilità che nel soggetto celiaco la comparsa di manifestazioni autoimmuni possa anch'essa dipendere dall'assunzione di glutine. Un ampio studio multicentrico italiano ha infatti dimostrato che la prevalenza di malattie autoimmuni in adolescenti celiaci è effettivamente molto più elevata che nella popolazione coetanea generale (13,6% contro 5,2%), ma soprattutto che tale prevalenza dipende dall'età al momento della diagnosi, ovvero dalla durata dell'esposizione al glutine. Nel complesso si può calcolare che in un soggetto geneticamente predisposto l'incremento del rischio è dell'1,1% per anno di esposizione al glutine. Esempio emblematico è la dermatite erpetiforme, patologia a espressione extraintestinale, glutine dipendente, che può sopravvenire anche in assenza di un'enteropatia conclamata e che guarisce in dieta senza glutine. Anche il difetto di IgA (presente in un celiaco ogni 50 e definito da valori di IgA sieriche totali  $< 0,05$  g/l) potrebbe essere il frutto di un'autoimmunità glutine-indotta contro cellule T-B implicate nella produzione di IgA, piuttosto che un fattore predisponente alla malattia.

## **Diagnosi**

Nel corso degli ultimi decenni sono stati sviluppati numerosi test sierologici che hanno un ruolo importante nella diagnosi e nel follow-up della malattia celiaca. Le indagini sierologiche utilizzano gli anticorpi di classe IgA ed in particolare gli anticorpi anti-endomisio (EMA), anti-transglutaminasi (TGA) e anti-gliadina (AGA). Nel caso, peraltro non raro nel paziente celiaco, di un deficit sierico delle IgA totali, si utilizzano gli anticorpi di classe IgG. Gli EMA e le TGA di classe IgA presentano sensibilità e specificità pari al 97-98% con valore predittivo positivo per gli EMA che si avvicina al 100%. Di recente nella diagnosi di celiachia vengono dosati anche gli anticorpi anti-gliadina deamidata di classe IgA e IgG dotati di maggiore specificità e sensibilità rispetto agli anticorpi anti-gliadina nativa. L'affidabilità degli anticorpi anti-gliadina deamidata IgG è sovrapponibile a quella delle TGA IgA; essi sono un valido aiuto nella diagnosi di celiachia nel bambino con età inferiore ai due anni e nel deficit di IgA. Nonostante l'alta affidabilità di questi test sierologici, fino a pochissimo tempo fa la conferma diagnostica della malattia si otteneva esclusivamente con la biopsia intestinale. Nei pazienti con indagini sierologiche suggestive per celiachia, l'esame istologico della mucosa duodenale consente infatti di evidenziare la diversa gravità del danno mucosale. Nei casi tipici si osservano atrofia completa dei villi

intestinali, ipertrofia delle cripte ed aumento dei linfociti intraepiteliali. Tuttavia non è raro osservare quadri istologici più sfumati. Per questo motivo si è soliti usare la classificazione anatomopatologica proposta da Marsh:

- Marsh 0: mucosa duodenale normale;
- Marsh I: aumento dei linfociti intraepiteliali;
- Marsh II: aumento dei linfociti intraepiteliali ed iperplasia delle cripte;
- Marsh III: aumento dei linfociti intraepiteliali, iperplasia delle cripte ed atrofia dei villi di vario grado.

Gli ultimi tre quadri rappresentano le lesioni istologiche visibili in corso di celiachia in fase florida ed è importante considerarli dinamici, progressivi tra loro in un senso o nell'altro, e non statici in quanto funzione dell'esposizione temporale e quantitativa al glutine. Un utile e recente ausilio diagnostico è rappresentato dalla ricerca dei depositi mucosali di anticorpi anti-transglutaminasi 2, prodotti cioè dai linfociti a livello della mucosa intestinale, con tecniche di immunofluorescenza su campioni biotici freschi e non fissati. E' di sicuro una metodica più costosa e laboriosa delle usuali, tuttavia potrebbe essere d'aiuto nella conferma diagnostica in caso di forme latenti in cui solitamente mancano le alterazioni strutturali a livello della mucosa intestinale. Per anni si è assistito ad un acceso dibattito sulla reale utilità della biopsia, in particolare nei casi in cui siano presenti sintomi conclamati di malattia e una franca positività sierologica. In questo ambito rivestono un ruolo assolutamente rilevante le nuove linee guida recentemente formulate dall'ESPGHAN che, per la prima volta, affermano come la diagnosi di celiachia possa essere posta senza la biopsia intestinale qualora il bambino presenti sintomi conclamati e titoli elevati (almeno 10 volte il cut-off) di TGA. L'atteggiamento attuale è quello di rinunciare alla biopsia intestinale nei pazienti fortemente sintomatici nei quali alla positività delle TGA si associ quella degli EMA e avendo avuto anche la conferma della compatibilità genetica della malattia (HLA DQ2 e/o DQ8). Restano comunque da verificare sul campo gli effetti di queste nuove indicazioni: l'iter diagnostico sarà realmente semplificato? Diminuiranno o aumenteranno gli esami, le consulenze e i disagi del paziente prima della diagnosi? Si sbaglierà di più o di meno? Quale sarà l'effetto della diagnosi senza la biopsia sulla compliance alla dieta senza glutine?

Per quanto riguarda la ricerca della predisposizione genetica alla malattia, tramite determinazione sierica degli alplotipi HLA DQ2 e/o DQ8, essa non è da considerarsi necessaria per il completamento diagnostico se adottato l'iter diagnostico tradizionale. Tuttavia dato l'alto valore predittivo negativo del test, esso può essere utile per orientare la diagnosi nel caso di pazienti che hanno indagini sierologiche negative oppure positive ma con biopsia intestinale negativa. Un test genetico negativo escluderà per sempre la diagnosi di celiachia, se positivo, consentirà di individuare una categoria di pazienti da non mettere a dieta priva di glutine ma da sottoporre ad attento follow-up (clinico, sierologico, biotico) in quanto popolazione a rischio.

## **Terapia**

Allo stato attuale, l'unica terapia disponibile per la malattia celiaca è costituita dall'esclusione del glutine dalla dieta. Oltre alla scomparsa dei disturbi, ciò consente una

completa “restitutio ad integrum” della mucosa intestinale e la normalizzazione degli esami sierologici. La corretta adesione alla dieta va valutata attraverso uno scrupoloso follow-up, clinico e sierologico (dosaggio anticorpi anti transglutaminasi tissutale). Queste ultime andranno ripetute a distanza di 6 mesi dalla diagnosi e poi una volta all’anno. La positività di tali anticorpi, pur in assenza di sintomatologia, sarà l’indicatore di una scarsa compliance alla dieta senza glutine.

## **Prognosi**

La sopravvivenza dei pazienti celiaci diagnosticati in età pediatrica, a scrupolosa dieta aglutinata, è praticamente sovrapponibile a quella della popolazione generale. Tuttavia la prolungata esposizione al glutine, sia essa dovuta ad una dieta poco rigorosa oppure ad una diagnosi tardiva, rappresenta il fattore più importante per lo sviluppo delle complicanze della malattia celiaca, che in età pediatrica sono costituite dalle patologie autoimmuni.

## **La celiachia in età pediatrica in Trentino**

La prevalenza di celiachia, nella popolazione pediatrica, come del resto nella popolazione generale, è di circa l’1% ma la diagnosi, in buona parte dei casi, resta sconosciuta, a causa della estrema eterogeneità di presentazione della malattia che la rende spesso di difficile interpretazione. Nonostante ciò negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento del suo riconoscimento grazie ad una migliorata conoscenza dei variegati aspetti della patologia, ad una sempre più elevata sensibilità e specificità della sierologia specifica, ai programmi di screening rivolti ai gruppi di popolazione a rischio (parenti di primo grado di celiaci, soggetti affetti da altri disordini dell’autoimmunità, sindromi cromosomiche).

L’iter diagnostico dei nostri bambini, dopo il “case finding” dei Pediatri di Famiglia (PdF) si completa in buona parte dei casi con l’EGDS in AG, eseguita in regime di DH. Dall’anno 2012, con l’adozione dei nuovi criteri ESPGHAN per la diagnosi di celiachia in età pediatrica, una parte di bambini non esegue la biopsia. Come è noto, secondo questi criteri, in presenza di espressioni cliniche di malattia evidenti, di valori di transglutaminasi superiori a 10 volte la norma con EmA presenti, di un aplotipo HLA concordante (presenza di DQ2 e/o di DQ8), della risposta clinica e della riduzione fino a normalizzazione della sierologia specifica con la dieta priva di glutine, l’esame istologico può essere omesso.

La Provincia Autonoma di Trento (PAT) conta poco più di 536.000 abitanti; i soggetti di età inferiore a 14 anni sono circa il 15% del totale e di conseguenza circa 81.000 individui costituiscono la popolazione pediatrica trentina.

Il numero delle diagnosi pediatriche, nella nostra provincia, è costantemente aumentato nel corso degli anni fino ad arrivare, allo stato attuale, a contare 378 soggetti (dato al 30/06/2015) su una popolazione di circa 81.000 (al 30/06/2015 il numero totale dei soggetti celiaci in provincia è di 1982 - ndr).

Tabella 2 - Incidenza celiachia pediatrica (età &lt; 14 aa)

2004 → 1 : 526 (145)	2008 → 1 : 345 (234)	2012 → 1 : 250 (322)
2005 → 1 : 435 (180)	2009 → 1 : 323 (248)	2013 → 1 : 244 (337)
2006 → 1 : 400 (194)	2010 → 1 : 303 (265)	2014 → 1 : 220 (369)
2007 → 1 : 370 (210)	2011 → 1 : 263 (297)	

*Legenda: anno → prevalenza (n° assoluto di bambini celiaci)*

La prevalenza risulta essere dello 0,45%, circa essendo diagnosticato un bambino ogni 220 (un po' meno della metà dell'atteso). La classe di età maggiormente rappresentata è quella scolare; oltre il 90% dei soggetti di età < 16 anni risulta essere in carico ai PdF.

Tabella 3 - Distribuzione soggetti affetti da celiachia (dati aggiornati al 31/12/2014)

Abitanti PAT	536.237
Totale Celiaci (cod. 059)	1897
Prevalenza (totale)	1 : 287 (0,35%)
Abitanti PAT di età < 14 aa	81.248 (15,2% del totale)
0 - 2 aa	15.463
3 - 5 aa	16.485
6 - 10 aa	32.733
11 - 14 aa	22.091
Celiaci di età < 14 aa	371
Prevalenza (pediatrica)	1 : 220 (0,45%)
0 - 2 aa	1 : 1405 (11 soggetti)
3 - 5 aa	1 : 311 (54 soggetti)
6 - 10 aa	1 : 220 (156 soggetti)
11 - 14 aa	1 : 141 (150 soggetti)
Celiaci in carico ai Pediatri di Famiglia	
di età < 14 aa	330
di età 14 - 16 aa	8

*Fonte: Servizio Statistica Provincia Autonoma di Trento (PAT)*

Non c'è dubbio che l'apparato organizzativo sanitario deve tendere a non lasciare privo di diagnosi alcun individuo tuttavia riteniamo che tali valori di prevalenza costituiscano un risultato più che accettabile e che il dato di incremento percentuale delle diagnosi nel corso degli anni sia un valido indicatore dell'efficienza del "case finding" ad opera delle Cure Primarie ed in generale del buon funzionamento della rete sanitaria provinciale.

## Bibliografia

- Berti I, Ventura A, Maggiore G: *Intolleranza genetica al glutine: la storia, la clinica, le novità*. Dossier gastroenterologia: 6-24.
- Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ: *The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment*. Gastroenterology & Hepatology, Nat. Rev. 2010; 7: 204-213.
- Ventura A, Magazzù G, Greco L: *Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease*. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorder in Celiac Disease. Gastroenterology 1999; 117: 297-303.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabò IR, et al.: *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. JPGN 2012, vol.54, n.1.
- Leffler DA, Schuppan D: *Update on serologic testing in celiac disease*. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2520-2524.
- Cacciari E, Cao A, Cavazzuti GB, Cicognani A, Guaraldi GP, Guglielmi M, Maggiore G, Mastroiacovo P, Notarangelo LD, Panizon F, Ventura A, ZanESCO L: *Principi e pratica di pediatria*. Quarta edizione. Monduzzi editore 2005; cap 5.3.1: 409-415.
- Benelli E, Ronfani L, Radillo O, Martelossi S, Ventura A: *Diagnosi di celiachia: basta con la biopsia?* Medico e bambino 8/2011; 493-496.
- Elena Lionetti, M.D., Stefania Castellaneta, M.D., Ruggiero Francavilla, M.D., Ph.D., Alfredo Pulvirenti, Ph.D., Elio Tonutti, M.D., Sergio Amarri, M.D., Maria Barbato, M.D., Cristiana Barbera, M.D., Graziano Barera, M.D., Antonella Bellantoni, M.D., Emanuela Castellano, M.D., Graziella Guariso, M.D., Maria Giovanna Limongelli, M.D., Salvatore Pellegrino, M.D., Carlo Polloni, M.D., Claudio Ughi, M.D., Giovanna Zuin, M.D., Alessio Fasano, M.D., Ph.D., and Carlo Catassi, M.D., Ph.D., for the 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 October 2, 2014
- Catassi C, Fasano A.: *Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening - are we there yet?* - Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;11(8):457-8
- Fasano A, Catassi C.: *Clinical practice. Celiac disease*. - N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2419-26.
- Catassi C, Fasano A.: *Celiac Disease*. - Curr Opin Gastroenterol. 2008 Nov;24(6):687-91
- ISPAT - Istituto di Statistica della Provincia di Trento  
Servizio Sistemi Informativi dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento



# Il bambino e la celiachia: i Centri di riferimento provinciali di Trento e Rovereto

*di Carlo Polloni, Elisabetta Bressan, Monica Bravin*

Nella nostra realtà, in recepimento della legge provinciale (LP) 3 giugno 2011 n° 8, recante “interventi a favore delle persone affette da celiachia”, il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale del bambino che si avvia alla diagnosi, è indicato da un documento redatto da una commissione di “esperti” quindi approvato e deliberato dalla Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) della Provincia Autonoma di Trento (PAT) che rappresenta l’Ente unico del sistema sanitario in Trentino.

Il Medico delle Cure Primarie, nel sospetto diagnostico, richiede la sierologia specifica invitando la famiglia a recarsi presso uno dei laboratori di APSS TN (o di altri convenzionati) per l’esecuzione del prelievo ematico.

Gli accertamenti appropriati sono differenti relativamente alla fase diagnostica ed a quella del follow-up della malattia celiaca (vedi altro paragrafo del libro). In fase diagnostica, ai soggetti di tutte le età vengono determinate le IgA seriche totali e gli anticorpi anti transglutaminasi tissutale (tTG) IgA, oltre agli anticorpi anti gliadina deamidata (AGA-D) IgG per le età < 2aa; l’esecuzione degli anticorpi anti endomisio (EmA) sono determinati in “automatico”, in caso di positività di tTG e/o AGA-D, da parte del Laboratorio di Trento. Analogamente, di fronte ad un deficit di IgA seriche totali (valore < 0,5 g/l), vengono “in automatico” determinati gli anticorpi anti tTG IgG con gli AGA-D IgG. In corso di follow-up si esegue la sola determinazione di anticorpi anti tTG IgA nei soggetti immunocompetenti per le immunoglobuline seriche di classe A o la determinazione di anticorpi anti tTG IgG con AGD-D IgG in soggetti con deficit di IgA seriche totali. Richieste differenti da quanto previsto, salvo casi particolari discussi direttamente con il Medico Referente del Laboratorio, non vengono evase.

In caso di riscontro di positività sierologica specifica il bambino viene indirizzato ad uno dei due Centri pediatrici aziendali abilitati alla certificazione (U.O. di Pediatria dell’Ospedale Santa Chiara di Trento e U.O. di Pediatria dell’Ospedale Santa Maria del Carmine di Rovereto) che, facendosi carico del caso, definiscono l’iter diagnostico successivo.

Presso i Centri di Trento e Rovereto l’attività specialistica viene svolta da Pediatri con interesse ed esperienza in malattie dell’apparato gastrointestinale dell’età evolutiva che per comodità espositiva definiremo “Gastroenterologi Pediatri” (GP).

Gli appuntamenti per le visite presso gli Ambulatori di Gastroenterologia Pediatrica (dove i casi sospetti vengono inviati) vengono gestiti dal Centro Unico di Prenotazione (CUP) aziendale, sulla base delle disponibilità indicate mensilmente dagli Specialisti. Per alcuni casi di particolare complessità, il Pediatra di Famiglia contatta direttamente il Gastroenterologo Pediatra del Centro di riferimento e concorda un eventuale iter agevolato. Questo modello gestionale è certamente molto efficace e privo di criticità nello svolgimento. Gli ottimi rapporti professionali esistenti tra gli Operatori delle Cure Primarie e quelli del Centro

Specialistico e la consolidata abitudine al lavoro in rete, sono gli elementi strategici che permettono di fornire alle famiglie della nostra comunità, un'assistenza qualificata con brevi tempi di attesa, per l'accesso alla valutazione di secondo livello.

### ***La valutazione di secondo livello***

Una volta avvenuto l'accesso in Ambulatorio Gastroenterologico Pediatrico il bambino e la famiglia vengono presi in carico dal Centro. La valutazione, registrata nella specifica applicazione del Sistema Informatico Ospedaliero (SIO), consiste in accurati anamnesi ed esame obiettivo e nella presa visione degli esami ematologici precedentemente eseguiti. Nel caso (poco frequente) che il bambino arrivi alla visita senza aver già fatto gli esami e sussista il sospetto di malattia, i GP del Centro prescriveranno gli idonei accertamenti, riportandoli sul ricettario in dotazione al Sistema Sanitario. Il fine della visita specialistica è quello di confermare il sospetto diagnostico posto in precedenza dai Colleghi delle Cure Primarie e di definire il percorso successivo. La diagnosi di celiachia prevede infatti, oltre ad un quadro clinico suggestivo e ad un dato di laboratorio specifico, un terzo momento che può richiedere o un esame endoscopico del tratto digestivo superiore con biopsia duodenale o alternativamente, in presenza di precisi parametri (vedi oltre), l'esecuzione di un prelievo ematico per valutare l'eventuale presenza di un determinato assetto genetico (evitando così la biopsia intestinale).

### ***La diagnosi con biopsia intestinale***

L'iter diagnostico classico nel bambino prevede il prelievo endoscopico della mucosa digiunale, effettuato in anestesia generale o in sedazione profonda e l'invio del campione istologico in anatomia-patologica per la lettura. Dopo la valutazione ambulatoriale e la presa in carico, il bambino viene affidato al Day Hospital (DH) Pediatrico e tutto il percorso assistenziale che porta all'esecuzione dell'esame endoscopico, viene organizzato e gestito dal Personale Infermieristico. All'infermiera viene consegnata dal GP la richiesta di esecuzione di esofago-gastro-duodeno-scopia (EGDS), specificando la necessità di eseguire l'esame in anestesia generale (AG). Tale richiesta viene inviata all'U.O. di Endoscopia Digestiva affinché l'esame venga inserito in una delle giornate in cui è prevista la collaborazione degli anestesisti. Generalmente vengono garantite due sedute al mese e per ciascuna seduta da due, al massimo tre esami. Stabilita la data dell'esame, l'infermiera organizza una prima giornata di accertamenti, in regime ambulatoriale, con la prenotazione di visite ed esami utilizzando i "fogli gialli". Questo momento di "pre-DH" avviene qualche giorno prima dell'esecuzione della EGDS, se l'esame viene evaso presso la Pediatria di Rovereto; generalmente il giorno precedente, se l'esame viene evaso presso la Pediatria di Trento. L'articolazione di tale giornata è determinata dalla disponibilità e dalla possibilità di far coincidere gli appuntamenti presso il servizio anestesilogico di valutazione preparatoria e l'ambulatorio di gastroenterologia dell'adulto. Al mattino, presso gli ambulatori pediatrici, viene eseguito il prelievo ematico che comprende, oltre agli esami richiesti dall'anestesista in previsione dell'AG (comprensivi di ECG), un pannello sierologico orientato ad una valutazione biochimico-nutrizionale (dosaggi vitaminici, assetto marziale, proteico

e lipidico). La giornata si completa con la visita anestesiológica ed il colloquio con l'endoscopista e la compilazione dei consensi informati.

Il giorno dell'esecuzione dell'esame endoscopico il bambino viene ricoverato, al mattino ed a digiuno, in regime di DH, presso il Reparto di Pediatria. Nel corso della mattinata la prestazione viene effettuata, in sala operatoria, quindi il bambino rientra nel Reparto di provenienza. Dopo poche ore di permanenza in ambiente protetto (generalmente nel primo pomeriggio) è di solito possibile la dimissione. I genitori verranno successivamente contattati una volta disponibile l'esame istologico della mucosa duodenale.

### ***La diagnosi senza biopsia***

Dall'anno 2012, con l'adozione dei nuovi criteri ESPGHAN (Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica) per la diagnosi di celiachia in età pediatrica, una parte di bambini non esegue la biopsia. Come è noto, secondo questi criteri, in presenza di espressioni cliniche di malattia evidenti, di valori di transglutaminasi superiori a 10 volte la norma con EmA presenti, di un aplotipo HLA concordante (DQ2 e/o DQ8), della risposta clinica e della riduzione fino a normalizzazione della sierologia specifica con la dieta priva di glutine, l'esame istologico può essere omesso. La decisione di adottare questo percorso va presa dagli Specialisti GP dei Centri di Trento e Rovereto, dopo attenta valutazione di ogni singolo caso.

### ***La certificazione di malattia***

Una volta in possesso dell'esame istologico o di quello genetico, sussistono tutti i requisiti per la diagnosi definitiva e la conseguente certificazione di malattia. Solo i Centri Pediatrici di Trento e Rovereto sono autorizzati a redigere tale documento che viene poi rilasciato alla famiglia. Con la certificazione ufficiale (in cui è riportato il codice 059) i genitori si recano presso gli Uffici dell'APSS TN dove possono completare l'iter burocratico (vedi paragrafo "Uffici e dintorni" a pagina 77) per ottenere i benefici previsti dalla legge provinciale sulla celiachia.

### ***La consulenza dietistica***

Un momento fondamentale nella gestione del percorso diagnostico-terapeutico della celiachia è costituito dal colloquio che la famiglia (e il bambino) intrattiene con la dietista. La dieta senza glutine (DSG), da eseguire rigorosamente ed indefinitamente è, allo stato attuale, l'unico valido provvedimento terapeutico. Solitamente dopo aver ottemperato alle pratiche burocratiche per ottenere l'esenzione, prevista dalla legge, dal pagamento del ticket sanitario (per le prestazioni "inerenti" la patologia), il bambino e la famiglia incontrano la dietista la quale spiega nel dettaglio tutti gli accorgimenti da adottare per una corretta alimentazione priva di glutine e per evitare le possibili contaminazioni.

Un capitolo di questo libro, cui si rimanda per approfondimenti, è dedicato all'argomento.

## ***L'impostazione del follow-up e la gestione dei parenti di primo grado***

Il bambino che ha ricevuto una nuova diagnosi di celiachia deve essere seguito nel tempo per verificare che la corretta adesione alla dieta senza glutine conduca al miglioramento clinico ed alla normalizzazione della sierologia specifica. Oltre a ciò è molto importante valutare lo stato biochimico-nutrizionale, correggere eventuali deficit calorici, vitaminici e di micronutrienti e verificare i risultati dell'intervento clinico.

Nel corso del primo anno dalla diagnosi, il monitoraggio degli anticorpi anti transglutaminasi tissutale si esegue ogni 4-6 mesi insieme al controllo ematologico degli altri parametri trovati alterati al primo controllo. In seguito il follow-up prevede, con cadenza annuale, una valutazione auxologica ed il prelievo ematico per la sierologia specifica (la cui normalità è indice di una corretta adesione alla dieta senza glutine) ed altri esami tra cui non mancano emocromo, ferritina, glicemia, funzionalità tiroidea (nel bambino in età scolare) ed il dosaggio della vitamina D3. Altri eventuali accertamenti (sierologici, radiologici, specialistici) vengono appropriatamente richiesti su base individuale.

I parenti di primo grado di un soggetto celiaco sono a rischio generico di sviluppo futuro di malattia. Quando viene individuata una nuova diagnosi, si consiglia a tutto il nucleo familiare l'esecuzione della sierologia specifica. Questo esame consente di sospettare la presenza attuale di malattia ed eventualmente di procedere con l'iter diagnostico completo. La ricerca degli aplotipi HLA (DQ2 e DQ8) è generalmente raccomandata almeno ai soggetti di età pediatrica e sul dato ottenuto viene impostato il follow-up o esclusa la necessità di controlli periodici.

# Il ruolo della Medicina di Laboratorio nella gestione della Celiachia in provincia di Trento

*di Danila Bassetti*

La Medicina di Laboratorio ha sempre svolto un ruolo di importanza fondamentale nella gestione globale della malattia celiaca (MC) ed ha contribuito nel corso di questo decennio alla diffusione di conoscenze ed informazioni per migliorare la sua diagnosi, sottostimata anche in provincia di Trento, mediante l'adozione di interventi atti a favorire l'applicazione di percorsi clinici condivisi, focalizzati sull'identificazione precoce di sintomi e sulla richiesta appropriata di esami da eseguirsi nel sospetto di celiachia.

Accanto ad esami di laboratorio generici, atti a valutare aspetti metabolici e nutrizionali, l'utilizzo di test sierologici specifici ha costituito un caposaldo per il Clinico consentendo:

- identificazione di soggetti sintomatici da sottoporre a biopsia, soprattutto nelle forme atipiche della malattia;
- identificazione di individui asintomatici a rischio in quanto appartenenti a popolazioni a rischio come parenti di primo grado di celiaci già diagnosticati, pazienti affetti da patologie autoimmuni particolarmente associate alla patologia come il diabete mellito tipo 1, tireopatie, sd Sjögren;
- supporto al valore diagnostico della biopsia come nel caso di forme silenti o al riscontro di una sierologia positiva nel soggetto celiaco a dieta libera che si negativizza in corso di dieta glutinata;
- monitoraggio della compliance alla terapia dietetica, utile per verificarne l'efficacia per un verso e per evidenziare precocemente in caso di ri-positivizzazione la possibilità di contaminazioni o errori nelle dieta;
- utilizzo in programmi di ricerca.

Studi epidemiologici eseguiti su vasta scala hanno dimostrato che solo il 10-20% dei casi di celiachia sono identificati sulla base dei soli dati clinici, mentre gli stessi, con i test di laboratorio specifici assieme ai test genetici e all'analisi istologica, sono in grado di individuare la totalità dei casi di celiachia. Ovviamente questo presuppone un corretto utilizzo degli strumenti diagnostici citati sia nella fase di richiesta degli esami che in quella interpretativa dei risultati.

Nell'insieme si può affermare che le indagini di laboratorio specifiche per l'inquadramento della malattia celiaca sono lo specchio fisiopatologico dei meccanismi con cui si esplica tale condizione: la produzione di anticorpi (anti-gliadina) ed autoanticorpi (anti-transglutaminasi ed anti-endomisio) l'espressione di particolari alleli HLA (DQ2-DQ8) sono il perno patogenetico per l'espressione della tipica lesione istologica riscontrabile a livello intestinale in caso di MC.

## ***Marcatore sierologici per MC***

Il repertorio di esami specifici per MC si è ampliato nel corso degli anni in base a nuove scoperte ed identificazione di epitopi antigenici tali da costituire il presupposto analitico di nuovi test di laboratorio dotati di elevate performances analitiche in ordine a specificità e sensibilità.

I primi test ad essere utilizzati furono quelli in grado di identificare anticorpi anti-gliadina (AGA) isotipo IgA e IgG: essi erano basati sull'uso di un substrato estrattivo di gliadina, che rendeva ragione delle caratteristiche non ottimali dei kit su di esso basati per sensibilità e specificità di AGA IgG rispettivamente del 57-100% e 47-94% e di AGA IgA del 52-100% e 71-100%. La recente identificazione dei siti antigenici immunodominanti della gliadina e la conseguente messa a punto di test specifici per questi epitopi hanno riproposto all'attenzione della comunità scientifica la possibilità di un loro utilizzo in situazioni cliniche particolari, come i pazienti di età inferiore a 2 anni. Trattasi di test immunoenzimatici con coating costituito da peptidi deamidati della gliadina (DGP) che hanno dimostrato possedere sensibilità e specificità del 94% e 92%, nettamente superiori a quelle ottenute con i classici antigeni estrattivi. Inoltre è stato dimostrato che la ricerca di IgG anti-DGP risulta avere elevate performances diagnostiche nei casi con deficit di IgA, situazione quest'ultima particolarmente frequente nei soggetti a rischio di MC. Ma la vera "rivoluzione" in laboratorio per MC si è attuata nel 1997, quando Dieterich individuò nell'enzima transglutaminasi (tTG) il target antigenico degli anticorpi anti-endomisio (EmA), evidenziati in base alle ricerche di Chorzelsky, fin dal 1983, utilizzando sezioni di esofago distale di scimmia mediante la tecnica di immunofluorescenza indiretta (IFI). Tale scoperta è stata di fondamentale importanza dal punto di vista teorico e pratico perché da un verso ha fatto comprendere i meccanismi eziopatogenetici dello sviluppo di MC, dall'altro ha consentito lo sviluppo di tecnologie altamente affidabili e pratiche da applicare nella diagnostica corrente anche su larga scala.

La gliadina, fattore dietetico necessario ma non sufficiente di per sé a produrre MC, è un eccellente substrato per la tTG che agisce deamidando i residui di glutammina della gliadina e trasformandoli in acido glutammico; tale modifica carica negativamente la gliadina, permettendone il legame agli alleli HLA-DQ2 e DQ8 e di conseguenza esponendo i neopeptidi (complesso HLA-DQ/gliadina/tTG) al riconoscimento delle cellule linfocitarie T immunocompetenti con produzione successiva di AGA e anti-tTG.

La tTG è un enzima ubiquitario con diverse forme isoenzimatiche a seconda della loro localizzazione tessutale: le isoforme rilevanti nella patologie autoimmuni sono quelle intestinali (tipo 2) e a livello della cute (tipo 3), bersaglio di autoanticorpi nella dermatite erpetiforme. Gli autoanticorpi IgA anti-tTG sono considerati marcatori specifici per MC poiché non si ritrovano, a livelli significativi, in altre patologie: sono evidenziabili nella sede propria del processo infiammatorio, nel sangue ed in altri liquidi biologici come saliva e bile. La presenza di anti-tTG con diversi bersagli epitopici può spiegare la eventuale mancata conferma con test EmA eseguito in immunofluorescenza indiretta, oltre alla variabilità del substrato utilizzato per quest'ultima tecnica e soprattutto alla sua operatore-dipendenza e soggettività nella lettura. Studi su popolazione adulta stimano sensibilità e specificità di anti-tTG IgA rispettivamente del 98.1% e del 97%, mentre studi su età pediatrica fanno evidenziare valori del 95.7% e del 99%. Bassi valori di anti-tTG possono essere riscontrati in epatiti autoimmuni, cirrosi, parassitosi e infezioni virali per una percentuale limitata (2-3%)

mentre viceversa sono molto rari i casi di MC negativi per anti-tTG IgA. In quest'ultimo caso è possibile evidenziare la presenza di EmA e anti-tTG direttamente nel substrato di coltura della mucosa intestinale proveniente da biopsia opportunamente attivata. Risulta assolutamente obsoleta la ricerca mirata di anticorpi anti-reticolina (ARA) proposta nel passato, anche se accidentali loro riscontri in indagini IFI per la ricerca di anticorpi anti-mitocondri, muscolo liscio possono essere l'occasione per un approfondimento specifico con substrati più appropriati. Nella tabella 1 sono indicati i valori di sensibilità, specificità, potere predittivo positivo e negativo per valori ipotetici di prevalenza di MC del 5%.

Tabella 1 - Caratteristiche test sierologici per MC (mod. da Schuppan 2010)

Test	Sensibilità %	Specificità %	PPP% pretest prob. 5%	PPN% pretest prob. 5%
AGA IgA	85	90	18	99
AGA IgG	85	80	31	99
EmA	95	99	83	99
tTG IgA	98	98	72	99
tTG IgG	70	95	42	99
DGPIgA	88	95	44	99
DGPIgG	80	98	68	99

## Algoritmo diagnostico marcatori sierologici

Alla variegata disponibilità di test sierologici specifici per MC corrispondono anche diverse caratteristiche e peculiarità analitiche legate prevalentemente alla tipologia della popolazione in esame nonché alla variabilità analitica di tecniche all'uopo utilizzate. Per tali motivi si è ravvisata l'opportunità di definire Linee Guida (LG) per l'inquadramento diagnostico della MC sia all'atto di richiesta dei test specifici, che all'esecuzione degli stessi in un'ottica di efficace standardizzazione di procedure e percorsi.

Premesso che gli esami di laboratorio per MC devono avere una chiara motivazione

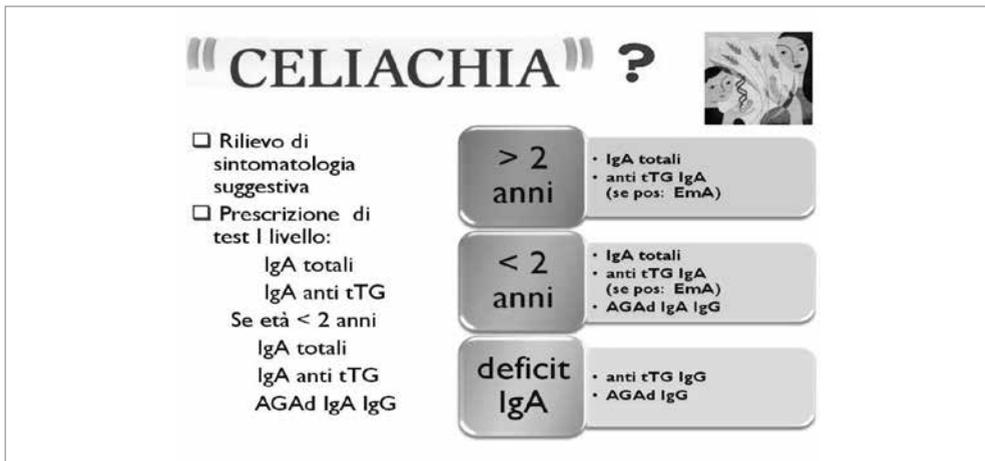


Figura 1- Algoritmo sierologico Celiachia

clinica, sia essa fondata sul riscontro di sintomatologia compatibile o sull'appartenenza ad uno dei gruppi a rischio, tutte le LG sono concordi nell'identificare nella ricerca di IgA anti-tTG, contestuale alla verifica di immunocompetenza per IgA, la prima indagine per la diagnosi. L'eventuale positività per anti-tTG viene confermata con test IFI per la verifica di presenza di EmA. In caso di deficit di IgA sieriche (< 5mg/dL) si procede alla ricerca di IgG anti-tTG e AGA deamidati. In età pediatrica inferiore a 2 anni, è consigliabile la ricerca contemporanea anche di AGA deamidati IgA e IgG.

## Linee Guida MC in Trentino ed epidemiologia sierologica

Fino dal 2002 in provincia di Trento si è provveduto alla definizione di LG contestualizzate ed ampiamente condivise in un'ottica multidisciplinare, al fine di ottimizzare tutto l'iter diagnostico. La loro costante diffusione, preceduta da un'intensa attività di approfondimento e di confronto con altre realtà regionali e centri di riferimento nazionali, alla luce anche delle possibilità indotte dalla diffusione di nuove metodologie analitiche, ha consentito una verifica dell'appropriatezza prescrittiva da parte dei Medici ed una successiva definizione di test reflex in grado di ottimizzare il percorso diagnostico, in termini sia di efficacia clinica che di efficienza organizzativa.

L'attività di diagnostica sierologica è centralizzata presso l'U.O. di Microbiologia e Virologia dell'Ospedale S. Chiara, dove vengono eseguiti test di I e II livello per tutta l'A.P.S.S. di Trento: ciò oltre a garantire un'uniformità di esecuzione ed interpretazione dei test analitici, rappresenta un'opportunità privilegiata di "osservatorio epidemiologico" che consente anche la possibilità di effettuare un monitoraggio dei nuovi casi "sierologici", prima del loro definitivo inquadramento clinico (Figura 2).

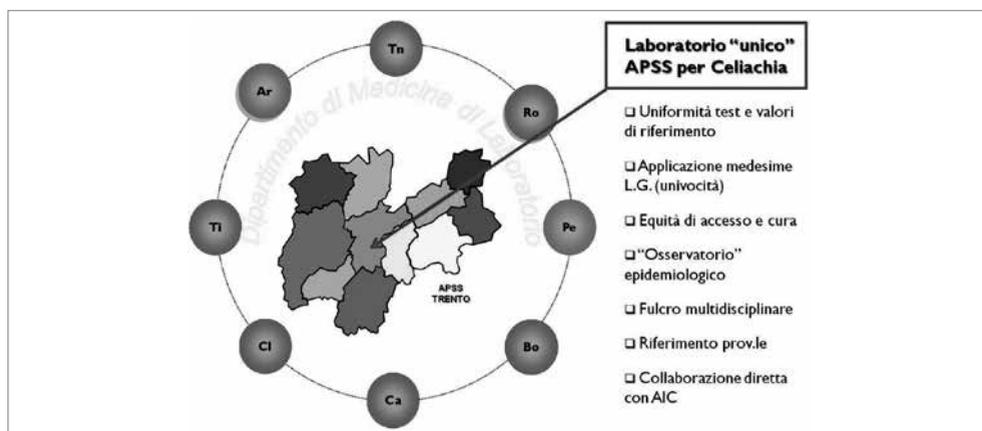


Figura 2 - Organizzazione Laboratorio APSS TN per Celiachia

L'algoritmo diagnostico adottato prevede, su riscontro di sintomatologia o segni compatibili con la malattia celiaca, la ricerca di IgA anti-transglutaminasi e la determinazione di IgA totali in tutti i soggetti con età maggiore ai 2 anni, età sotto la quale è prevista anche la ricerca di IgA e IgG anti gliadina deamidata. Al deficit eventuale di IgA totali, si supplisce con la ricerca di IgG anti-transglutaminasi ed anti gliadina deamidata: tale ricerca viene

automaticamente eseguita quando il test di I livello evidenzia livelli troppo bassi di segnale per IgA. Le positività riscontrate al test di I livello sopra identificato sono direttamente confermate in Laboratorio con la ricerca di anticorpi anti-endomisio: il loro riscontro positivo rappresenta la base per le successive indagini endoscopiche che consentono una definizione conclusiva di malattia celiaca. Il Laboratorio consente inoltre un monitoraggio di aderenza alla dieta gluten-free, mediante la verifica della scomparsa degli autoanticorpi. L'esecuzione centralizzata degli esami ha quindi consentito nel corso degli anni il rilievo delle nuove positività sierologiche, distinte per fascia di età come evidenziato nelle figure 3 e 4.

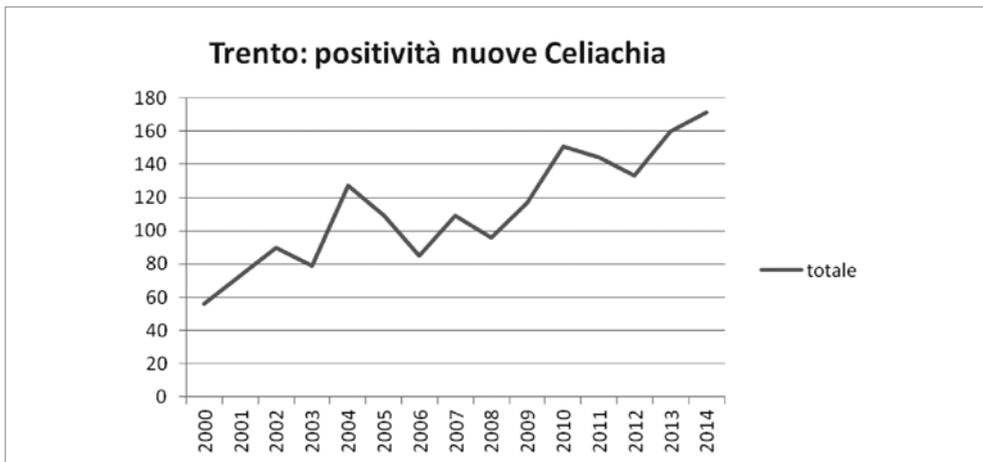


Figura 3 - Positività sierologiche nuove per Celiachia a Trento trend 2000-2014

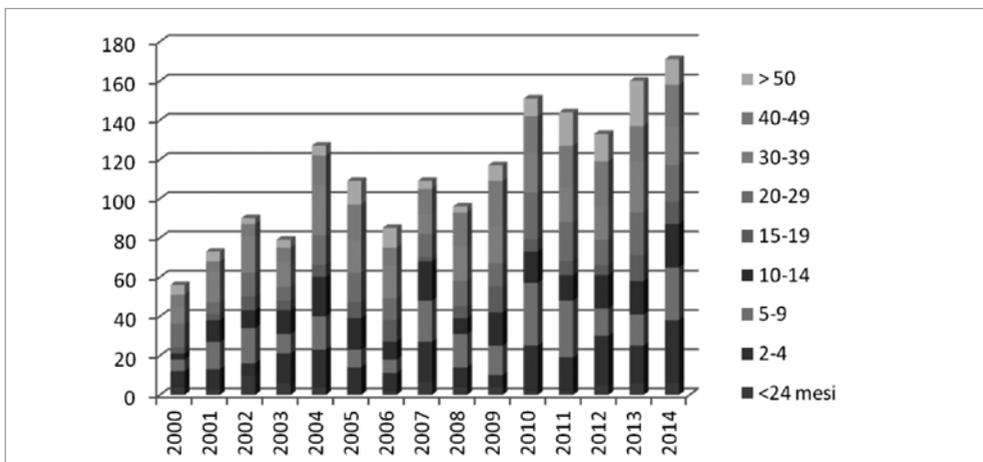


Figura 4 - Positività sierologiche nuove in provincia di Trento distinte per fascia di età

Tali risultati sono stati discussi nel Secondo Congresso Provinciale del Comitato scientifico AIC Trentino, svoltosi a Rovereto l'11 aprile 2015, dove è stata sottolineata l'importanza di un ruolo attivo del Laboratorio al fine di fornire sia linee di indirizzo diagnostico che elementi conoscitivi dell'epidemiologia locale.

## **Bibliografia**

- Volta U, Villanacci V.: *Celiac disease: diagnostic criteria in progress* - Cellular & molecular Immunology 2011;8:96-102
- Guandalini S, Assiri A.: *Celiac Disease: a review* - JAMA Pediatrics 2014;1-5
- Rubio Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology.: *ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease* - Am J Gastroenterology 2013;108:656-677
- Leffler DA, Schuppan D.: *Update on serologic testing in celiac disease* - Am J Gastroenterology 2010;105:2520-2523
- Catassi C, Fasano A.: *Celiac disease diagnosis; simple rules are better than complicated algorithms* - Am J of Medicine 2010;123:691-693
- Giersiepen K, Legemann M, Stuhldrher N and ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis: *Accuracy of diagnostic antibody tests for celiac disease in children: summary of an evidence report* - JPGN 2012;54:229-241
- ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis: *European Society for pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the diagnosis of celiac disease* - JPGN 2012;54:136-160
- Bassetti D.: *Progetto Celiachia in Trentino: obiettivi e risultati* - Celiachia notizie – AIC 2003;51:10-11.
- Villalta D, Girolami D, Platzgummer S, Tampoia M, Liguori M, Bizzaro N, Bassetti D: *Elevata prevalenza di celiachia in pazienti affetti da epatite autoimmune* - Riv Med Lab – JLM 2003;4, S.1:129.
- Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Tampoia M, Bassetti D, Tozzoli R: *Association of celiac disease with connective tissue diseases of the digestive tract* - Autoimmun Rev. 2003;2:358-63.
- Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Doria A, Tampoia M, Bassetti D, Tozzoli R: *IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease and primary biliary cirrhosis* - Dig Dis Sci. 2003;48:2360-5.
- Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Caradonna M, Cerni I, Villalta D and the French-Italian Laboratory Study Group on Coeliac Disease (including Bassetti D, Senter S Trento): *The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French-Italian multicentre study* - J Clin Pathol 2003;56:389-393.
- Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Villalta D, Bagnasco M, Tozzoli R, Bassetti D: *Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica di malattia celiaca* - Riv Med Lab – IJLM 2005;1,n.2:110-122.
- Bassetti D, Di Palma N, Caciagli P, Guarrera G: *Implementation of guidelines for laboratory diagnosis of coeliac disease* - Proceeding of 2nd Annual Meeting, Bringing HTA into practice, Rome, 20-22 June 2005. Italian Journal of Public Health 2005;2,S1:137.
- Bassetti D, Caciagli P: *Celiachia: un iceberg in emersione grazie al Laboratorio* - Microbiologia Medica 2005;20,3:220.
- Bassetti D, Stefanelli E, Senter S, Pedrolli A, Di Palma A, Lanzafame P: *EMA/tTG Biopsy: nuove prospettive nella diagnosi di malattia celiaca* - Patol Clin - Journal of molecular and Clinical Pathology 2007;3:51
- Alessio MG, Torre G, Candusso M, Bassetti D, Brusca I, Radice A, Villalta D, Tonutti E, Tampoia M, Bizzaro N: *EmA Biopsy (EB): a useful test to diagnose celiac disease (CD) in subjects with non significant serology. A preliminary report* - Atti 6th International Congress on

Autoimmunity, Porto (Portugal) September 10-14, 2008 p.1163

Bassetti D, Pedrolli A, Nuzzo C, Facci M, Zappaterra A, Di Palma A, Lanzafame P: *Valutazione di anticorpi antiendomio e tTG in coltura di tessuto duodenale: nuove prospettive nella diagnosi di malattia celiaca* - Patol Clin - Journal of molecular and Clinical Pathology 2009;1:55



# Genetica della celiachia

di *Nadia Ceschini e Paolo Gottardi*

La malattia celiaca come patologia multifattoriale ha cause ambientali (glutine) e cause genetiche.

Un fattore sicuramente determinante per definire la suscettibilità al contatto con la molecola gliadinica è la struttura del sito recettoriale delle cellule immunocompetenti, cioè il complesso molecolare HLA (Human Leukocyte Antigen): tale struttura è definita alplotipo ed è costituita da più molecole che cooperano nell'identificazione del self e del non-self fra i composti che queste cellule incontrano.

Alcune di queste molecole appaiono predisponenti al manifestarsi della sintomatologia caratteristica della malattia celiaca, perché riconoscono alcuni aminoacidi in posizioni specifiche della molecola gliadinica (P1, P4, P6, P7, P9) e pertanto presentano questa molecola al T-cell receptor, innescando la sintesi di anticorpi anti-gliadina.

Tali molecole definite predisponenti sono codificate da un insieme di geni presenti sul braccio corto del cromosoma 6, e precisamente dai geni DQB1, DQA1, DRB1: questi geni hanno una lunga serie di varianti alleliche e di esse solo alcune predispongono alla celiachia, mentre altre non determinano suscettibilità alla malattia. Inoltre, i peptidi codificati dai geni DQB1 e DQA1 sono associati come dimeri rispettivamente beta 1 e alfa 1 in un'unica molecola, con tendenza a formare legami chimici preferenziali, anche se non esclusivi, fra peptidi codificati da particolari coppie di alleli DQB1 e DQA1; anche i peptidi codificati dai vari geni DRB1 appaiono associati specificamente con le proteine codificate da geni DQ, pur non esistendo un legame chimico diretto fra le due molecole.

Aplotipi classici predisponenti per la celiachia specificano la struttura fenotipica, espressa sulla cellula immunocompetente, che riconosce la molecola gliadinica:

- fenotipo DQ 2 codificato, in due strutture proteiche parzialmente diverse, dal complesso genico DQB1\*02:01-DQA1\*05:01-DRB1\*03 o dal complesso genico DQB1\*02:02-DQA1\*02:01-DRB1\*07 rispettivamente;
- fenotipo DQ8 codificato dal complesso genico DQB1\*03:02-DQA1\*03:01-DRB1\*04;
- fenotipo DQ7 codificato dal complesso genico DQB1\*03:01-DQA1\*05:05-DRB1\*11.

Come accennato sopra, il riconoscimento fra molecole HLA ed aminoacidi della gliadina si manifesta fra i domini alfa1 e beta1 della molecola HLA da una parte e posizioni specifiche della gliadina dall'altra. Queste interazioni sono stabilizzate da numerosi legami idrogeno e da legami non covalenti. Variazioni alleliche nel gene possono comportare variazioni nella catena degli aminoacidi della molecola recettoriale HLA e quindi una differente specificità e forza di legame del sito combinatorio con la molecola gliadinica. Accanto agli alplotipi classici possono esistere strutture di combinazione, fra gliadina e molecole HLA, alternative

a quelle descritte e in esse l'architettura del solco di legame occupato dal peptide gliadinico è condizionata da forze e distanze di legame fra i vari radicali aminoacidici delle molecole interagenti (gliadina, DQA, DQB, DRB?).

Dal 2003, il Laboratorio di tipizzazione HLA dell'Ospedale Santa Chiara di Trento analizza, su appuntamento ed in biologia molecolare, le caratteristiche di queste molecole DQ e DR, e la loro associazione, in pazienti celiaci e loro parenti, di età infantile ed adulta, al fine di definire le caratteristiche genetiche del paziente e la presenza/assenza di predisposizione nel parente di primo grado che non manifesta sintomatologia specifica della malattia.

# La genetica nella pratica clinica

di Carlo Polloni, Erica Dal Bon e Franco Armelao

## Generalità

La celiachia è una classica patologia multifattoriale e come tale è indotta dalla presenza di più geni in concausa a fattori ambientali. Non è quindi possibile diagnosticare la malattia individuando una specifica mutazione genica ma l'evidenziazione di una serie di caratteristiche genetiche è in grado di definire il rischio di svilupparla (susceptibilità).

La presenza di una base genetica all'origine dell'alterata reattività al glutine è suggerita dall'alta incidenza della celiachia nei parenti di primo grado dei soggetti affetti (10%) e dall'elevata concordanza della malattia in gemelli monozigoti (80%) [2]. Si può dunque ipotizzare che la "costituzione celiaca" sia scritta nel genoma, mentre l'ambiente (quantità di glutine assunto, infezioni gastrointestinali, allergie, composizione del microbiota intestinale, etc.) intervenga solo sulla modalità di espressione della malattia.

Il Sistema HLA (Human Leucocyte Antigens) comprende un complesso di antigeni codificati da una serie di geni localizzati sul braccio corto del cromosoma 6. Si distinguono tre classi di antigeni HLA (I, II e III classe): quelli di II classe (direttamente coinvolti nella celiachia), codificati dai loci HLA-D, DR, DP e DQ, sono presenti sui linfociti B, sui linfociti T attivati, sulle cellule endoteliali, sui macrofagi. Gli alleli definiti in base alla sequenza del DNA, vengono denominati con un sistema che identifica il gene e che assegna a ciascun allele un numero caratteristico che comprende la specificità sierologica a esso più strettamente associata (p. es. DRB1\*0103, DQA1\*0102).

La determinazione degli antigeni HLA avviene attraverso l'identificazione degli alleli specifici, ed è effettuata con metodiche di biologia molecolare, con riduzione dei tempi e dei costi di esecuzione. Quindi quando parliamo di DQ2 o di DQ8 definiamo un fenotipo proteico presente sulla membrana delle cellule del sistema immunocompetente; assetti genetici differenti possono determinare lo stesso fenotipo (ad esempio i genotipi DQA1\*0501/DQB1\*0201 e DQA1\*0201/DQB1\*0202 determinano lo stesso fenotipo DQ2).

La condizione necessaria affinché si sviluppi la malattia è quindi la presenza degli aplotipi HLA di classe DQ2 (presente nel 90% dei soggetti celiaci) e/o DQ8 (presente nel restante 10%). Le cellule immunocompetenti degli individui portatori di questi aplotipi sono infatti in grado di legare con alta affinità peptidi della gliadina e di presentarli a specifici linfociti T. L'assenza di questi aplotipi HLA ha quindi un elevato valore predittivo negativo nella diagnosi di celiachia. In pratica l'assenza di ciascuna delle singole catene  $\alpha$  e  $\beta$  che

compongono la molecola HLA di classe II (il così detto eterodimero) DQ2 e/o DQ8 esclude la possibilità di sviluppare la celiachia. La presenza degli aplotipi HLA DQ2 e/o DQ8 non è però da sola sufficiente per far sì che si sviluppi la malattia. Questi due aplotipi sono infatti posseduti da circa un terzo della popolazione mondiale e quindi altri geni sono sicuramente coinvolti nella patogenesi della malattia. Il Consorzio Europeo dedicato alla genetica della celiachia ha in realtà identificato nel genoma tre aree di grande interesse coinvolte nel determinare la suscettibilità alla malattia: 1) un'area concerne un gene della regione della classe I dell'HLA implicato nell'orientare la risposta immune verso l'autoimmunità; 2) una seconda area, denominata 5Q31-33, è localizzata sul braccio lungo del cromosoma 5 e riguarda uno specifico gene candidato, probabilmente implicato nella gestione intracellulare dei peptidi della gliadina; 3) una terza area concerne un gene situato sul cromosoma 2 e comune ad altre malattie autoimmuni denominato CTLA-4, che è espresso esclusivamente sulle cellule CD4 e CD8 positive e ha un ruolo importante nella regolazione dell'attivazione dei linfociti T.

La tipizzazione HLA è quindi un test di suscettibilità che definisce la predisposizione di un individuo ad ammalare, sulla base della presenza o dell'assenza di specifici assetti genetici e dell'appartenenza a determinati gruppi a rischio (familiari di primo grado di celiaci) ma nulla ci dice relativamente al sospetto attuale di malattia.

Il test genetico è dunque un prezioso strumento, in mano al clinico, il quale deve però aver ben chiaro come interpretare il dato.

## ***Il test genetico in età pediatrica***

Quando richiedere la ricerca dell'HLA di classe seconda e come rendere il risultato applicabile all'atto pratico? Una classica situazione è rappresentata dalla definizione del rischio futuro di sviluppare la celiachia, nell'ambito del nucleo familiare di una nuova diagnosi. I parenti di primo grado di celiaco (fratello, sorella, mamma e papà) hanno un rischio generico più elevato di sviluppare la malattia (circa il 10% contro l'1% della popolazione generale). Se a questa categoria eseguiamo il test genetico possiamo confermare l'affermazione (presenza di DQ2, DQ8 o DQB1\*02) o ritenere che la probabilità di contrarre la patologia sia praticamente nulla (assenza di DQ2, DQ8 o DQB1\*02). L'importanza di essere a conoscenza della presenza o meno di un determinato assetto genetico risiede nella possibilità di impostare un corretto follow-up al parente di primo grado di celiaco: alto indice di sospetto ed eventuale periodica determinazione della sierologia specifica nei portatori, definitivo allontanamento del problema negli altri (altissimo valore predittivo negativo).

Analogo ragionamento può essere applicato agli altri gruppi a rischio quali i portatori di alcune patologie cromosomiche (sindrome di Down, sindrome di Turner), i soggetti affetti da patologie autoimmuni, i portatori di deficit di IgA seriche totale, ecc, nei quali, appunto, il follow-up può essere meglio "ritagliato" sulla base del test genetico.

Un'altra condizione in cui l'indagine HLA è indicata, è in caso di incertezza diagnostica quando, ad esempio, ad un quadro clinico poco chiaro con sierologia specifica dubbia ed esame istologico non dirimente. Anche in questo caso, l'elevato valore predittivo negativo del test, sarà di ausilio al clinico nell'orientare la diagnosi verso altre direzioni (mentre

resterà il dubbio in presenza di DQ2 e/o DQ8).

Da pochi anni ESPGHAN ha indicato un percorso diagnostico per l'età pediatrica che non prevede, in casi selezionati, il dato istologico: in presenza di una clinica evidente, di dati di laboratorio caratterizzati da valori di anticorpi anti transglutaminasi superiori a 10 volte il cut off con presenza di anticorpi anti endomisio all'immunofluorescenza e di HLA concordante (presenza degli aplotipi DQ2 e/DQ8) è possibile evitare la biopsia intestinale.

Spesso noi pediatri, ci sentiamo rivolgere la domanda: "a che età deve fare il test genetico il nostro bambino?" La risposta è semplice in quanto le caratteristiche genetiche di un individuo restano immutate nel tempo, quindi in qualsiasi istante della vita è possibile eseguirlo. Nella pratica, se il soggetto a rischio non è sospetto di essere affetto dalla malattia in quel dato momento, non vengono fornite indicazioni rigide. Di prassi se ne consiglia l'effettuazione in concomitanza del prelievo per la sierologia per celiachia, nel caso di nuova diagnosi in un parente di primo grado; se la richiesta riguarda un neonato (figlio o fratello/sorella di celiaco) o un soggetto asintomatico appartenente ad una categoria a rischio (sindromi cromosomiche, malattie autoimmuni), si consiglia di programmarlo in occasione di un prossimo prelievo ematico.

Il Laboratorio di Genetica dell'Ospedale Santa Chiara di Trento è la Struttura accreditata per evadere la domanda.

## ***Il test genetico in età adulta***

Nell'adulto, l'esame viene richiesto nel caso di un dubbio diagnostico, in particolare quando gli anticorpi anti-transglutaminasi hanno dato esito negativo, ma l'esame istologico mostra atrofia dei villi. In questi casi, l'assenza dell'aplotipo DQ2 o DQ8 consente di escludere la celiachia e suggerisce quindi di cercare altre cause responsabili di atrofia dei villi intestinali. Allo stato attuale delle cose, il test genetico non può essere in alcun modo utilizzato per la diagnosi di celiachia nel soggetto di età adulta, in alternativa all'esame istologico della mucosa duodenale o ai test sierologici convenzionali.

Il fatto che il test genetico indichi una predisposizione alla malattia, non significa che ciò avvenga; solo una minima parte dei portatori potrà sviluppare la malattia stessa.

## **Bibliografia**

- Celiachia ed altri disordini glutine indotti da Manuale SIGENP di gastroenterologia ed epatologia pediatrica* - Il Pensiero Scientifico Ed. 2014
- Celiachia e Test HLA* - Raccomandazioni AIC
- Ferraù V, Comito D, Calabrò GE et al: *HLA e malattie autoimmuni* - RIGIP anno 1 n° 3; ottobre 2009
- Auricchio R, Del Mastro A, Troncone R: *HLA e Celiachia* - GIGENP Giugno 2009
- Dal Bon E: *Celiachia e qualità di vita: incidenza di ansia, depressione e disturbi del sonno in bambini affetti da celiachia* - Tesi di Specializzazione in Pediatria, Università di Verona, 2012
- Berti I, Ventura A, Maggiore G: *Intolleranza genetica al glutine: la storia, la clinica, le novità*. - Dossier gastroenterologia: 6-24.
- Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ: *The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment*. - Gastroenterology & Hepatology, Nat. Rev. 2010; 7: 204-213.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabò IR, et al.: *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. - JPGN 2012, vol.54, n.1.

# La diagnosi istologica: come interpretare l'esame istologico

di Maria Grazia Zorzi

La diagnosi di malattia celiaca richiede un approccio multidisciplinare (clinico, sierologico, genetico, istopatologico). La diagnosi istologica su biopsia, formulata dal medico specialista in anatomia patologica (patologo), rimane a tutt'oggi il "gold standard"; la valutazione istologica non può tuttavia prescindere dall'inquadramento clinico, sierologico e genetico del paziente.

Il "valore" della diagnosi istologica di malattia celiaca dipende dalla qualità del materiale in esame e dalla corretta interpretazione del quadro morfologico da parte del patologo.

Sono per tanto necessari:

- numero adeguato di prelievi biotipici;
- corretto allestimento del materiale istologico;
- corretta interpretazione delle alterazioni istologiche.

Per una diagnosi istologica attendibile sono necessari almeno 4 prelievi biotipici:

- 2 nel duodeno prossimale (bulbo)
- 2 nel duodeno distale (seconda porzione).

Le alterazioni diagnostiche possono infatti essere focali e distribuite in modo disomogeneo nella mucosa intestinale. Per un'adeguata valutazione dell'architettura dei villi, i campioni biotipici devono essere correttamente orientati sulla sezione istologica. In condizioni normali, i villi hanno un aspetto digitiforme; il rapporto villo/cripta ghiandolare deve essere pari a 3/1. Nelle cripte ghiandolari (comparto rigenerativo) vi è al massimo 1 mitosi/cripta. I linfociti T intraepiteliali (IELs) devono essere < 25/100 enterociti.

Nella malattia celiaca, le lesioni istologiche elementari sono:

- incremento dei linfociti T intraepiteliali;
- iperplasia delle cripte;
- atrofia dei villi.

Nessuna delle lesioni elementari è specifica per la diagnosi. La diagnosi di malattia celiaca è basata infatti sull'identificazione delle lesioni elementari in un preciso contesto clinico-laboratoristico.

Passiamo ad analizzare le singole lesioni elementari:

- Incremento dei linfociti T intraepiteliali: per la corretta conta dei linfociti T intraepiteliali è

necessario allestire una colorazione immunoistochimica con anticorpo anti-CD3 (antigene specifico dei linfociti T): un valore compreso tra 25 e 29 IELs/100 enterociti è considerato "borderline"; un valore >30 IELs/100 enterociti è considerato patologico;

- Iperplasia delle cripte: incremento dell'attività mitotica (>1 mitosi/cripta);
- Atrofia dei villi: villi di forma tozza ed irregolare; riduzione progressiva dell'altezza del villo (atrofia): rapporto villo/cripta <3.

In base alla presenza o meno delle lesioni elementari, la diagnosi istopatologica di malattia celiaca è suddivisa in diverse categorie diagnostiche, sulle quali si basa la classificazione secondo Marsh, universalmente riconosciuta e validata.

## **Classificazione secondo Marsh**

### **Lesione di tipo 1 (infiltrativa)**

È caratterizzata da villi ad architettura conservata con normale rapporto villo/cripta (V/C pari a 3/1); incremento dei linfociti T intraepiteliali (>25 IELs/100 enterociti); cripte ghiandolari nella norma (<1mitosi/cripta). Tale quadro si osserva in fase precoce (malattia iniziale), in pazienti celiaci che non osservano adeguatamente la dieta, nei pazienti con dermatite erpetiforme, nei familiari di pazienti celiaci).

### **Lesione di tipo 2 (iperplastica)**

È caratterizzata da villi ad architettura conservata con normale rapporto villo/cripta (V/C pari a 3/1); incremento dei linfociti T intraepiteliali (>25 IELs/100 enterociti); iperplasia delle cripte ghiandolari (numero di mitosi>1/cripta).

### **Lesione di tipo 3 (distruttiva)**

È caratterizzata da atrofia dei villi con rapporto villo/cripta alterato (V/C<3/1); incremento dei linfociti T intraepiteliali (>25 IELs/100 enterociti); iperplasia delle cripte ghiandolari (numero di mitosi>1/cripta).

La lesione di tipo 3 (distruttiva) è stata sottoclassificata in 3 sottogruppi (Oberhuber G; Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 1: 1185-94), in base al grado di atrofia dei villi:

- tipo 3a: atrofia dei villi di grado lieve;
- tipo 3b: atrofia dei villi di grado moderato;
- tipo 3c : atrofia totale dei villi.

La diagnosi di malattia celiaca si compone di due fasi:

- Descrizione microscopica delle lesioni elementari;
- Giudizio della compatibilità del quadro con la diagnosi di malattia celiaca, da formularsi solo in presenza di dati clinici e sierologici coerenti.

# Quadri anatomo-patologici delle complicanze della celiachia

di Nicola Libertà Decarli

Nella diagnostica istopatologica della malattia celiaca occorre tenere presente che vi sono altre condizioni che possono mimare un quadro morfologico caratterizzato da incremento patologico dei linfociti intraepiteliali associato o meno ad atrofia dei villi. D'altra parte, lesioni della mucosa duodenale caratterizzate esclusivamente da un incremento dei linfociti T intraepiteliali, sono imputabili a sindrome da malassorbimento a tipo di malattia celiaca solo nel 10% dei casi [1]. Nella pratica clinica il Patologo deve quindi tenere presenti numerose altre condizioni eziopatogenetiche nella diagnostica differenziale.

Tra le forme di più frequente riscontro vanno in primo luogo annoverati quadri infiammatori indotti da uso di farmaci (FANS) o causati da agenti infettivi quali la *Giardia lamblia* o parassiti quali lo *Schistosoma* o il *Micobatterio*. Una coinfezione gastrica da *H. pylori* si associa frequentemente ad un incremento patologico dei linfociti T intraepiteliali nella mucosa duodenale [2].

Inoltre anche condizioni di allergia alimentare o, più raramente, localizzazioni duodenali di malattia infiammatoria cronica intestinale (rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn) possono associarsi a quadri di duodenite del tutto morfologicamente simili a quelli riscontrati in pazienti celiaci [3;4].

Quadri di atrofia della mucosa duodenale associati ad un incremento patologico dei linfociti T intraepiteliali sono stati inoltre descritti in sindrome da immunodeficienza comune variabile [5] e in disordini autoimmuni quali l'enterite autoimmune come forma più eclatante.

Nella duodenite da immunodeficienza comune variabile nell'infiltrato infiammatorio mancano caratteristicamente le plasmacellule. Nelle forme autoimmuni può essere utile identificare la presenza di corpi apoptotici negli enterociti delle cripte.

## **Malattia celiaca: complicanze**

Una piccola percentuale di pazienti affetti da malattia celiaca diventano refrattari alla dieta priva di glutine (c.d. *celiachia refrattaria*) con una conseguente persistenza del quadro di malassorbimento e, dal punto di vista istologico, dell'atrofia dei villi con incremento dei linfociti intraepiteliali. Questi pazienti possono più facilmente andare incontro a complicanze che vanno distinte essenzialmente in complicanze di tipo neoplastico e complicanze di tipo non neoplastico.

Secondo alcuni Autori la condizione di celiachia refrattaria può interessare il 2% circa dei pazienti adulti affetti da malattia celiaca [6;7].

Dal punto di vista istologico è possibile identificare due forme di celiachia refrattaria,

ovvero una forma di tipo A ed una forma di tipo B. La celiachia refrattaria di tipo A è caratterizzata da un infiltrato linfocitario che coesprime i marcatori immunoistochimici per il linfociti T (CD3 e CD8) e mostrano una espressione policlonale del recettore per il linfociti T (TCR). La celiachia refrattaria di tipo B è invece caratterizzata da una popolazione infiammatoria di linfociti T che non esprimono l'antigene CD8. Tale forma si associa più frequentemente all'insorgenza del *linfoma a cellule T intestinale associato ad enteropatia*.

Di questo linfoma, secondo la più recente classificazione dei disordini linfoproliferativi indicata dalla WHO (2010) esiste un sottotipo I caratterizzato da una espressione immunofenotipica di linfociti T positivi per CD3 ma negativi per CD56 mentre nel linfoma di tipo 2 la popolazione linfocitaria neoplastica T esprime il marcatore immunoistochimico CD56.

Altre complicanze neoplastiche di più rara insorgenza nei pazienti con celiachia refrattaria si ricorda l'adenocarcinoma del tenue (frequentemente istotipo di tipo intestinale) e l'adenocarcinoma del grosso intestino [8].

Tra le complicanze non neoplastiche si annoverano invece la sprue collagena e la duodenite ulcerativa. La sprue collagena è caratterizzata, dal punto di vista istologico, da un ispessimento della lamina basale sub-epiteliale associato ad atrofia dei villi ed a incremento patologico del linfociti T intraepiteliali. La duodenite ulcerativa mostra invece una intensa e diffusa flogosi a carattere ulcerativo su uno sfondo di atrofia dei villi.

## **Bibliografia**

- [1] Volta U, Villanacci V: *Celiac disease:diagnostic criteria in progress* - Cellular and Molecular Immunology (2011) 8; 96-112
- [2] Memeo L, Jhang J, Hibshoosh H, Green P H, Rotterdam H, Bhagat G: *Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture: common occurrence in H.pylori gastritis* - Mod Pathol 2005 (18) 1134-1144
- [3] Wright C.L., Riddel R. H: *Histology of the Stomach and Duodenum in Crohn's Disease* - Am. J. of Surg. Pathol 1998
- [4] Valdez R. Appelman H.D., Bronner M.P., Greenson J.K - *Diffuse Duodenitis Associated with Ulcerative Colitis* - Am J Surg Pathol 2000
- [5] Washington K, Stenzel T T, Buckley R H, Gottfried M R: *Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia* - Am J Surg Pathol 1996
- [6] Malamut G, Celier C: *Refractory celiac disease: epidemiology and clinical manifestations* - Dig Dis 2015;33:221-226
- [7] Malamut G, Cellier C: *Complications of celiac disease* - Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 29 (2015) 451-458.
- [8] Volta U et Al: *Low risk of colon cancer in patients with celiac disease* - Scand J Gastroenterology 2014

# Uffici e dintorni

*di Milena Veronesi*

Il riconoscimento della patologia di celiachia da parte del Medico Specialista si traduce dal punto di vista amministrativo nell'avvio di un susseguirsi di operazioni aventi lo scopo di trasformare il codice di esenzione 059 in una serie di provvedimenti con finalità di tutela del paziente anche dal punto di vista economico.

Le strade da percorrere si estrinsecano in fasi basate essenzialmente nei contatti verso gli operatori aziendali della nostra APSS di Trento preposti al rilascio ed alla raccolta di specifica documentazione, al conseguente avvio di procedure, quali fedeli espressioni dei riferimenti normativi nazionali in materia di celiachia.

Al fine di restituire ai tortuosi passaggi burocratici un carattere più pragmatico in termini di fattibilità, si è ritenuto opportuno dividere in due aree distinte ciò che afferisce alla titolarità di esenzione in senso stretto tradotto nella fruizione di prestazioni sanitarie, dal campo più ampio che riguarda specificatamente il contributo economico per l'acquisto degli alimenti senza glutine.

## **Registrazione esenzione**

Il primo atto da compiere dopo il rilascio di certificazione di patologia da parte del Medico Gastroenterologo è quello che interessa la registrazione dell'esenzione presso l'Ufficio Amministrativo Distrettuale APSS competente, ed al quale il paziente viene ricondotto sulla base della propria area di residenza.

La procedura estremamente snella si conclude con il rilascio della nuova tessera sanitaria nominale in versione cartacea, nella quale viene riconosciuta alla persona fisica interessata la titolarità di esenzione, e la cui caratteristica principale è quella di avere carattere illimitato non comportando quindi problemi di scadenza nel corso del tempo.

La certificazione viene accompagnata anche da una stampa dettagliata ed aggiornata delle prestazioni sanitarie collegate a tale codifica, in termini di esami di laboratorio e/o strumentali, visite specialistiche la cui fruizione comporta pertanto il diritto all'esonero del pagamento.

L'informatizzazione amministrativa provvederà a questo punto ad aggiornare sistematicamente i propri flussi con effetti già riscontrabili al momento del rilascio dell'impegnativa sanitaria da parte del Medico prescrittore, prevedendo comunque la possibilità di una successiva integrazione manuale in caso di mancata trascrizione del codice corrispondente sulla "ricetta rossa".

## ***Il contributo economico***

L'avvenuta registrazione di esenzione per patologia riconosce al titolare di esenzione per celiachia anche la possibilità di beneficiare del contributo economico, posto in essere dalla nostra Provincia Autonoma di Trento e che trova esplicitazione formale nella Delibera Provinciale n. 1667 del 29 Settembre 2014.

È fondamentale, prima di approcciarci dal punto di vista pratico, capire quali sono i criteri con i quali la legislazione provinciale ha espresso "la propria volontà a contribuire", nello specifico, come da tabella sotto riportata, discriminando sulla base del genere (maschile o femminile) con ulteriore suddivisione per fascia d'età.

<b>Età</b>	<b>Somma mensile maschi</b>	<b>Somma mensile femmine</b>	<b>Somma trimestrale maschi</b>	<b>Somma trimestrale femmine</b>
da 0 a 3 anni	62	62	186	186
da 3 a 8 anni	94	94	282	282
da 8 a 15 anni	140	99	420	297
oltre i 15 anni	140	100	420	300

L'accesso al beneficio economico segue fisicamente la via di quello dell'esenzione sia per quanto riguarda gli sportelli amministrativi ai quali rivolgersi, sia per quanto concerne il carattere perpetuante del contributo, automaticamente rinnovato di anno in anno dal sistema amministrativo.

Merita invece una particolare attenzione l'aspetto inerente la conservazione della documentazione fiscale, nella fattispecie dello scontrino fiscale, comprovante l'avvenuto impegno economico sostenuto dalla famiglia e che costituisce l'unico elemento di raccordo con la fonte contributiva.

Il versamento economico avviene trimestralmente attraverso bonifico bancario e costituisce fonte di tracciabilità amministrativa per l'attivazione di eventuali manovre burocratiche aziendali, previste e regolate dalla Legge, finalizzate in modo particolare a ricondurre "al buon fine" la quota accreditata.

I controlli campione, che prevedono la necessità di conservare con cura, almeno per un anno, gli scontrini comprovanti la spesa effettuata, vanno a suggerire come buona pratica quella di destinare ad un pagamento separato la spesa alimentare del familiare celiaco, beneficiario del contributo provinciale, da quella destinata agli altri componenti. Il contributo economico trimestrale viene riconosciuto esclusivamente per l'acquisto di prodotti inseriti nel Registro Nazionale degli Alimenti. I prodotti possono essere acquistati presso la grande distribuzione (supermercati), negozi specializzati, farmacie ecc. dislocati sia sul territorio provinciale che fuori, valide quindi le spese effettuate nelle altre regioni d'Italia. Valevoli gli acquisti di prodotti anche all'estero, sempre se rientranti tra i prodotti del Registro Nazionale degli Alimenti. Per lunghe permanenze all'estero (es. soggiorni di studio) si invita a contattare il proprio ufficio distrettuale per comunicare la necessità di acquistare prodotti all'estero per un periodo più lungo rispetto a un viaggio turistico.

Da non dimenticare infine, come riportato dai riferimenti bibliografici AIC Trentino come la grossa distribuzione alimentare negli ultimi anni si sia accostata in maniera significativa alla nicchia farmaceutica, ristabilendo nuovi equilibri in termini di convenienza

ma soprattutto riuscendo a trasmettere un forte segnale di apertura e sensibilità attraverso una presenza sugli scaffali di una sempre più variegata gamma di alimenti “con la spiga barrata”.

## ***Bibliografia***

Prontuario degli alimenti di AIC

Linee Guida Azienda Provinciale Servizi Sanitari – aggiornamento dicembre 2014



**Parte terza**

# **A tavola senza glutine in Trentino**



# Il glutine: caratteristiche e proprietà nutrizionali

di Carlo Pedrolli

Che la malattia celiaca (CD) sia una patologia infiammatoria gastro-intestinale causata da una risposta immunitaria abnorme al glutine della dieta è ormai un dato consolidato e noto non solo al personale sanitario ma anche a gran parte della popolazione. Lo stesso vale per il concetto che la dieta “gluten-free” deve durare tutta la vita del celiaco.

Ma quando si parla di definire che cosa è il glutine<sup>1</sup>, allora le cose si fanno un pochino più difficili; la definizione del Cosiddetto “Codex Alimentarius”<sup>2</sup> è: “una frazione proteica [derivante] dal frumento, dalla segale, orzo, avena o le varietà derivate dal loro incrocio o derivate da esse, alla quale alcune persone sono intolleranti e che è insolubile in acqua e in NaCl 0,5 M. “Questa definizione è molto diversa, anche se non in contrasto, con quella della FDA “ le proteine che sono contenute naturalmente in un cereale proibito e che possono dare effetti avversi in pazienti affetti da CD”<sup>3</sup> In altre occasioni il glutine è definito solo in base alla sua solubilità, una caratteristica che gli deriva dall’alta concentrazione in prolina e glutamina nel glutine “nativo”. Ma a che cosa servono le proteine del glutine? Se noi per esempio andiamo a vedere un prodotto importante come il pane, le proteine del glutine giocano un ruolo fondamentale conferendo all’impasto la capacità di trattenere l’acqua, la sua coesività, viscosità e elasticità. Le proteine del glutine possono essere suddivise in due frazioni fondamentali in base alla loro solubilità in alcol/H<sub>2</sub>O: la gliadina solubile e le glutenine insolubili. Entrambe le frazioni consistono di numerosi componenti proteici assai correlati in modo stretto e caratterizzati (come già detto) di alto contenuto in glutamina e prolina.

Le gliadine sono prevalentemente proteine monometriche con peso molecolare 28.000 – 50.000 e possono essere classificate a secondo della loro diversa struttura primaria in alfa/ beta, -gamma-omega type); i ponti di disolfuro possono essere sia presenti che assenti come legami all’interno della catena proteica.

Le glutenine comprendono aggregati proteici collegati da ponti disolfuro intra catena; hanno una diversa dimensione che può andare da 500.000 a più di 10.000.000. Dopo la riduzione dei ponti disolfuro le sub unità di glutenina risultanti mostrano una solubilità in alcol simile alle gliadine. In base alla struttura primaria le sub unità di glutenina sono state suddivise in sub unità ad alto peso molecolare (HMW) con peso molecolare nel range 67.000 – 88.000, ed in sub unità a basso peso molecolare ((LMW) con peso molecolare

1 Lester DR. *Gluten measurement and its relationship to food toxicity for celiac disease patients. Plants methods* 2008; 4:26

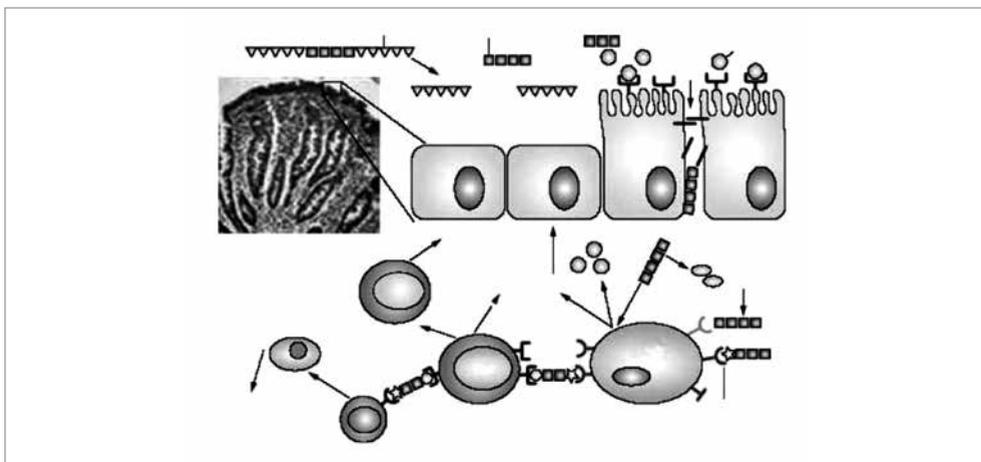
2 Codex Alimentarius Commission: *Draft revised standard for for gluten – free foods, Step 8. ALINORM 08/31/26 2008*

3 US Department of Health and Human services; FDA; *Food labelling : Gluten-free labelling of foods. Proposed rule. Fed Reg* 2007; 72;2795- 2817

nel range 32.000 – 35.000. Ogni tipo di proteina del glutine di due o tre domini differenti strutturali; uno di essi contiene sequenze ripetitive uniche ricche in glutamina e prolina. Le glutenine native sono composti da una dorsale formata da polimeri di sub unità HMW e di polimeri di LMW ramificati dalle sub unità HMW. Legami non covalenti come legami idrogeno, legami ionici e legami idrofobici sono importanti per l'aggregazione delle gliadine e glutenine ed implicano proprietà strutturali e fisiche dell'impianto.<sup>4</sup>

È quindi evidente che la ricerca e il mondo della produzione, accanto al tentativo di lavorare su farine che contengono naturalmente glutine per toglierne la frazione "glutinata", esiste anche tutto un filone di ricerca/utilizzo di farine le quali invece non abbiano nativamente il glutine come il mais, patata, farina di riso e amidi vari usati tutti per il loro blando effetto sul sapore e l'effetto neutro su prodotti da forno<sup>5</sup>.

Nella figura sotto indicata vengono mostrati gli ipotetici meccanismi patogenetici della CD<sup>6</sup>.



Una volta ingerito infatti il glutine viene digerito in frammenti tossici (gliadina) e non tossici (1). La gliadina induce il rilascio di zonulina (2) che causa un aumento della permeabilità intestinale con successivo passaggio della gliadina nella lamina propria (3) dove viene deaminata (4) con successivo legame alle proteine HLA DQ2/DQ8 presente sulla superficie della antigen presenting cell (APC), (5). Alternativamente la gliadina può causare rilascio della zonulina e produzione di citochine indipendentemente dal legame HLA (6,7). Le APC presentano la gliadina alle cellule linfocitarie T (8), con successiva produzione di cellule B e plasmacelluleproduttrici gli autoanticorpi tipici della malattia celiaca (9). Allo stesso tempo la cellula T causa attivazione delle cellule T killer e la produzione di citochine (10) responsabili del danno mucosale intestinale.

4 Wieser H. *Chemistry of gluten proteins. Food Chemistry* 24(2):115-9 (2007)

5 O'Shea N, Arendt E, Gallagher E. *State of the art in gluten-free research. Journal of Food Science* 79(6):1067-76.

6 Volta U, Ubaldi E. *La Malattia celiaca in Medicina Generale. Pisa, 2009*

# La dieta “gluten free” e le contaminazioni

di Wanda Marisa

## **Premessa**

La celiachia è una intolleranza permanente al glutine presente in natura solo in alcuni cereali; l'assunzione di questi cereali contenenti glutine (frumento, segale, orzo, farro, spelta, kamut, triticale) provoca una reazione avversa provocando gravi danni alla mucosa intestinale. La dieta “senza glutine”, osservata rigorosamente ed in forma permanente è al momento l'unica terapia disponibile al fine di mantenere un buon stato di salute.

Secondo il Ministero della Salute, con la nota 600.12/AG32/2861 dell'ottobre 2003, a firma del Direttore Generale Ufficio Alimenti nutrizione e sanità pubblica veterinaria, e secondo anche la Commissione Europea, tramite il Regolamento CE 41/2009, viene sancito che un prodotto alimentare per essere definito “senza glutine” deve contenere meno di 20 mg/kg (o ppm=parti per milione) di glutine, quindi il massimo valore di tolleranza in fase di controllo analitico per i prodotti dietetici senza glutine è 20ppm.

Inoltre, l'applicazione del principio di precauzione della salute (Regolamento CE 178 del 2002) impone che, date le conoscenze oggi disponibili, si consideri il limite dei 20 ppm come soglia di garanzia. Ciò presuppone che si evitino, per quanto possibile, contaminazioni involontarie da glutine. L'osservazione di poche e chiare regole di comportamento sulla preparazione dei cibi e scelta dei prodotti a rischio e degli alimenti preparati fuori casa consente il rispetto di questo limite .

## **Etichettatura: prodotti dietetici senza glutine**

Sono tutti quegli alimenti “sostitutivi” per celiaci come pane, pasta, prodotti da forno. La norma di riferimento per la produzione dei dietetici senza glutine è rappresentata dal decreto legislativo n.111 del 1992 e successive modifiche. Questa norma prevede che la produzione ed il confezionamento (art.10) di dietetici senza glutine vengano effettuati in “stabilimenti autorizzati” dal Ministero della Salute. Inoltre questi prodotti sono soggetti a “notifica di etichetta” (art.7). Solo gli alimenti prodotti presso stabilimenti autorizzati e sottoposti a procedura di notifica di etichetta possono riportare sulla confezione l'indicazione “dietetico” (art.4) e nel nostro caso la scritta “senza glutine”.

## ***Dieta gluten free***

Terapia che richiede molta attenzione nella precisa scelta degli alimenti e nella loro preparazione al fine di evitare ogni forma di contaminazione con alimenti contenenti glutine e quindi nell'assicurare la completa esclusione da glutine nella dieta.

In natura il glutine è contenuto soltanto in alcuni cereali: frumento, farro, avena, kamut, orzo, triticale, segale; in alternativa potremo scegliere cereali in chicchi che in natura non contengono glutine come: riso, miglio, mais, grano saraceno o altri sempre in chicchi o in semi come amaranto, quinoa, sorgo, teff; se i cereali senza glutine fossero sfarinati dall'industria, dovrebbero essere certificati, ossia, riportare sulla confezione: il marchio Spiga Barrata di proprietà dell'Associazione Italiana Celiachia (AIC) o la dicitura “senza glutine” o essere un prodotto inserito nel Prontuario degli Alimenti dell'AIC.

L'intervento dietetico dovrà affrontare vari aspetti:

- scelta oltre che dei cereali senza glutine anche di tutti gli altri, in quanto allo stato naturale non contengono glutine;
- scelta dei prodotti dietetici senza glutine che abbiano una delle seguenti certificazioni: marchio Spiga Barrata o la dicitura “senza glutine” o che sia un prodotto inserito nel Prontuario AIC;
- preparazione di tali alimenti evitando contaminazioni sia a livello domestico e sia a livello di ristorazione collettiva;
- scelta dei prodotti industriali privi di glutine (che può essere presente anche come additivo), purché le aziende produttrici abbiano applicato un corretto piano di controllo secondo le procedure che portano ad ottenere un prodotto finito certificato;
- monitoraggio costante dell'ambiente di lavoro e delle attrezzature, degli impianti e degli operatori, per evitare contaminazioni crociate da glutine;
- monitoraggio costante delle procedure per evitare la contaminazione da glutine dal processo di lavorazione sino alla distribuzione a tavola o all'asporto.

La necessità di tutte queste attenzioni a tutela della salute del paziente, a conferma di una patologia ormai diffusa, è evidenziata anche dal fatto che la stessa Comunità Europea con proprio regolamento sia intervenuta sulla composizione ed etichettatura dei prodotti alimentari specifici per le persone intolleranti al glutine.

Nella scelta dei prodotti in commercio si deve controllare che riportino il marchio Spiga Barrata, indicazione che garantisce l'assenza di glutine o che abbiano in etichetta la dicitura “senza glutine” o che siano prodotti elencati nel prontuario degli alimenti commerciali elaborato e aggiornato periodicamente a livello nazionale dall'AIC.

### Esempio di suddivisione pasti per celiachia

Alimenti nella giornata (tra parentesi eventuali sostituzioni)

**Colazione:** Latte intero o parzialmente scremato o scremato (o yogurt intero o scremato al naturale), Pane S/G (o biscotti S/G) Marmellata\* (o miele) Zucchero

**Metà Mattina:** Pane S/G (o crackers S/G o biscotti S/G)

**Pranzo:** Pasta S/G (o riso o polenta\* o patate o pane S/G) + sugo di pomodoro + grana, carne (o pesce - anche tonno o sgombrò - o legumi freschi o surgelati o in scatola o secchi, eliminando l'eventuale presenza di semi estranei), verdure fresche o surgelate o in scatola, olio extravergine, pane S/G

**Metà Pomeriggio:** Frutta fresca (o secca seme - ad es. noci, nocciole, arachidi, pinoli, mandorle - o sciropata) yogurt naturale o alla frutta\* o gelato\*

**Cena:** Pastina S/G in brodo con dado\* (o minestre di verdura con pastina S/G o riso o miglio o pane S/G), formaggio (o patate o ricotta o 1 uovo, o prosciutto crudo o cotto\* o legumi), verdure, olio extravergine, pane S/G (o pasta S/G o riso o polenta\* o patate)

Attenzione: S/G significa **senza glutine**, \* significa solo **prodotto certificato senza glutine**.

## Le Contaminazioni

Anche minime tracce di glutine, presenti per contaminazione accidentale (domestica o di ristorazione o industriale) possono arrecare danno alla salute del celiaco.

## A livello produttivo: cosa è necessario?

Potrebbe verificarsi che da ingredienti naturalmente privi di glutine come il riso o il mais si possa ottenere un prodotto lavorato sfarinato come la farina di riso o la farina gialla contaminata considerando se ad esempio nel medesimo molino viene lavorato anche un cereale contenente glutine come il frumento; questo porta un alto rischio di contaminazione dei prodotti finiti causato dalla presenza di glutine negli ambienti di lavoro e nei sistemi di trasporto utilizzati.

Diventa necessario quindi che le aziende produttrici:

- applichino un corretto piano di controllo delle materie prime ed dei prodotti finiti;
- attivino un monitoraggio costante del processo produttivo, degli ambienti di lavoro, delle attrezzature degli impianti;
- attivino una formazione precisa agli operatori del settore.

## ***A casa: come dobbiamo comportarci?***

Regole per preparare un pasto sicuro senza glutine a livello domestico:

- scegliere alimenti senza glutine (sia naturalmente senza glutine e sia prodotti industriali “certificati”);
- lavaggio delle mani prima di iniziare a cucinare e comunque sempre dopo aver toccato un alimento con glutine;
- piani di lavorazione puliti, mestoli (escludere quelli in legno) e stoviglie accuratamente lavati o ad uso esclusivo (se necessario ad esempio scolapasta, grattugia e colino);
- acqua di prima cottura ad uso esclusivo;
- olio crudo e non riutilizzato da precedenti frittiture;
- è possibile utilizzare lo stesso forno per la cottura contemporanea di alimenti con glutine e senza glutine purché precedentemente pulito e non ventilato; prestando inoltre l’attenzione nell’evitare contaminazioni crociate utilizzando teglie con bordi rialzati e ponendo le teglie con gli alimenti senza glutine sui ripiani più alti del forno mentre le teglie con alimenti con glutine su quelli più bassi;
- il lavaggio delle stoviglie può essere effettuato sotto acqua corrente e detersivo (non è necessaria una spugnetta dedicata) o in lavastoviglie;
- le confezioni aperte dei prodotti senza glutine andranno riposte in contenitori chiusi in un’anta della credenza adibita o se in promiscuità dovranno essere riposti nei ripiani più alti al fine sempre di evitare possibilità di contaminazioni accidentali;
- il tavolo o la tovaglia dovranno essere perfettamente puliti; la tovaglia di stoffa andrà cambiata ad ogni pasto poiché nel tessuto potrebbero trattenersi briciole di pane sufficienti a contaminare le posate; utili le tovaglie cerate poiché lavabili.

# Leggiamo le etichette: non solo l'attenzione sul senza glutine!

di Elisabetta Demin

Di fronte ad una diagnosi di celiachia, il solo intervento terapeutico efficace consiste nell'esclusivo consumo di alimenti senza glutine. Questo regime alimentare non è, come potrebbe sembrare, punitivo, limitativo o legato necessariamente al concetto di rinuncia e di perdita del gusto (quante volte ci siamo sentiti dire *"ah io non saprei come fare se dovessi mangiare senza glutine!"*). Richiede per prima cosa un approccio sereno e informato sulla dieta da seguire, che deve essere rigida per tutta la vita, ma può anche offrire una maggiore consapevolezza nella capacità di scelta del cibo da consumare.

L'aumentata sensibilità nei confronti del tema celiachia e la sua importante diffusione -legato al numero crescente di diagnosi-, hanno portato allo sviluppo di numerosi prodotti dietoterapeutici destinati al consumo da parte dei celiaci. Il mercato del senza glutine come noto è in costante crescita, così come netto il trend di aumento di prodotti e aziende che si inseriscono in questa importante fetta di mercato. Se fino a 10-15 anni fa i prodotti confezionati si limitavano a pane, pasta, qualche tipologia di biscotto, con una limitata scelta per il consumatore celiaco (*anche nel gusto!*), oggi la scelta è molto ampia: dai coni gelato, ai preparati per dolci, alle pizze surgelate, piatti pronti, fino a specialità regionali: dai canederli agli arancini! Oggi il consumatore celiaco deve destreggiarsi nel saper leggere le etichette perché spesso questi prodotti dietoterapeutici si presentano ricchi in grassi, zuccheri e contengono farine/amidi raffinati, che si traducono facilmente in prodotti più calorici e con indice glicemico superiore. Esempi semplici, ma significativi possono essere quello della pasta e del pane. Sugli scaffali dei supermercati e delle farmacie si possono trovare vari formati di pasta (*per fortuna!*) ma se leggiamo gli ingredienti tra questi compaiono non solo farina di mais, riso, ma anche mono e digliceridi degli acidi grassi o addirittura zucchero di canna. Così come per un comune pane senza glutine la sua lista degli ingredienti si presenta molto ben più lunga rispetto a un pane tradizionale con glutine. Oltre alle farine e agli amidi senza glutine in etichetta possiamo leggere ad esempio zucchero, sciroppo di glucosio, albume d'uovo, oli vari e addensanti. Le stesse osservazioni critiche si potrebbero fare anche in merito ad altri prodotti sia dolci (*plum cake, biscotti*) che salati (*piadine, grissini*).

Ecco dunque che il consumatore celiaco del giorno d'oggi deve saper leggere le etichette e confrontare i vari prodotti tra loro. Un netto ampliamento del mercato del senza glutine, se con piacere è aumentata e diversificata la scelta, non ha visto sempre immettersi prodotti validi dal punto di vista nutrizionale. L'assenza del glutine che facilita la panificazione e la facile lavorabilità degli impasti non deve essere sempre giustificata con l'aggiunta di ingredienti così poco salutistici.

Ecco dunque che si è sempre più propensi a suggerire al celiaco una sana alimentazione, prediligendo i cereali e tuberi naturalmente privi di glutine, come riso, mais, grano saraceno e patate, tutti importanti fonti di carboidrati e fornitori di energia.

La celiachia modifica sostanzialmente le nostre abitudini in cucina e stimola all'approccio con cereali minori o pseudocereali: amaranto, quinoa, miglio e teff. Tutti con ottimi valori nutrizionali e adattabili in vari usi in cucina, con benefici non solo per la salute, ma anche per il palato che scopre così nuovi gusti.

AIC Trentino con il fondamentale contributo dei suoi professionisti ha proposto, riscontrando grande successo, una serata informativa per i propri soci con tema centrale la lettura delle etichette,

proprio per rendere maggiormente consapevoli i soci, suggerendo anche un utilizzo maggiore di farine della tradizione come quella di castagne, di nocciole o di riso.

Certamente i prodotti della grande distribuzione industriali sono utili e velocizzano molto nella preparazione del pasto, ma scegliamoli con accortezza. Quando possibile preferire sempre cereali senza glutine integrali (pasta con riso integrale e mix di farine con grano saraceno ad es.). I cereali alternativi come miglio e quinoa hanno un indice glicemico relativamente più basso degli altri cereali perché hanno un contenuto maggiore di proteine. Mentre tutti gli amidi e le farine raffinate hanno un indice glicemico molto alto che si avvicina a quello dello zucchero.

Bando dunque alla moda del senza glutine con la convinzione che faccia dimagrire, sosteniamo il consumo di prodotti dietoterapeutici senza glutine per il celiaco, invitandolo alle dovute accortezze nella scelta di questi.

**Parte quarta**

# **La celiachia e lo specialista**



# Celiachia ed apparato riproduttivo femminile: celiachia e infertilità

*di Pietro Dal Rì*

La malattia celiaca si può manifestare a qualsiasi età ed essere caratterizzata da una grande varietà di sintomi e segni non solo appartenenti al tratto gastro intestinale. Mentre nei bambini la sintomatologia gastrointestinale è comune e comprende diarrea, difetti di crescita e distensione addominale, con il crescere dell'età aumentano i sintomi non gastrointestinali fra cui anche sintomi ginecologici, come dolore addomino-pelvico, aborto ricorrente e sterilità di coppia.

Nella pratica clinica ginecologica spesso ci si trova a confronto con sintomi della donna, talvolta aspecifici, che potrebbero coincidere con la presentazione di una malattia celiaca all'esordio. La donna si può rivolgere al ginecologo per infertilità o poliabortività o anche per dolore addominale o pelvico. Spesso le pazienti vengono inviate per sospetto di endometriosi o patologie annessiali.

La diagnosi di malattia celiaca può quindi partire anche da un sospetto basato su sintomi aspecifici, seguita poi da uno screening corretto ma richiede una conferma con biopsia intestinale.

La prevalenza della celiachia in Europa è dell'1% della popolazione generale circa di cui 85% non ancora diagnosticata. La prevalenza della sterilità di coppia in Europa è stimata in circa il 10 % delle coppie e solo il 56% si sottopongono a diagnosi e cura.

La coppia che si rivolge ad un Centro per la sterilità di coppia in genere intraprende un iter diagnostico atto alla dimostrazione delle cause di sterilità. Nel 14,8% dei casi la sterilità risulta essere sine causa, cioè non secondaria a fattori maschili o femminili. In base alle conclusioni diagnostiche e all'età della paziente si propone alla coppia la terapia idonea al caso, che può consistere nell'attesa, con correzione di patologie concomitanti o stili di vita inappropriati o nelle terapie di procreazione medicalmente assistita quali inseminazioni intrauterine o fecondazione in vitro.

In letteratura sono disponibili diversi studi atti a dimostrare legame fra le sterilità e celiachia. Data la eterogeneità degli studi l'associazione delle due condizioni viene dimostrata in percentuali che oscillano dallo 0,8% al 7,5%. La correlazione fra celiachia e problemi riproduttivi risulta difficile da dimostrare per la difficoltà nel definire criteri corretti sia per la diagnosi di sterilità sia per la diagnosi di malattia celiaca. La sterilità di coppia è infatti una patologia multifattoriale con diverse componenti, sia maschili che femminili. Uno studio di popolazione svedese caso-controllo su 7121 uomini non evidenzia alcuna correlazione fra malattia celiaca e infertilità maschile.

Limiti dei lavori ad oggi disponibili in letteratura sono che nel gruppo di malati di celiachia considerati sono spesso combinati pazienti con tipici sintomi gastrointestinali e altri con malattia silente. Molti studi inoltre hanno gruppi di controllo inappropriati o inesistenti.

Il tasso di fertilità delle pazienti con malattia celiaca è stato studiato da uno studio di

popolazione svedese del 2010 su grande campione, concludendo che il tasso di fecondità nelle donne celiache subisce un drastico calo nei 2 anni precedenti la diagnosi, mentre resta sovrapponibile ai controlli sia prima dei 2 anni dalla diagnosi sia dopo l'inizio della dieta priva di glutine.

L'efficacia della sola dieta priva di glutine nell'ottenimento di un concepimento in pazienti infertili con diagnosi recente di celiachia resta ad oggi in via di dimostrazione, in quanto i casi identificati con lo screening sono al momento troppo pochi e i casi di sterilità non idiopatica di solito prevedono comunque trattamenti mirati in base alla causa evidente di sterilità quale ad esempio fattore tubarico o ovulatorio. Le terapie di procreazione assistita limitano dunque la dimostrazione della efficacia della sola dieta priva di glutine nel migliorare la fecondità.

Presso il centro di Procreazione Medicalmente assistita di Arco (TN) da settembre 2013 stiamo proponendo uno screening per la malattia celiaca basato su anticorpi anti transglutaminasi tissutale e IgA sieriche totali a tutte le donne delle coppie che afferiscono al centro per un primo colloquio.

Abbiamo inoltre svolto revisione della nostra casistica e abbiamo identificato e valutato le storie cliniche di pazienti con celiachia e infertilità. Abbiamo trattato 11 pazienti con diagnosi di celiachia: 4 identificate con il nostro screening e 7 con diagnosi nota in anamnesi.

Le pazienti risultate positive al nostro screening sono state indirizzate ad ulteriori accertamenti diagnostici per celiachia e, a diagnosi fatta, messe in dieta per almeno sei mesi prima di iniziare tecniche di procreazione assistita, qualora necessarie.

Dalla analisi dei nostri dati si conclude che sicuramente esiste una relazione fra le due condizioni ma che è difficile definire un protocollo di trattamento in quanto le presentazioni cliniche dipendono da più fattori difficilmente standardizzabili.

Sono in programma ulteriori analisi crociate di dati, coinvolgendo diversi database provinciali, al fine di approfondire la relazione esistente fra celiachia e sterilità di coppia. Sulla base dei risultati ottenuti fino ad ora siamo comunque intenzionati a proseguire lo screening per la patologia celiaca in tutte le donne afferenti al centro procreazione assistita di Arco.

## **Bibliografia**

- Zugna D et al: *Celiac disease is not a risk factor for infertility in men.* - Academic Journal (English), Fertility And Sterility [Fertil Steril], ISSN: 1556-5653, 2011 Apr; Vol. 95 (5), pp. 1709-13. e1-3
- Guandalini S et al: *Celiac disease: a review* - JAMA Pediatr. 2014 Mar;168(3):272-8.
- Manouchehr Khoshbaten1 et al: *Fertility disorder associated with celiac disease in males and females: fact or fiction?* - Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 37, No. 10: 1308-1312, October 2011
- Relazione al Parlamento del Ministro della Salute in materia di PMA presentata il 26 giugno 2015
- Janet M. Choi et al: *Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients with Unexplained Infertility in the United States: A Prospective Study* - J Reprod Med. 2011 ; 56(5-6): 199-203.
- Steven j. Ory: *Reproductive effects of celiac disease* - contemporaryobgyn.net april 2013
- Zugna D et al: *A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility* - Gut [Gut], ISSN: 1468-3288, 2010 Nov; Vol. 59 (11), pp. 1471-5; Publisher: British Medical Assn

# Celiachia e poliabortività

di Irene Sciacovelli

La celiachia si associa ad uno spettro di manifestazioni ostetriche molto ampio che si traducono in poliabortività, IUGR, parto pretermine. La poliabortività interessa il 15% delle donne della popolazione generale, studi osservazionali dimostrano che la poliabortività è ben tre volte superiore nelle donne celiache che non seguono una dieta priva di glutine. Per poliabortività si intende un numero di aborti pari o superiore a tre entro la 20 settimana di gestazione.

Fino a qualche tempo fa, la celiachia non era annoverata come causa di questo fenomeno, recenti studi dimostrano invece l'esistenza di una stretta correlazione ed in particolare uno studio italiano del 2010 condotto all'Ospedale Gemelli di Roma ne ha svelato alcuni dei meccanismi etiopatogenetici.

Il primo e più ovvio meccanismo eziopatogenetico è il malassorbimento di nutrienti importanti come il ferro, l'acido folico, vitamine. La ricerca ha svelato il ruolo della risposta immunitaria ed in particolare la centralità degli anticorpi antitransglutaminasi di tipo A e G.

La transglutaminasi tissutale è un enzima multifunzionale ampiamente espresso su molti tessuti e partecipa all'omeostasi cellulare. Tali anticorpi si legano al complesso TG-fibronectina che è una componente della matrice extracellulare con alterazione della proliferazione cellulare, incremento dell'apoptosi, impedimento della differenziazione. Gli anticorpi antiTG possono inoltre interferire con l'attività dell'enzima e conseguente alterazione dell'angiogenesi e permeabilità endoteliale.

Potremmo quindi definire che il ruolo negativo di questi anticorpi si esplica sia sul versante materno della placenta (riduzione od interferenza con angiogenesi ed invasione stromale deciduale deficitaria), sia sul versante fetale (danno apoptotico del trofoblasto).

Altro meccanismo patogenetico è mediato dall'accumulo di depositi di gliadina sulla decidua con attivazione in loco della risposta infiammatoria mediata da IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$  e conseguente necrosi del trofoblasto.

Infine poiché nella celiachia l'attività della xantina ossido riduttasi a livello intestinale è aumentata si ha maggiore produzione di radicali liberi di origine proteica e lipidica con aumento dello stress ossidativo e danno trofoblastico.

Il fenomeno è pertanto complesso e necessita approfondimenti data l'ampia varietà di manifestazioni patogenetiche che sono sempre più oggetto di studio, da ciò si evince che una dieta priva di glutine può essere l'unica arma per correggere questi fenomeni.

Presso il Dipartimento Materno Infantile di Trento è stato presentato un progetto di studio che propone di *screenare* per la celiachia tutte le coppie con poliabortività mediante un prelievo per le IGA sieriche totali ed IGA anti TG tissutali. Tale progetto è in fase di definizione organizzativa.

## **Bibliografia**

- Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C et al.: *Recurrent spontaneous abortion and intrauterine growth restriction as a symptoms of coeliac disease* - Lancet 2000; 356:399-400.
- Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F: *Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro* - AM J Gastroenterol 2010 OCT, 105(10):2254-61.
- Chiara Tersigni, Roberta Castellani, Chiara de Waure, Andrea Fattorossi, Marco De Spirito, Antonio Gasbarrini, Giovanni Scambia, Nicoletta Di Simone: *Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenetic mechanisms* - Human Reproduction Update vol.20, No4pp.582-593,2014
- Sonora C, Munoz F, De Rio N, Acosta G, Montenegro C, Trucco E, Hernandez A: *Celiac disease and Gyneco-obstetrics complications: can serum antibodies modulate tissue transglutaminase functions and contribute to clinical pattern?* - Am J Reprod immunol 20

# La celiachia sulla pelle

di Laura Rizzoli

Nel 1973 Jones scriveva su *Geriatrics* un articolo dal titolo molto intrigante “The skin: a mirror of the gut”, sottolineando come un attento e sistematico esame obiettivo cutaneo potesse rappresentare uno step prezioso ed insostituibile nella diagnosi di malattie infiammatorie intestinali, altrimenti misconosciute e misdiagnosticate come lo è spesso anche la malattia celiaca.

La manifestazione cutanea paradigmatica della celiachia è la dermatite erpetiforme (DE) o dermatite di Duhring. Si tratta di una malattia infiammatoria della cute che colpisce soprattutto soggetti di età compresa tra i 30 e 40 anni (pur potendo manifestarsi a qualunque età, più rara in età pediatrica), a decorso cronico-ricidivante, caratterizzata sul piano clinico da polimorfismo eruttivo (eritema, pomfi, vescicole, bolle, papule, prurito) ed evolutivo e da un evocativo quadro isto-immunopatologico.

Viene attualmente considerata come l'espressione fenotipica cutanea di una enteropatia digiunale glutine-sensibile di lieve o media gravità, del tutto sovrapponibile alla malattia celiaca (MC). Entrambe le malattie infatti risultano dall'interazione di fattori genetici (stretta associazione con il sistema degli antigeni di istocompatibilità HLA-DQ2 e DQ8) e ambientali (glutine) con conseguente reazione autoimmune che determina un danno alla mucosa intestinale nei pazienti con MC e le specifiche alterazioni cutanee nella DE.

È più frequente nella razza caucasica con una incidenza di 11.5 per 100.000 in Scozia e con un range variabile da 19.6 a 39.2 in Svezia

In Trentino secondo il registro delle Malattie Rare della Provincia Autonoma di Trento 14 pazienti sono affetti da DE, 4 F e 10 M, con range di età 27-57 anni.

L'esordio può essere sia acuto che graduale per poi proseguire a poussés per mesi o anni.

Si caratterizza clinicamente per la comparsa eruttiva di lesioni eritemato-pomfoidi e infiltrative, seguite da vescicole e piccole bolle, a distribuzione simmetrica, che tendono a raggrupparsi, dando luogo a caratteristiche figurazioni a grappolo oppure a festoni (fig.1). Il prurito è il sintomo dominante: intenso, spesso associato a bruciore, talora così severo da causare dolore, può precedere la comparsa delle lesioni cutanee ed è solo parzialmente correlato all'entità del quadro cutaneo. Le



Figura 1



Figura 2

sedi elettive comprendono la superficie estensoria degli avambracci e dei gomiti (90%) (fig. 2), spalle e pilastri ascellari, regione sacrale e glutei ("gluteal butterfly") (fig. 3), le ginocchia (30%) (fig. 4) e la zona pretibiale. Più di rado interessa il viso (5-10%), la nuca, il cuoio capelluto, le regioni paravertebrali, l'inguine. Molto raramente sono interessate le mucose, quasi esclusivamente quella orale con ulcerazioni, erosioni ed eritema. Non esiste differenza clinica tra pelle chiara e scura nonostante la DE rimanga una prerogativa della popolazione caucasica.

Nelle forme più lievi le lesioni risolvono spontaneamente dopo alcune settimane lasciando zone discromiche (in genere ipocromiche). Il quadro clinico non è quasi mai uniforme possono coesistere lesioni in vari stadi evolutivi.

Nei bambini nel 10-15% dei casi può accompagnarsi a ridotta crescita ponderale e staturale, addominalgia, anemia sideropenica. Le condizioni generali si mantengono buone anche dopo anni di recidive. Sintomi generali come la febbre sono rari.

Esistono forme atipiche di DE caratterizzate da pattern purpurico (lesioni emorragiche palmo-plantari pruriginose patognomoniche della DE nell'infanzia, rare in età adulta, pattern papulo-nodulare, orticarioide, prurigoide, ipercheratosico palmo-plantare ed intertrigo-like).

Numerose sono le patologie con cui può essere facilmente confusa come l'eczema, l'orticaria, lo strofalo, la scabbia, l'eritema polimorfo e varie altre forme vescicolo-bollose



Figura 3

congenite autoimmuni (es. Epidermolisi bollosa) ed acquisite (es. Malattia ad IgA lineari, pemfigoide).

Tra i criteri diagnostici di DE vanno inclusi le caratteristiche cliniche delle lesioni, la loro istologia, i test sierologici (anti-tTG IgA sens.50-98%, spec. >90%; EmA IgA o DPG-AGA IgG nella prima infanzia sens 45-95%, spec. 100% o DPG-AGA IgG come test di conferma nei casi positivi per anti-tTg), i test genetici (come per la malattia celiaca tutti i pazienti con DE sono portatori degli HLA-DQ2 e/o DQ8 o di metà dell'eterodimero DQ2. Ma il gold standard diagnostico è rappresentato dall'immunofluorescenza diretta (sensibilità 90%-100%, specificità quasi assoluta 96%) in cui si osservano depositi granulari di IgA alla sommità della papilla dermica, presenti sulla cute peri-lesionale e sulla cute apparentemente sana. Essi scompaiono solo dopo anni di dieta o dopo anni dalla remissione e non sono pertanto correlabili con la sintomatologia clinica. Secondo le ultime linee guida non vi è più indicazione alla biopsia intestinale in caso di IFD positiva.



Figura 4

Per quanto riguarda il trattamento la dieta aglutinata stretta per tutta la vita rappresenta la terapia elettiva. Possono essere necessari anche tre anni di dieta per ottenere la completa risoluzione delle lesioni cutanee, così come la scomparsa degli anticorpi IgA scompaiono dalla giunzione dermo-epidermica solo dopo diversi anni. In attesa che la dieta controlli il quadro clinico spesso è necessario ricorrere alla terapia con Dapsone che porta ad un rapidissimo miglioramento.

Ma la celiachia sulla pelle non è sempre e solo dermatite erpetiforme. A tutt'oggi sappiamo che esistono molte altre manifestazioni cutanee associate alla MC come l'eritema nodoso, l'alopecia areata, la porfiria, la dermatite atopica, la pellagra e infine anche la psoriasi. Nel 2006 il francese Humbert ha proposto una innovativa classificazione delle affezioni cutanee associate a malattia celiaca che include accanto alla provata associazione con la DE, le patologie che migliorano con la dieta gluten-free e quelle solo fortuitamente associate. (Tabella 1)

Tabella 1 - Skin diseases associated with CD (adapted from Humbert et al. *Gluten intolerance and skin diseases. Eur J Dermatol* 2006)

	Proved association	Improvement in skin disease by gluten free diet or/ and presence of serologic markers in several datas	Fortuitous association (sporadic cases reports)
Autoimmune diseases	Dermatitis herpetiformis	Alopecia areata Cutaneous vasculitis	IgA linear dermatosis Dermatomyositis Vitiligo Lupus erythematosus Lichen sclerosus
Allergic diseases		Urticaria Atopic dermatitis	Prurigo nodularis
Inflammatory diseases		Psoriasis	Palmoplantar pustulosis Pytriasis rubra pilaris Erythroderma
Miscellaneous diseases		Oral mucosa Chronic ulcerative stomatitis	Necrolytic migratory erythema Cutaneous amyloidosis Anular erythema Partial hypodystrophy Generalized acquired

Tra le malattie infiammatorie cutanee che migliorano con la dieta priva di glutine, la psoriasi è sicuramente la più importante. I pazienti celiaci affetti da psoriasi generalmente mostrano un miglioramento del quadro cutaneo quando sono mantenuti a dieta priva di glutine (per almeno 3-6 mesi) anche in assenza di altri approcci terapeutici.

Da una revisione della letteratura diversi autori hanno dimostrato una reale associazione tra malattia celiaca ed alopecia areata da cui è emersa la raccomandazione di eseguire test di screening sierologici per la ricerca della celiachia in tutti i pazienti affetti da alopecia areata, specie nelle forme severe, così da diagnosticare i numerosi casi subclinici. Inoltre, molti pazienti in dieta aglutinata affetti da alopecia areata hanno presentato una completa ricrescita di capelli e peli e nessuna recidiva in corso di follow-up.

Anche l'atopia è di più frequente riscontro nei bambini e negli adulti celiaci e nei loro parenti che nei soggetti sani controllo; non vi sono ancora dati disponibili sull'efficacia della dieta gluten-free negli atopici con malattia celiaca.

Ultime ma non per importanza sono le manifestazioni da deficit da malassorbimento cutanee (xerosi, cheratosi pilare, pallore, pitiriasi alba), annessiali (leuconichia acquisita,

coilonichia, fragilità ungueale, clubbing nail, capelli secchi, radi, sottili), mucose (lingua scrotale, a carta geografica, cheilite , aftosi).

Da questa rapida digressione emerge pertanto che oltre alla DE, l'identificazione di altre condizioni dermatologiche associate all'enteropatia-glutine-sensibile è significativa e sottolinea l'importanza di una stretta collaborazione tra gastroenterologi e dermatologi.

È importante non sottovalutare mai segni anche minimi che cute, annessi e mucose manifestano. Una loro attenta valutazione ed un approccio multidisciplinare possono aiutarci a formulare diagnosi più precoci di malattia celiaca specie nelle sue presentazioni atipiche.

## **Bibliografia**

- Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, the Italian Group for cutaneous immunopathology: *Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis* - J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:633-638. Epub 2009 Mar 10
- National Institute of Health Consensus development conference statement on celiac disease, June 28-30, 2004. Gastroenterology 2005; 128(4 Suppl 1):S1-9
- Zone JJ.: *Skin manifestations of celiac disease* - Gastroenterology 2005; 128:S87-S91



# Diabete e celiachia nel bambino e nell'adolescente

di Vittoria Cauvin e Roberto Franceschi

Il diabete mellito è una patologia caratterizzata da iperglicemia conseguente a difetti nella secrezione e/o azione dell'insulina (ADA 2012). Il 90% circa dei nostri pazienti in età pediatrica, è affetto da diabete mellito tipo 1, il 5% da Diabete tipo 2 ed il restante 5% circa da Diabete Monogenico (Mody, diabete neonatale e Sindromi). Queste sono le caratteristiche differenziali tra le principali forme di diabete in età pediatrica.

Diagnosi differenziale tra le diverse forme di diabete in pediatria

Caratteristiche	T1D	T2D	Diabete Monogenico
Età alla diagnosi	6 mesi - età adulta	Pubertà (o più tardi)	Spesso post pubertà (eccetto deficit di glucochinasi e diabete neonatale)
Presentazione clinica	acuta, rapida	Variabile: con sintomi da lievi a gravi	Variabile (può essere incidentale in deficit glucochinasi)
Associazioni			
Autoimmunità	sì	no	no
Chetosi	comune	non comune	Comune nel diabete neonatale, rara in altre forme
Obesità	stessa frequenza della popolazione	aumentata frequenza	stessa frequenza della popolazione
Acanthosis Nigritans	no	sì	no
Frequenza (% di tutti i casi di diabete)	90%	< 10% (60-80% in Giappone)	1-3%
Genitore con diabete	2-4%	80%	90%

Il diabete mellito tipo 1 è una patologia autoimmune che risulta dall'interazione di fattori genetici ed ambientali; ha quindi una patogenesi multifattoriale caratterizzata da:

1. Suscettibilità genetica  $\left\{ \begin{array}{l} \text{loci} \\ \text{HLA – DQ di cui predisponenti il DR3 e DR4} \end{array} \right.$
2. Fattori ambientali  $\left\{ \begin{array}{l} \text{dieta} \\ \text{agenti virali} \\ \text{stili di vita} \end{array} \right.$

Un trigger ambientale inizia una risposta immunitaria diretta contro le beta cellule del pancreas che producono insulina

3. Sistema immunitario: nel sangue compaiono anticorpi legati al diabete
  - Anti GAD (anti acido glutammico-decarbossilasi);
  - Anti IAA (anti insulina);
  - Anti IA2 (anti tirosina-fosfatasi);
  - Anti ZnT8 – (anti trasportatore di zinco).

Un bambino con

Padre affetto da DMT1 ha un rischio di sviluppare DMT1 pari a 7%
Madre affetta da DMT1 ha un rischio di sviluppare DMT1 pari a 2-3%
Fratello affetto da DMT1 ha un rischio di sviluppare DMT1 pari a 2-6%
Gemello omozigote affetto da DMT1 ha un rischio di sviluppare DMT1 pari a 35-45%

L'incidenza di esordio della malattia, tende ad aumentare nei mesi invernali e la differenza numerica tra maschi e femmine, è valutabile solo in alcune popolazioni.

Si è registrato un progressivo aumento d'incidenza di questa patologia nel mondo, pari ad un +3 – 4%/anno (dati IDF 2011), con previsioni che ipotizzano un ulteriore incremento fino al 2020.

In Italia, in popolazione valutata 0 – 14 anni, si parla di un'incidenza media del 12,6/100.000 persone anno, con un aumento del 2,9%/aa (registro RIDI); la maggior incidenza nel nostro paese, risulta in Sardegna con dati del 45% circa, mentre in Trentino, il dato attuale è del 17.8% che lo attesta comunque tra i valori più alti, specie nel Nord Italia.

Negli ultimi 25 anni, inoltre, è in calo l'età dei pazienti al momento della diagnosi d'esordio. Il nostro Servizio Regionale, segue attualmente circa 250 pazienti, di cui il 6% circa ha un'età inferiore ai 6 anni. Il trend di aumento dell'incidenza del DMT1 si è verificato in maniera troppo rapida per poter essere semplicemente giustificato da cambiamenti genetici.

Quindi fattori ambientali della società attuale, potrebbero aver accelerato l'esordio di diabete in età più precoci come nella fase prenatale, dove si pongono alcune ipotesi:

- Eccesso di aumento ponderale materno in gravidanza;
- Elevato peso alla nascita;
- Parto cesareo (diversa flora intestinale al momento del parto?).

Ed ancora nella fase postnatale per altre possibili ipotesi come:

- Latti formulati standard;
- Deficit di Vitamina D;
- Infezione da Enterovirus;
- Aumento del BMI e/o della velocità di crescita staturale.

I sintomi d'esordio del DMT1, iniziano a manifestarsi quando il 90% circa delle Beta cellule del pancreas è andata persa, ma in realtà il processo di tipo autoimmune è iniziato mesi o anni prima della comparsa di questi.

Alcuni pazienti, soprattutto in giovane età, presentano una rapida insorgenza dei sintomi, addirittura pochi giorni, mentre la maggior parte dei soggetti ha un'insorgenza più lenta, anche superiore ai 6 mesi.

I sintomi sono generati dall'iperglicemia e classicamente sono:

- Poliuria;
- Nicturia (intesa come possibile ripresa dell'enuresi notturna, o nel caso di un bimbo piccolo, la necessità di cambio di pannolini più frequenti e più pesanti);
- Polidipsia;
- Calo di peso.

Possono essere presenti anche sintomi più sfuggenti come la stanchezza, la difficoltà di concentrazione, il disturbo del visus e la comparsa di candidosi perineale. Nei pazienti con DMT1 esiste una maggior probabilità di sviluppare altre malattie autoimmunitarie. Celiachia e tiroidite di Hashimoto (la più frequente) o la Malattia di Graves, di Addison e la Vitiligo e/o infine, in modo molto più raro, epatiti autoimmuni. Tutte queste patologie associate possono insorgere indipendentemente dalla capacità di gestire correttamente o non, la malattia di base. Nel nostro Centro, i pazienti affetti da DMT1 e celiachia associata, sono circa il 12%, mentre quelli con Tiroidite di Hashimoto il 7,8%. L'esordio della celiachia in questi pazienti, può avvenire in qualsiasi momento della loro vita, anche in contemporanea alla diagnosi di diabete, ma il dato maggiore è rappresentato, dalla comparsa nei primi 4 anni di malattia diabetica.

## ***Classificazione***

Abbiamo una suddivisione in 4 forme:

- celiachia classica;
- celiachia atipica;
- celiachia silente;
- celiachia potenziale (solo anticorpi positivi con mucosa intatta).

Il solo 10 – 20% di questi pazienti presenta sintomi classici, mentre il 30 – 40% ha una sintomatologia atipica tipo ipoplasia dello smalto dentario, fragilità di unghie e capelli,

aftosi recidivanti, ipertransaminasemia, bassa statura e/o ritardo puberale, ma ancora più importante tra il 20 ed il 60% dei pazienti con diabete, in realtà non presenta alcun sintomo ed il riscontro avviene solo per la ricerca (annuale) sistematica di TTG ed EMA che appaiono alterate. Si esegue, successivamente, la biopsia intestinale ed il dato risultante è T0 – T1.

Quali possono essere correlazioni esistenti tra Diabete e Celiachia?

	Celiachia	Diabete Tipo 1
Prevalenza	1%	0,3%
Genetica	DR3-DQ2, DR4-DQ8	DR4-DQ8, DR3-DQ2
Fattori scatenanti	Glutine	Virus? Proteine della dieta?
Organi target	Intestino	Beta cellula
Immunopatogenesi	T-cellulo-mediata	T-cellulo-mediata
Autoantigeni	Trasglutaminasi tissutale, actina, calreticulina, insulina	GAD65, IA2, IAA, ZnT8, ICA

Quindi, condividono la predisposizione genetica, nella maggior parte dei casi nelle famiglie coesistono le due patologie, e hanno entrambe un'immunopatogenesi T-cellulo-mediata con conseguente produzione di auto antigeni scatenanti il processo infiammatorio.

Vari studi confermano che il glutine può creare infiammazione in chi, per esempio, è affetto da diabete e non ha la celiachia: l'arrivo del glutine a contatto con il tenue ed il retto, stimola la produzione dei CD3 in modo maggiore rispetto ai controlli, ma minore se confrontati con pazienti celiaci primitivi.

Quindi, questi studi hanno permesso di affermare che il paziente con diabete può più facilmente diventare celiaco, mentre il celiaco primitivo difficilmente diventa diabetico ed una corretta dieta priva di glutine, potrebbe far regredire parzialmente gli anticorpi già presenti (Barera G – Ventura A J Ped 2000).

## ***Bibliografia***

- American Diabetes Association (ADA) – Linee Guida 2012  
 Barera G, Ventura A J Ped 2000  
 Vehik-Dabelea 2011  
 Bonifacio et al 2011  
 J Skyler, JAMA 2013  
 IDF 2011  
 Bruno et al 2010  
 Charkaluk ML 2002, Betts P 2005, Knerr I 2005, pundziute-Lycka A 2000  
 Registro RIDI ,1998-2012  
 Troncone R et al, Acta Paediatr Suppl 1996

# L'allergia al grano

di Teresa Benuzzi, Carlo Polloni e Ermanno Baldo

Le allergie alimentari (AA) sono reazioni avverse agli alimenti in cui è coinvolto il sistema immunitario. Le intolleranze alimentari sono invece reazioni mediate attraverso altri meccanismi patogenetici e in gran parte dipendono dalla carenza/assenza di un enzima. Nel caso delle AA le molecole coinvolte sono quasi esclusivamente di natura proteica.

La formazione del complesso IgE/antigene induce le reazioni note come ipersensibilità di tipo I ed è responsabile delle forme immediate (SOA, anafilassi, ecc.). Un altro meccanismo responsabile della reazione allergica è l'ipersensibilità di tipo IV cellulosa-mediata, coinvolto nella comparsa tardiva (anche giorni dopo) di sintomatologia a carico di diversi distretti, quali la pelle e il tratto gastrointestinale.

Il grano, come tutti i cereali, è una graminacea (famiglia delle poacee). Il chicco è formato per il 10-15% da proteine: albumine, globuline, gliadine, glutenine. Le gliadine sono proteine monometriche, cioè non in grado di polimerizzare, e sono distinte in  $\omega$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -gliadine. La gliadina omega5 (Tri a 19) è un allergene sensibilizzante maggiore nei bambini con manifestazioni allergiche immediate (anafilassi, orticaria, sintomi respiratori e gastrointestinali).

Rispetto alla malattia celiaca, oltre alle differenze patogenetiche che vedono coinvolti meccanismi immunologici differenti, le due patologie si differenziano anche per le molecole "tossiche". Nel caso della celiachia sono principalmente le gliadine, componenti del glutine, ad essere implicate nella reazione clinica. Nel caso delle allergie al frumento, il riconoscimento da parte delle IgE non si limita alla componente "glutine", ma può riguardare anche altre classi di proteine.

La prevalenza dell'allergia al grano nell'età pediatrica è stimata attorno allo 0.4-1% e può risolversi con la crescita (picco ad un anno). Si manifesta con maggiore frequenza nella infanzia e presenta frequente cross reattività con allergia a pollini (in particolare graminacee).

Il bambino può sensibilizzarsi attraverso il latte materno (in madre a dieta libera) e/o con l'introduzione degli alimenti con il divezzamento. Latte vaccino, uova, pesce, arachidi, soia e grano sono gli alimenti responsabili del 90% delle AA del bambino: in oltre l'80% dei casi, tali allergie guariscono spontaneamente entro i primi 3 anni di vita. L'introduzione del grano entro i sei mesi di vita, inoltre, non sembra aumentare il rischio di sviluppare allergia.

Le manifestazioni cliniche dell'allergia al grano possono interessare vari organi ed apparati ed avere quindi espressioni cliniche anche molto differenti:

- **Cute:** dermatite atopica, orticaria, angioedema;
- **Apparato gastrointestinale:** vomito, diarrea, dolore addominale (ritardo di crescita)
- **Apparato respiratorio:** rinite, asma;
- **Generali:** anafilassi, anafilassi indotta dall'esercizio fisico (wdeia).

## **Quadri clinici particolari**

La WDEIA (wheat dependent exercise induced anafilaxis) consiste in una reazione anafilattica che avviene in corso di attività fisica (fattore scatenante), dopo aver assunto frumento, in soggetti sensibilizzati della seconda infanzia e dell'età adulta. Dal punto di vista clinico si possono osservare reazioni che vanno da un semplice orticaria/angioedema fino ad una anafilassi vera e propria; i sintomi compaiono da 10 minuti a 4 ore dall'inizio del pasto e dell'attività fisica.

La FPIES (food protein induced enterocolitis syndrome) è una forma di ipersensibilità al cibo celluloso-mediata, non IgE-mediata, causata tipicamente dalle proteine dei cibi liquidi (latte vaccino e soia, più raramente dei cibi solidi. Clinicamente è caratterizzata da vomito e diarrea profusi con progressione verso la disidratazione e lo shock nel 20% dei pazienti.

L'esofagite eosinofila (EE) è un disordine primitivo dell'esofago, presente nel bambino e nell'adulto, caratterizzato da sintomi esofagei (disfagia, food impaction o sintomi reflusso-like e non responsivi al PPI) e da infiltrazione eosinofila (> 15 a 400x). L'incidenza è di circa 1: 10.000, la prevalenza di 4-5/10000 ed è più frequente nei maschi (rapporto 4/1).

## **Test diagnostici per l'allergia al grano**

**Prick test (prick by prick)** con l'alimento presunto responsabile delle manifestazioni cliniche (per esempio semolino nel caso del grano).

**Anticorpi IgE specifici per il grano** (Immunocap) Micro-array recombinant wheat allergens for component resolved diagnosis.

Gli antigeni specifici per il grano, utilizzati in diagnostica molecolare, sono i seguenti:

- Il glutine (come complesso proteico). Alcune condizioni esprimono positività per questo test: ad es. nella GDEIA (gluten-dependent exercise-induced anaphylaxis) provocata dalla combinazione ingestione di cibi contenenti glutine con intensa attività fisica nelle immediate successive ore; nella riacutizzazioni di dermatiti atopiche per ingestione di cibi con glutine.
- Una LTP ricombinante CCD-free = rTri a 14. Questo allergene è stato descritto come uno dei più importanti allergeni collegati all'ingestione di frumento. Le LTPs vengono descritte possedere una grande stabilità e resistenza alla digestione e al trattamento termico permettendo loro di raggiungere il tratto intestinale pressoché immutate e quindi in grado di poter dare gravi sintomi allergici, anche se si è dimostrato come un prolungato riscaldamento possa provocare la perdita del ripiegamento molecolare e quindi della struttura originaria della LTP del frumento.
- Omega-5-gliadina ricombinante = rTri a 19. Le  $\omega$ -gliadine possono essere divise in fast- $\omega$ -gliadine e in slow- $\omega$ -gliadine (quindi in veloci e in lente). Tra le fast- $\omega$ -gliadine è stata identificata la  $\omega$  5-gliadina che è risultata essere il principale allergene nella WDEIA (anafilassi frumento-dipendente indotta da esercizio fisico). Inoltre la  $\omega$  5-gliadina ha dimostrato essere un importante allergene nei bambini con una allergia grave di tipo immediato al frumento. Può riscontrarsi positiva anche in caso di orticaria cronica. L' $\omega$  5-gliadina non è per nulla pertinente in caso di reazioni ritardate. Non solo, per alcuni autori la negatività dell'omega-5 gliadina avrebbe più valore che la sua positività nella esclusione di una anafilassi indotto dall'esercizio fisico.

- AAI (alfa-amilasi inibitori). Le AAI hanno un ruolo importante nella allergia respiratoria al frumento e sono anche positive in caso di allergia alimentare al frumento.

L'Immunocap è quindi utile nelle seguenti situazioni:

- nei confronti della WDEIA (Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis: anafilassi frumento-dipendente indotta dall'esercizio fisico), dove nella maggioranza dei casi si trovano IgE-specifiche verso  $\omega$ -5 gliadina (Tri a 19); nei pazienti  $\omega$  5-gliadina negativi la determinazione della  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -gliadina può risultare positiva;
- nella diagnostica dell'allergia da ingestione di frumento e nella identificazione di gravi reazioni al frumento (positività per  $\gamma$ - e  $\omega$ -gliadina);
- nella valutazione di soggetti sensibilizzati alle proteine idrolizzate di frumento, specialmente da cosmetici, la gliadina è stata utilizzata favorevolmente.

**Athopy Patch test (APT).** Una allergia al frumento è possibile anche con prick-test e IgE specifiche negativi; la diagnosi deve essere quindi confermata da un test di provocazione orale, protratto per una settimana. Si è diffuso in questo contesto l'interesse per i test epicutanei al frumento, soprattutto nei soggetti con dermatite atopica, allo scopo di rendere non necessario il test di provocazione. I lavori pubblicati hanno però evidenziato una discordanza tra i risultati, riferibile alla mancanza di standardizzazione.

**Test di provocazione orale.** Rappresenta il test di riferimento quando nessun test precedente abbia dato sufficiente sicurezza di stretta correlazione con la sintomatologia clinica. Nella pratica clinica si ricorre al DBPCFC (Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge = Test di provocazione orale controllato con placebo) o, molto più frequentemente, ad un semplice TPO in aperto (test di Provocazione Orale in aperto)

## ***Terapia e prevenzione dell'allergia al grano***

La terapia preventiva dell'allergia al grano si basa sulla esclusione dall'alimentazione del grano e degli altri cereali contenenti glutine.

La strategia per la prevenzione dell'anafilassi da esercizio fisico è di tenere a riposo il soggetto per le 4 ore successive alla ingestione di grano e derivati.

Da considerare una possibile reattività crociata con altri alimenti quali, per esempio orzo e segale (20% dei casi) che generalmente è solo "sierologica" e non clinica.

Un'altra opzione terapeutica, da riservare a casi selezionati, è costituita dalla desensibilizzazione.

Nella nostra realtà i Centri Pediatrici di riferimento per la diagnosi e la cura delle allergia alimentari si trovano presso le UUOO di Pediatria degli ospedali di Trento e Rovereto.

## **Bibliografia**

- Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al.: *Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy* - Pediatrics 2006;117;2175-82
- Ostblom E, Lilja G, Ahlstedt S et al.: *Patterns of quantitative food-specific IgE-antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children* - Allergy, Apr;63(4):418-24, 2008
- Inomata N: *Curr Opin Allergy - Clin Immunol*, 2009
- Pastorello et al.: *Int Arch Allergy - Immunol*, 2007
- Nowak-Węgrzyn W et al, Pediatrics 2003
- Chaabane et al.: *A new case of FPIES* - Arch Pediatr – 2010, May
- Spergel JM, Liacouras CA et al: *Identification of causative foods in children with EoE treated with an elimination diet* - J Allergy Clin Immunol, 2012 Aug
- Pingitore G. : *Il bambino allergico al grano* - Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, anno 2008 (XII), n. 1, pagg.3-7
- Sicherer SH, Sampson HA.: *Food allergy. J Allergy - Clin Immunol* 2006;117(Suppl. 2 Mini-Primer): S470-5
- Nosbaum A, Hennino A, Nicolas J-F, Bérard F.: *Les tests épicutanés chez les patients atteints de dermatite atopique: les atopy patch tests* - Revue Fr Allergol 2011;45:411-415
- Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänene A e al.: *Clinical and Experimental Allergy*, 2014

# Le altre facce dell'intolleranza al glutine in età pediatrica: la "Gluten Sensitivity"

di Francesca Sorrentino e Carlo Polloni

Negli ultimi anni si sta delineando una nuova forma di intolleranza al glutine detta "gluten sensitivity" (GS) o "non celiac gluten sensitivity" (NCGS), in italiano "sensibilità al glutine non celiaca" (SGNC). La sensibilità al glutine non celiaca è una sindrome caratterizzata da sintomi intestinali e/o extraintestinali che compaiono entro ore o pochi giorni dall'assunzione di glutine, si risolvono rapidamente con la dieta aglutinata e ricompaiono a distanza di ore o giorni dal challenge con tale proteina, in soggetti in cui è stata esclusa la diagnosi di celiachia ed allergia al grano. Questi soggetti infatti presentano gli stessi sintomi e/o disturbi della celiachia con beneficio da una dieta aglutinata senza presentare però né la positività anticorpale, né l'istopatologia né la presenza degli anticorpi ematici tipici della celiachia quindi ad oggi si tratta di una diagnosi di esclusione quando celiachia e allergia al grano sono escluse. Il sintomo più frequente è il dolore addominale (80%) seguito da diarrea cronica (73%), astenia (33%), meteorismo (26%), dolore lombare, vomito, stipsi e mal di testa (20%); nell'adulto invece rispetto al bambino la casistica è molto più ampia e i sintomi appaiono essere più extra-intestinali: irritabilità, difficoltà alla concentrazione, "mente annebbiata", eczema e/o rush, crampi muscolari. Il dato sierologico che maggiormente correla con tale condizione patologica è costituito dagli anticorpi nativi anti gliadina di classe IgG, riscontrabili in poco più del 50% dei soggetti adulti e poco più del 60% di soggetti in età evolutiva. Anche la ricerca di HLA-DQ2 e HLA-DQ8 documenta una distribuzione di poco più del 50% dei soggetti adulti e poco meno del 50% nei soggetti pediatrici. I pazienti con NCGS non presentano poi nessuna comorbidità autoimmune: Th1 e INFgamma sono molto meno espressi rispetto alla celiachia e non vi è nemmeno la presenza di IL-6 quindi NCGS si dimostra più una condizione infiammatoria supportata da meccanismi di immunità innata.

Ad oggi non esiste un marker biochimico, un test o un esame specifico per documentare la NCGS, ma alcuni autori hanno provato a delinearne il meccanismo patofisiologico alla base: si tratterebbe di un'attivazione dell'immunità innata in assenza di documentabili cambiamenti nella barriera mucosa intestinale. Sia nella malattia celiaca che nella NCGS la reazione al glutine è mediata dall'attivazione T-cell nella mucosa gastrointestinale: secondo un recente studio una normale istologia mucosa nella NCGS è equivalente ad una normale permeabilità intestinale e ad una corretta funzione di barriera per cui anche una piccola alterazione di barriera permetterebbe un continuo passaggio di antigeni attraverso l'epitelio intestinale che potrebbe causare uno switch dalla tolleranza all'immunità con conseguente rischio di sviluppo autoimmune e allergico in individui geneticamente predisposti.

Per definizione quindi la mucosa duodenale dei soggetti affetti da NCGS è normale (Marsh 0) o presenta lesioni minime (Marsh 1) all'esame istologico.

Tutto quanto sopra citato rende la NCGS di difficile inquadramento diagnostico. La

NCGS è rara in età pediatrica ed è mandatorio escludere altre forme di patologie glutine-correlate (allergia, celiachia). Le difficoltà diagnostiche sono causate prevalentemente dalla mancanza di dati clinici, strumentali, laboratoristi ed istologici peculiari della patologia. Pur con i limiti della diagnostica allergologica, l'assenza di eosinofilia e la cutinegatività agli Skin Prick Test e agli Athopy Patch Test per i principali trofoallergeni non orientano verso una allergia alimentare. Il fenotipo DQ2 e/o il fenotipo DQ8 sono presenti in circa un terzo della popolazione generale ed in circa la metà dei soggetti affetti da NCGS e pertanto non costituisce un esame dirimente.

La procedura "double blind" non è uno strumento comunemente utilizzato nella pratica clinica ma pare essere l'unico metodo diagnostico attendibile ed efficace per la diagnosi della Gluten Sensitivity.

La diagnosi è quindi prevalentemente clinica e richiede un alto indice di sospetto. La mancata conoscenza della storia naturale della malattia rende impossibile la definizione prognostica e di conseguenza il follow-up sierologico per la celiachia diventa necessario per monitorare l'evoluzione di tale condizione clinica.

## **Bibliografia**

- AAVV: *Manuale SIGENP di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica* - Il Pensiero Scientifico Ed. - 2014
- Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, Indrio F, Cavallo L, Catassi C.: *Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children*. - J Pediatr. 2014 Mar;164(3):463-7
- Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity: *An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity* - BMC Med. 2014 May 23;12:85. doi: 10.1186/1741-7015-12-85.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A: *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification* - BMC Med. 2012 Feb 7;10:13
- Rostami K., Hogg-Kollars S.: *A patient's journey. Non celiac gluten sensitivity* - BMJ 2012 Nov 30; 345
- Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, Brusca I, Florena AM, Ambrosiano G, Seidita A, Pirrone G, Rini GB: *Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity* - Am J Gastroenterol. 2012 Dec;107(12):1898-906
- Troncone R, Jabri B.: *Coeliac disease and gluten sensitivity* - J Intern Med. 2011 Jun;269(6):582-90.
- Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Carteni M, Riegler G, de Magistris L, Fasano A: *Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity* - BMC Med. 2011 Mar 9;9:23

**Parte quinta**

# **Tesi di laurea e specialistiche**



*Università degli Studi di Verona - Anno Accademico 2010-2011*

# **Celiachia e qualità di vita: incidenza di ansia, depressione e disturbi del sonno in bambini affetti da celiachia**

*di Erica Dal Bon*

## ***Indice***

### INTRODUZIONE

- Celiachia: aspetti generali
- Ansia, depressione e disturbi del sonno
- Disturbi d'ansia
- Disturbi dell'umore
- Disturbi del sonno
- Celiachia e qualità di vita

### SCOPO DELLO STUDIO

### MATERIALI E METODI

- Soggetti
- Disegno dello studio
- Metodi
- Analisi statistiche

### RISULTATI

### DISCUSSIONE

### CONCLUSIONE

### LEGENDA

### BIBLIOGRAFIA

## **INTRODUZIONE**

### ***Celiachia: aspetti generali***

#### **Definizione**

La celiachia si può definire come un'intolleranza permanente al glutine geneticamente determinata [1]. In realtà la malattia celiaca si configura come un'interazione complessa tra fattori genetici e ambientali.

Il glutine è una sostanza proteica contenuta nei cereali quali frumento, orzo, segale e avena. In soggetti geneticamente predisposti, una volta ingerito, esso è in grado di innescare un danno immunomediato a livello della mucosa dell'intestino tenue (enteropatia autoimmune glutine-dipendente) e la produzione di specifici autoanticorpi sierici (antitransglutaminasi e/o antiendomisio) [2].

#### **Epidemiologia**

Il termine "celiachia" deriva dal greco keliachos, cioè intestino, e pone fortemente l'accento sulla natura gastroenterica del disordine; tuttavia intesa in questa stretta accezione la malattia è di fatto piuttosto rara e la sua prevalenza tende a variare nelle diverse parti del mondo (da 1:1.000 a 1:10.000) [2]. È stata l'introduzione di semplici test per la diagnosi non invasiva della malattia che ha permesso di ridefinire la sua distribuzione e di scoprire che si tratta di una condizione decisamente frequente, con una prevalenza simile in tutti i paesi del mondo (1:100-1:200) e con uno spettro clinico polimorfo in cui le manifestazioni gastrointestinali possono essere marginali o addirittura assenti [1]. Al momento attuale la prevalenza globale della celiachia nel bambino va dallo 0,3% allo 0,9% [2]. Così come in altre malattie autoimmuni, anche la celiachia è più comune nelle donne con un rapporto femmine/maschi di 2:1-3:1 [3]. Per quanto riguarda l'età d'insorgenza, la malattia può essere diagnosticata a qualsiasi età, tuttavia si possono individuare due picchi, il primo nell'infanzia ed il secondo nella quarta-quinta decade di vita [2].

#### **Eziologia**

La celiachia è una malattia multifattoriale nella quale sono coinvolti fattori sia ambientali che genetici [1].

Tra i fattori ambientali un ruolo di primo piano è svolto dal glutine, ovvero la componente proteica delle farine di frumento, orzo, segale ed avena.

La presenza di una base genetica all'origine dell'alterata reattività al glutine è suggerita dall'alta incidenza della celiachia nei parenti di primo grado dei soggetti affetti (10%) e dall'elevata concordanza della malattia in gemelli monozigoti (80%) [2]. Si può dunque ipotizzare che la "costituzione celiaca" sia scritta nel genoma, mentre l'ambiente (epoca dello svezzamento con glutine, quantità di glutine assunto, infezioni gastrointestinali, allergie, etc.) intervenga solo sulla modalità di espressione della malattia. Di fatto, condizione necessaria perché si sviluppi la malattia è la presenza degli aplotipi HLA di classe DQ2 (presente nel 90% dei soggetti celiaci) e/o DQ8 (presente nel restante 10%) [2]. Le cellule immunocompetenti degli individui portatori di questi aplotipi sono infatti in grado di legare con alta affinità peptidi della gliadina e di presentarli a specifici linfociti T. L'assenza di questi aplotipi HLA ha quindi un elevato valore predittivo negativo nella diagnosi di celiachia [4]. In pratica l'assenza di ciascuna delle singole catene  $\alpha$  e  $\beta$  che compongono la molecola HLA di classe II (il così detto eterodimero) DQ2 e/o DQ8 esclude la possibilità di

sviluppare la celiachia [1]. La presenza degli aplotipi HLA DQ2 e/o DQ8 non è però da sola sufficiente per far sì che si sviluppi la malattia. Questi due aplotipi sono infatti posseduti da circa un terzo della popolazione mondiale e quindi altri geni sono sicuramente coinvolti nella patogenesi della malattia. Il Consorzio Europeo dedicato alla genetica della celiachia ha in realtà identificato nel genoma tre aree di grande interesse coinvolte nel determinare la suscettibilità alla malattia: 1) un'area concerne un gene della regione della classe I dell'HLA implicato nell'orientare la risposta immune verso l'autoimmunità; 2) una seconda area, denominata 5Q31-33, è localizzata sul braccio lungo del cromosoma 5 e riguarda uno specifico gene candidato, probabilmente implicato nella gestione intracellulare dei peptidi della gliadina; 3) una terza area concerne un gene situato sul cromosoma 2 e comune ad altre malattie autoimmuni denominato CTLA-4, che è espresso esclusivamente sulle cellule CD4 e CD8 positive e ha un ruolo importante nella regolazione dell'attivazione dei linfociti T [1].

### Patogenesi

L'alta predittività degli autoanticorpi diretti verso l'endomizio nella diagnosi della celiachia ha suggerito che l'enteropatia celiaca potesse essere mediata da una risposta autoimmune o che, in ogni caso, questi anticorpi fossero il marcatore di un processo significativo nella patogenesi della malattia. L'importanza della risposta autoimmune nella malattia celiaca è suggerita anche dal fatto che la mucosa intestinale di soggetti celiaci, incubata con  $\alpha$ -gliadina, produce autoanticorpi (antiendomizio) in maniera assolutamente costante e precoce [5].

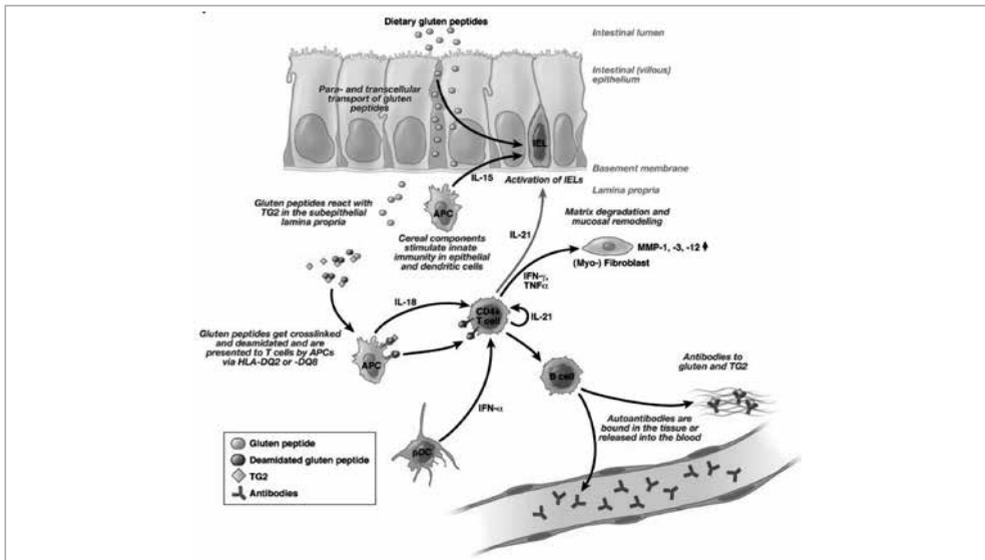


Figura 1 – Rappresentazione schematica della patogenesi della celiachia

Non vanno comunque dimenticate le evidenze sperimentali che suggeriscono un danno mucosale prevalentemente mediato dall'azione dei linfociti T ed è pertanto su queste cellule che dovrebbe focalizzarsi l'attenzione.

Un passo decisivo per la comprensione della patogenesi della celiachia è stato effettuato dopo l'identificazione dell'antigene contro cui sono diretti gli autoanticorpi antiendomizio,

ovvero la transglutaminasi tessutale (tTG), un enzima calcio-dipendente coinvolto nell'apoptosi cellulare e nella riparazione tissutale ed in grado di catalizzare legami crociati tra proteine [6]. Negli individui geneticamente predisposti, in seguito all'ingestione con la dieta, il glutine raggiunge la lamina propria intestinale dove viene sottoposto all'azione della tTG. I peptidi derivanti dall'interazione con l'enzima vengono esposti sulla superficie delle "antigen presenting cells" in un contesto HLA ristretto e portano all'attivazione dei linfociti T specifici (Figura 1). Tra i peptidi di degradazione, la gliadina (ed in particolare il peptide 33-mer in essa contenuto e resistente alla digestione enzimatica) rappresenta un substrato ad alta affinità per la tTG e, legandosi all'enzima stesso, potrebbe indurre una modificazione strutturale seguita da una risposta autoanticorpale diretta contro la tTG stessa, non più riconosciuta come "antigene self" oppure identificata come bersaglio per la formazione di neopeptidi [2].

È possibile peraltro che nel soggetto celiaco la transglutaminasi sia solo uno degli autoantigeni coinvolti a catena nella reazione autoimmune glutine-dipendente. Altri autoantigeni, normalmente "criptici", possono essere resi riconoscibili e innescare una risposta immunologica autoaggressiva a seguito del processo infiammatorio innescato dalla gliadina [1].

### Clinica

La celiachia si manifesta con uno spettro clinico multiforme [1]. La sindrome da malassorbimento con arresto della crescita, diarrea cronica con steatorrea e distensione addominale rappresenta senz'altro il quadro clinico classico della malattia, ma ormai sappiamo che si tratta di una presentazione relativamente rara [6]. Circa la metà dei casi infatti si manifesta con quadri gastroenterologici più sfumati oppure con una clinica prevalentemente extra-intestinale [1].

È possibile individuare quattro diverse forme di espressione della malattia:

- forma **classica**: solitamente diagnosticata nella prima infanzia, è caratterizzata dall'atrofia completa dei villi intestinali e dalla tipica sindrome da malassorbimento;
- forma **atipica**: è caratterizzata da anomalie architetturali di vario grado a livello della mucosa intestinale e da una clinica prevalentemente extra-intestinale (osteoporosi, neuropatia periferica, anemia, infertilità, etc.);
- forma **latente**: è caratterizzata dalla presenza degli aplotipi HLA DQ2 e/o DQ8, da una sierologia autoanticorpale solitamente positiva e dalla mancanza di anomalie architetturali a livello della mucosa intestinale. In questa forma possono mancare anche le manifestazioni cliniche extra-intestinali e solitamente il danno mucosale compare tardivamente nel corso della vita del soggetto;
- forma **silente**: è caratterizzata dalla presenza di anomalie architetturali a livello della mucosa intestinale e da una sierologia autoanticorpale solitamente positiva, tuttavia i soggetti appaiono completamente asintomatici [2].

Nella Tabella 1 sono riportate le principali manifestazioni cliniche che possono sottendere una malattia celiaca anche in assenza della classica sintomatologia gastrointestinale [6]. Esse possono essere secondarie al malassorbimento e quindi strettamente glutine-dipendenti (anemia, osteopenia), oppure possono dipendere da altri meccanismi per lo più di tipo immunomediato e nelle quali la dipendenza dal glutine può essere certa

(dermatite erpetiforme), ipotizzabile (alopecia, connettiviti) o suggerita dagli studi clinico-epidemiologici (diabete mellito di tipo I, tireopatie autoimmuni, linfoma intestinale a cellule T).

Tabella 1 – Manifestazioni cliniche della celiachia

<b>Effetto del malassorbimento</b>	<b>Glutine dipendenza per meccanismi diversi dal malassorbimento (es. autoimmunità)</b>	<b>Associazioni</b>
Anemia sideropenica Anemia mista normocitica (compenso tra difetto di ferro e folati) Ritardo isolato di crescita Osteopenia Poliabortività Steatosi epatica Dolore addominale/ meteorismo	Dermatite erpetiforme Difetto dello smalto dentario Atassia cerebellare Alopecia Ipertransaminasemia isolata Diabete mellito tipo I Tireopatie autoimmuni Epatite autoimmune Cirrosi biliare primitiva Malattia infiammatoria cronica intestinale Sindrome di Sjogren Malattia di Addison Stomatite aftosa recidivante Miastenia grave Gastrite atrofica autoimmune Pericarditi recidivanti Emocitopenie autoimmuni Psoriasi Polineuropatie/miopatie Epilessia con calcificazioni endocraniche Vasculiti Ipo/ipertiroidismo autoimmune Miocardiopatia dilatativa Poliabortività/infertilità Difetto di IgA (?)	Sindrome di Down Sindrome di Turner Sindrome di Williams Cardiopatie congenite Difetto di IgA (?)

Infine vi sono le associazioni tra malattia celiaca e cromosomopatie (in particolare la sindrome di Down e di Turner dove la celiachia è presente in quasi il 10% dei casi) e con le malattie geneticamente determinate (sindrome di Williams).

Pazienti celiaci possono inoltre soffrire di disturbi neurologici e psichiatrici tra cui cefalea, atassia cerebellare, epilessia, polineuropatie periferiche, miopatie, sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), tic, ansia, depressione [7] [8] [9]. È riportata anche un'associazione tra l'autismo e la celiachia, tuttavia il nesso tra queste due entità non è ancora stato chiarito [10].

È importante conoscere tali condizioni perché il loro riscontro rappresenta un'utile indicazione alla ricerca di un'eventuale intolleranza al glutine concomitante e quindi a intraprendere quanto prima una dieta priva di glutine.

La celiachia è una delle più frequenti malattie autoimmuni. Merita una riflessione il riscontro di un'aumentata prevalenza di malattie autoimmuni tra i soggetti celiaci, così come di celiachia (solitamente misconosciuta) tra i soggetti con malattie autoimmuni (in particolare modo diabete mellito di tipo I e tireopatie autoimmuni) [3]. Questa associazione tra malattie autoimmuni e celiachia viene solitamente attribuita alla condivisione di fattori genetici predisponenti, principalmente di alcuni antigeni del sistema HLA, tuttavia esiste la possibilità che nel soggetto celiaco la comparsa di manifestazioni autoimmuni possa anch'essa dipendere dall'assunzione di glutine. Un ampio studio multicentrico italiano ha infatti dimostrato che la prevalenza di malattie autoimmuni in adolescenti celiaci è effettivamente molto più elevata che nella popolazione coetanea generale (13,6% contro 5,2%), ma soprattutto che tale prevalenza dipende dall'età al momento della diagnosi, ovvero dalla durata dell'esposizione al glutine [3]. Nel complesso si può calcolare che in un soggetto geneticamente predisposto l'incremento del rischio è dell'1,1% per anno di esposizione al glutine. Esempio emblematico è la dermatite erpetiforme, patologia a espressione extraintestinale, glutine dipendente, che può sopravvivere anche in assenza di un'enteropatia conclamata e che guarisce in dieta senza glutine. Anche il difetto di IgA (presente in un celiaco ogni 50) potrebbe essere il frutto di un'autoimmunità glutine-indotta contro cellule T-B implicate nella produzione di IgA, piuttosto che un fattore predisponente alla malattia [1].

### Diagnosi

Nel corso degli ultimi decenni sono stati sviluppati numerosi test sierologici che hanno un ruolo importante nella diagnosi della malattia celiaca e nel corso del suo follow-up. Le indagini sierologiche utilizzano gli anticorpi di classe IgA ed in particolare gli anticorpi anti-endomisio (EMA), anti-transglutaminasi (TGA) e anti-gliadina (AGA) [5]. Nel caso, peraltro non raro nel paziente celiaco, di un deficit sierico delle IgA totali, si utilizzano gli anticorpi di classe IgG. Gli EMA e le TGA di classe IgA presentano sensibilità e specificità pari al 97-98% con valore predittivo positivo per gli EMA che si avvicina al 100% [4]. Di recente nella diagnosi di celiachia vengono dosati anche gli anticorpi anti-gliadina deamidata di classe IgA e IgG dotati di maggiore specificità e sensibilità rispetto agli anticorpi anti-gliadina nativa. L'affidabilità degli anticorpi anti-gliadina deamidata IgG è sovrapponibile a quella delle TGA IgA; essi sono un valido aiuto nella diagnosi di celiachia nel bambino con età inferiore ai due anni e nel deficit di IgA [5].

Nonostante l'alta affidabilità di questi test sierologici, fino a pochissimo tempo fa la conferma diagnostica della malattia si otteneva esclusivamente con la biopsia intestinale. Nei pazienti con indagini sierologiche suggestive per celiachia, l'esame istologico della mucosa duodenale consente infatti di evidenziare la diversa gravità del danno mucosale. Nei casi tipici si osservano atrofia completa dei villi intestinali, ipertrofia delle cripte ed aumento dei linfociti intraepiteliali. Tuttavia non è raro osservare quadri istologici più sfumati. Per questo motivo si è soliti usare la classificazione anatomopatologica proposta da Marsh [2]:

- Marsh 0: mucosa duodenale normale;
- Marsh I: aumento dei linfociti intraepiteliali;

- Marsh II: aumento dei linfociti intraepiteliali ed iperplasia delle cripte;
- Marsh III: aumento dei linfociti intraepiteliali, iperplasia delle cripte ed atrofia dei villi di vario grado.

Gli ultimi tre quadri rappresentano le lesioni istologiche visibili in corso di celiachia ed è importante considerarli dinamici, progressivi tra loro in un senso o nell'altro, e non statici in quanto funzione dell'esposizione temporale e quantitativa al glutine.

Un utile e recente ausilio diagnostico è rappresentato dalla ricerca dei depositi mucosali di anticorpi anti-transglutaminasi 2, prodotti cioè dai linfociti a livello della mucosa intestinale, con tecniche di immunofluorescenza su campioni biotici freschi e non fissati [4]. È di sicuro una metodica più costosa e laboriosa delle usuali, tuttavia potrebbe essere d'aiuto nella conferma diagnostica in caso di forme latenti in cui solitamente mancano le alterazioni strutturali a livello della mucosa intestinale.

Per anni si è assistito ad un acceso dibattito sulla reale utilità della biopsia, in particolare nei casi in cui siano presenti sintomi conclamati di malattia e una franca positività sierologica. In questo ambito rivestono un ruolo assolutamente rilevante le nuove linee guida recentemente formulate dall'ESPGHAN che, per la prima volta, affermano come la diagnosi di celiachia possa essere posta senza la biopsia intestinale qualora il bambino presenti sintomi conclamati e titoli elevati (almeno 10 volte il cut-off) di TGA [4]. L'atteggiamento attuale è quello di rinunciare alla biopsia intestinale nei pazienti sintomatici nei quali alla positività delle TGA si associ quella degli EMA e avendo avuto anche la conferma della compatibilità genetica della malattia (HLA DQ2 e/o DQ8) [11].

Restano comunque da verificare sul campo gli effetti di queste nuove indicazioni: l'iter diagnostico sarà realmente semplificato? Diminuiranno o aumenteranno gli esami, le consulenze e i disagi del paziente prima della diagnosi? Si sbaglierà di più o di meno? Quale sarà l'effetto della diagnosi senza la biopsia sulla compliance alla dieta senza glutine?

Per quanto riguarda la ricerca della predisposizione genetica alla malattia, tramite determinazione sierica degli aplotipi HLA DQ2 e/o DQ8, essa non è da considerarsi necessaria per il completamento diagnostico [4]. Tuttavia dato l'alto valore predittivo negativo del test, esso può essere utile per orientare la diagnosi nel caso di pazienti che hanno indagini sierologiche negative oppure positive ma con biopsia intestinale negativa. Un test genetico negativo escluderà per sempre la diagnosi di celiachia, se positivo, consentirà di individuare una categoria di pazienti da non mettere a dieta priva di glutine ma da sottoporre ad attento follow-up (clinico, sierologico, biotico) in quanto popolazione a rischio.

## Terapia

L'unica terapia al momento disponibile per la malattia celiaca è rappresentata dall'esclusione del glutine dalla dieta, che consente una completa "restitutio ad integrum" della mucosa intestinale, la normalizzazione degli esami sierologici e la scomparsa di eventuali sintomi presenti alla diagnosi [2]. Il glutine è contenuto in frumento, orzo, segale, avena, farro, spelta, kamut e triticale. Riso e mais non contengono glutine e possono essere assunti liberamente. Molti prodotti del commercio (alcuni dolci, formaggi fusi, dadi da brodo, insaccati, etc.) contengono glutine con funzione di addensante. Tra gli alimenti del commercio, solo quelli che presentano sull'etichetta il simbolo della spiga sbarrata (Figura 2) o che fanno parte di elenchi "garantiti" dall'Associazione Italiana Celiachia (prontuario AIC) sono da considerarsi garantiti come "senza glutine" [6]. Per quanto



un vastissimo gruppo di prodotti senza glutine preparati dall'industria siano oggi disponibili e rimborsabili per il celiaco (DPR 1 luglio 1982), è utile orientare la famiglia all'uso di prodotti naturalmente senza glutine (polenta, riso, patate, carne, pesce, frutta, verdura, etc.) che possono essere assunti da tutta la famiglia, in modo da non isolare troppo il bambino celiaco. Quest'ultimo va comunque reso al più presto consapevole della necessità della dieta senza glutine e responsabile del controllo della stessa.

La correttezza della dieta va controllata grazie ad un attento follow-up, seguendo clinicamente il paziente e dosando le TGA [4]. Queste ultime andranno ripetute a distanza di 6 mesi dalla diagnosi e poi una volta all'anno. La positività di tali anticorpi, pur in assenza di sintomatologia, sarà l'indicatore di una scarsa compliance alla dieta senza glutine.

### Prognosi

La sopravvivenza dei pazienti celiaci diagnosticati in età pediatrica e che seguono una rigorosa dieta priva di glutine è sostanzialmente sovrapponibile a quella della popolazione generale [2]. Tuttavia la prolungata esposizione al glutine, sia essa dovuta ad una dieta poco rigorosa oppure ad una diagnosi tardiva, rappresenta il fattore più importante per lo sviluppo delle complicanze della malattia celiaca. Queste complicanze sono rappresentate dalla malattia celiaca refrattaria e dal linfoma intestinale a cellule T. Si parla di malattia celiaca refrattaria quando le manifestazioni cliniche ed istologiche persistono oppure si ripresentano nonostante un rigoroso regime dietetico mantenuto per più di 12 mesi [2]. Tale forma, caratterizzata dall'incremento di linfociti T intraepiteliali "aberranti", può evolvere nel linfoma intestinale a cellule T. Quest'ultimo, da sospettare in presenza di calo di peso inspiegato, dolore addominale, febbre e sudorazione notturna, rappresenta al giorno d'oggi la principale causa di morte nel paziente celiaco diagnosticato in età adulta [2].

## ***Ansia, depressione e disturbi del sonno***

### **Disturbi d'ansia**

La quarta edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-IV) propone sei categorie principali di disturbi d'ansia: fobie specifiche e sociali, disturbo di panico, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo acuto da stress e disturbo post-traumatico da stress.

**Fobia specifica:** secondo il DSM-IV si definisce la paura marcata e persistente, eccessiva o irragionevole, provocata dalla presenza o dall'attesa di un oggetto o di una situazione specifici (per es. altezze, animali, ferite, vista del sangue, volare). L'esposizione allo stimolo fobico provoca quasi invariabilmente un'immediata risposta ansiosa che può prendere la forma dell'attacco di panico. Nel bambino l'ansia può essere espressa piangendo, con scoppi d'ira, con l'irrigidimento o con l'aggrapparsi a qualcuno. Mentre gli adolescenti e gli adulti riconoscono che questa paura è eccessiva o irragionevole questo può non accadere nel bambino. Più spesso lo stimolo fobico viene evitato, ma talvolta sopportato con intensa ansia o disagio. Tipicamente l'evitamento, la paura o l'ansia anticipatoria di affrontare lo stimolo fobico interferiscono significativamente con la routine quotidiana, la vita lavorativa o sociale della persona.

**Fobia sociale:** si definisce la paura marcata e persistente, eccessiva o irragionevole, di una o più situazioni sociali o prestazionali nelle quali la persona è esposta a persone non familiari o al possibile giudizio degli altri. L'individuo teme di agire in modo umiliante o imbarazzante. Tipica è l'insorgenza durante l'adolescenza, quando la consapevolezza sociale e l'interazione con gli altri assumono maggior valore nella vita della persona. Non è raro tuttavia che queste paure si manifestino anche tra i bambini.

**Disturbo di panico:** l'attacco di panico viene definito dal DSM-IV come un periodo preciso di paura o disagio intensi, durante il quale si abbia la comparsa improvvisa di alcuni sintomi quali palpitazioni, sudorazione, tremori, dispnea, sensazione di soffocamento, dolore al petto, nausea, parestesie, brividi o vampate, sensazione di svenimento, depersonalizzazione e derealizzazione, paura di perdere il controllo o di impazzire, paura di morire. Gli attacchi di panico possono verificarsi di frequente, per esempio una volta alla settimana o persino più spesso; in genere durano qualche minuto, raramente si protraggono per ore; a volte risultano associati a situazioni specifiche. Il disturbo insorge tipicamente nell'adolescenza e la sua comparsa è associata ad esperienze di vita particolarmente stressanti.

Secondo le direttive del DSM-IV tale disturbo d'ansia prevede la presenza oppure l'assenza di agorafobia. L'agorafobia è un insieme di paure che hanno per oggetto i luoghi pubblici e frequentati, dai quali potrebbe essere difficoltoso allontanarsi o nei quali potrebbe non essere disponibile un aiuto nel caso in cui l'individuo venga colpito da un attacco di panico. Chi soffre di agorafobia prova spesso un forte disagio nell'allontanarsi di casa e può anche evitare completamente di farlo. In questi casi si parla di disturbo di panico con agorafobia.

**Disturbo d'ansia generalizzato:** il DSM-IV lo definisce come un'ansia o preoccupazione eccessiva, per la maggior parte dei giorni per un periodo di almeno sei mesi, riguardo a numerosi eventi o attività. La preoccupazione è difficile da controllare ed è associata a sintomi somatici quali tensione muscolare, irritabilità, facile affaticabilità, difficoltà a concentrarsi, difficoltà legate al sonno e irrequietezza. L'ansia è difficile da controllare, è causa di disagio soggettivo e provoca limitazioni in aree importanti dell'esistenza della persona.

La causa del disturbo d'ansia generalizzato non è nota. Secondo la definizione corrente, il disturbo d'ansia generalizzato probabilmente colpisce un gruppo eterogeneo di pazienti. Forse perché un certo grado di ansia è normale ed adattativo, è difficile differenziare l'ansia normale dall'ansia patologica e i fattori causali biologici da quelli psicosociali. Circa il 55-60% di coloro che presentano il disturbo sono donne. I sintomi primari del disturbo d'ansia generalizzato sono l'ansia, la tensione motoria, l'iperattività autonoma e la vigilanza cognitiva. L'ansia è eccessiva e interferisce con gli altri aspetti della vita del paziente. La tensione motoria si manifesta più comunemente come tremore, agitazione e cefalea. L'iperattività autonoma si manifesta tipicamente con tachipnea, eccessiva sudorazione, palpitazioni e vari sintomi gastrointestinali. La vigilanza cognitiva si evidenzia attraverso l'irritabilità del paziente e la facilità con cui questi si spaventa. Nei bambini e negli adolescenti l'ansia e la preoccupazione spesso riguardano la qualità delle prestazioni o la preparazione a scuola o negli eventi sportivi, anche quando la prestazione non deve essere valutata da altri. Possono esservi preoccupazioni eccessive per la puntualità. Possono preoccuparsi per eventi catastrofici come terremoti o guerre nucleari. I bambini con il disturbo possono essere eccessivamente conformisti, perfezionisti, insicuri e tendono a rifare le cose a causa di una scontentezza eccessiva per le prestazioni non perfette. Sono tipicamente zelanti nel ricercare approvazione e richiedono eccessiva rassicurazione per le proprie prestazioni e preoccupazioni.

**Disturbo ossessivo-compulsivo:** secondo il DSM-IV le caratteristiche essenziali di questo disturbo sono ossessioni o compulsioni ricorrenti, sufficientemente gravi da far impiegare tempo (richiedono cioè più di un'ora al giorno) o da causare notevole disagio psicologico o una rilevante interferenza con le attività della vita quotidiana. Le ossessioni sono idee, pensieri, impulsi o immagini persistenti (per es. paura di essere contaminati stringendo la mano a qualcuno, chiedersi in continuazione se si è lasciata la porta aperta), sono vissute come intrusive e inappropriate e causano ansia e disagio marcati. Le compulsioni sono comportamenti ripetitivi (per es. lavarsi le mani, riordinare) o azioni mentali (per es. pregare, contare) il cui obiettivo è quello di prevenire o ridurre l'ansia o il disagio causato dai pensieri ossessivi e non quello di fornire piacere o gratificazione.

**Disturbo acuto da stress:** secondo il DSM-IV si caratterizza per la comparsa di ansia, sintomi dissociativi e di altro tipo, che si manifestano entro un mese dall'esposizione ad un evento traumatico estremo. La risposta comprende un aumento notevole del livello di ansia, l'evitamento degli stimoli associati al trauma e un indebolimento della reattività emozionale. Nella definizione di questa condizione è compresa anche la parte riguardante l'origine della stessa, ovvero un evento traumatico che la persona ha vissuto direttamente, o a cui ha assistito, e che ha implicato morte, minaccia di morte, gravi lesioni o una minaccia all'integrità fisica propria o di altri. L'evento deve avere creato una paura intensa, orrore e un senso di impotenza.

**Disturbo post-traumatico da stress:** quest'ultimo si differenzia dal disturbo acuto da stress in base alla durata dei sintomi. Mentre il disturbo acuto da stress si risolve in genere entro un mese dal suo esordio, quello post traumatico continua [12].

### Disturbi dell'umore

L'umore può essere normale, elevato o depresso. Normalmente le persone sperimentano un'ampia gamma di umori e hanno un repertorio ugualmente ampio di espressioni affettive; esse mantengono più o meno il controllo dei loro umori e dei loro affetti. Nei disturbi dell'umore si perde il senso di questo controllo e le persone vivono in grave disagio.

I disturbi dell'umore principali sono due: il disturbo depressivo maggiore e il disturbo bipolare.

**Disturbo depressivo maggiore:** secondo il DSM-IV è un periodo di almeno due settimane durante il quale, quasi ogni giorno e per la maggior parte del giorno, è presente depressione dell'umore o perdita di interesse o di piacere per quasi tutte le attività. Nei bambini e negli adolescenti l'umore può essere irritabile anziché triste. A completare il quadro devono essere presenti altri sintomi quali alterazioni dell'appetito o del peso, del sonno e dell'attività psicomotoria, ridotta energia, sentimenti di svalutazione o di colpa, difficoltà a pensare, concentrarsi o prendere decisioni, pensieri ricorrenti di morte o ideazione suicidiaria, pianificazione o tentativi di suicidio. Nella maggior parte dei casi la depressione tende con il tempo a scomparire ma può anche cronicizzarsi, nei casi in cui il soggetto non riesca a recuperare il suo stato mentale normale nei periodi che intercorrono tra un episodio depressivo e l'altro. Il disturbo depressivo maggiore risulta essere tra i disturbi più diffusi e sembra essere più frequente nelle donne e nelle classi socioeconomiche più disagiate. Colpisce maggiormente nella prima età adulta ma nel corso degli ultimi anni l'età di insorgenza si sta progressivamente abbassando.

**Disturbo bipolare:** Il disturbo bipolare si caratterizza per lo stato emotivo chiamato mania, che secondo il DSM-IV consiste in un periodo di almeno una settimana caratterizzato da umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile. Completano il quadro sintomi addizionali quali autostima ipertrofica, ridotto bisogno di sonno, logorrea, fuga delle idee, iperattività, scarsa capacità di attenzione, creazione di piani grandiosi e inattuabili. La mania si può presentare in persone che soffrono di episodi di depressione, raramente è stata riscontrata in soggetti che non ne soffrissero. Oltre agli episodi maniacali, nel disturbo bipolare possono trovarsi anche episodi misti, comprendenti sia i sintomi della mania che quelli della depressione. Il disturbo insorge generalmente tra i 20 e i 30 anni e presenta la stessa frequenza nei due sessi; esso ha la tendenza a ripresentarsi più volte [12].

Il DSM-IV riporta inoltre altri due disturbi di tipo cronico: il disturbo ciclotimico e il disturbo distimico.

**Disturbo ciclotimico:** in questo tipo di disturbo il soggetto presenta frequenti periodi di depressione e altri di ipomania (DSM-IV). L'ipomania è più lieve della mania e presenta gli stessi suoi sintomi, solo leggermente meno evidenti.

**Disturbo distimico:** secondo il DSM-IV il disturbo distimico è caratterizzato dalla presenza di umore cronicamente depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, per almeno due anni. Nei bambini l'umore può essere irritabile anziché depresso e la durata minima richiesta è di solo un anno. I sintomi associati comprendono alterazioni dell'appetito e del sonno, ridotta autostima, perdita di energia, rallentamento psicomotorio, scarsa capacità di concentrazione, difficoltà nel prendere decisioni, preoccupazione ossessiva per i problemi di salute, sentimenti di disperazione. I bambini e gli adolescenti sono solitamente irritabili ed eccentrici oltre che depressi; hanno una bassa autostima e scarse capacità sociali e sono pessimisti. Il disturbo distimico è un disturbo cronico caratterizzato non da episodi di malattia, ma piuttosto dalla costante presenza dei sintomi. Tuttavia, il paziente con disturbo distimico può presentare alcune variazioni temporali nella gravità dei sintomi. Il disturbo distimico è comune nella popolazione generale e colpisce il 3-5% di tutti gli individui. Le donne ne sono maggiormente colpite eccetto che nel bambino, nel quale esso si presenta allo stesso modo in entrambi i sessi. Sembra più frequente tra le persone non sposate e giovani e in quelle a basso reddito. Inoltre, il disturbo distimico spesso coesiste con altri disturbi mentali, soprattutto il disturbo depressivo maggiore, i disturbi d'ansia (in particolare quello da attacchi di panico), l'abuso di sostanze e probabilmente il disturbo borderline di personalità. Nei bambini può essere associato ai disturbi della condotta, ai disturbi d'ansia, ai disturbi dell'apprendimento, al ritardo mentale ed anche al disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività [12].

### **Disturbi del sonno**

I disturbi del sonno sono molto diffusi e possono affliggere persone di qualsiasi età. Esse accusano di non dormire a sufficienza, di non riposare bene o di non riuscire ad addormentarsi. Le conseguenze della mancanza di riposo sono evidenti: ansia, irritabilità, nervosismo e stanchezza. Talvolta la difficoltà a dormire è causata da motivi abbastanza semplici da capire, per esempio la presenza di rumori disturbanti provenienti dall'esterno o frequenti brutti sogni, e in tal caso è più facile affrontare il problema. Di frequente,

però, alla base ci sono motivazioni di più difficile risoluzione. I disturbi del sonno sono presumibilmente generati da anomalie dei meccanismi che regolano il ritmo sonno-veglia. Si suddividono in dissonnie e parasonnie.

Le **dissonnie** interferiscono con l'inizio o con la continuazione del sonno e ne provocano quindi un'alterazione della quantità, della qualità o del ritmo.

Le **parasonnie** sono invece un insieme di fenomeni non desiderati prevalentemente legati ai sogni. Avvengono maggiormente nell'infanzia e nell'adolescenza.

Le dissonnie sono l'insonnia, l'ipersonnia, la narcolessia, il disturbo del sonno correlato alla respirazione e il disturbo del ritmo circadiano del sonno.

**Insonnia:** il termine insonnia indica la difficoltà ad addormentarsi, la sensazione comune a molti di non essere capaci di dormire o l'impossibilità di rimanere addormentati per tempi sufficientemente lunghi per potersi riposare. Si può parlare d'insonnia solo nei casi in cui la scarsità di sonno causa reali problemi fisici o mentali alla persona, ma non quando un soggetto dorme poco e si sente comunque riposato e soddisfatto del sonno. Le cause che determinano l'insorgenza del disturbo sono molteplici e diversi sono i tipi di insonnia. L'insonnia transitoria è quella che insorge di conseguenza ad un evento eccitante, a un'emozione intensa o a una notizia buona o cattiva. L'insonnia a breve termine, come suggerisce il nome stesso, indica quella forma di insonnia che dura per un periodo di tempo limitato, generalmente non più di due o tre settimane consecutive. Le cause sono spesso di origine emotiva e di conseguenza ad eventi importanti, difficili, tragici della vita. L'insonnia che si manifesta dopo un lutto o come reazione alla malattia di una persona cara ne sono un esempio. L'insonnia cronica è invece abituale e persistente nel tempo. I fattori che la determinano sono vari e diversificati: problemi psicologici, fisiologici, ambientali o eventi drammatici. Un qualunque motivo può scatenare l'insorgenza dell'insonnia, che può risolversi in tempi relativamente brevi e sopportabili, ma può anche assumere il carattere cronico e diventare un disturbo importante per i problemi che ne derivano.

**Ipersonnia:** si tratta di un disturbo del sonno che ha come caratteristica il bisogno di dormire un numero di ore superiore alla media. La persona ipersonne mostra difficoltà a svegliarsi la mattina, sente il bisogno di stare a letto, di dormire anche durante il giorno con "sonnellini" che tuttavia non hanno effetti riposanti. La persona con questo disturbo non ha alcuna difficoltà ad addormentarsi la sera ma al risveglio è a volte nervosa e confusa.

**Narcolessia:** la narcolessia è un disturbo del sonno caratterizzato da un'eccessiva sonnolenza durante il giorno che viene avvertita nonostante la persona abbia dormito sufficientemente la notte. A differenza dell'ipersonnia in cui l'aumento del sonno è graduale e non riposante, nella narcolessia si presenta in forma di veri attacchi improvvisi, al termine dei quali ci si sente riposati (fino al ritorno di un nuovo attacco di sonno).

**Disturbo del sonno correlato alla respirazione:** è caratterizzato da un sonno interrotto, implicante eccessiva sonnolenza o insonnia, che si ritiene dovuto ad una patologia della respirazione correlata al sonno.

**Disturbo del ritmo circadiano del sonno:** si tratta di un disturbo persistente o ricorrente caratterizzato dall'interruzione del sonno che porta ad una eccessiva sonnolenza o insonnia dovuta ad uno squilibrio tra il ciclo sonno-veglia richiesto dall'ambiente in cui vive la persona e il suo particolare ritmo circadiano sonno-veglia. L'alterazione del sonno causa un disagio clinicamente significativo o la menomazione del funzionamento sociale,

lavorativo o di altre aree importanti. Può essere provocato, per esempio, da turni di lavoro che obbligano la persona a seguire ritmi di sonno-veglia irregolari [12].

Le dissonie sono il disturbo da incubi, il terrore nel sonno (Pavor Nocturnus), il sonnambulismo, la sindrome da gambe senza riposo, il bruxismo e l'enuresi notturna.

**Disturbo da incubi:** avviene nella seconda metà della notte, quando il sonno è più profondo, e provoca sogni terrificanti caratterizzati da immagini vivide e molto emotive che portano la persona a svegliarsi. Al risveglio la persona ricorda il sogno terrifico nei dettagli e può presentare ansia, paura e difficoltà a tornare a dormire, tachicardia, sudorazione e tachipnea. A volte gli incubi possono essere ripetuti più volte in una sola notte, spesso con temi ricorrenti. Gli incubi cominciano spesso quando il bambino ha tra i 3 e i 6 anni.

**Terrore nel sonno (Pavor Nocturnus):** compare nel primo terzo della notte e si manifesta con un brusco risveglio spesso accompagnato da urla, pianto, tachicardia, tachipnea, sudorazione e pupille dilatate. Il pavor nocturnus è caratterizzato da un'intensità emotiva maggiore rispetto all'incubo. A differenza dell'incubo notturno, il terrore nel sonno si manifesta più come una crisi d'angoscia. Il soggetto può ricordare solo frammenti di sogno, ma non i contenuti. L'episodio può durare da 1 a 10 minuti e generalmente avviene tra i 4 e i 12 anni, in alcuni casi anche dai 20 ai 30.

**Sonnambulismo:** questo disturbo del sonno porta la persona a compiere azioni come camminare, mangiare, stare seduta sul letto mentre sta ancora dormendo, senza quindi rendersene conto. Di solito avviene all'inizio della notte. Il sonnambulismo solitamente compare tra i 4 e gli 8 anni e ha la massima frequenza nel periodo che va dall'infanzia alla adolescenza.

**Sindrome da gambe senza riposo:** è caratterizzata da una sensazione di fastidio alle gambe che la persona avverte nel momento in cui va a dormire o comunque quando è a riposo. La sindrome da gambe senza riposo provoca difficoltà ad addormentarsi e i possibili frequenti movimenti delle gambe durante il sonno possono provocare risvegli. Ne soffrono di frequente le donne in gravidanza e le persone di mezza età.

**Bruxismo:** è un disturbo che consiste nello sfregare tra di loro i denti senza accorgersene. Solitamente avviene poco dopo che la persona è andata a dormire. Questo movimento incontrollato può provocare tensione muscolare alla mandibola, difficoltà ad aprire completamente la bocca, mal di testa e di orecchie, ma soprattutto provoca danni ai denti.

**Enuresi notturna:** è un disturbo che provoca la difficoltà o l'incapacità di controllare la fuoriuscita di urine durante il sonno. Si tratta di un fenomeno abbastanza comune e normale se si presenta entro i 6 anni circa. Se avviene più tardi vanno ricercate le cause che possono essere rappresentate da disturbi di tipo organico (infezione delle vie urinarie, difetti nella funzione neurologica della vescica), percettivi (ovvero il bambino non riesce ad avvertire lo stimolo di notte) o più frequentemente psicologici (bisogno di attenzione, particolari cambiamenti avvenuti in casa, ansia) [12].

### ***Celiachia e qualità di vita***

L'unica terapia al momento disponibile per la malattia celiaca è rappresentata dall'esclusione del glutine dalla dieta, che consente una completa "restitutio ad integrum" della mucosa intestinale insieme ad una normalizzazione degli esami sierologici ed alla scomparsa di eventuali sintomi presenti alla diagnosi. Tuttavia uno dei limiti di questa terapia è la possibile comparsa di disturbi psicologici e comportamentali associati ad un

trattamento dietetico di esclusione da effettuare per tutta la vita, che può essere spesso stressante e difficile da seguire soprattutto nell'ambito del vivere sociale.

Numerosi studi hanno recentemente dimostrato un'associazione tra celiachia e disturbi psicologici e/o psichiatrici, anche se in realtà il ruolo della dieta senza glutine come causa del disturbo è ancora piuttosto discusso: in alcuni studi infatti è stata dimostrata la remissione dei sintomi ancora in corso di dieta, mentre in altri i sintomi venivano correlati alla dieta stessa [7] [8] [10].

Pochi studi hanno invece valutato l'impatto emotivo e le conseguenze sul comportamento della dieta senza glutine, aspetto rilevante della malattia celiaca che potrebbe influenzare la compliance alla dieta e dunque la remissione.

### **Ansia e depressione**

Uno studio prospettico caso-controllo condotto dalla Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Catania su 100 bambini celiaci in dieta priva di glutine da almeno un anno, ha mostrato come sintomi di disagio emotivo e comportamentale possano essere frequenti in pazienti celiaci e che l'introduzione del regime dietetico senza glutine possa essere responsabile di sintomi ansiosi e depressivi a volte difficili da gestire [13]. Alle medesime conclusioni sono giunti Cinquetti et al. affermando che l'accettazione della dieta è problematica per la maggior parte dei bambini celiaci, specialmente in età pre-adolescenziale e adolescenziale [14].

Questo disagio può manifestarsi in forme diverse anche in rapporto alla differente suscettibilità legata al sesso, con il prevalere di sintomi depressivi nelle ragazze e di aggressività e irritabilità nei ragazzi.

È possibile che la causa principale del disagio emotivo sia rappresentata dalla necessità di seguire una dieta di esclusione per tutta la vita, soprattutto in situazioni di convivialità, come la scuola o altre occasioni di socializzazione. In parte anche la percezione di malattia, come accade in altre patologie croniche come il diabete mellito o il morbo di Crohn, potrebbe contribuire alla presenza del disagio psicologico [15].

Seguendo una popolazione di nuovi celiaci adulti per 6 mesi, Addolorato et al. hanno riscontrato un'elevata prevalenza di disturbi di tipo ansioso e depressivo al momento della diagnosi ed una regressione soltanto dei primi grazie al nuovo regime dietetico [16].

Più precisamente, nei pazienti in studio, si possono riscontrare due forme di ansia: l'ansia intesa come una condizione transitoria di tipo reattivo (stato ansioso) e la personalità ansiosa come caratteristica propria dell'individuo (tratto ansioso). Lo stato ansioso è uno stato emotivo caratterizzato da sensazioni soggettive percepite a livello conscio quali apprensione e tensione, che possono variare nel tempo. Il tratto ansioso è tipico di quegli individui che presentano un atteggiamento relativamente stabile di propensione all'ansia [17] [18] [19].

In uno studio successivo, condotto per un anno su nuovi pazienti celiaci, Addolorato et al. hanno rilevato al momento della diagnosi un'alta prevalenza dello stato ansioso e della depressione rispetto ai controlli sani, mentre non hanno riscontrato differenze nel caso del tratto ansioso [20]. Dopo un anno di dieta priva di glutine essi hanno osservato una significativa riduzione della percentuale dello stato ansioso (dal 71,4% al 25,7%), mentre non hanno riscontrato differenze significative nelle percentuali del tratto ansioso (dal 25,7% al 17,1%) e della depressione (dal 57,1% al 45,7%). In base a quanto osservato è possibile ipotizzare che nel paziente celiaco l'ansia sia presente come forma reattiva

più che come tratto caratteristico della personalità; essa infatti sembrerebbe la risposta dell'individuo ai principali sintomi di malattia quali addominalgia, diarrea, perdita di peso, vissuti come cause di invalidità sul lavoro e nelle relazioni sociali. Ad avvalorare questa ipotesi vi è la significativa riduzione dello stato d'ansia in seguito all'introduzione della dieta priva di glutine e quindi alla scomparsa dei sintomi. Per quanto riguarda invece la depressione, questa sembra non beneficiare della dieta, come se essa fosse una peculiarità della malattia stessa piuttosto che la conseguenza di uno stato cronico di malattia [21]. In realtà gli studi di Hallert et al. hanno dimostrato una riduzione della qualità della vita nei pazienti affetti da celiachia dopo 10 anni di terapia dietetica, se confrontati con la popolazione generale [22] [23]. La presenza di depressione nei pazienti celiaci in terapia potrebbe quindi essere dovuta, almeno in parte, ad una riduzione della qualità della vita. È ipotizzabile che nel celiaco la depressione sia inizialmente una conseguenza della presenza dei sintomi di malattia e del malassorbimento/malnutrizione e che in seguito sia mantenuta dalla percezione di una ridotta qualità della vita, dovuta sia alla sensazione di una riduzione del benessere generale sia alle restrizioni dietetiche ed alle loro implicazioni sociali [24]. Bisogna infatti sottolineare che in alcuni paesi, ed in particolare in Italia, il consumo di cibi contenenti glutine (come ad esempio la pizza, la pasta, il pane) oltre ad avere importanza dal punto di vista nutrizionale, svolge anche un ruolo di primo piano nelle occasioni di aggregazione sociale. In altre parole, il fatto di non poter mangiare gli stessi cibi delle altre persone può portare il celiaco a ridurre la sua partecipazione ai momenti di socializzazione e a sviluppare una sensazione di diversità e d'inadeguatezza. Quindi dal punto di vista del celiaco, vivere con la celiachia potrebbe non voler dire semplicemente escludere il glutine dalla dieta.

In particolare si è visto che la donna celiaca percepisce la ridotta qualità della vita molto più di quanto non faccia l'uomo, riconoscendo nella malattia un ostacolo per la vita di relazione ed in particolare per la vita di coppia e una causa di astensione da numerose occasioni sociali [23] [25] [26]. A conferma di questo vi è il fatto che nella donna, nonostante una strettissima adesione alla dieta per anni, persistano disturbi di tipo gastrointestinale [27]. Ne consegue senso di frustrazione, impotenza e ridotta motivazione all'adesione alla dieta.

### **Disturbi del sonno**

Stress, ansia, depressione e preoccupazioni sono solitamente associati ad una qualità del sonno soggettivamente scarsa. In particolare, i soggetti affetti da patologie croniche, dormono di meno ed il loro sonno è meno riposante se messi a confronto con la popolazione sana; in questi stessi pazienti una cattiva qualità del sonno potrebbe peggiorare la percezione soggettiva dei sintomi di malattia. Zingone et al. hanno valutato la qualità del sonno nei pazienti celiaci distinguendo tra quelli con diagnosi recente e quelli con diagnosi da oltre un anno [28]. Dalle loro analisi è emerso che i disturbi del sonno sono estremamente comuni nella celiachia e che tali disturbi non vengono influenzati dalla dieta priva di glutine. In questi pazienti i disturbi del sonno sono in relazione con l'ansia, la depressione e con la percezione di una scarsa qualità di vita, legati sia alla sensazione di una riduzione del benessere generale sia alle restrizioni dietetiche ed alle loro implicazioni sociali.

### **Qualità di vita**

Secondo alcuni autori, il concetto di qualità della vita fa riferimento alla percezione soggettiva di uno stato di benessere, soddisfazione, felicità, ed è strettamente legato alle

esperienze passate e future. Pertanto diviene più che mai rilevante il costrutto psicologico del “Locus of Control” (LOC) e la qualità della vita stessa. Il costrutto psicologico dell’Internal and External LOC ideato da J.B. Rotter nel 1966, risponde all’annosa questione relativa a chi o che cosa controlli la vita di ciascuno. In particolare un orientamento di LOC “interno” indica un’interpretazione soggettiva della successione azione-effetti non accidentale, bensì dipendente dal proprio comportamento. Un orientamento di LOC “esterno” indica invece che il soggetto attribuisce la successione comportamento-risultati al caso, senza percepirla come dipendente da se.

Il nesso tra LOC e qualità della vita ha importanti conseguenze nell’ambito della promozione alla salute, dal momento che chi possiede un LOC interno dispone di migliori competenze adattative e comportamentali che favoriscono il benessere personale, anche nel caso di malattia che necessiti di un trattamento. L’orientamento di LOC interno è considerato un buon predittore dell’efficacia del trattamento in soggetti con malattie croniche poiché favorisce l’attivazione di risorse di adattamento alla malattia, un buon controllo della malattia stessa, senso di autonomia, competenza e responsabilità, una migliore comprensione a livello concettuale della malattia, una minore probabilità di sviluppare problemi psicologici (quali la depressione). Un orientamento di LOC esterno, invece, implica una maggiore propensione verso atteggiamenti fatalistici e rinunciatari, una mancata accettazione della malattia con conseguente “ritiro”, una maggiore probabilità di incorrere in problemi psicologici e depressivi che limitano fortemente l’efficacia del trattamento. Tuttavia anche la malattia cronica influenza le caratteristiche del LOC in un modo che dipende dalle caratteristiche della malattia stessa e dall’età della sua insorgenza. Sembra che l’esternalità sia legata alla controllabilità della malattia da parte di chi ne è colpito, pertanto malattie quali l’epilessia, le malattie infiammatorie intestinali, i tumori, possono essere tra le malattie maggiormente esternalizzanti dal momento che il paziente può far poco per controllare l’andamento del suo stato ed è facile che incorra in atteggiamenti fatalisti e rinunciatari con ridotta compliance terapeutica. Il diabete, invece, è tra le malattie croniche meno esternalizzanti in quanto il continuo sforzo di monitoraggio dello stato di salute personale porta a divenire meno esterni e più responsabili [29].

Un recente studio condotto presso il Servizio di Gastroenterologia Pediatrica dell’Ospedale Burlo Garofalo di Trieste ha studiato se la malattia celiaca implicasse un LOC maggiormente esterno nei pazienti in terapia da almeno un anno rispetto ai controlli sani e se un LOC maggiormente esterno pregiudicasse l’adesione alla dieta senza glutine [30]. Dai risultati è emersa una buona internalità, ossia una buona convinzione che gli eventi siano sotto personale controllo. Probabilmente la percezione di controllo della malattia fortemente interna, ossia dipendente dagli sforzi costanti dell’individuo che ne è colpito, riduce la tendenza della malattia cronica a esternalizzare. Nei bambini e ragazzi affetti da celiachia, costantemente chiamati a gestire e monitorare la cronicità della malattia seguendo una rigorosa dieta senza glutine, il LOC sembra operare richiedendo responsabilizzazione e costante impegno personale. Nello stesso studio, cercando di incrociare i risultati di LOC con la percezione della qualità di vita e l’aderenza alla dieta senza glutine, è emerso che i ragazzi con migliore qualità della vita percepita presentavano un LOC maggiormente interno rispetto a quelli che sostenevano che la malattia avesse peggiorato la loro qualità di vita. Inoltre, anche chi riferiva di seguire scrupolosamente la dieta, presentava un LOC maggiormente interno. Pertanto ragazzi celiaci con un LOC interno presentano una migliore qualità di vita percepita e una migliore compliance alla terapia dietetica.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo del presente lavoro è quello di valutare la qualità di vita in un campione di bambini celiaci in dieta strettamente priva di glutine.

In particolare si è cercato di indagare la presenza di ansia, depressione e disturbi del sonno e di mettere in relazione gli eventuali disturbi con l'età alla diagnosi di celiachia e la durata della dieta senza glutine.

## **MATERIALI E METODI**

### **3.1 Soggetti**

Sono stati inclusi nello studio 29 soggetti (10 maschi e 19 femmine) tra i bambini affetti da celiachia ed afferenti all'ambulatorio di Gastroenterologia Pediatrica del Policlinico di Verona tra i mesi di gennaio e giugno 2012.

#### **Criteri di inclusione:**

- diagnosi di celiachia presso un Centro autorizzato attraverso la determinazione sierica di TGA e EMA e successiva conferma bioptica;
- dieta priva di glutine da almeno 6 mesi;
- età superiore a 6 anni e 11 mesi ed inferiore a 18 anni.

#### **Criteri di esclusione:**

- presenza di disturbi psichiatrici già noti diversi da ansia e depressione;
- autismo;
- ritardo mentale già noto;
- abuso di alcol e/o di altre sostanze;
- assunzione di psicofarmaci;
- trattamento psicoterapeutico già in corso.

### **3.2 Disegno dello studio**

Per ogni soggetto sono stati raccolti dati anamnestici e clinici relativi alla diagnosi:

- familiarità per celiachia;
- età;
- parametri antropometrici: peso, altezza, BMI e "standard deviation score del BMI";
- presenza di sintomi (tipici o atipici) o loro assenza;
- TGA IgA (eventuale deficit di IgA) e EMA;
- classificazione anatomopatologica secondo Marsh.

Al momento della visita ambulatoriale sono stati raccolti i seguenti dati:

- età;
- tempo trascorso dalla diagnosi;
- parametri antropometrici: peso, altezza, BMI e "standard deviation score del BMI";
- TGA IgA.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti, previo consenso informato del genitore, ai seguenti test neuropsichiatrici:

- Children's Depression Inventory (CDI);
- Scala Autosomministrata per Fanciulli e Adolescenti per la valutazione dell'Ansia (SAFA-A);
- Matrici Progressive di Raven (PM).

Contemporaneamente uno o entrambi i genitori hanno compilato i seguenti questionari:

- Child Behaviour Check-List (CBCL);
- Scala per la valutazione dei Disturbi del Sonno (SDS).

### 3.3 Metodi

La misurazione di peso e altezza è stata effettuata in ambulatorio da personale medico. Il peso è stato arrotondato al più vicino etto e misurato mentre il bambino indossava solo indumenti leggeri e senza scarpe. L'altezza è stata approssimata al più vicino mezzo centimetro su uno statimetro standardizzato.

Lo standard deviation score del BMI (BMI z-score) è stato calcolato usando il metodo LMS, secondo la seguente formula:  $SDS = ([misura/M(t)L(t)] - 1)/(S(t)xL(t))$ . Le curve M e S corrispondono alla mediana e al coefficiente di variazione del BMI a ogni età, mentre la curva L aggiusta per l'andamento asimmetrico rispetto alla mediana del BMI nelle diverse età. I valori L, M, S sono tabulati per una serie di età [31].

#### Test neuropsichiatrici

I bambini inclusi nello studio sono stati sottoposti ai seguenti test neuropsichiatrici:

**Children's Depression Inventory (CDI):** è una scala di autovalutazione della depressione. Il test è composto da 27 domande e valuta un'ampia varietà di sintomi tra cui disturbi dell'umore, della capacità di provare piacere, delle funzioni vegetative, della stima di sé e del comportamento sociale. In base al tipo di risposta è possibile ricavare un punteggio (0 = assente, 1 = moderato, 2 = grave, sulla base della severità del sintomo). Il cut-off di 19 è discriminante tra valori normali e patologici, ovvero tra bambini sani e depressi; il range 14-19 è considerato borderline.

**Scala Autosomministrata per Fanciulli e Adolescenti per la valutazione dell'Ansia (SAFA-A):** è una scala di autovalutazione che permette un'iniziale ma sufficientemente estesa valutazione del disturbo ansioso. Nello specifico essa è composta da un numero variabile di item che rilevano l'ansia generalizzata, l'ansia sociale, l'ansia da separazione e l'ansia scolastica. Dall'analisi dei dati si ricava un punteggio grezzo che viene poi convertito in punteggio-T derivato da ampi campioni di riferimento della stessa età e dello stesso sesso. Un punteggio-T superiore a 70 è indicativo di un disturbo clinicamente significativo.

**Matrici Progressive di Raven (PM):** sono state utilizzate per individuare la presenza di un Ritardo Mentale. Le matrici progressive hanno lo scopo di misurare l'attitudine di un soggetto a comprendere delle figure costituite da elementi astratti, senza significato definito, a cui manca una parte che è posta in basso tra altre cinque. Il soggetto deve pertanto ispezionare queste sei figure dopo aver attentamente osservato la matrice, afferrarne le relazioni e vedere quale degli "incastrì" completa correttamente la matrice. A seconda dell'età

del soggetto viene somministrato un test diverso: al di sopra dei 6 anni e 6 mesi e al di sotto degli 11 anni e 6 mesi viene somministrato il “Coloured Progressive Matrices” (CPM), al di sopra degli 11 anni e 6 mesi viene somministrato lo “Standard Progressive Matrices” (SPM). Il test è concepito in modo tale da rivelare alcune peculiarità dell’intelligenza. Si può valutare: la capacità di osservazione, di comprendere somiglianze, di stabilire paragoni, di percepire rapporti, di ragionamento attraverso il prevalente utilizzo del pensiero di tipo analogico e, quando si arriva ad un certo grado di difficoltà, la capacità di usare il pensiero di tipo logico per dedurre una soluzione nuova da una legge scoperta in precedenza.

Il punteggio ottenuto dall’SPM è un valore di per sé già utilizzabile per l’interpretazione dell’esame, mentre per il CPM il punteggio ottenuto deve essere trasformato. La trasformazione tiene conto della fascia d’età a cui appartiene il paziente e utilizza il valore medio e la deviazione standard per ciascuna fascia d’età, secondo la seguente formula:  $[(\text{punteggio grezzo} - \text{valore medio}) / \text{deviazione standard}] \times 15 \pm 100$ . Secondo i criteri diagnostici per il Ritardo Mentale del DSM-IV si considera ciascun paziente:

- Normale per un punteggio superiore a 70;
- Lievemente ritardato per un punteggio compreso tra 50-55 e 70;
- Moderatamente ritardato per un punteggio compreso tra 35-40 e 50-55;
- Gravemente ritardato per un punteggio compreso tra 20-25 e 35-40;
- Gravissimamente ritardato per un punteggio inferiore a 20 [12].

Uno o entrambi i genitori dei bambini hanno compilato i seguenti questionari:

**Child Behaviour Check-List (CBCL):** è un questionario composto da 113 domande che valuta le competenze sociali del bambino e la presenza di disturbi emotivo-comportamentali sia globalmente che separatamente nelle due componenti, internalizzante (ritiro, lamentele somatiche, ansia e depressione) ed esternalizzante (comportamento delinquenziale e aggressivo). Dal test si ricavano 3 punteggi: Internalizzazione (CBCL-In), Esternalizzazione (CBCL-Es) e punteggio Totale (CBCL-Tot). I punteggi grezzi così ricavati vengono poi convertiti in punteggi-T derivati da ampi campioni di riferimento della stessa età. Un punteggio-T superiore a 70 è indicativo di un disturbo clinicamente significativo.

**Scala per la valutazione dei Disturbi del Sonno (SDS):** è un questionario che consente di comprendere il ritmo sonno-veglia del bambino e di valutare se esistono dei problemi a riguardo. Il genitore è tenuto a rispondere ad una serie di 26 domande relativamente agli ultimi 6 mesi di vita del bambino. Il test valuta una serie di aspetti, quali: disturbo di inizio e mantenimento del sonno (DIMS), disturbi respiratori in sonno (DRS), disturbi dell’arousal (DA), disturbi della transizione veglia-sonno (DTV), disturbi da eccessiva sonnolenza (DES), iperidrosi notturna (IPN). I singoli punteggi ed il punteggio totale sono valori grezzi che vengono poi convertiti in un punteggio-T, derivato da ampi campioni di riferimento della stessa età. Un punteggio-T superiore a 70 è indicativo di un disturbo clinicamente significativo.

### Analisi di laboratorio

Le TGA di classe IgA sono state determinate con dosaggio immunoenzimatico di Sandwich. Il valore è considerato nella norma se inferiore a 9 U/ml.

## Definizioni

Nel nostro studio abbiamo considerato come patologici i seguenti valori:

- CDI >14;
- SAFA-A >60;
- CPM/SPM <70.
- CBCL-Es/CBCL-In/CBCL-Tot >60;
- SDS e sottoclassi DIMS/DRS/DA/DTVS/DES/IPN >60.

### 3.4 Analisi statistiche

I dati sono presentati come media e deviazione standard (DS).

Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare la media delle variabili antropometriche e dei test neuropsichiatrici dei bambini con età inferiore a 11 anni e 6 mesi e superiore a 11 anni e 6 mesi, successivamente dei soggetti con diagnosi di celiachia da più o meno di 3 anni. Infine è stato utilizzato per confrontare la media delle variabili antropometriche e dei test neuropsichiatrici, tra maschi e femmine e tra età alla diagnosi inferiore a 7 anni e superiore a 7 anni.

Il test del  $\chi^2$  è stato utilizzato per valutare la percentuale di soggetti depressi e ansiosi.

Le correlazioni tra i diversi parametri sono state calcolate mediante coefficienti di correlazione di Spearman.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate mediante software SPSS v.17 (SPSS Inc, Chicago, IL, USX).

Il livello di significatività utilizzato è stato  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

### Parametri fisici e biochimici

Le caratteristiche descrittive dei pazienti inclusi nel nostro studio sono mostrate in Tabella 2.

Il numero totale dei pazienti è di 29, di cui 10 sono maschi (34,5%) e 19 femmine (65,5%). L'età media dei soggetti è di  $11,1 \pm 2,8$  anni, con un'età media al momento della diagnosi di celiachia di  $7,5 \pm 3,3$  ed un tempo trascorso dalla diagnosi e quindi di dieta strettamente priva di glutine di  $3,7 \pm 2,5$  anni. Al momento della diagnosi 20 pazienti (69%) presentavano sintomi indicativi per celiachia e solo 3 (10,3%) presentavano familiarità per la patologia. Le TGA alla diagnosi avevano un valore medio di  $225 \pm 385,7$  U/ml, mentre al momento dello studio il valore era di  $6,3 \pm 6,9$  U/ml.

### Test neuropsichiatrici

Nella Tabella 3 sono rappresentati i valori medi e le deviazioni standard dei test neuropsichiatrici somministrati ai pazienti.

La percentuale di soggetti con SAFA-A patologico, ovvero dei soggetti etichettati come ansiosi, è del 17,3%. La percentuale di soggetti con CDI patologico, cioè considerati depressi è del 20,7%. La percentuale dei soggetti con SDS patologico, ovvero affetti da disturbi del sonno, è del 27,6%.

Nelle Figure 3, 4 e 5 sono espresse le percentuali dei pazienti ansiosi, depressi e con disturbi del sonno in relazione al sesso.

Tabella 2 - Parametri fisici e anamnestici dei pazienti

	<b>Media</b>	<b>± DS</b>	<b>Range</b>
Età (anni)	11,1	± 2,8	6,8 - 16,8
Altezza (cm)	143,0	± 15,1	113 - 170
Peso (kg)	36,5	± 12,6	20 - 70
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17,2	± 3,0	13 - 25
BMI z-score	0,4	± 1,3	-2,2 - 3,7
Età alla diagnosi (anni)	7,5	± 3,3	1,8 - 13,5
Altezza alla diagnosi (cm)	124,3	± 19,8	83 - 167,2
Peso alla diagnosi (kg)	25,2	± 13,0	9,1 - 64,5
BMI alla diagnosi (kg/m <sup>2</sup> )	16,2	± 3,0	13 - 25
BMI z-score alla diagnosi	-0,1	± 1,4	-3 - 2,4
Età dalla diagnosi (anni)	3,7	± 2,5	0,6 - 10,1
Sesso (M/F)	10/19 (34,5/65,5%)		
Familiarità (si/no)	3/26 (10,3/89,7%)		
Sintomi (si/no)	20/9 (69/31%)		

Tabella 3 - Valori medi ± deviazione standard dei test neuropsichiatrici

	<b>Media</b>	<b>± DS</b>	<b>Range</b>
SAFA-A	47,2	± 10,6	31 - 71
CDI	8,3	± 6,0	0 - 21
SDS	53,2	± 12,4	26 - 76
DIMS	55,7	± 10,5	41-79
DRS	51,1	± 10,6	45-86
DA	53,2	± 9	46-82
DTVS	54,6	± 11,1	41-83
DES	52,8	± 9,3	42-69
IPN	52,3	± 8,9	42-74
CBCL-Es	50,7	± 8,3	33 - 70
CBCL-In	53,2	± 11,1	31 - 75
CBCL-Tot	53,3	± 9,9	30 - 76

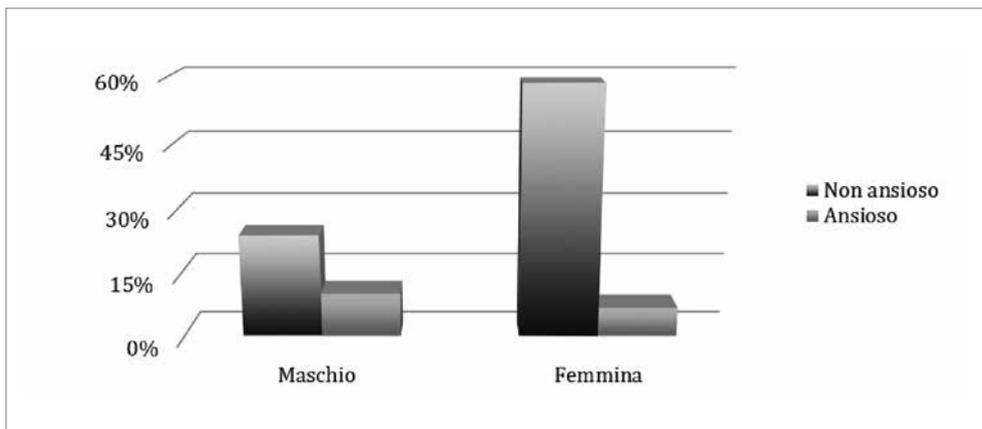


Figura 3 – Percentuale di soggetti ansiosi in relazione al sesso nell'ambito dell'intero campione

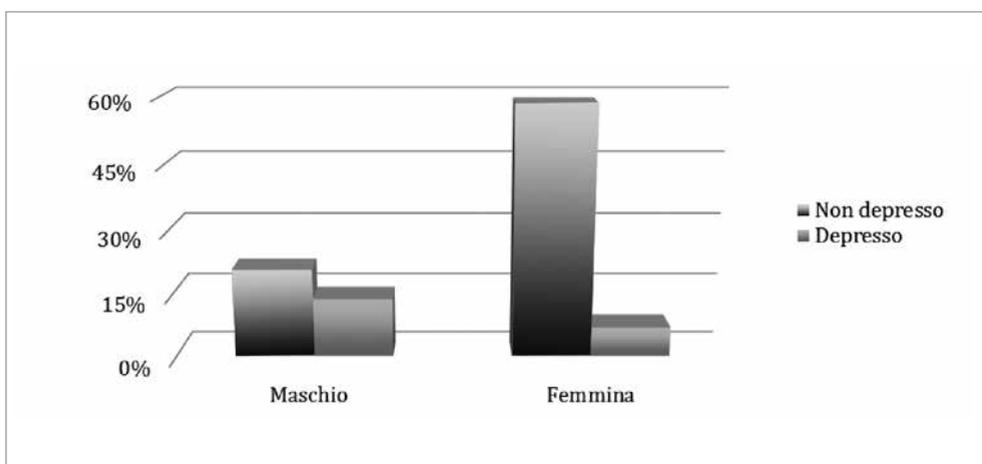


Figura 4 – Percentuale di soggetti depressi in relazione al sesso nell'ambito dell'intero campione

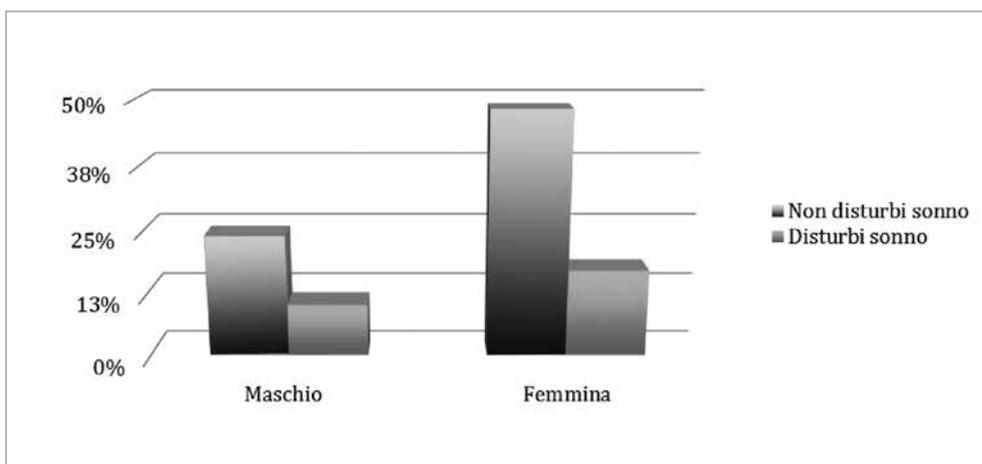


Figura 5 – Percentuale di soggetti con disturbi del sonno in relazione al sesso nell'ambito dell'intero campione

I singoli aspetti considerati nell'ambito dei disturbi del sonno sono patologici con le seguenti percentuali: DIMS 27,6%, DRS 24,1%, DA 10,3%, DTVS 10,3%, DES 31%, IPN 31%.

I genitori dei pazienti studiati hanno riconosciuto la presenza di comportamenti di tipo internalizzante (CBCL-In) nel 27,6% dei casi e di comportamenti di tipo esternalizzante (CBCL-Es) nel 13,8% dei casi. La presenza di disturbi emotivo-comportamentali in senso globale (CBCL-Tot) è stata riscontrata dal 24,1% dei genitori.

### Correlazioni

Nel nostro studio è emersa una correlazione significativa negativa tra l'età dei soggetti e la depressione ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ).

L'ansia presenta una correlazione significativa positiva con CBCL-In ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) e CBCL-Tot ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ). Anche la depressione correla significativamente con CBCL-In ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ) e CBCL-Tot ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ).

La correlazione tra l'età alla diagnosi e la depressione risulta ai limiti della significatività ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,07$ ).

La presenza di un disturbo del sonno generico (SDS) presenta una correlazione significativamente positiva con alcuni dei singoli aspetti considerati nell'ambito dei disturbi del sonno: DTVS ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ), DES ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ), IPN ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ). Ulteriore correlazione significativa è emersa tra DTVS e CBCL-Tot ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Vi è poi una correlazione significativa negativa tra età dei soggetti e DA ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ).

Infine si può evidenziare una correlazione altamente significativa tra l'ansia e la depressione ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) (Figure 6 e 7).

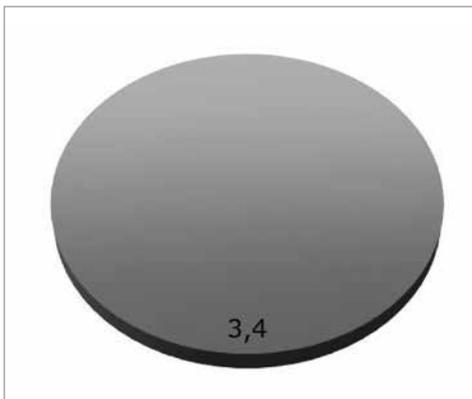


Figura 6 – Percentuale dei soggetti suddivisi in categorie in base alla presenza di ansia e depressione

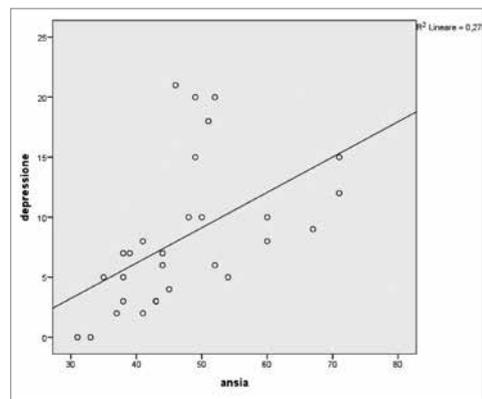


Figura 7 – Correlazione tra ansia e depressione

Non abbiamo invece riscontrato correlazioni significative tra l'età dei soggetti, l'età alla diagnosi, l'età dalla diagnosi e lo sviluppo di ansia o disturbi del sonno, e nemmeno tra l'età alla diagnosi e lo sviluppo di depressione.

### Analisi dei soggetti suddivisi in gruppi

Nella Tabella 4 sono rappresentati i valori medi dei test neuropsichiatrici nei pazienti suddivisi in 2 categorie in base all'età (piccoli = età < 11 anni e 6 mesi; grandi = età > 11 anni e 6 mesi). I valori del test CDI risultano essere significativamente più elevati nei bambini piccoli rispetto ai grandi ( $p < 0,01$ ). Anche il DA risulta essere significativamente più elevato nei piccoli ( $p < 0,01$ ). Allo stesso modo i valori dei test CBCL-In e CBCL-Tot risultano essere significativamente più elevati nei bambini piccoli ( $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ ).

Nella Tabella 5 sono rappresentati i valori medi dei test neuropsichiatrici nei pazienti suddivisi in 2 categorie in base all'età dalla diagnosi, ovvero del tempo in cui sono a dieta (meno di 3 anni e più di 3 anni). I valori del test CDI risultano significativamente più elevati nei bambini con tempo trascorso dalla diagnosi superiore a 3 anni ( $p < 0,05$ ).

Non sono emersi dati significativi suddividendo i pazienti in base alla presenza o assenza di sintomi suggestivi per celiachia al momento della diagnosi, o suddividendoli in base all'età al momento della diagnosi (età < 7 anni o > 7 anni), né suddividendoli in base al sesso.

### Ritardo mentale

Nessun paziente ha presentato un punteggio inferiore a 70 nei rispettivi test CPM e SPM, pertanto nessuno dei pazienti è risultato ritardato mentale.

Tabella 4- Media  $\pm$  deviazione standard dei test neuropsichiatrici suddivisi in categorie per età: piccoli < 11 anni e 6 mesi, grandi > 11 anni e 6 mesi.

	Piccoli (n=16)	Grandi (n=13)	p
Età alla diagnosi	5,9 $\pm$ 2,1	9,5 $\pm$ 3,4	<0,01
Età dalla diagnosi	3,7 $\pm$ 1,9	3,7 $\pm$ 3,2	n.s.
SAFA-A	48,1 $\pm$ 10,9	46,2 $\pm$ 10,6	n.s.
CDI	10,8 $\pm$ 6,4	5,3 $\pm$ 3,8	<0,01
SDS	54 $\pm$ 12,2	52,2 $\pm$ 13,1	n.s.
DIMS	57,3 $\pm$ 10,5	53,7 $\pm$ 10,7	n.s.
DRS	50,5 $\pm$ 10,6	51,9 $\pm$ 11,1	n.s.
DA	55,4 $\pm$ 7,8	50,5 $\pm$ 9,9	<0,01
DTVS	56,4 $\pm$ 10,9	52,4 $\pm$ 11,3	n.s.
DES	53 $\pm$ 9,5	52,6 $\pm$ 11,1	n.s.
IPN	54,1 $\pm$ 10,1	50,1 $\pm$ 6,9	n.s.
CBCL-In	58,2 $\pm$ 7,1	47 $\pm$ 12,2	<0,01
CBCL-Es	53 $\pm$ 6,8	47,8 $\pm$ 9,2	n.s.
CBCL-Tot	57 $\pm$ 8,1	48,7 $\pm$ 10,3	<0,05

Tabella 5 - Media  $\pm$  deviazione standard dei test neuropsichiatrici suddivisi in categorie per tempo trascorso dalla diagnosi di celiachia.

	Tempo dalla diagnosi <3aa (n=14)	Tempo dalla diagnosi >3aa (n=15)	p
SAFA-A	46,2 $\pm$ 10,9	48,2 $\pm$ 10,6	n.s.
CDI	5,8 $\pm$ 3,8	10,7 $\pm$ 6,8	<0,04
SDS	54,6 $\pm$ 12,2	51,8 $\pm$ 14,9	n.s.
DIMS	54,9 $\pm$ 11,6	56,3 $\pm$ 9,8	n.s.
DRS	48,9 $\pm$ 7,4	53,1 $\pm$ 12,9	n.s.
DA	54,3 $\pm$ 10,7	52,1 $\pm$ 7,3	n.s.
DTVS	51,5 $\pm$ 9,9	57,5 $\pm$ 11,6	n.s.
DES	54,6 $\pm$ 9,4	51,2 $\pm$ 9,3	n.s.
IPN	51,4 $\pm$ 8,7	53,2 $\pm$ 9,2	n.s.
CBCL-In	52,8 $\pm$ 10,1	53,5 $\pm$ 12,3	n.s.
CBCL-Es	50,1 $\pm$ 8,1	51,2 $\pm$ 8,7	n.s.
CBCL-Tot	53,1 $\pm$ 9,3	53,5 $\pm$ 10,8	n.s.

## DISCUSSIONE

Il risultato principale del nostro studio è un'elevata incidenza di ansia, depressione e disturbi del sonno nella popolazione in esame. Su un totale di 29 bambini il 17,3% è risultato ansioso, il 20,7% depresso e il 27,6% affetto da disturbi del sonno.

Analogamente a quanto già noto in letteratura, nei pazienti celiaci in dieta priva di glutine abbiamo riscontrato un'incidenza più elevata di depressione rispetto all'ansia [13] [14] [16] [20] [32]. Nel paziente celiaco l'ansia è presente come forma reattiva più che come tratto caratteristico della personalità; essa infatti sembra la risposta dell'individuo ai principali sintomi di malattia e tende a ridursi in seguito all'introduzione della dieta e quindi alla scomparsa dei sintomi. La depressione invece sembra essere inizialmente una conseguenza della presenza dei sintomi di malattia e del malassorbimento/malnutrizione ed in seguito mantenuta dalla percezione di una ridotta qualità della vita, dovuta sia alla sensazione di una riduzione del benessere generale sia alle restrizioni dietetiche ed alle loro implicazioni sociali [24].

Analizzando i suddetti disturbi in relazione al sesso è emerso che nel maschio l'incidenza sia di ansia che di depressione è maggiore che nella femmina. Dei 10 bambini maschi, il 10,3% è risultato ansioso e il 13,8% depresso; delle 19 bambine il 6,9% è risultato ansioso e il 6,9% depresso. Tale dato è interessante poiché nel nostro gruppo di pazienti celiaci l'ansia, ma soprattutto la depressione, hanno un'incidenza maggiore nei maschi pur essendo questi ultimi numericamente inferiori rispetto alle femmine (34,5% contro 65,5%). In realtà tale dato si discosta da quanto evidenziato in precedenti lavori, condotti per lo più nella popolazione adulta, nei quali a soffrire maggiormente di depressione è la donna, la

quale percepisce maggiormente la ridotta qualità di vita rispetto all'uomo [23] [25] [26]. Una possibile spiegazione risiede nel fatto che generalmente i genitori mantengono un atteggiamento maggiormente protettivo nei confronti delle figlie femmine rispetto ai figli maschi. Per questo motivo i maschi potrebbero manifestare una maggiore difficoltà di adattamento.

Ludvigsson et al. analizzando l'associazione tra celiachia e successivo sviluppo di disturbi dell'umore, hanno riscontrato nei pazienti celiaci un rischio statisticamente significativo di sviluppare depressione rispetto alla popolazione di controllo indipendentemente dall'età dei pazienti al momento della diagnosi [32]. Anche nel nostro studio non è emersa alcuna correlazione significativa tra l'età del bambino alla diagnosi ed il successivo sviluppo di depressione, ma anche di ansia e disturbi del sonno. Ciò che invece è risultato significativo è stata la correlazione tra l'età dei soggetti e lo sviluppo di depressione, ovvero più piccoli sono i bambini in esame più hanno la tendenza ad essere depressi. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che il bambino piccolo ha meno strategie comportamentali per reagire allo stato cronico di malattia ed al cambiamento delle abitudini alimentari e di vita. In realtà il bambino grande avrebbe più consapevolezza del proprio stato e quindi teoricamente potrebbe essere più a rischio di sviluppare ansia e depressione. Una spiegazione potrebbe risiedere nell'esiguità del nostro campione.

Analogamente ad Hallert et al., i quali hanno riscontrato un peggioramento della qualità di vita nei celiaci in dieta da più anni [22] [23], abbiamo evidenziato una correlazione significativa tra la depressione ed il tempo trascorso dalla diagnosi, indicativo della durata della terapia dietetica. Tale dato sembra apparire in contrasto in quanto bambini più piccoli risultano più depressi e bambini con diagnosi da più tempo risultano anch'essi essere più depressi. In realtà suddividendo i pazienti in gruppi di piccoli e grandi si è visto che non vi è differenza significativa in termini di tempo trascorso dalla diagnosi, ovvero il tempo trascorso dalla diagnosi è sovrapponibile sia per i piccoli che per i grandi ( $3,7 \pm 1,9$  e  $3,7 \pm 3,2$  anni). Per tale motivo i piccoli con diagnosi da più di 3 anni risultano apparire i più depressi.

Nessuna differenza in termini di depressione è stata riscontrata in relazione al BMI alla diagnosi ed alla presenza/assenza di sintomi alla diagnosi. Dato l'esiguo numero di pazienti con familiarità positiva per celiachia, non abbiamo potuto effettuare alcun confronto tra soggetti con almeno un familiare celiaco e soggetti con familiarità negativa. Dal punto di vista della compliance dietetica, tutti i pazienti al momento del controllo presentano valori di TGA entro i limiti di normalità, cosa che ci consente di confermare la correttezza e l'aderenza alla dieta priva di glutine [4].

Addolorato et al. seguendo una popolazione di nuovi celiaci per 6 mesi, hanno riscontrato un'elevata prevalenza di disturbi di tipo depressivo al momento della diagnosi e l'assenza di miglioramento grazie al nuovo regime dietetico [16]. In particolare essi hanno dimostrato l'importanza del supporto psicologico sia nel ridurre la percentuale di pazienti celiaci depressi sia nel migliorare la compliance dei pazienti alla dieta senza glutine. Essendo quest'ultima l'unica strategia terapeutica disponibile ed in grado di prevenire le complicanze della malattia stessa, va sottolineata l'importanza di riconoscere e trattare la depressione come fattore di rischio per una cattiva prognosi. In questo delicato contesto, un ruolo cruciale è affidato alla famiglia e all'ambiente sociale: in particolare i genitori dovrebbero incoraggiare i loro figli a non nascondere la loro condizione, contribuendo così ad aumentare la loro autostima. In secondo luogo potrebbe essere utile un supporto psicologico che aiuti il difficile percorso di accettazione della malattia e della dieta di esclusione soprattutto nelle

fasi iniziali. L'intervento psicologico dovrebbe coinvolgere sia la famiglia che gli insegnanti, con lo scopo di favorire un buon adattamento sociale.

Esiste una correlazione statisticamente significativa tra ansia e depressione (vedi Figure 6 e 7). In realtà analizzando la percentuale dei soggetti che risultano essere sia ansiosi che depressi, questa è solo del 3,4%. La spiegazione si basa sul fatto che la correlazione utilizza il valore assoluto dei test utilizzati per individuare nella popolazione in studio la presenza di ansia (SAFA-A) e depressione (CDI). Ciò significa che a più alto valore del test relativo all'ansia corrisponde un più alto valore del test relativo alla depressione, senza implicare comunque che il soggetto in esame possa avere un valore di ansia e depressione tale da superare il cut-off per essere definito ansioso o depresso.

Nel nostro studio abbiamo chiesto ai genitori di compilare un questionario volto a valutare le competenze sociali del bambino e la presenza di disturbi emotivo-comportamentali sia globalmente che separatamente nelle due componenti, internalizzante (ritiro, lamentele somatiche, ansia e depressione) ed esternalizzante (comportamento delinquenziale e aggressivo). Ne è emerso che i genitori dei bambini riconosciuti come ansiosi o depressi erano perfettamente in grado di riconoscere nei figli l'esistenza di questi comportamenti di tipo internalizzante (CBCL-In) o comunque di disturbi emotivo-comportamentali in senso globale (CBCL-Tot). Dal momento che il risultato dell'autovalutazione del figlio è praticamente sovrapponibile alla valutazione del genitore, si può concludere affermando che i genitori sono assolutamente consapevoli e attendibili circa la presenza di disturbi nei loro figli.

Uno dei punti di forza del presente lavoro è quello di aver ricercato nei nostri bambini celiaci la presenza di disturbi del sonno, argomento per il quale non vi sono al momento attuale molti dati in letteratura, almeno per quanto riguarda l'età pediatrica. Già Zingone et al. hanno evidenziato come i disturbi del sonno siano comuni nella celiachia, non solo prima della diagnosi di malattia ma anche durante il trattamento dietetico, essendo essi correlati con l'ansia, la depressione e con la percezione di una scarsa qualità di vita [28]. Da questo punto di vista è interessante notare che abbiamo riscontrato un'elevata incidenza di disturbi del sonno nelle bambine celiache: nel 17,2% di loro i genitori hanno descritto l'esistenza di disturbi del sonno, cosa riscontrata solo nel 10,3% dei maschi. Tale dato non si discosta da quanto noto in letteratura sui disturbi del sonno nella popolazione generale pediatrica.

Ulteriore punto di forza del nostro studio è quello di aver ricercato nei pazienti la presenza di ritardo mentale sottoponendoli alle PM. In un recente lavoro Mazzone et al. riconoscono tra i propri limiti quello di non aver indagato il livello cognitivo del loro campione di bambini celiaci [13]. Secondo il DSM-IV infatti, la presenza di depressione (disturbo distimico) può associarsi alla presenza di ritardo mentale oppure, la presenza di ritardo mentale, può mimare una condizione di depressione che in realtà non esiste [12]. Nel nostro studio nessun soggetto è risultato ritardato mentale, pertanto la depressione che abbiamo individuato nel nostro campione di pazienti celiaci non è in alcun modo né associata al ritardo mentale né mimata dalla presenza di una condizione di ritardo.

Tuttavia bisogna sottolineare che le PM non costituiscono comunque di per sé un test d'intelligenza, piuttosto forniscono una misura della capacità di osservazione e di pensiero astratto, poiché se usate da sole, valutano la capacità di performance del soggetto e non il canale verbale [33].

Tra i limiti del nostro studio dobbiamo sicuramente considerare l'esiguità del campione

ed il fatto che il nostro è un campione di bambini affetti da una patologia cronica, ovvero un campione “malato”. Potrebbe essere per questo motivo che l’incidenza di ansia, depressione e disturbi del sonno nel nostro gruppo di pazienti appare elevata se confrontata con quella della popolazione generale. Sarebbe stato utile confrontare i nostri risultati con un campione di bambini sani di egual sesso ed età e/o con un altro campione di soggetti affetti da altra patologia di tipo cronico.

## **CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE**

Sulla base dei risultati del presente studio e di quanto affermato nella discussione degli stessi, le conclusioni che si possono trarre dal presente lavoro sono le seguenti:

Non limitarsi a valutare l’aderenza alla dieta ma approfondire l’argomento “dieta” allo scopo di individuare problematiche che potrebbero restare celate e portare, se non riconosciute e trattate, a problemi di compliance o allo sviluppo di seri disturbi psichiatrici;

Considerare i genitori assolutamente consapevoli e attendibili nell’individuare disturbi di tipo psicologico nei loro figli;

Potrebbe essere utile somministrare i test neuropsichiatrici ad un tempo stabilito per rilevare quanto più precocemente disturbi quali ansia, depressione e disturbi del sonno, e intervenire quindi con un trattamento precoce e tempestivo. Tale intervento è sicuramente dispendioso in termini di tempo e di risorse. Per tale motivo sarebbe utile individuare un gruppo di soggetti più a rischio, che dal nostro studio appaiono essere i maschi con età inferiore agli 11 anni e 6 mesi e dopo almeno 3 anni dalla diagnosi.

L’ideale sarebbe il supporto di uno psicologo che aiuti il difficile percorso di accettazione della malattia e della dieta di esclusione soprattutto nelle fasi iniziali; intervento psicologico che dovrebbe coinvolgere sia la famiglia che gli insegnanti, con lo scopo di favorire un buon adattamento sociale.

## **LEGENDA**

**EMA** = Anticorpi anti-endomisio

**TGA** = Anticorpi anti-transglutaminasi

**AGA** = Anticorpi anti-gliadina

**DSM-IV** = Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali - quarta edizione

**LOC** = Locus of Control

**CDI** = Children's Depression Inventory

**SAFA-A** = Scala Autosomministrata per Fanciulli e Adolescenti per la valutazione dell'Ansia

**PM** = Matrici Progressive di Raven

**CPM** = Coloured Progressive Matrices

**SPM** = Standard Progressive Matrices

**CBCL** = Child Behaviour Check-List

**CBCL-In** = Child Behaviour Check-List - Internalizzante

**CBCL-Es** = Child Behaviour Check-List - Esternalizzante

**CBCL-Tot** = Child Behaviour Check-List - Totale

**SDS** = Scala per la valutazione dei Disturbi del Sonno

**DIMS** = Disturbo di inizio e mantenimento del sonno

**DRS** = Disturbi respiratori in sonno

**DA** = Disturbi dell'arousal

**DTVS** = Disturbi della transizione veglia-sonno

**DES** = Disturbi da eccessiva sonnolenza

**IPN** = Iperidrosi notturna

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Berti I, Ventura A, Maggiore G: *Intolleranza genetica al glutine: la storia, la clinica, le novità* - Dossier gastroenterologia: 6-24.
- [2] Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ: *The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment* - Gastroenterology & Hepatology, Nat. Rev. 2010; 7: 204-213.
- [3] Ventura A, Magazzù G, Greco L: *Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease* - SIGEP Study Group for Autoimmune Disorder in Celiac Disease. Gastroenterology 1999; 117: 297-303.
- [4] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabò IR, et al.: *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease* - JPGN 2012, vol.54, n.1.
- [5] Leffler DA, Schuppan D: *Update on serologic testing in celiac disease* - Am J Gastroenterol 2010; 105: 2520-2524.
- [6] Cacciari E, Cao A, Cavazzuti GB, Cicognani A, Guaraldi GP, Guglielmi M, Maggiore G, Mastroiacovo P, Notarangelo LD, Panizon F, Ventura A, Zanesco L: *Principi e pratica di pediatria* - Quarta edizione. Monduzzi editore 2005; cap 5.3.1: 409-415.
- [7] Lionetti E, Francavilla R, Maiuri L, Ruggieri M, Spina M, Pavone P, Francavilla T, Magistà AM, Pavone L: *Headache in pediatric patients with coeliac disease and its prevalence as a diagnostic clue* - Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2009; 49: 202-207.
- [8] Barcia G, Posar A, Santucci M: *Autism and coeliac disease* - J Autism Dev Disord 2008; 38: 407-408.
- [9] Jackson J.R, Eaton W.W, Cascella N.G, Fasano A, Kelly D.L: *Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity* - Psychiatr Q 2011; 10: 500-507.
- [10] Niederhofer H, Pittschier K: *A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease* - Atten Disord 2006; 10: 200-204.
- [11] Benelli E, Ronfani L, Radillo O, Martellosi S, Ventura A: *Diagnosi di celiachia: basta con la biopsia?* - Medico e bambino 8/2011; 493-496.
- [12] Andreoli V, Cassano G.B, Rossi R: *DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* - Text Revision. ELSEVIER 2007
- [13] Mazzone L, Reale L, Spina M, Guarnera M, Lionetti E, Martorana S, Mazzone D: *Compliant gluten-free children with celiac disease: an evaluation of psychological distress* - BMC Pediatr 2011; 11: 46.
- [14] Cinquetti M, Trabucchi C, Menegazzi N, Comucci A, Bressan F, Zoppi G: *Psychological problems connected to the dietary restrictions in the adolescent with coeliac disease* - Pediatr Med Chir 1999; 21: 279-283.
- [15] Sud S, Marcon M, Assor E, Daneman D, Mahmud FH: *Quality of life in children with diabetes and celiac disease: minimal impact of the "double diagnosis"* - Pediatric Diabetes 2012; 13: 163-169.
- [16] Addolorato G, De Lorenzi L, Abenavoli L, Leggio E, Capristo & G Gasbarrini: *Psychological support counselling improves gluten-free diet compliance in coeliac patients with affective disorders* - Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 777-782.
- [17] Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E, Caputo F, Gasbarrini A, Gasbarrini G: *Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality trait or a reactive illness?* - Hepatogastroenterology 1996; 43: 1513-1517.

- [18] Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E, Gasbarrini G: *Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity and nutritional status* - Scand J Gastroenterol 1997; 32: 1013-1021.
- [19] Addolorato G, Marsigli L, Capristo E, Caputo F, Dall'Aglio C, Baudanza P, et al.: *Anxiety and depression: a common feature of health care seeking patients with irritable bowel syndrome and food allergy* - Hepatogastroenterology 1998; 45: 1559-1564.
- [20] Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Mascianà R, Ancona C, Gasbarrini G: *Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study* - Scand J Gastroenterol 2001; 36: 502-506.
- [21] Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A: *Depressive symptoms in adult coeliac disease* - Scand J Gastroenterol 1998; 33: 247-250.
- [22] Hellert C, Granno C, Grant C, Hulthen S, Midhagen G, Strom M, et al.: *Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years* - Scand J Gastroenterol 1998; 33: 933-938.
- [23] Roos S, Karner A, Hallert C: *Psychological well-being of adult coeliac patients treated for 10 years* - Digestive and Liver Disease 2006; 38: 177-182.
- [24] Fera T, Cascio B, Angelini G, Martini S, Guidetti CS: *Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet* - Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 1287-1292.
- [25] Hallert C, Sandlund O, Broqvist M: *Perceptions of health-related quality of life of men and women living with coeliac disease* - Scand J Caring Sci 2003; 17: 301-307.
- [26] Ciacci C, D'Agate C, De Rosa A, Franzese C, Errichiello S, Gasperi V, Pardi A, Quagliata D, Visentini S, Greco L: *Self-rated quality of life in celiac disease* - Digestive disease and sciences 2003; 48: 2216-2220.
- [27] Midhagen G, Hallert C: *High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study* - Am J Gastroenterol 2003; 98: 2023-2026.
- [28] Zingone F, Siniscalchi M, Capone P, Tortora R, Andreozzi P, Capone E, Ciacci C: *The quality of sleep in patients with coeliac disease* - Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 1031-1036.
- [29] Bellini A, Zanchi C: *Locus of control: cosa deve sapere il pediatra* - Medico e bambino 1/2012; 40-44.
- [30] Bellini A, Zanchi C, Martelossi S, Di Leo G, Not T, Ventura A: *Compliance with the gluten-free diet: the role of locus of control in celiac disease* - J Pediatr 2011; 158: 463-466.
- [31] Inokuchi M, et al: *BMI z-score is the optimal measure of annual adiposity change in elementary school children* - Ann Hum Biol. 2011; 38: 747-751
- [32] Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, Ekblom A, Montgomery SM: *Coeliac disease and risk of mood disorders – a general population-based cohort study* - Journal of Affective Disorders 2007; 99: 117-126.
- [33] Pruneti C.A: *Dati normativi del Test P.M. 47 Coloured su un campione di bambini italiani* - Bollettino di psicologia applicata 1985, 176: 27-35.
- [34] Ciacci C, Iavarone A, Siniscalchi M, Romano R, De Rosa A: *Psychological dimension of celiac disease* - Dig Dis Sci 2002; 47: 2082-2087.
- [35] Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpiello B, Usai P: *Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease. A possible role of thyroid autoimmunity* - Journal of Psychosomatic Research 2002; 53: 789-793.
- [36] Barrat SM, Leeds JS, Sanders DS: *Quality of life in coeliac disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved* - J Gastrointestin Liver Dis 2011; 20: 241-245.

- [37] Marild K, Frostell AS, Ludvigsson JF: *Psychological stress and coeliac disease in childhood: a cohort study* - BMC Gastroenterology 2010; 10: 106.
- [38] Carta MG, Hardoy MC, Usai P, Carpiello B, Angst J: *Recurrent brief depression in celiac disease* - Journal of Psychosomatic Research 2003; 55: 573-574.
- [39] Casellas F, Rodrigo J, Vivancos JL, et.al.: *Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: a multicenter study* - World J Gastroenterol 2008; 14: 46-52.
- [40] Hauser W, Stallmach A, Caspary WF, Stein J: *Predictors of reduced health-related quality of life in adults with coeliac disease* - Aliment Pharmacol ther 2006; 25: 569-578.

Università degli Studi di Perugia - Facoltà di Medicina e Chirurgia - Corso di laurea Magistrale in Scienze dell'Alimentazione e della Nutrizione Umana - Anno Accademico 2012-2013

# Effetti della dieta gluten-free sul microbiota colonico di adulti sani e affetti da celiachia valutati con qPCR

di Anna Bezzeccheri

## **Indice**

### **1 La malattia celiaca**

- 1.1 Introduzione
- 1.2 Epidemiologia
- 1.3 Cause di insorgenza
  - 1.3.1 Triggers
  - 1.3.2 Geni
  - 1.3.3 Cofattori ambientali
- 1.4 Patofisiologia
  - 1.4.1 Traslocazione epiteliale dei peptidi di glutine
  - 1.4.2 Modificazione e presentazione dei peptidi di glutine
  - 1.4.3 Meccanismi d'azione
- 1.5 Aspetti clinici
  - 1.5.1 Modalità di insorgenza
  - 1.5.2 Comorbidità
  - 1.5.3 Storia naturale della malattia
- 1.6 Diagnosi
  - 1.6.1 Identificazione dei casi
  - 1.6.2 Istologia
  - 1.6.3 Sierologia
  - 1.6.4 Endoscopia
  - 1.6.5 Tipizzazione HLA
- 1.7 Trattamento dietetico
- 1.8 Complicanze

### **2 Il microbiota**

- 2.1 Introduzione
- 2.2 Composizione del microbiota colonico
- 2.3 Microbiota e salute
- 2.4 Cambiamenti del microbiota legati all'età
- 2.5 Microbiota e dieta
- 2.6 Modulazioni legate alla dieta
- 2.7 Produzione di metaboliti
- 2.8 Microbiota e celiachia
- 2.9 Relazione tra la dieta gluten-free e il microbiota intestinale

### **3. Finalità della tesi e commento dell'autore**

## Capitolo 1

### La malattia celiaca

#### 1.1 Introduzione

La malattia celiaca è una patologia infiammatoria cronica caratterizzata da appiattimento dei villi della mucosa dell'intestino tenue, è indotta negli individui geneticamente predisposti dall'ingestione di proteine ricche in prolina e glutammina contenute in frumento, orzo e segale[20].

I ricercatori ipotizzano che tale condizione si sia sviluppata inizialmente dopo l'ultima glaciazione nella mezzaluna fertile del Medio Oriente con la coltivazione dei cereali, infatti le prime descrizioni della malattia risalgono al I e II secolo d.C.[38].

La malattia celiaca ha una notevole eterogeneità clinica, e porta all'aumento sia della morbilità che della mortalità. Tuttavia molti aspetti della patologia sono ancora ignoti e da definire[20].

#### 1.2 Epidemiologia

Da quando l'affidabilità dei test sierologici per gli anticorpi IgA antigliadina, gli anticorpi antiendomio e gli anticorpi IgA antitransglutaminasi tissutale umana (hTTG) utilizzati per individuare questa malattia è migliorata è stato possibile stimare più accuratamente la prevalenza della celiachia[20].

La prevalenza si aggira, negli stati industrializzati, intorno a 1:100, e in particolare la frequenza è alta nelle persone bianche[61]. Questa malattia è meno comune nelle popolazioni dell'America Latina e relativamente rara in Africa centrale e Asia orientale.

La percentuale più alta di positività agli anticorpi antiendomio (5-6%) è stata riportata nei bambini Saharawi[20].

#### 1.3 Cause di insorgenza

La malattia celiaca si sviluppa in seguito alla simultanea presenza di un trigger ambientale, della predisposizione genetica e dell'eventuale presenza di altri cofattori ambientali (Figura 1.1).

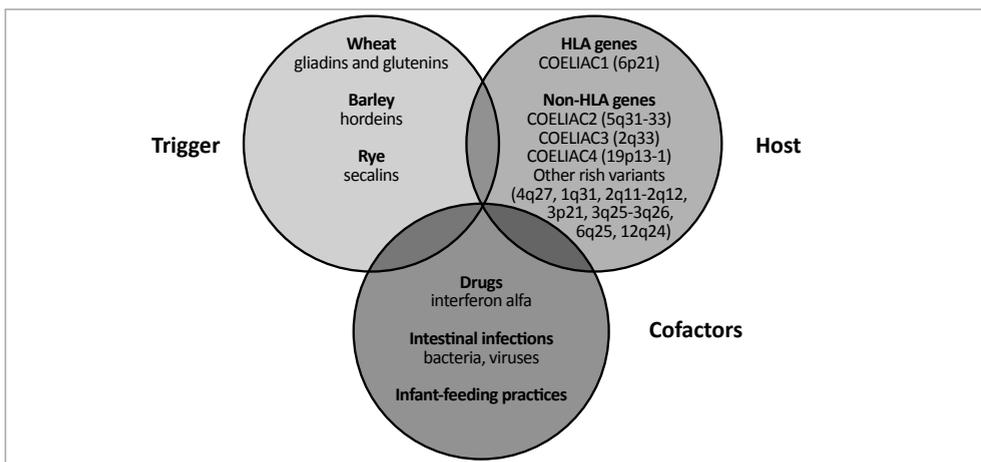


Figura 1.1: Fattori scatenanti della malattia celiaca[20].

### 1.3.1 Triggers

Il glutine è una massa elastica e gommosa costituita da proteine di riserva che rimangono dopo che l'amido è stato lavato da un impasto di farina di grano. Queste proteine hanno una diversa solubilità in soluzioni di acqua e alcol e possono, quindi, essere separate efficacemente in due frazioni, gliadine e glutenine.

Le proteine del glutine hanno una chimica complessa e sono responsabili delle proprietà di cottura del frumento, dalla capacità di assorbire l'acqua, dalla coesività, della viscosità e dell'elasticità dell'impasto.

L'analisi delle gliadine ha identificato più di un centinaio di componenti che possono, per chiarezza, essere raggruppati in quattro tipi principali ( $\omega$ 5-,  $\omega$ 1, 2-,  $\alpha/\beta$ -,  $\gamma$ - gliadine) in base alla loro mobilità elettroforetica in ambiente acido [62]. Le gliadine costituiscono la principale frazione proteica di riserva dei chicchi e hanno un elevato contenuto in glutamine (30-50%) e proline (15-30%), ma uno scarso contenuto in lisine e aminoacidi ionici (istidina, arginina, lisina e gruppi carbossilici liberi di acido aspartico e glutammico) e hanno un peso molecolare compreso tra 30 e 70KDa[27].

L'immunogenicità e la tossicità dei diversi epitopi di gliadina sono state studiate a fondo e ben definite, esiste infatti una distinzione tra un peptide immunogenico e uno tossico. I sistemi basati sui linfomonociti sono usati per testare le proprietà immunostimolatorie in vitro e finora, tutti i peptidi dimostrati immunostimolatori in vitro sono risultati tossici quando vengono testati in vivo. È stato inoltre dimostrato che un peptide tossico sia nelle persone che negli espianti di intestino tenue di pazienti affetti da celiachia non stimola la risposta immunitaria in vitro, perciò, l'assenza di capacità stimolatoria in vitro di un peptide non esclude la possibilità che questo dia tossicità nei pazienti[32].

Le glutenine possono essere divise in due gruppi, quelle a alto peso molecolare e quelle a basso peso molecolare. Le glutenine a alto peso molecolare sono quelle con la maggiore capacità immunogenica e tossica[44][17].

Nonostante diversi epitopi del glutine siano immunostimolatori, alcuni lo sono più di altri. Un peptide immunodominante di 33 aminoacidi (residui 57-89) identificato come una frazione di  $\alpha$ -gliadina ha proprietà funzionali attribuibili alla presenza di numerosi residui di prolamine e glutamine[54]. Le proline conferiscono una maggiore resistenza del peptide alla proteolisi gastrointestinale (nelle persone affette dalla malattia celiaca), e conferiscono una conformazione a elica sinistrorsa, che si lega fortemente alle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità HLA-DQ2 e HLA-DQ8 delle cellule presentanti l'antigene.

Inoltre, i residui di glutamina sono i substrati più soggetti alla deamidazione tessuto-transglutaminasi mediata, che conferisce un'augmentata immunogenicità[20]. Altre proteine di riserva, prolamine, con una composizione aminoacidica simile alla frazione di gliadina del frumento, sono state identificate anche nell'orzo (ordeina) e nella segale (secalina), e mostrano un'azione simile a quella del frumento nei pazienti affetti da celiachia. Il contenuto di glutine dei vari alimenti è regolato dal *Codex Alimentarius*, che definisce un alimento *gluten-free* quando la misurazione del contenuto di glutine è  $\leq 20$  mg/kg[39].

### 1.3.2 Geni

Il coinvolgimento genetico nello sviluppo della patologia è stato evidenziato dall'alta prevalenza (10%) tra i familiari di primo grado dei pazienti celiaci e dall'alta concordanza (70-100%) della malattia nei gemelli omozigoti. Studi di *genetic linkage* mostrano che il principale fattore genetico predisponente, identificato nel 1965, è il sistema HLA (*Human*

*leukocyte antigen*), un complesso di geni con la funzione primaria di riconoscere le molecole estranee all'organismo. Il sistema genico HLA è disposto nell'uomo sul cromosoma 6p21.3 ed occupa circa l'1% dell'intero genoma. La funzione di queste molecole è quella di presentare peptidi al recettore dei linfociti T: rispettivamente le molecole HLA di classe I ai linfociti CD8+ mentre quelle di classe II ai linfociti CD4+. Il 90-95% dei celiaci presenta l'aplotipo HLA II DQ2 dato dagli alleli DQA1\*05 e DQB1\*02 in cis (DR3) o in trans (DR5/7) mentre il rimanente 5-10% presenta l'aplotipo DQ8 dato dagli alleli DQA1\*03 e DQB1\*03 soprattutto in cis (DR4) L'associazione tra i geni HLA (locus COELIAC1 sul cromosoma 6p21) e la malattia celiaca è molto forte se confrontata con altre patologie legate a HLA. Si stima che l'effetto genetico attribuibile ad HLA sia del 53%[55, 56].

Il gene DQ2 è portato da circa un terzo della popolazione generale, questo suggerisce che l'HLA è solo una parte delle cause della patologia. La concordanza tra fratelli con identici HLA è molto minore rispetto a quella tra gemelli omozigoti, questo suggerisce che debbano essere coinvolte anche altre regioni non-HLA.

Una suscettibilità aggiuntiva potrebbe essere data dal locus COELIAC2 (5q31-339), che contiene cluster di geni per le citochine, dal locus COELIAC3(2q33) che codifica per la molecola costimolatoria negativa CTLA4 e dal locus COELIAC4 (19p13.1) che contiene il gene myosin IXB che codifica per una miosina non convenzionale che altera il rimodellamento epiteliale dell'actina.

Due studi di associazione genome-wide, che indagano tutti, o quasi tutti, i geni di diversi individui di una particolare categoria per determinarne le variazioni geniche, mostrano varianti di rischio nelle regioni che ospitano interleuchina 2 e interleuchina 21(4q27), che sono entrambi implicati nell'infiammazione intestinale e altre sei varianti di rischio genetiche che controllano la risposta immune(fig.1.1)[20].

### 1.3.3 Cofattori ambientali

Alcuni farmaci, come l'interferone  $\alpha$ , possono aumentare la suscettibilità al glutine. Infezioni intestinali batteriche e virali che causano un momentaneo aumento della permeabilità dell'intestino tenue, a cui segue a un massiccio rilascio di transglutaminasi tissutali possono stimolare l'immunogenicità verso il glutine.

Studi longitudinali hanno dimostrato che frequenti infezioni da Rotavirus, che sono la causa più comune di gastroenterite nei bambini al di sotto dei due anni d'età, aumentano il rischio di sviluppare la celiachia[57]. È stato infatti identificato un peptide *consensus* (VVKGGSSSLGW) che viene riconosciuto dagli anticorpi di pazienti celiaci con malattia attiva e non da quelli di pazienti che seguono la dieta priva di glutine e risulta avere un'elevata omologia con la proteina neutralizzante maggiore VP7 di Rotavirus (VIQVGGSNVL-DI). Questo peptide presenta, inoltre, omologia di sequenza con la regione C-terminale della transglutaminasi tissutale tTG (aa 476-487), con HSP60 (*Heat Shock Protein*) umana, con TLR4 (*Toll Like Receptor*) e con desmoglina I. Anticorpi diretti contro questo peptide, purificati da siero di pazienti celiaci con malattia attiva, riconoscono sia l'antigene virale che le proteine omologhe. Attraverso l'interazione con TLR4 questi anticorpi attivano i monociti stimolando la produzione di citochine proinfiammatorie. Inoltre, sono in grado di alterare la permeabilità cellulare e, attraverso l'interazione con HSP60, inducono citotossicità nelle cellule epiteliali dell'intestino[66]. Queste osservazioni suggeriscono che l'infezione da Rotavirus svolga un ruolo importante nella patogenesi della celiachia e che, alla base dello sviluppo dell'autoimmunità in questa patologia, ci sia ancora una volta un meccanismo di mimica molecolare[57].

## 1.4 Patofisiologia

La reazione immunitaria responsabile della malattia, è scatenata dal superamento da parte della gliadina dell'epitelio intestinale, fino al raggiungimento della lamina propria. In condizioni fisiologiche la presenza di giunzioni strette (*tight junctions*) intercellulari rende l'epitelio intestinale impermeabile al passaggio di macromolecole come il glutine, perciò solo minime quantità di frazioni antigeniche superano la barriera epiteliale. Nei soggetti con malattia celiaca l'integrità delle *tight junctions*, e quindi la permeabilità dell'epitelio intestinale, risulta alterata, determinando un maggiore assorbimento di macromolecole e di glutine. Una volta giunta nella lamina propria, la gliadina interagisce con la transglutaminasi tissutale tTG, un enzima che catalizza una reazione di deamidazione di uno specifico residuo glutammico, convertendo la glutammina in acido glutammico, carico negativamente e una reazione di cross-linking, responsabile della genesi di un complesso transglutaminasi-gliadina deamidata. La gliadina deamidata viene così processata dalle cellule presentanti l'antigene (APC) quali le cellule dendritiche, localizzate nella mucosa intestinale, e presentata ai linfociti T CD4+ mediante le molecole HLA DQ2/8. Ciò determina l'attivazione dei linfociti T che secernono una serie di citochine che orientano la risposta immunitaria o verso la produzione di anticorpi (risposta T-helper2), o verso la flogosi e il rimodellamento tissutale (risposta T-helper1)[32]. La risposta Th1 porta allo sviluppo della lesione celiaca, in particolare all'infiltrazione intraepiteliale e della lamina propria da parte di cellule infiammatorie, all'iperplasia delle cripte e all'atrofia dei villi (Figura1.2).

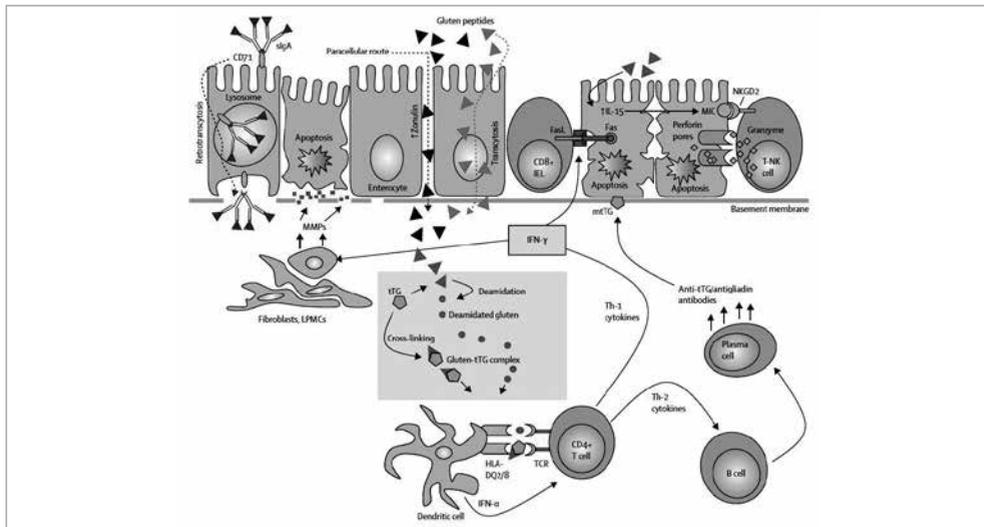


Figura 1.2: Meccanismo del danno mucosale nella malattia celiaca[20]

### 1.4.1 Traslocazione epiteliale dei peptidi di glutine

Nel lume intestinale sono presenti delle proteasi gastrointestinali che sono la prima forma di difesa verso le proteine potenzialmente tossiche della dieta, incluse le proteine non completamente digerite di glutine. Nella celiachia la permeabilità intestinale è favorita e il glutine può raggiungere la lamina propria attraverso diverse vie. È stato ipotizzato che ci sia una via paracellulare alla base delle quale vi è un' aumentata espressione di

zonulina, proteina implicata nell'apertura delle *tight junctions*, e altre modificazioni indotte dalle cellule T-helper 1 nell'espressione, localizzazione o fosforilazione delle proteine di giunzione epiteliali durante la fase attiva della malattia. Inoltre, sono state identificate delle varianti nei geni che codificano per le proteine delle *tight junctions*, che potrebbero essere un possibile fattore ereditario che contribuisce all'insorgenza della patologia[54].

#### 1.4.2 Modificazione e presentazione dei peptidi di glutine

Le transglutaminasi sono enzimi ubiquitari calcio dipendenti che catalizzano modificazioni post-traduzionali delle proteine e vengono liberate negli stati infiammatori. Questi enzimi potrebbero avere almeno due ruoli cruciali nella malattia celiaca:

- come autoantigene target principale per gli anticorpi antiendomio e gli anticorpi antitransglutaminasi hTTG;
- come enzima deamidante che aumenta l'effetto immunostimolatorio del glutine.

L'espressione e l'attività della transglutaminasi tissutale è incrementata nella mucosa dei pazienti con malattia celiaca, dove, con la deamidazione della glutamina a acido glutammico, quest'enzima rende i peptidi di gliadina carichi negativamente e pertanto ne facilita l'inserimento nella tasca di legame degli antigeni DQ2/DQ8[35].

Un'ulteriore funzione dell'enzima nella malattia consiste nel *cross-linking* dei peptidi di glutine, che porta alla formazione di complessi sopramolecolari, e catalizza anche il legame dei peptidi di glutine al collagene intestinale o l'incorporazione di istamina nelle proteine di glutine (transamidazione). Tutte queste azioni contribuiscono alla formazione di un gran numero di epitopi che stimolano le cellule T che potrebbero essere implicati nei diversi stadi della malattia.

Il frammento  $\alpha$ 2-gliadin-33mer (LQLQPFQPQLPYPQPQLPYPQPQLPY-PQPQPF) dell' $\alpha$  gliadina è il più immunogenico perché porta sei epitopi ricchi di proline parzialmente sovrapponibili ai 3 epitopi principali riconosciuti dai linfociti T (PFPQPQLPY, PQPQLPYPQ e PYPQPQLPY) e li stimola maggiormente rispetto ai peptidi più corti ( $\alpha$ -2 gliadina,  $\alpha$ -9 gliadina e  $\alpha$ -20 gliadina) contenenti uno solo degli epitopi[54].

#### 1.4.3 Meccanismi d'azione

Nella mucosa di pazienti con celiachia attiva, le cellule T CD4+ reattive al glutine producono numerose citochine pro-infiammatorie, tra cui domina l'interferone  $\gamma$ , che sono coinvolte in diversi meccanismi effettori, inclusa la secrezione di metalloproteinasi di matrice che danneggiano i tessuti e acquiscono la citotossicità dei linfociti intraepiteliali contro gli enterociti portando ad un'aumentata apoptosi degli enterociti e appiattimento dei villi[20].

Alcune citochine proinfiammatorie, dette interferone  $\gamma$ , interferone  $\alpha$ , interleuchina 6, interleuchina 18 e interleuchina 21, sono sovraespresse nella mucosa dei pazienti con celiachia. *Tumour necrosis factor  $\alpha$* , il più potente fattore infiammatorio, e interleuchina 12, la citochina principale che stimola le cellule T nella produzione di interferone  $\gamma$ , invece non sono stimolate[20].

L'immunità T-cell mediata da sola non spiega la proliferazione dei linfociti citotossici CD8+ intraepiteliali. L'interleuchina 15 è implicata nell'attivazione della citotossicità perforin-granzyme dipendente dei linfociti intraepiteliali della celiachia, e nella promozione dell'espressione dei recettori *natural-killer* CD94 e NKG2D, che contribuiscono a

promuovere l'apoptosi. Inoltre, interleuchina 15 potrebbe avere un ruolo importante nella proliferazione di T-cell clonali a causa della sua azione antiapoptotica sui linfociti intraepiteliali, predisponendo in questo modo il paziente allo sviluppo delle complicanze maligne della malattia celiaca.

Alcuni peptidi di glutine possono indurre direttamente danno mucosale seguendo un *pathway* non T-cell dipendente (risposta innata). Il più noto fra i peptidi tossici è il frammento p31-43/49 dell' $\alpha$ -gliadina (LGQQQPFPPQQPY), che viene trasportato attraverso la mucosa dei pazienti celiaci in quantità due volte superiori rispetto a quanto succede negli individui sani e non ha attività immunogenica nei confronti dei linfociti T helper. Nella mucosa, p31-43/49 induce la produzione di interleuchina 15, che a sua volta inibisce il segnale immunoregolatorio del *transforming growth factor*  $\beta$ , promuove la maturazione delle cellule dendritiche e causa stress epiteliale[43].

Gli autoanticorpi che agiscono contro le transglutaminasi tissutali potrebbero contribuire al danno mucosale impedendo la formazione della forma attiva del *transforming growth factor*  $\beta$ , o inducendo modificazioni del citoscheletro degli enterociti con redistribuzione dell'actina attraverso la loro interazione con le transglutaminasi tissutali legate alla membrana extracellulare, o stabilizzando le transglutaminasi tissutali in una conformazione catalitica vantaggiosa[20].

## 1.5 Aspetti clinici

### 1.5.1 Modalità di insorgenza

Fino a 30 anni fa, la biopsia intestinale veniva effettuata solo ai pazienti con sintomi di mal assorbimento e di conseguenza nei casi diagnosticati prevalevano i soggetti con sintomi di insorgenza classici, ovvero di tipo gastrointestinale. Agli inizi del 1980, l'aumentata capacità di riconoscere la malattia e l'abbassamento della soglia sintomatologica per la sua ricerca ha portato alla conoscenza di più sottili e variabili espressioni di tale condizione. Alla fine degli anni '80, dopo la nascita delle indagini sierologiche, il numero di pazienti con sintomi lievi non gastrointestinali era due volte superiore a quello di pazienti con malassorbimento. Questo fenomeno fu accompagnato da un significativo aumento del numero di diagnosi, una progressiva riduzione dell'età dei pazienti e una riduzione del rapporto tra femmine e maschi. La malattia resta comunque due-tre volte più comune nelle donne che negli uomini, ma questa predominanza decade sopra i 65 anni[20]. Il range clinico della celiachia è molto ampio, infatti i pazienti possono essere da asintomatici a gravemente sintomatici. Per categorizzare le diverse forme di manifestazione clinica è ritenuto poco opportuno l'utilizzo di termini come atipica, tipica e classica mentre termini come silente, minore e maggiore possono dare una rappresentazione clinica più semplice e chiara[31].

Spesso malattie autoimmuni e immunomediate risultano essere associate con la celiachia, come il diabete di tipo 1, tiroiditi autoimmuni, miocarditi autoimmuni, cardiomiopatia idiopatica dilatata, sindrome di Sjogren, lupus eritematoso sistemico, epatite autoimmune, colangite autoimmune, cirrosi biliare primaria, deficienza di IgA, malattia di Addison, nefropatia mesangiale IgA, alopecia areata, anomalie neurologiche, atopia, sindrome infiammatoria intestinale, vasculiti sistemiche e cutanee, psoriasi, artrite giovanile idiopatica e polimiosite. Il meccanismo che causa la gravità della manifestazione clinica resta tutt'oggi ignoto, non si riconoscono correlazioni tra il grado di atrofia dei villi e l'estensione dell'enteropatia visibile all'endoscopia con la gravità della manifestazione[45].

### 1.5.2 Comorbidità

Alcuni pazienti affetti da malattia celiaca manifestano anche una grave perdita di massa ossea proporzionale al grado di malassorbimento. Nei bambini, l'osteoporosi può essere schivata con l'impostazione della dieta priva di glutine, con recupero di valori normali del picco di densitometria ossea, negli adulti invece la densità minerale ossea migliora, ma raramente raggiunge la normalità, esponendo il paziente ad una maggiore probabilità di fratture. Il miglioramento di densità minerale ossea si ha in particolare dopo uno e due anni di dieta aglutinata, momento in cui si valuta un'eventuale necessità di integrazione minerale[40].

Le malattie autoimmuni insorgono molto più frequentemente nei pazienti con celiachia rispetto alla popolazione generale, inoltre l'associazione è stata vista aumentare con l'avanzare dell'età alla diagnosi, probabilmente legata ad un più lungo periodo di esposizione al glutine. La rilevanza delle malattie autoimmuni nella celiachia è triplice:

1. peggiorano il decorso clinico della celiachia;
2. i pazienti potrebbero presentare solo sintomi di immunità secondaria e questo potrebbe favorire la diagnosi di malattia celiaca minore;
3. l'eliminazione del glutine potrebbe migliorare il controllo di alcuni disordini autoimmuni associati.

Lievi anomalie epatiche sono comuni nella celiachia, come un'ipertransaminasemia isolata, senza specifici cambiamenti istologici e immediatamente reversibile con la dieta senza glutine. Altre possibili forme che colpiscono il fegato includono l'epatite autoimmune, la cirrosi biliare primaria, la colangite sclerosante primaria e la steatosi epatica non alcolica (NAFLD).

Un gran numero di disordini neurologici e psichiatrici come l'atassia, la neuropatia periferica, l'epilessia con calcificazioni occipitali, l'emigrania, la demenza, la depressione, l'autismo e la schizofrenia sono stati visti essere associati con la malattia celiaca.

Spesso le donne celiache incorrono in aborti spontanei, menarca ritardato, menopausa precoce e amenorrea. Nei pazienti maschi si possono manifestare problemi di fertilità e perdita della libido[20].

### 1.5.3 Storia naturale della malattia

La storia naturale della malattia celiaca è ancora poco nota. Alla diagnosi si hanno difficoltà a datare esattamente l'insorgenza della lesione intestinale e dei sintomi. Risulta anche difficile predire quello che sarebbe il corso naturale della malattia senza la dieta priva di glutine. Il glutine infatti potrebbe non essere tossico al primo contatto ma diventarlo successivamente, infatti bambini ed adulti con biopsia intestinale normale potrebbero sviluppare un'atrofia dei villi intestinali causata dall'assunzione di glutine che guarisce una volta iniziata la dieta gluten-free. Il riconoscimento di uno stato pre-celiaco è generalmente retrospettivo e la condizione è stata definita celiachia latente. I pazienti con sierologia positiva per celiachia ma con mucosa intestinale normale sono considerati come potenziali celiaci, anche se non ci sono prove sufficienti per supportare l'impostazione della dieta priva di glutine[23].

Pazienti adulti, che hanno ricevuto la diagnosi di celiachia in età infantile e poi persi nel *follow-up*, hanno un'aderenza moderata alla dieta e una persistenza di appiattimento dei

villi dopo molti anni di esposizione al glutine. Solo nel 20% dei pazienti che seguono la dieta aglutinata la biopsia duodenale torna e rimane normale, indicando un'evoluzione della malattia verso la latenza, che però potrebbe essere solo momentanea dato che la celiachia è una condizione patologica permanente[20].

## 1.6 Diagnosi

### 1.6.1 Identificazione dei casi

La celiachia è molto difficile da individuare, infatti solo in un caso su sette la malattia viene riconosciuta, per esempio in Europa si stima che circa lo 0,5 % dei casi, pari a 2,5 milioni di soggetti, resti non diagnosticato. Un approccio diagnostico accurato, conveniente e soddisfacente è la misurazione degli anticorpi antiendomio o degli anticorpi hTTG seguita dalla conferma istologica tramite biopsia duodenale. Inoltre, sarebbe opportuno sottoporre a screening sierologico tutti i pazienti con manifestazioni sintomatiche frequentemente associati alla celiachia.

### 1.6.2 Istologia

La diagnosi di celiachia si basa sulla presenza di lesioni caratteristiche della mucosa dell'intestino tenue. Sono necessari quattro campioni biotici per l'assoluta certezza diagnostica. I campioni biotici sono solitamente raccolti nella parte distale del duodeno e devono essere correttamente orientati e sezionati per evitare artefatti che spesso sono causa di diagnosi errate. La gravità della lesione varia dalla lesione infiltrativa, caratterizzata da un aumento dei linfociti intraepiteliali con l'architettura dei villi conservata, nella lesione di primo grado, fino al completo appiattimento della mucosa nei gradi di lesione più avanzati. La classificazione della lesione secondo Marsh, modificata da Oberhuber e colleghi, è la più nota, utilizzata per dare un grado alla gravità della lesione; ma questa classificazione comporta sei categorie diagnostiche e può quindi essere inaffidabile (Tab 1.1). Un sistema di classificazione più semplificato basato su tre morfologie è stato proposto da Corazza e colleghi (Fig. 1.3), in cui il grado A è caratterizzato dalla lesione infiltrativa non-atrofica, il grado B1 dalla lesione atrofica con villi corti ma ancora riconoscibili e il grado B2 dalla lesione atrofica con completo appiattimento dei villi[15].

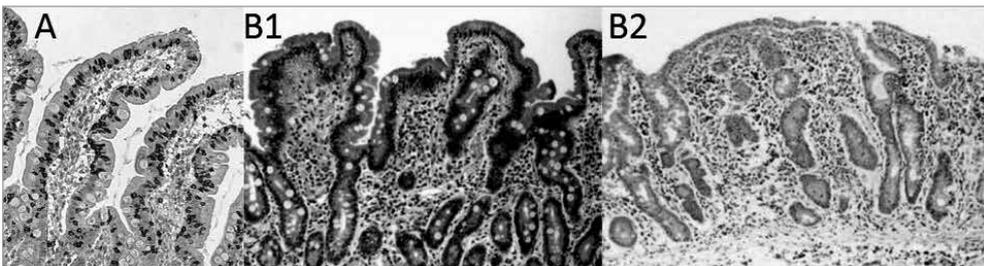


Figura 1.3: Grado A, B1 e B2 della lesione celiaca dei villi della mucosa intestinale[20].

La conferma diagnostica per la celiachia può essere data solo se in concomitanza con la lesione intestinale (anche se minore) sono presenti: sintomi clinici, una sierologia positiva e/o un miglioramento della mucosa intestinale dopo aver iniziato la dieta priva di glutine. La valutazione dei miglioramenti nei pazienti con celiachia silente o minore è molto difficile e potrebbe beneficiare di una seconda biopsia post-trattamento. Anche se non è

Tabella 1.1: Confronto delle diverse classificazioni istopatologiche[39]

Morphology of duodenal mucosal biopsy	Classification		
	Marsh* <sup>7</sup>	Marsh-Oberhuber <sup>16</sup>	Corazza <sup>10</sup>
Normal	Type 0	Type 0	Normal
Normal architecture and increased intraepithelial lymphocytes $\geq 25/100$ enterocytes	Type 0	Type 0	Grade A
Normal architecture and increased intraepithelial lymphocytes $\geq 40/100$ enterocytes	Type 1	Type 1	Grade A
Normal architecture and increased intraepithelial lymphocytes $\geq 40/100$ enterocytes with crypt hyperplasia	Type 2	Type 2	Grade A
Partial villous atrophy and increased intraepithelial lymphocytes $\geq 40/\geq 25/100$ enterocytes	Type 2 hyperplastic lesion Crypt hyperplasia, increased crypt height and influx of inflammatory cells	Type 3 destructive  Type 3a partial villous atrophy; villi blunt and shortened with a villous:crypt ratio, 1:1 Type 3b subtotal villous atrophy; villi atrophic but still separate and recognisable	Grade B1 atrophic, villous to crypt ratio is <3:1
Total villous atrophy intraepithelial lymphocytes $\geq 40/\geq 25/100$ enterocytes	Type 3 destructive severe inflammation, flat villi; hyperplastic crypts	Type 3c total villous atrophy; villi rudimentary or absent; mucosa resembles colonic mucosa	Grade B2 atrophic, villi are no longer detectable
Atrophic hypoplastic lesion: flat mucosa, normal crypt height, no inflammation with normal intraepithelial lymphocyte counts	No equivalent	Type 4	No equivalent

\*Marsh initially explored the association of mucosal damage with a progressively increased gluten intake in treated patients with celiac disease. This staging has since been used as a classification.

sempre necessario ripetere la biopsia dopo l'intervento dietetico, la dimostrazione di un miglioramento istologico sarebbe di supporto alla diagnosi, verificherebbe la compliance alla dieta e rassicurerebbe il paziente. Inoltre sarebbe utile una seconda valutazione biptica nei pazienti con modificazioni istologiche ambigue, sierologia inizialmente negativa o discrepante o sintomatologia continua nonostante seguano la dieta aglutinata[18].

### 1.6.3 Sierologia

Gli anticorpi IgA antiendomiso hanno un intervallo di sensibilità tra l'86 e il 100 % (media del 95%) e di specificità tra il 90 e il 100% (media del 99%), mentre le IgA per le transglutaminasi tissutali hanno una sensibilità del 61- 100% (media dell'87%) e una specificità dell'86-100%(media del 95%), questi dati però sono ottenuti in condizioni di ricerca in cui l'accuratezza è maggiore rispetto alla pratica clinica. Infatti ricerche in ambito clinico riportano una sensibilità simile ma una specificità significativamente minore, in particolare per le IgA hTTG[3]. Gli anticorpi antiactina, che correlano bene con il danno intestinale, non hanno un ruolo nello screening della celiachia. Gli anticorpi contro i peptidi di gliadina deamidata rafforzano l'accuratezza della diagnosi e sono migliori degli anticorpi hTTG e antiendomiso nella valutazione dell'aderenza alla dieta e della guarigione della mucosa dopo il trattamento. Una potenziale limitazione dei test sierologici è l'aumentata probabilità (anche 10-16 volte superiore) che il paziente presenti un deficit di IgA. Le IgA sieriche, pertanto, dovrebbero sempre essere controllate e la misurazione delle IgG antiendomiso e IgG hTTG è fortemente raccomandata. La misurazione delle IgA totali e delle IgA antiendomiso o hTTG è un approccio adatto allo screening della celiachia, ed inoltre la sierologia è un buon metodo per selezionare i pazienti da sottoporre a biopsia duodenale[37]. Una sierologia negativa comunque non preclude l'esame biptico in pazienti per cui il sospetto della patologia è supportato da evidenze cliniche[20].

### 1.6.4 Endoscopia

Le due principali alterazioni endoscopiche sono la scomparsa o riduzione delle pliche di Kerckring e lo *scalloping* delle pliche duodenali(Fig. 1.4), che vengono identificate contemporaneamente.

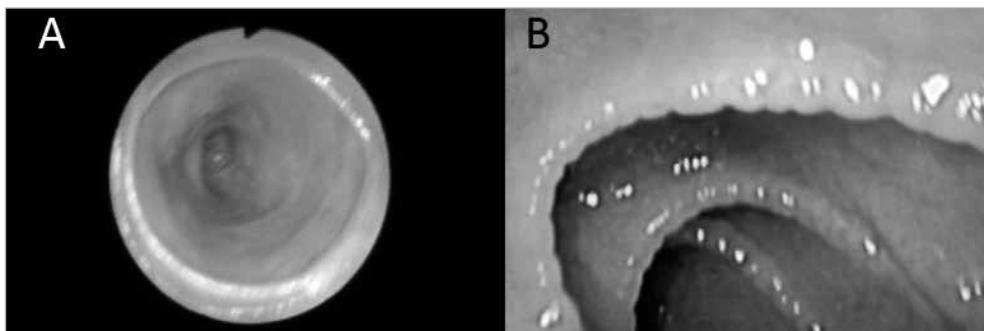


Figura 1.4: Pliche di Kerckring ridotte(A) e scalloping delle pliche nella malattia(B) celiaca[20].

Questi marcatori endoscopici non hanno ruolo nella diagnosi di celiachia soprattutto quando questa è sospettata sulla base della sierologia o della sintomatologia. In questi pazienti la decisione di eseguire la biopsia non può dipendere dall'endoscopia. Tuttavia il riconoscimento di alterazioni durante un'endoscopia eseguita per altre ragioni potrebbe essere cruciale in pazienti in cui la celiachia non era sospettata. In passato l'endoscopia è stata proposta come tecnica diagnostica economica e molto accurata per evitare la biopsia, nonostante non sia in grado di individuare la lesione infiltrativa[4].

### 1.6.5 Tipizzazione HLA

Il valore predittivo negativo dell'HLA-DQ2/DQ8 è quasi assoluto ed è utile per escludere la celiachia in soggetti ad alto rischio come parenti di primo grado e pazienti con diabete di tipo 1. Un risultato negativo evita future preoccupazioni sulla possibilità di incorrere nella celiachia e riduce il costo di test sierologici futuri. Il fattore limitante di questa metodica è l'elevata frequenza di questi geni predisponenti in molti dei gruppi di soggetti a rischio su cui si effettua l'indagine[47].

## 1.7 Trattamento dietetico

L'unico trattamento valido per la malattia celiaca è l'aderenza a una dieta priva di glutine molto stringente e per tutta la vita. Devono essere eliminati tutti i cibi e i farmaci che contengono glutine derivato da frumento, orzo e segale e loro derivati, perché anche un piccolissimo quantitativo potrebbe essere dannoso. Le contaminazioni dei prodotti senza glutine non possono essere completamente evitate, ma dai risultati di studi in doppio cieco è stato dimostrato che 10 mg di glutine al giorno sono tollerati, mentre 50 mg sono dannosi. La variabilità interindividuale però crea difficoltà nello stabilire una soglia di sicurezza certa universale[7].

Oltre all'ubiquità del glutine nei cibi, un altro limite cruciale nella dieta senza glutine è la *compliance* del paziente, che è spesso imperfetta, soprattutto negli adolescenti, negli adulti e nei pazienti diagnosticati durante programmi di screening che non presentavano sintomi apparenti. I fattori principali che riducono la *compliance* sono quelli che implicano

un sostanziale peggioramento della qualità di vita, come per esempio ansia, costipazione e meteorismo, cambiamenti nella composizione corporea e nell'apporto alimentare, carenze vitaminiche e altri effetti collaterali minori associati con il trattamento dietetico a lungo termine[37].

Il modo migliore per verificare la *compliance* del paziente è un'accurata indagine del comportamento alimentare eseguita da un operatore preparato, perché è la metodica meno costosa, non invasiva che meglio correla con il danno intestinale.

L'avena dovrebbe essere un alimento sicuro per i celiaci, anche dopo 5 anni di assunzione regolare, ma la sua inclusione nella dieta *gluten-free* è limitata per via della presenza di pazienti avena-sensibili. Infatti in questi pazienti sono state identificate delle cellule T mucosali avenina-reattive, che riconoscono le sequenze dei peptidi di avenina, ricche in residui di prolina e glutammina e che somigliano molto agli epitopi del glutine del frumento[2].

L'educazione dei pazienti, una stretta supervisione con *counselling* nutrizionale regolare, e l'aderenza alla dieta durante viaggi e pasti fuori casa sono molto importanti per raggiungere la *compliance* adeguata. I pazienti inoltre dovrebbero essere invitati ad unirsi a gruppi di supporto per malati di celiachia perché i membri di questi gruppi sono generalmente più istruiti sulla patologia e aderenti alla dieta rispetto ai non membri[20].

### 1.8 Complicanze

Risultati di studi effettuati in Italia e in Svezia mostrano una mortalità raddoppiata nei pazienti celiaci. Il rischio di morte aumenta con l'aumentare del ritardo nella diagnosi e nei pazienti con scarsa aderenza alla dieta.

La principale causa di morte è il linfoma non-Hodgkin che colpisce l'intestino. I pazienti che ricevono la diagnosi in età infantile hanno un rischio tre volte maggiore di mortalità a lungo termine. Tuttavia questo incremento è per lo più attribuibile a cause esterne, come possibili cambiamenti comportamentali associati con questa patologia cronica e al suo trattamento.

Non è stato evidenziato nessun aumento di rischio di cancro o morte nei pazienti con dermatite erpetiforme. I pazienti adulti possono sviluppare complicanze come la celiachia refrattaria, digiunite ulcerativa e T-cell linfoma associato a enteropatia attraverso un progressivo accumulo di linfociti intraepiteliali aberranti e clonali nell'epitelio intestinale. Queste patologie sono un *continuum* l'una dell'altra, infatti nella celiachia refrattaria l'alterazione fenotipica dei linfociti intraepiteliali e i riarrangiamenti cromosomici causano un'auto-perpetuazione del danno tissutale indipendente dal glutine e come conseguenza l'espansione incontrollata di un clone neoplastico di T-cell che porta al T-cell linfoma associato a enteropatia.

La patologia refrattaria è definita dall'assenza di risposta istologica e clinica al trattamento con dieta aglutinata. Molto spesso la refrattarietà è apparente e attribuibile a una non aderenza alla dieta o a contaminazioni involontarie della dieta. Altre ragioni di refrattarietà apparente includono la malinterpretazione della biopsia originaria, il lento recupero istologico dopo la dieta e la misdiagnosi con altre cause di atrofia dei villi. Tra queste, le enteropatie autoimmuni possono essere facilmente differenziate dalla celiachia grazie alla presenza di anticorpi anti-enterociti.

La celiachia refrattaria, che interessa circa il 5% dei pazienti celiaci, non ha collegamenti con la persistenza, dopo la ricrescita dei villi, di fenomeni diarroici, che potrebbero essere causati dalla concomitanza di patologie infiammatorie intestinali, insufficienza pancreatica, colite microscopica e intolleranza al lattosio[20].

## Capitolo 2

### Il microbiota

#### 2.1 Introduzione

Il corpo umano è abitato da numerosi microorganismi, come archea, batteri, virus ed eucarioti unicellulari.

Si stima che il microbiota umano sia formato da circa 10<sup>14</sup> cellule batteriche, che sono dieci volte superiori al numero di cellule che compongono il corpo umano[51]. L'organo principalmente colonizzato è il tratto gastrointestinale (GIT). Quando si parla di microbiota intestinale, detto anche microflora, si fa riferimento alla totalità delle specie batteriche che abitano il GIT. Il colon, grazie alla grande superficie disponibile (200 m) e alla presenza di substrati che possono essere metabolizzati dai microorganismi, ospita da solo circa il 70% di tutti i microbi del corpo umano[51]. Negli ultimi anni, i microorganismi che colonizzano l'intestino umano sono stati il centro di numerose e approfondite ricerche, principalmente mirate alla dimostrazione del loro impatto sulla salute e del loro ruolo in diverse patologie.

L'Human Microbiome Project (HMP), il MetaHIT (Metagenome of Human Intestinal Tract) e il più piccolo ELDERMET project (che si occupa del microbiota intestinale di anziani irlandesi), e anche numerosi altri laboratori sparsi per il mondo, hanno utilizzato le nuove tecnologie di *high-throughput* per caratterizzare a fondo il microbiota umano (Tab 2.1).

Alcuni di questi progetti, come MetaHIT, hanno utilizzato il sequenziamento *shotgun* dell'intera comunità microbica delle diverse parti del corpo umano per studiarne il contenuto genetico. Per esempio, grazie a tali studi è emerso che i microorganismi non sono solo residenti passivi dell'intestino, ma apportano un certo numero di funzioni biologiche importanti per la nutrizione e il benessere dell'individuo[30].

Tabella 2.1: Consorzi e studi del microbiota[30]

Program	Duration	Funding Organization	Conditions of Interest
NIH Jumpstart Program	2007-2008	NIH, USA	Generate 200 complete bacterial genome sequences and perform compositional analysis of various body regions
NIH Human Microbiome Project	2007	NIH Roadmap Program, USA	Characterize the microbes on the human body and correlate the changes in these microbial populations with human health.
DACC - Data Analysis and Coordination Center	2008-2013	NIH Human Microbiome Project (HMP), USA	Assist in standardization of data pipelines (storage, analysis and display of data) and provide access to data.
MetaHIT, Metagenomics of the Human Intestinal Tract	2008-2011	European Commission (FP7)	Describe the role of the microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD) and obesity, and generate a reference catalogue of intestinal microbial genes.
Canadian Human Microbiome Initiative	2009	Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Canada	A number of projects relating to human microbial interactions and their effect on health.
The Australian Jumpstart Human Microbiome Project	2009	Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO), Australia	Sequencing of specific bacterial strains and the application of metagenomics techniques to investigate the interaction between intestinal microbes and their host.
MicroObes, Human Intestinal Microbiome in Obesity and Nutritional Transition	2008-2010	French National Agency for Research (ANR), France	Identify metagenomic signatures that characterise the relationship between the intestinal microbiota and the nutritional and metabolic status of the host.
Korean Microbiome Diversity Using Korean Twin Cohort Project	2010-2015	National Research Foundation of Korea, Korea	Determine the microbiomes on various epithelial sites of the human body using Korean Twin Cohort and investigate the relationship between human microbiomes and disease. To establish a dedicated centre for Korean microbiome information and analysis.
ELDERMET Project	2007-2013	National Development Food Research Health Initiative and Science Foundation Ireland	Characterize the faecal microbiota associated with ageing and correlate diversity, composition, and metabolic potential of the faecal microbial metagenome with health, diet and lifestyle.

## 2.2 Composizione del microbiota colonico

Il contenuto microbico dell'intestino cambia lungo tutta la sua lunghezza. Negli adulti sani il tratto dell'intestino tenue contiene principalmente membri appartenenti alla popolazione dei *Bacilli*, *Actinobacteria* e *Streptococcaceae* [22], mentre nel colon i *phyla* normalmente dominanti sono *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*, con una ridotta abbondanza di *Verrucomicrobia* e *Proteobacteria* [24,53].

Oltre alla variabilità longitudinale se ne riscontra anche una latitudinale, tra il lume intestinale, la mucosa e lo strato epiteliale. Swidsinki et al.[58] hanno infatti scoperto che molte specie batteriche presenti nel lume intestinale non hanno accesso allo strato mucosale e alle cripte epiteliali, per esempio *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus* e sono tutti stati rinvenuti nelle feci,

solo *Clostridium*, *Lactobacillus* e *Enterococcus* sono stati trovati nello strato mucosale e nelle cripte dell'intestino tenue[58].

La maggior parte delle informazioni che si hanno sulla composizione del microbiota colonico derivano dall'analisi di campioni di feci. L'analisi dei geni presenti nei campioni fecali tramite amplificazione diretta del RNA ribosomale 16S e le successive indagini metagenomiche hanno aiutato a definire quali siano i filotipi più abbondanti del microbiota fecale[53].

Due delle dieci specie principali che colonizzano l'intestino crasso di individui che consumano una dieta occidentale sono *Faecalibacterium prausnitzii* e *Eubacterium rectale*, che rappresentano rispettivamente circa l'8% e il 4 % del microbiota.

Il microbiota colonico umano è considerato relativamente stabile e generalmente torna allo status quo dopo momentanee perturbazioni legate a cambiamenti nella dieta o all'assunzione di antibiotici. Nonostante ci siano numerose differenze interindividuali certe specie sono presenti in maniera consistente nella maggior parte degli individui, infatti è stato dimostrato che il 50% della diversità filotipica è rappresentata da 29 specie batteriche, ed è quindi stata avanzata l'ipotesi che esista un "core microbiota", cioè gli studi di metagenomica hanno fatto emergere la presenza di un metagenoma funzionale condiviso[60]. Sulla base di ciò sono stati individuati tre principali enterotipi di microbiota sulla base del *phylum* dominante: genere *Bacteroides*, genere *Prevotella* o genere *Ruminococcus* [34].

Esistono anche alcuni batteri che non utilizzano prodotti derivanti direttamente dalla dieta dell'individuo, ma si nutrono di sostanze prodotte dall'organismo. Questo è il caso di *Akkermansia muciniphila* un membro importante del microbiota colonico sano che è in grado di modulare la risposta immunitaria, ed è specializzato nella degradazione della mucina, una glicoproteina che riveste l'epitelio intestinale. Invece i *Bacteroides spp.* utilizzano come substrato alcuni glicani prodotti dall'ospite[24][29].

La colonizzazione dell'intestino umano da parte dei batteri avviene alla nascita e la sua composizione si stabilizza dopo il primo anno di vita, diventando sempre più simile a quella dei giovani adulti. I batteri si evolvono insieme all'intestino sviluppando una relazione benefica con l'ospite umano, questo fenomeno è stato denominato "microevoluzione" [65].

### 2.3 Microbiota e salute

Considerando le dimensioni dell'intestino umano e la densità batterica contenuta in esso, conoscere la natura della loro interazione è molto importante. I batteri intestinali hanno sviluppato una serie di meccanismi di adattamento per riuscire a sopravvivere nell'intestino, per esempio sono in grado di evitare o modulare la risposta infiammatoria.

Molti gruppi e specie batteriche sono implicati in numerosi aspetti del normale sviluppo intestinale e nelle sue funzioni fisiologiche (Fig.2.1)[51]. Studi effettuati su animali privati del loro microbiota (animali GF) hanno dimostrato come l'assenza dell'interazione microorganismi-intestino non consenta un corretto sviluppo della milza e dei linfonodi, con una riduzione marcata della produzione di immunoglobuline (IgA e IgG)[5]. Alcuni microorganismi come *Bifidobacterium spp.* e *Clostridium spp.* sono invece coinvolti nel metabolismo di detossificazione di farmaci e xenobiotici e dal punto di vista nutrizionale nella produzione di acidi grassi a catena corta[51].

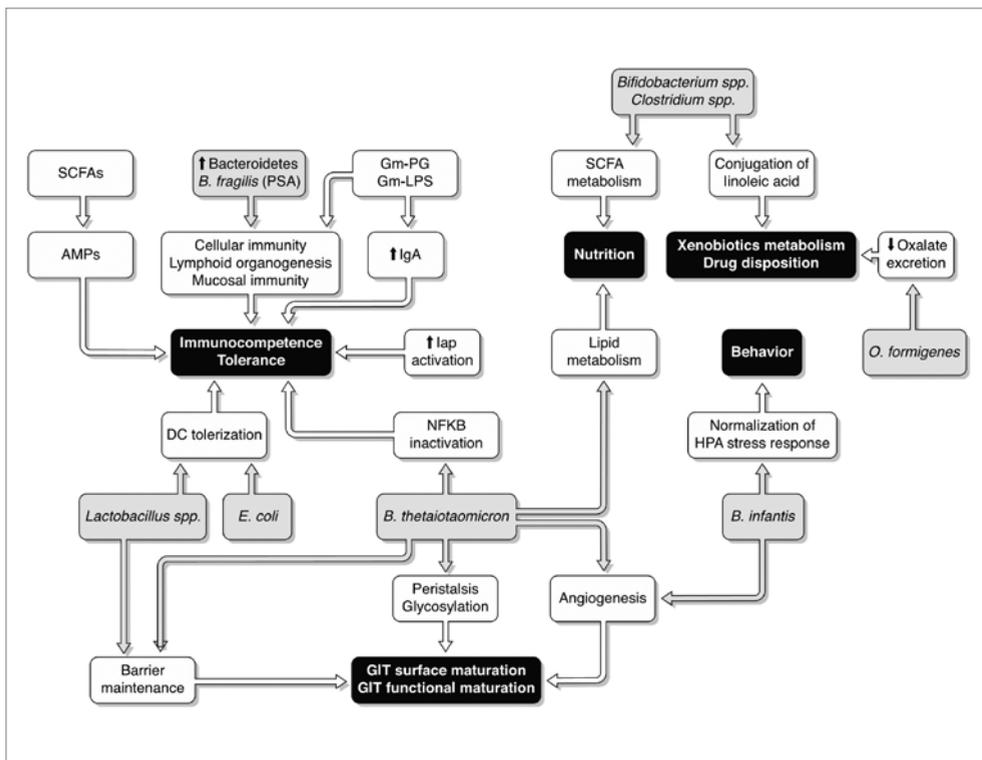


Figura 2.1: Alcuni esempi della complessa rete di interazioni tra microbiota intestinale e fisiologia dell'ospite. In grigio sono indicate alcune delle diverse specie che compongono il microbiota, in bianco i loro effetti e in nero il fenotipo influenzato. (AMP, peptide microbico; DC, cellule dendritiche; Gm-, gram negativo; HPA, ipotalamo-ipofisi-surrene; Iap, fosfatasi alcalina intestinale; PG, peptidoglicano; PSA, polisaccaride A)

Questo ruolo fondamentale che ha il microbiota nella formazione del sistema immunitario non sorprende se si considera che l'intestino è la più ampia superficie del nostro corpo ad entrare in contatto con antigeni esterni. Il fitto tappeto del microbiota intestinale che riveste la mucosa è la parte più consistente degli antigeni presentati alle cellule immunitarie e quella che più stimola il *pattern* di recettori di riconoscimento come i recettori *Toll-like* (TLRs) e i recettori *NOD-like* (NLRs) delle cellule epiteliali intestinali. Il sistema immunitario della mucosa intestinale è necessario per due, a volte apparentemente contrastanti, funzioni: tollerare i batteri commensali, prevenirne la crescita eccessiva e la traslocazione a siti sistemici.

Studi su animali GF hanno dimostrato come:

- il peptidoglicano della parete dei batteri Gram-negativi induce la formazione di follicoli linfoidi isolati (ILF) attraverso il segnale di NOD1 (unNLR);
- il *phylum* dei *Bacteroidetes* partecipa alla corretta differenziazione delle cellule infiammatorie Th17;
- *Lactobacilli spp.* inibiscono le cellule dendritiche (DCs) e attivano le *natural killer* (NK);
- *Bacteroides fragilis* con il suo antigene capsulare PSA è coinvolto nella proliferazione delle cellule T CD4+ [51].

Un altro ruolo importante del microbiota per la salute dell'individuo è la sua capacità di creare una barriera fisica contro i microorganismi patogeni, attraverso un meccanismo di esclusione competitiva. I batteri commensali occupano i siti di adesione, consumano le fonti di nutrimento e producono sostanze antimicrobiche. Per esempio alcuni tra i più utilizzati probiotici, come i Gram-positivi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, rispettivamente anaerobi facoltativi e obbligati, prevengono le infezioni di *Listeria* attraverso l'elaborazione dei prodotti secreti e la modulazione della risposta immunitaria delle cellule epiteliali verso *Listeria* [16]. Inoltre i membri del genere dei *Lactobacilli* producono acido lattico che, oltre a generare un ambiente sfavorevole per la crescita di molti batteri, potenziano l'attività antimicrobica del lisozima dell'ospite distruggendo la membrana esterna dei batteri Gram-negativi patogeni[1].

#### **2.4 Cambiamenti del microbiota legati all'età**

La composizione del microbiota non è stabile lungo tutto il corso della vita dell'individuo, infatti alle sue estremità sono stati registrati un gran numero di cambiamenti. Visto che il microbiota e la sua attività metabolica reagiscono e cambiano in relazione alla dieta, alcuni di questi cambiamenti legati all'età possono essere attribuibili al cambio di alimentazione[9].

Già dalla nascita è evidente che la dieta ha un impatto importante nello sviluppo della comunità microbica del tratto gastrointestinale infatti i neonati che vengono allattati al seno hanno un microbiota dominato da Bifidobatteri, mentre quelli nutriti con preparati artificiali hanno un microbiota più vario. In seguito all'introduzione dei cibi solidi il microbiota cambia e dall'età di tre anni è relativamente stabile con una composizione simile a quella degli adulti sani[53].

La dieta nella persone anziane può variare per un grande numero di ragioni, incluse la perdita della percezione del gusto e degli odori, la perdita dei denti e la difficoltà nella masticazione. Questi cambiamenti possono sfociare in un aumento della consumazione di alimenti ricchi di zuccheri e grassi e in una netta riduzione nell'assunzione di frutta e verdura.

Anche se le alterazioni legate alla dieta giocano sicuramente un ruolo importante nella modificazione del microbiota, la maggior parte delle ricerche si sono concentrate su adulti sani e malati, con poche indagini effettuate su bambini ed anziani. Tuttavia, nei soggetti più giovani e più anziani della popolazione, i cambiamenti del microbiota potrebbero essere drastici, e perciò essere un eccellente fonte di informazioni sull'associazione tra salute e microbiota. Questo è vero in particolar modo nello studio dello sviluppo e nel declino delle popolazioni microbiche commensali, e sul modo in cui queste si modificano [9].

Un recente studio svolto dal consorzio ELDERMET si è focalizzato sul microbiota di pazienti anziani sottoposti a cure residenziali a lungo termine. Queste hanno portato ad un cambio di stile di vita e di alimentazione. All'interno della stessa comunità è stata scoperta un'associazione tra l'aumento della diversità microbica intestinale e la dieta ricca di "alimenti sani" (secondo la definizione del *Healthy Food Diversity index* (HFD)). Al contrario, diete con un basso punteggio HFD sono state associate a una microbiota meno vario, il che è predittivo di una ridotta funzionalità e una potenziale riduzione dei benefici da esso conferiti all'individuo. In particolare negli anziani sopra i 65 anni si verifica una riduzione nel numero di Bifidobatteri e un aumento di *Enterobacteriaceae*, i *Bacteroidetes* diventano più abbondanti e i *Firmicutes* si riducono[9].

Oltre ai diversi livelli di variabilità microbica, è stata notata anche una notevole differenza

nel genere dominante. Il microbiota associato con una dieta ricca di vegetali era abbondante in *Prevotella*, mentre gli individui con un basso HFD *Bacteroides* ospitavano più. Queste alterazioni microbiche sono state associate, oltre alla correlazione con altri marcatori clinici, a cambiamenti nella risposta immunitaria, nell'infiammazione e a un'alterata abbondanza di acidi grassi a catena corta (SCFAs) prodotti[10].

La diversità batterica tende a decrescere con l'età[53].

## 2.5 Microbiota e dieta

La dieta può avere un impatto molto importante sull'ambiente intestinale, il transito e il pH. Cambiamenti nell'assunzione dei tre macronutrienti principali (carboidrati, proteine e grassi) influenzano significativamente la composizione del microbiota.

Le forme principali di carboidrati disponibili per i batteri nel colon sono date dai polisaccaridi che si trovano nei vegetali, che costituiscono la parete cellulare delle cellule vegetali delle piante, sono principalmente amido resistente, polisaccaridi non amidacei (NPS) e oligosaccaridi.

I batteri che colonizzano il tratto intestinale sono altamente specializzati per il tipo di substrato utilizzato per esempio *Ruminococcus champanellensis* è il principale batterio cellulolitico del colon mentre *Ruminococcus bromii* ha un ruolo fondamentale nella fermentazione dell'amido resistente[53].

Due specie strettamente legate al tipo di substrato ingerito hanno consentito a Wu et al.[63] di individuare due principali enterotipi in cui si può suddividere la popolazione:

- *Prevotella-type*, associato a diete ricche di fibre;
- *Bacteroides-type* associato a diete ricche di proteine.

Cambiamenti nell'alimentazione portano ad un rapido adattamento della comunità microbica, in particolare in relazione alla disponibilità di amido resistente. Le specie che vengono influenzate sono appunto quelle che lo utilizzano come substrato, ma è stato visto che le stesse specie non rispondono in modo analogo in tutti gli individui in quanto le modificazioni sono strettamente legate alla composizione di partenza del microbiota del singolo individuo[24]. Bisogna inoltre notare che molti dei gruppi batterici dominanti, probabilmente quelli che hanno un maggior grado di varietà e flessibilità nutrizionale non vengono alterati dai cambiamenti dietetici[24].

## 2.6 Modulazioni legate alla dieta

È stata dimostrata la possibilità di modulare la composizione del microbiota con la dieta per poter portare benefici alla salute. Il meccanismo su cui si basa la modulazione dietetica include l'abilità di una dieta ricca di fibre di aumentare la massa fecale, che è uno dei principali fattori che agiscono sul tempo di transito intestinale, rallentandolo.

Il rallentamento del tempo di transito porta a una diminuzione nella proporzione di specie a crescita lenta, come i metanogeni, e a un aumento nel numero di batteri che riducono i solfati. Il conseguente aumento della concentrazione di SCFAs totali porta a una diminuzione del pH fecale favorendo lo sviluppo di specie benefiche come i Bifidobatteri[30].

Ancora più importante per la modulazione del microbiota è la composizione in macronutrienti della dieta, che determina quale specie sarà più florida e quale taxa sarà in grado di colonizzare l'intestino determinando così l'eventuale composizione del

microbiota. Per un nuovo taxa che diventa stabile e abbondante nell'ecosistema intestinale è fondamentale la capacità di prosperare in presenza di altri microorganismi che sono con esso in competizione per le risorse. Al livello più basilare, questa funzionalità è conferita dalla presenza o assenza di determinati geni. I batteri autoctoni si sono coevoluti con l'ospite umano e collaborano con esso per l'estrazione di nutrienti ed energia dagli alimenti. Ci sono numerose associazioni interspecie nell'intestino, legate alla disponibilità di substrato, alla superficie e al volume disponibili e alla capacità di alimentazione incrociata tra i diversi microorganismi[30].

Il microbiota influenza anche il bilancio energetico attraverso i metaboliti prodotti; i tipi di prodotti del metabolismo batterico dipendono dalle specie e dai geni presenti ed espressi, ma anche dai tipi di substrati disponibili per la crescita del microbiota.

## 2.7 Produzione di metaboliti

I batteri intestinali hanno un grande numero di geni che codificano per enzimi coinvolti nella digestione dei carboidrati complessi e nella produzione di metaboliti benefici.

Negli umani e nei topi è stato visto che l'amido resistente e gli oligosaccaridi che arrivano indigeriti nell'intestino vengono utilizzati nell'intestino crasso dai batteri che producono acidi grassi a catena corta (SCFAs).

Ci sono diversi SCFAs che vengono prodotti, i più abbondanti sono l'acetato, il propionato e il butirrato, normalmente in rapporto 3:1:1. Questi vengono poi utilizzati dall'ospite e producono circa il 10 % dell'energia richiesta per il suo sostentamento[53].

Il butirrato è assorbito dai colonociti e da altre cellule dell'epitelio del colon, in questo modo si riesce a ricavare energia da componenti alimentari che altrimenti passerebbero indigeriti nell'intestino.

L'acetato e il propionato vengono captati dalla circolazione sistemica e così utilizzati per le funzioni fisiologiche generali. L'acetato viene ossidato nel ciclo dell'acido citrico, mentre il propionato viene incorporato nel metabolismo del glucosio.

Oltre ad essere assorbiti dall'ospite gli SCFAs influenzano il tempo di transito attraverso la modulazione della motilità intestinale, la sensibilità all'insulina e la spesa energetica.

Grandi quantità di SCFAs potrebbero diminuire il pH intestinale e prevenire la crescita di batteri potenzialmente patogeni, come *Escherichia coli* e altri tipi di *Enterobacteriaceae*[30]. Inoltre gli SCFAs possono anche aiutare nell'assorbimento dei minerali, come il calcio, agendo sull'aumento della loro solubilità e aumentando l'espressione delle proteine leganti il calcio.

Il microbiota intestinale è coinvolto nella produzione e nell'assorbimento di vitamine e micronutrienti essenziali, come folati e biotina, altre vitamine idrosolubili del gruppo B e alla vitamina K[30].

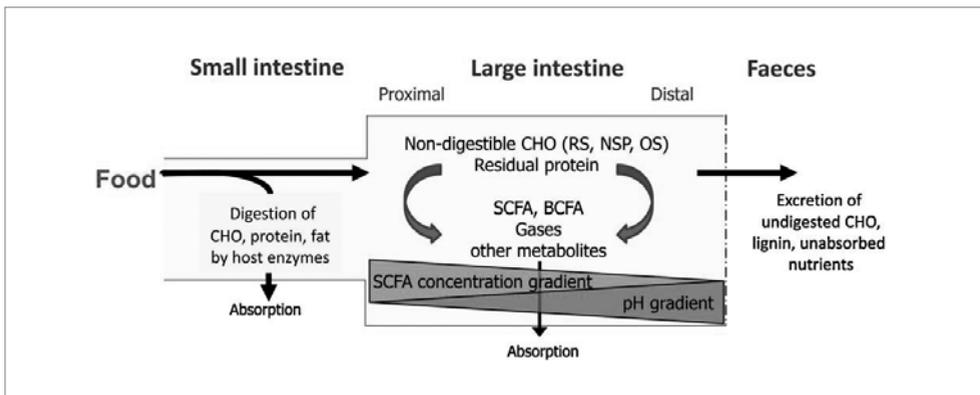


Figura 2.2: Destino delle componenti alimentari nell'intestino tenue e nel crasso (CHO-carboidrati, RS-amido resistente, NPS-polisaccaridi non amidacei, SCFA-acidi grassi a catena corta, BCFA-acidi grassi a catena ramificata)[59].

## 2.8 Microbiota e celiachia

Studi recenti hanno individuato un ruolo del microbiota in diverse patologie infiammatorie intestinali[25], tra cui la celiachia. È stato sospettato infatti che il microbiota sia in qualche modo influenzato durante la patogenesi della celiachia e durante la dieta priva di glutine.

Rispetto agli individui sani i pazienti celiaci sembrano essere caratterizzati da un numero maggiore di batteri Gram-negativi e un numero minore di batteri Gram-positivi. Complessivamente i batteri Gram-negativi possono attivare *pathways* pro-infiammatori, mentre i batteri Gram-positivi, come i batteri lattici e i bifidobatteri possono inibire gli effetti tossici indotti da altre specie gastrointestinali o dagli antigeni del glutine.

Le prime associazioni sono state fatte in pazienti con celiachia trattati e non trattati con dieta *gluten-free* [13].

Collado et al.[13] hanno visto che la disbiosi intestinale dei pazienti celiaci è caratterizzata da un aumento nel numero o nelle proporzioni di *Bacteroides spp.* e una riduzione in quelle di *Bifidobacterium spp.* e *B. longum*, queste alterazioni non vengono modificate dopo l'aderenza del paziente alla dieta aglutinata.

Il numero di *E. coli* e *Staphylococcus* sono più elevati nelle feci e nelle biopsie dei pazienti celiaci non trattati rispetto ai soggetti di controllo, ma le differenze vengono appianate in seguito all'aderenza alla dieta[13].

Le analisi della prevalenza delle specie batteriche in biopsie duodenali hanno rivelato la riduzione delle specie di *Bacteroides* nei celiaci trattati con dieta *gluten-free* che non si verificava nei controlli sani. Inoltre, i cloni di *E. coli* isolati nei pazienti trattati e non-trattati portano un maggior numero di geni di virulenza rispetto a quelli di pazienti sani.

Questi risultati evidenziano come la disbiosi intestinale sia associata con la malattia celiaca e che alcune di queste alterazioni non sono solo secondarie all'infiammazione della fase attiva di questa patologia, ma possono giocare un ruolo primario importante insieme ai fattori genetici e ambientali[46].

In uno studio di confronto tra soggetti pre e post dieta aglutinata e soggetti sani adulti è stato evidenziato che la riduzione nell'assunzione di polisaccaridi contenuti negli alimenti contenenti glutine porta il microbiota a modificazioni simili a quelle già rinvenute in bambini con una lunga aderenza alla dieta aglutinata, ovvero a una riduzione della numerosità di Bifidobatteri e Lactobacilli[19].

## 2.9 Relazione tra la dieta gluten-free e il microbiota intestinale

I trattamenti dietetici a lungo termine utilizzati per curare le patologie legate agli alimenti influenzano inevitabilmente il microbiota intestinale e di conseguenza la sua relazione funzionale con i diversi organi e tessuti dell'ospite. Nei celiaci nonostante la remissione dei sintomi clinici e delle lesioni della mucosa duodenale non si riscontra mai un completo ripristino del normale stato del microbiota[19].

La composizione del microbiota è infatti suscettibile alla quantità e qualità dei carboidrati ingeriti. La riduzione dei polisaccaridi assunti potrebbe spiegare i cambiamenti osservati nel microbiota, in quanto questi componenti generalmente raggiungono la parte distale del colon parzialmente indigeriti, e costituiscono una delle principali fonti energetiche per i commensali che compongono il microbiota intestinale.

Il genoma di questi batteri codifica per un gran numero di enzimi specializzati nell'utilizzazione dei carboidrati non digeribili, che possono quindi proliferare a discapito dei batteri potenzialmente patogeni che tentano di colonizzare l'intestino.

Un esempio molto interessante ed esplicativo è quello rappresentato dalla sequenza del genoma di *B. longum* subsp. *longum*, in cui più dell'8% dei geni annotati sono coinvolti nel metabolismo dei carboidrati e dei polisaccaridi, il che può spiegare il perché di una sua riduzione dopo la dieta priva di glutine[50].

Appare inoltre possibile che quando si ha una riduzione della crescita di batteri benefici a causa della scarsità delle loro fonti energetiche, i patogeni opportunisti possano proliferare e causare la disbiosi.

All'interno dell'ecosistema intestinale, il microbiota agisce come organo metabolico, la cui sopravvivenza e composizione è determinata da un processo dinamico di selezione e competizione.

È stato dimostrato in topo che la sopravvivenza dei batteri commensali *Bacteroides thetaiotaomicron* dipende sia dalla composizione della comunità batterica che dalla disponibilità di nutrienti[28, 64].

L'assunzione di una grande quantità di fibre risulta in una maggiore concentrazione di acidi grassi a catena corta e una riduzione della concentrazione di *E. coli* intestinale, un trend opposto è stato dimostrato in soggetti con un ridotto apporto di fibre[50].

### Influenze sulle proprietà immunologiche del microbiota.

Le capacità immunologiche del microbiota intestinale in relazione alla dieta aglutinata sono state verificate *in vitro*. Le feci di individui sani, raccolte prima e dopo l'intervento dietetico, messe a contatto con le cellule mononucleari del sangue periferico (PBMCs) stimolano la produzione di citochine. Le colture PBMC sono infatti considerate un buon modello *in vitro* per questo tipo di studi dato che i monociti della mucosa intestinale sono noti per essere costantemente riforniti dai monociti del sangue. Le proprietà immunostimolatorie delle feci, rappresentate per circa il 50% da batteri, vengono notevolmente ridotte in seguito alla dieta priva di glutine, inducendo una spiccata riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie, chemochine (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-8) e citochine anti-infiammatorie (IL-10) rispetto a prima della dieta aglutinata[50].

Sembra che la dieta aglutinata porti a una riduzione generalizzata della produzione di citochine indotta dai batteri, come risultato di una riduzione generalizzata della carica batterica intestinale nei pazienti che non assumo glutine con la dieta.

Il fatto che la dieta *gluten-free* porti a una riduzione totale del numero di Bifidobatteri e

di *B. longum* può anche spiegare la riduzione nell'abilità dei campioni di feci di stimolare la produzione di IL-10. In particolare *Bifidobacterium longum* sembra in grado di stimolare IL-10, questa potente interleuchina in grado di inibire la sintesi di citochine pro-infiammatorie quali IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3, TNF- $\alpha$  e GM-CSF, prodotte da cellule quali macrofagi e linfociti T helper di classe 2[50].

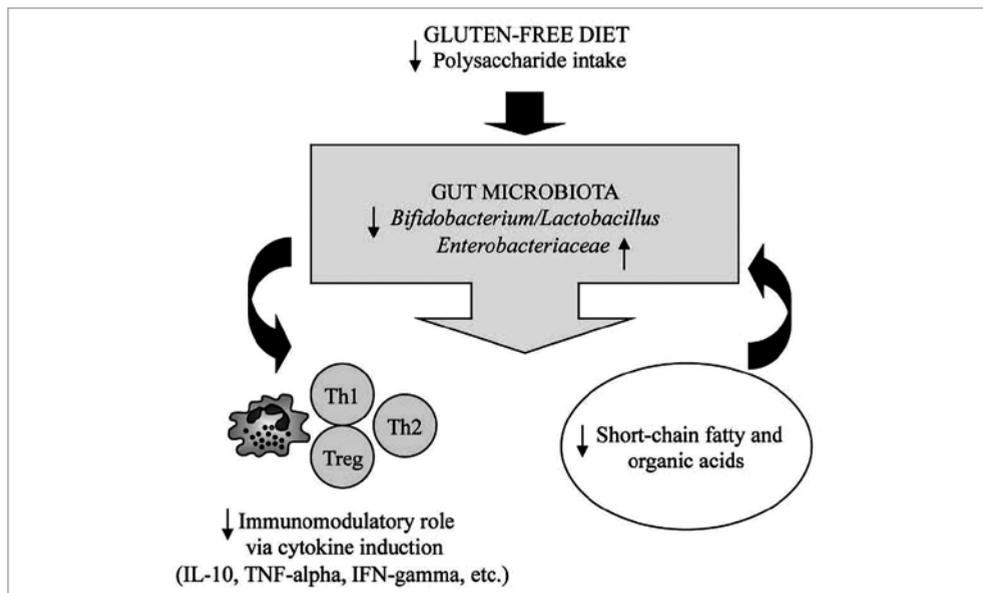


Figura 2.3: Rappresentazione schematica delle possibili interazioni tra dieta gluten-free e microbiota intestinale[50].

### Capitolo 3

#### Finalità della tesi e commento dell'autore

Alla luce di quanto appreso dalla letteratura scientifica nella tesi, disponibile per consultazione integrale, da cui è stato preso quest'estratto si è voluto andare a definire un protocollo di studio con PCR quantitativa per l'identificazione e quantificazione di 10 specie/gruppi batterici selezionati in base alla letteratura come microorganismi rappresentativi del microbiota intestinale. Tale protocollo è stato testato analizzando la diversità del microbiota colonico di nove soggetti, di cui tre pazienti di prima diagnosi di celiachia e sei soggetti volontari sani. Sugli stessi soggetti è stato studiato l'impatto di un mese di dieta senza glutine sulle possibili variazioni del microbiota colonico tramite qPCR.

La parte sperimentale è stata svolta presso il laboratorio di Microbial Genomics del Centro per la Biologia Integrata (CIBIO) dell'Università di Trento.

L'esito dello studio ha identificato la presenza di differenze sostanziali tra soggetti sani e malati che necessitano indubbiamente un'analisi più approfondita con metodiche di next generation sequencing su un più ampio gruppo di studio.

## Bibliografia

- [1] Alakomi HL, Skytta E, Saarela M, Mattila-Sandholm T, Latva-Kala K, Helander IM (2000), *Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane* - Applied and Environmental Microbiology 66:2001-2005
- [2] Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Scott H, Koning F, Jung G, Roepstorff P, Lundin KE, Sollid LM (2004), *The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease* - PLoS Medicine 1:e1.
- [3] Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, Gonzalez A, Krabshuis JH, LeMair A (2013), *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease* - Journal of Clinical Gastroenterology vol.2 Num. 47
- [4] Bardella MT, Minoli G, Radaelli F, Quatrini M, Bianchi PA, Conte D (2000), *Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease* - Gastrointestinal Endoscopy 51:714-16
- [5] Bouskra D, Brezillon C, Berard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, Eberl G. (2008), *Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis* - Nature 456:507-510
- [6] Candela M, Rampelli S, Turroni S, Severgnini M, Consolandi C, De Bellis G, Masetti R, Ricci G, Pession A, Brigidi P (2012), *Unbalance of intestinal microbiota in atopic children* - BMC Microbiology 12:95
- [7] Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, Volta U, Accomando S, Picarelli A, De Vitis T, Pianelli G, Gesuita R, Carle F, Mandolesi A, Bearzi I, Fasano A (2007), *A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease* - American Journal of Clinical Nutrition 85:160-66
- [8] Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Klaenhammer TR, Ringe Y (2012), *Characterization of the Fecal Microbiota Using High-Throughput Sequencing Reveals a Stable Microbial Community during Storage* - PLoS ONE 7(10): e46953
- [9] Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, Marchesi JR, Falush D, Dinan T, Fitzgerald G, Stanton C, van Sinderen D, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, Henry C, O'Mahony D, Fitzgerald AP, Shanahan F, Twomey C, Hill C, Ross RP, O'Toole PW (2011), *Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly* - Proceedings of the National Academy of Sciences USA 108:4586-4591
- [10] Claesson MJ, Jeffery TB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HMB, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O (2012), *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly* - Nature 488:178-184.
- [11] Cinova J, De Palma G, Stepankova R, Kofronova O, Kverka M, Sanz Y, Tuckova L (2011), *Role of Intestinal Bacteria in Gliadin-Induced Changes in Intestinal Mucosa: Study in Germ-Free Rats* - PLoS ONE 6(1):e16169
- [12] Collado MC, Derrien M, Isolauri E, de Vos WM, Salminen S (2007), *Degrading Member of the Intestinal Microbiota Present in Infants, Adults, and the Elderly* - Applied and Environmental Microbiology 73(23):7767
- [13] Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, and Sanz Y (2008), *Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease* - BMC Microbiology vol.8 art.232

- [14] Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. (2009), *Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease* - Journal of Clinical Pathology 62(3):264-9.
- [15] Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, Chioda C, Albarello L, Bartolini D, Donato F (2007), *Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease* - Clinical Gastroenterology and Hepatology 5:838-43
- [16] Corr SC, Gahan CG, Hill C (2007), *Impact of selected Lactobacillus and Bifidobacterium species on Listeria monocytogenes infection and the mucosal immune response* - FEMS Immunology and Medical Microbiology 50:380-388
- [17] Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, Ciclitira PJ (2006), *The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease* - European journal of gastroenterology and hepatology 18:483-91
- [18] Dewar DH, Ciclitira PJ (2005), *Clinical features and diagnosis of celiac disease* - Gastroenterology 128 (suppl)19-24
- [19] De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y (2009), *Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects* - British Journal of Nutrition 102:1154-1160
- [20] Di Sabatino A, Corazza GR (2009), *Coeliac disease* - Lancet 373:1480-93
- [21] Dorak M. Tevfik (Ed.), *Real-time PCR* - School of Clinical Medical Science (Child Health), Newcastle University, UK
- [22] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA (2005), *Diversity of the human intestinal microbial flora* - Science 308:1635-1638
- [23] Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S (1993), *Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential* - Gut 1993 34:150-51
- [24] Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH (2012), *The role of the gut microbiota in nutrition and health* - Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 9:577-589
- [25] Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR (2007), *Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases* - Proceedings of the National Academy of Sciences USA 104:13780-13785
- [26] Gibson GR, Roberfroid MB (1999), *Colonic Microbiota* - Nutrition and Health, ed. Chapman Sz Hall, pp.90-92
- [27] Giovannini C, Matarrese P, Scazzocchio B, Vari R, D'Archivio M, Straface E, Masella R, Malorni W, De Vincenzi M (2003), *Wheat gliadin induces apoptosis of intestinal cells via an autocrine mechanism involving Fas-Fas ligand pathway* - FEBS Letter 540(1-3):117-24.
- [28] Goodman AL, McNulty NP, Zhao Y, Leip D, Mitra RD, Lozupone CA, Knight R, Gordon JI (2009), *Identifying genetic determinants needed to establish a human gut symbiont in its habitat* - Cell Host & Microbe 6:279-89
- [29] Hansson GC, Johansson ME (2010), *The inner of the two Muc2 mucindependent mucus layers in colon is devoid of bacteria* - Gut Microbes 1:51-54
- [30] Jeffery TB, O'Toole PW (2013), *Diet-Microbiota Interactions and Their Implications for Healthy Living* - Nutrients 5:234-252
- [31] Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH (1998), *Coeliac disease detected by screening is not silent—simply unrecognized* - QJM 91:853-60
- [32] Kagnoff MF (2007), *Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease* - Journal

- of Clinical Investigation 117:41-49
- [33] Klappenbach JA, Saxman PR, Cole JR, Schmidt TM (2001), *rrndb: the Ribosomal RNA Operon Copy Number Database* - Nucleic Acids Research 29(1):181-184
- [34] Kim B, Jeon Y, Chun J (2013), *Current Status and Future Promise of the Human Microbiome* - Pediatric Gastroenterology, Hepatology Nutrition 16(2):71-79
- [35] Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM (2004), *Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease* - Proceedings of the National Academy of Sciences 101:4175-79
- [36] Korponay-Szabò IR, Szabados K, Pusztai J, Uhrin K, Ludmány E, Nemes E, Kaukinen K, Kapitány A, Koskinen L, Sipka S, Imre A, Maki M (2007), *Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study* - BMJ 2007 335:1244-47.
- [37] Lee A, Newman JM (2003), *Celiac diet: its impact on quality of life* - Journal of American Dietetic Association 103:1533-35.
- [38] Losowsky MS (2008), *A history of coeliac disease* - Digestive Diseases 26:112-20
- [39] Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Luidin KEA, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C (2012), *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms* - Gut 62:43-52
- [40] Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM (2007), *Coeliac disease and the risk of fractures—a general population-based cohort study* - Alimentary Pharmacology & Therapeutics 25:273-85
- [41] Malinen E, Kassinen A, Riuttala T, Palva A (2003), *Comparison of real-time PCR with SYBR Green I or 59-nuclease assays and dot-blot hybridization with rDNA-targeted oligonucleotide probes in quantification of selected faecal bacteria* - Microbiology 149:269-277
- [42] Matsuki T, Watanabe K, Fujimoto J, Miyamoto Y, Takada T, Matsumoto K, Oyaizu H, Tanaka R (2002), *Development of 16S rRNA gene-targeted group-specific primers for the detection and identification of predominant bacteria in human feces* - Applied and Environmental Microbiology 68:5445-5451
- [43] Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C, Namane A, Cellier C, CerfBensussan N, Heyman M (2003), *Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease* - Gastroenterology 125(3): p. 696-707.
- [44] Molberg Ø, Solheim Flaete N, Jensen T, Lundin KE, Arentz-Hansen H, Anderson OD, Kjersti Uhlen A, Sollid LM (2003), *Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease* - Gastroenterology 125:337-44
- [45] Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, Rumalla A, Zinsmeister AR, Gostout CJ (2008), *Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment* - Clinical Gastroenterology and Hepatology 6:186-93
- [46] Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, 'onMarcos A, Sanz Y (2012), *Immune Development and Intestinal Microbiota in Celiac Disease* - Clinical and Developmental Immunology vol.2012 doi:10.1155
- [47] Rashtak S, Murray JA (2007), *Tailored testing for celiac disease* - Annals of Internal Medicine 147:339-41
- [48] Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y (2010), *Intestinal Bacteroides species associated with coeliac disease* - Journal of Clinical Pathology 63:1105e1111

- [49] Sanchez E, Laparra JM, Sanz Y (2012), *Discerning the Role of Bacteroides fragilis in Celiac Disease Pathogenesis* - Applied and Environmental Microbiology 78(18): 6507-6515
- [50] Sanz Y (2010), *Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans* - Gut Microbs 1(3):135-137
- [51] Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB (2010), *Gut microbiota in health and disease* - Physiological reviews 90(3):859-904
- [52] Sellitto M, Bai G, Serena G, Fricke WF, Sturgeon C, Gajer P, White JR, Koenig SSK, Sakamoto J, Boothe D, Gicquelais R, Kryszak D, Puppa E, Catassi C, Ravel J, Fasano A (2012), *Proof of Concept of Microbiome-Metabolome Analysis and Delayed Gluten Exposure on Celiac Disease Autoimmunity in Genetically At-Risk Infants* - PLoS ONE 7(3):e33387
- [53] Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH (2013), *The influence of diet on the gut microbiota* - Pharmacological Research 69:52-60
- [54] Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C (2002), *Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue* - Science 297:2275-79
- [55] Sollid LM, Lie BA (2005), *Celiac disease genetics: current concepts and practical applications* - Clinical Gastroenterology and Hepatology 3:843:51
- [56] Sollid LM (2000), *Molecular basis of celiac disease* - Annual Review of Immunology 18:53-81
- [57] Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, Taki I, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M (2006), *Rota-virus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study* - American Journal of Gastroenterology 101(10):2333-40
- [58] Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP (2005), *Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice* - World Journal of Gastroenterology 11:1131-1140
- [59] Topping DL, Clifton PM (2001), *Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides* - Physiological Reviews 81:1031-64
- [60] Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X (2011), *Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota* - ISME Journal 5:220-30
- [61] Whyte LA, Jenkins HR (2013), *The epidemiology of coeliac disease in South Wales: a 28-year perspective* - Archives of Disease in Childhood 98:405-407
- [62] Wieser H (2007), *Chemistry of gluten proteins* - Food Microbiology 24:115-19
- [63] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD (2011), *Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes* - Science 334:105-108
- [64] Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI (2003), *A Genomic View of the Human-Bacteroides thetaiotaomicron Symbiosis* - Science 299 (5615):2074-2076
- [65] Xu J, Mahowald MA, Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Martens EC, Henrissat B, Coutinho PM, Minx P, Latreille P, Cordum H, Van Brunt A, Kim K, Fulton RS, Fulton LA, Clifton SW, Wilson RK, Knight RD, Gordon JI (2007), *Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine* - PLoS Biology 5: e156
- [66] Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, Beri R, Dolcino M, Valletta E, Corrocher R, Puccetti A (2006), *In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes* - PLoS Med 3(9):e358.

**Parte sesta**

# **Recensioni della Letteratura**



# È possibile la prevenzione nei bambini a rischio?

di Carlo Polloni

## Articolo recensito

### ***Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children***

N Engl J Med 2014;371:1295-303 October 2, 2014

Elena Lionetti, M.D., Stefania Castellaneta, M.D., Ruggiero Francavilla, M.D., Ph.D., Alfredo Pulvirenti, Ph.D., Elio Tonutti, M.D., Sergio Amarri, M.D., Maria Barbato, M.D., Cristiana Barbera, M.D., Graziano Barera, M.D., Antonella Bellantoni, M.D., Emanuela Castellano, M.D., Graziella Guariso, M.D., Maria Giovanna Limongelli, M.D., Salvatore Pellegrino, M.D., Carlo Polloni, M.D., Claudio Ughi, M.D., Giovanna Zuin, M.D., Alessio Fasano, M.D., Ph.D., and Carlo Catassi, M.D., Ph.D., for the SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk

## Recensione

Questo interessante studio multicentrico recentemente pubblicato su NEJM ha preso in considerazione la relazione tra l'epoca di introduzione del glutine in bambini a rischio di celiachia ed il rischio di contrarre la malattia nei periodi successivi ed ha visto anche il Trentino dare un piccolo contributo.

Sono stati reclutati, alla nascita, circa 800 neonati aventi almeno un parente di primo grado affetto da celiachia e sono stati assegnati in modo randomizzato a due gruppi: il primo (gruppo A) destinato a ricevere il glutine al sesto mese, come comunemente avviene, il secondo (gruppo B) a riceverlo al compimento dei dodici mesi. I due gruppi stati quindi seguiti nel tempo.

A questi bambini è stato determinato il genotipo HLA a 15 mesi di età ed è stato effettuato lo screening per la malattia celiaca a 15 mesi (IgA sieriche totali, TGA2, AGA IgA, EmA se transglutaminasi e/o anti gliadina positivi) poi 2 aa, 3 aa, 5 aa, 8 aa e 10 aa (TGA2 e, se positivi, EmA); a coloro risultati positivi per sierologia specifica è stata effettuata la biopsia intestinale.

Altre valutazioni sono state effettuate: la quantità di glutine giornaliera assunta all'età di 9 e 15 mesi; l'eventuale comparsa di infezioni del tratto gastrointestinale nel corso del primo anno di vita; la durata dell'allattamento materno e l'avvenuta o meno introduzione del glutine in corso di assunzione del latte; la definizione dei gruppi a rischio assente, standard o alto, di sviluppo di malattia celiaca, sulla base dell'assetto genetico.

Lo studio ha permesso di individuare il genotipo HLA ad alto rischio<sup>1</sup> come l'unico fattore statisticamente associato all'autoimmunità celiaca (la presenza di sierologia specifica) e alla celiachia conclamata, mentre altre variabili (il tipo e il numero di parenti affetti, il modello dietetico, le eventuali infezioni precoci del tratto gastrointestinale) non hanno mostrato una sicura associazione con il rischio di malattia. In particolare, i dati raccolti non hanno evidenziato alcuna differenza tra l'introduzione del glutine a sei mesi vs l'introduzione a dodici mesi (outcome primario), relativamente allo sviluppo della malattia nel lungo periodo: la maggioranza dei bambini ha avuto la celiachia entro i 5 anni di età e l'80% di coloro che l'hanno sviluppata lo hanno fatto entro i 3 anni di vita, indipendentemente dall'epoca di introduzione del glutine. Il latte materno è stato a lungo indicato quale fattore preventivo della celiachia, ma le osservazioni condotte in questo studio non lo hanno confermato: la durata media dell'allattamento al seno nei soggetti a rischio è stata praticamente sovrapponibile sia per quelli che hanno successivamente sviluppato la malattia che per quelli che non l'hanno avuta ed anche l'introduzione del glutine in corso di allattamento materno non si è rivelata significativa al riguardo (lo studio non era comunque disegnato per valutare questo aspetto).

Ulteriori studi sono necessari per definire se e quali fattori ambientali, come ad esempio la composizione del microbiota, il profilo metabolico, le vaccinazioni e l'uso di antibiotici possano giocare un ruolo sull'equilibrio tra tolleranza e risposta immunologica in questi bambini a rischio nel corso dei loro primi anni di vita.

### **Commento**

Lo studio condotto longitudinalmente per un decennio (almeno per parte della casistica) ha permesso di fare chiarezza su alcuni aspetti inerenti la celiachia che, in passato, sono stati ampiamente dibattuti senza che però fossero a disposizione trials clinici controllati randomizzati. Le evidenze ora documentano che l'unico fattore predittivo di aumentato rischio di contrarre la malattia nei soggetti a rischio (bambini con familiari di primo grado affetti) è la presenza di un assetto genetico predisponente di alto rischio, mentre l'introduzione tardiva del glutine (a 12 mesi anziché a 6) non costituisce fattore protettivo (ne ritarda semplicemente l'esordio, nei soggetti predisposti). La determinazione del DQ2/DQ8 si conferma quindi un utile strumento per la stratificazione del rischio clinico (assente, standard, alto) e per la conseguente definizione del follow-up, in questa categoria di individui. Sebbene l'allattamento materno prolungato non pare essere un elemento difensivo per lo sviluppo della patologia (negli individui a rischio genetico), non ci sono ovviamente motivi per non consigliarlo, in tutti i bambini (a rischio e non) e resta comunque valida la buona regola di introdurre il glutine possibilmente mentre il lattante sta ancora assumendo il latte della propria mamma.

<sup>1</sup> L'assenza di HLA-DQ2 e HLA-DQ8 individuava gli individui con rischio assente. I soggetti portatori di una singola o di una doppia copia di alleli DQB1\*02 associati con alleli DQA1 differenti da DQA1\*05 oppure un con singolo DQ2 (DQA1\*05-DQB1\*02) sia in posizione cis che in trans oppure ancora con aplotipi DQ8 (DQA1\*03-DQB1\*0302/0305) costituivano il gruppo a rischio standard. Infine il gruppo ad alto rischio era definito dalla presenza della omozigosi per DQA1\*05-DQB1\*02 o DQA1\*05-DQB1\*02-DQA1\*0201-DQB1\*02)

# La ricerca nella malattia celiaca complicata

di Alberto Meggio

## Articolo recensito

### ***A multicentre case control study on complicated coeliac disease: two different patterns of natural history, two different prognoses***

BMC Gastroenterol. 2014; 14: 139.

Federico Biagi,<sup>12</sup> Alessandra Marchese,<sup>12</sup> Francesca Ferretti,<sup>12</sup> Rachele Ciccocioppo,<sup>12</sup> Annalisa Schiepatti,<sup>12</sup> Umberto Volta,<sup>1</sup> Giacomo Caio,<sup>1</sup> Carolina Ciacci,<sup>2</sup> Fabiana Zingone,<sup>2</sup> Anna D'Odorico,<sup>3</sup> Antonio Carroccio,<sup>4</sup> Giuseppe Ambrosiano,<sup>5</sup> Pasquale Mansueto,<sup>5</sup> Antonio Gasbarrini,<sup>6</sup> Anna Chiara Piscaglia,<sup>6</sup> Alida Andrealli,<sup>7</sup> Marco Astegiano,<sup>7</sup> Sergio Segato,<sup>8</sup> Matteo Neri,<sup>9</sup> Alberto Meggio,<sup>10</sup> Giovanni de Pretis,<sup>10</sup> Italo De Vitis,<sup>11</sup> Paolo Gobbi,<sup>12</sup> and Gino Roberto Corazza<sup>12</sup>

## Recensione

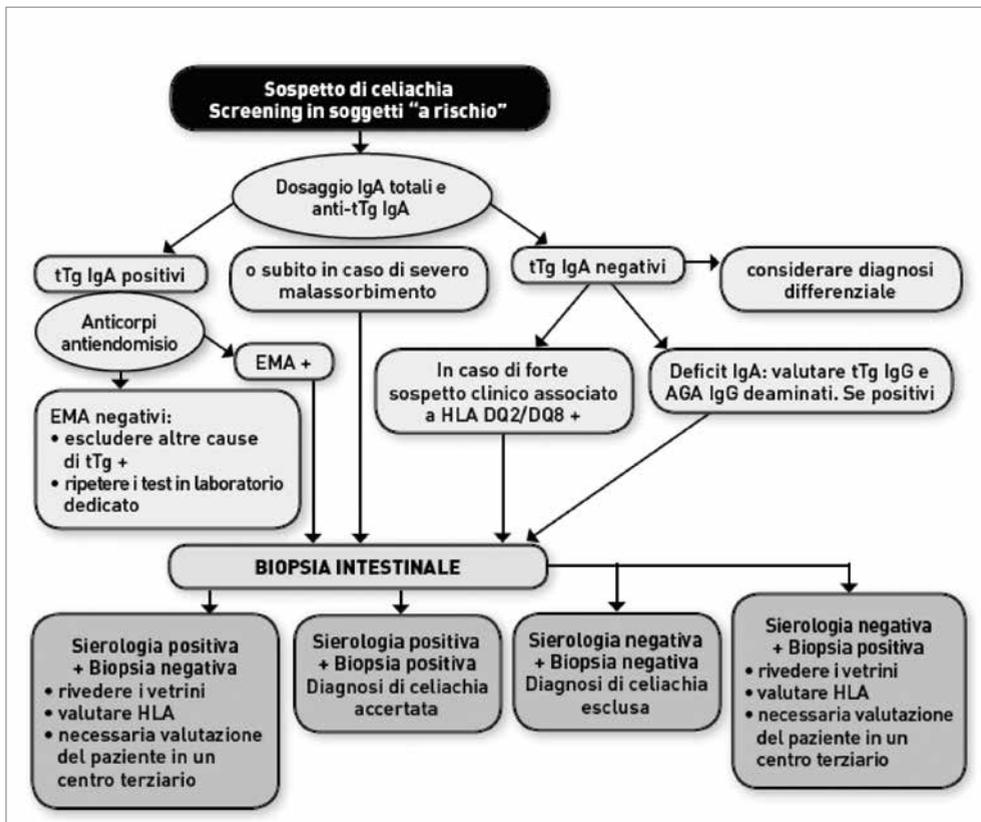
L'articolo deriva dalla prima ricerca italiana finanziata dalla Fondazione Celiachia sulla storia naturale della malattia celiaca complicata (CCD) sulla sua prevalenza e prognosi coordinata dal prof Corazza che ha coinvolto 11 centri italiani di riferimento per la malattia con individuazione di 87 casi. Tra questi era presente la Gastroenterologia Trentina che, attraverso la raccolta dati effettuata dal dr. Meggio, ha segnalato 4 casi di malattia celiaca complicata (1 caso di sprue collagenosica, 2 linfomi EATL ileali, 1 adenocarcinoma del digiuno).

Lo studio che viene descritto nell'articolo e che fa parte della ricerca di cui sopra, ha permesso di valutare la storia naturale della CCD. Sono stati evidenziati due gruppi di pazienti con diverso decorso.

Quelli con nuova diagnosi di MC che non rispondono a dieta glutinata (tipo A) e coloro che erano stati trovati affetti dalla malattia in cui la dieta aveva risolto i sintomi ma in cui nonostante una dieta rigorosa il quadro di malassorbimento si era successivamente ripresentato (Tipo B). Da un'analisi complessiva è emerso che tra i soggetti con CCD, due terzi presentano una forma di tipo A e che la prognosi di questi è significativamente peggiore rispetto a coloro che presentavano il tipo B (50% vs 75%). Tale studio sottolinea come la CCD è un evento morboso particolarmente severo con elevata mortalità correlata al tipo di CCD.

Altri dati aggiuntivi della ricerca multicentrica coordinata dal professor Corazza hanno rilevato che elementi predittivi di complicanze sono una diagnosi ottenuta dopo i 50 anni di vita, la sintomatologia tipica (segni di franco malassorbimento) e la presenza, all'analisi genetica, di Dq2 in doppia copia.

### Flow chart diagnostica



Tratto da *Giornale Italiano di Endoscopia Digestiva* 2014; 37:177-181

# Cosa sappiamo del bambino con intolleranza al glutine non celiaca?

di Carlo Polloni

## Articolo recensito

### ***Clinical, Serological and Histological Features of Gluten Sensitivity in Children***

J Pediatr 2014; 164; 463-7

Ruggiero Francavilla, M.D., Ph.D., Fernanda Cristofori, M.D., Stefania Castellaneta, M.D., Carlo Polloni, M.D., Veronica Albano, M.D., Stefania Dellatte, Flavia Indrio M.D., Luciana Cavallo M.D. and Carlo Catassi, M.D., Ph.D.

## Recensione

Si tratta di uno studio multicentrico, pubblicato su The Journal of Pediatrics, che descrive le caratteristiche cliniche, sierologiche ed istologiche dell'intolleranza al glutine nel bambino. L'articolo è uno dei primi, apparsi in letteratura, dedicati a tale argomento riferito all'età evolutiva. Anche in questo lavoro il Trentino ha contribuito alla casistica.

La sensibilità al glutine non celiaca (SGNC) è una sindrome caratterizzata da sintomi intestinali e/o extraintestinali che compaiono entro ore o pochi giorni dall'assunzione di glutine, si risolvono rapidamente alla sua sospensione dalla dieta e ricompaiono a distanza di ore o giorni dalla reintroduzione. Gli individui affetti, ai quali è stata esclusa la diagnosi di celiachia ed allergia al grano, presentano gli stessi sintomi e/o disturbi della celiachia e beneficiano di una dieta aglutinata senza presentare né la positività anticorpale tipica, né le alterazioni istopatologiche della mucosa digiunale; si tratta quindi, ad oggi, di una diagnosi di esclusione quando celiachia e allergia al grano non vengono considerate responsabili. La prevalenza di questo disturbo non è del tutto nota, ma fino al 6% della popolazione potrebbe esserne affetta; per quanto riguarda la popolazione pediatrica, si conosce ancora meno.

Per questo studio sono stati reclutati e studiati, 15 soggetti con ipersensibilità al glutine ai quali sono state escluse celiachia e allergia al grano, 15 soggetti affetti da malattia celiaca attiva e 15 soggetti "controllo".

A tutti questi bambini (di età compresa tra i 6 ed i 14 anni) sono stati eseguiti esami ematologici routinari, il genotipo HLA, lo screening per la malattia celiaca (IgA sieriche totali, anticorpi anti transglutaminasi ed antiendomiasio, anticorpi anti gliadina) ed è stata proposta la biopsia intestinale. Per escludere una allergia al grano sono stati eseguiti i prick test (SPT) e gli atopy patch test (APT) cutanei per trofoallergeni.

I 15 soggetti sintomatici ai quali è stata esclusa la malattia celiaca e l'allergia al grano,

quindi con sierologia per celiachia negativa (11 dei quali sottoposti a prelievo endoscopico di mucosa duodenale che ha documentato un reperto non significativo) e prove allergologiche anch'esse negative (SPT e APT), sono entrati a far parte del gruppo degli affetti da SGNC e sottoposti al challenge con il glutine. Previa eliminazione del glutine dalla dieta del paziente per almeno 8 settimane, sotto stretta osservazione medica, è stato reintrodotta (per mezzo di preparati in polvere, inodore ed insapore), gradualmente ed a dosi crescenti, fino ad una quantità di almeno 5 g al giorno. La prova, condotta "in aperto" è stata considerata positiva nel momento in cui ricomparivano i disturbi lamentati quando il bambino era a dieta libera.

Il dolore addominale è stato il sintomo maggiormente frequente (80% dei casi), seguito dalla diarrea cronica (73%), astenia (33%), gonfiore (26%); altri disturbi segnalati: dolore lombare, vomito, stipsi, e cefalea (20%) e deficit di crescita (13%). Spesso è stata riferita la combinazione di più sintomi, la più comune modalità di presentazione costituita da dolore addominale e diarrea. Gli anticorpi specifici maggiormente presenti sono stati gli AGA IgG "nativi" (66% dei casi vs 86% dei celiaci e 13% dei controlli); nessun riscontro di anticorpi anti transglutaminasi tissutale di classe IgA ed anticorpi anti endomisio, come pure di deficit di IgA seriche totali. In circa la metà dei soggetti con NCGS (46%) è stata rilevata la presenza di DQ2 e/o DQ8 (vs il 100% dei celiaci). Negli 11 soggetti sottoposti a biopsia, l'esame istologico non è risultato significativo (Marsh 0 o 1).

Lo studio ha permesso di confermare l'esistenza della condizione nell'età pediatrica, con caratteristiche cliniche, genetiche, laboratoristiche ed istologiche parzialmente simili a quelle dell'età adulta; i sintomi nel bambino interessano più frequentemente l'apparato gastrointestinale (dolori addominali, diarrea) rispetto alle età successive. Per la diagnosi indispensabile escludere gli altri disturbi glutine-correlati e, fino a quando non sarà disponibile un biomarker specifico, il challenge al glutine resta lo strumento essenziale per la conferma diagnostica. Maggiori studi sono comunque necessari per determinare la vera frequenza della SGNC pediatrica.

### **Commento**

La Sensibilità al Glutine Non Celiaca (SGNC) è una condizione rara in età pediatrica. Le caratteristiche cliniche sono simili a quelle della malattia celiaca e/o dell'allergia al grano, ma gli elementi sierologici, genetici ed istologici, non avendo peculiarità specifiche, non consentono di definire la diagnosi. Uno strumento fondamentale per orientare la diagnosi quindi risulta essere il challenge con glutine; si tratta di un test di provocazione dei segni e dei sintomi attraverso la somministrazione "controllata" di preparati contenenti tale proteina e di alimenti privi di essa (glutine vs placebo). *La prova può essere eseguita "in aperto", quando sia il Pediatra che la famiglia sono a conoscenza di quale preparato sta assumendo il bambino durante il periodo di prova; in "doppio cieco", quando né il Pediatra né la famiglia sono a conoscenza di quale sostanza sta assumendo il bambino, durante il periodo di prova.* La prova in "doppio cieco" (che comunemente utilizziamo nei nostri Centri di Trento e Rovereto ai fini diagnostici) consiste appunto nella somministrazione, in successione, di glutine e di una sostanza priva di tale proteina, valutando l'eventuale comparsa di disturbi. Il bambino con sospetta intolleranza (quindi sintomatico) viene messo e mantenuto in dieta priva di glutine (con conseguente scomparsa dei disturbi in precedenza presenti) quindi vengono somministrati, per un periodo di tempo limitato ed in successione, preparati contenenti glutine ed altri preparati che non lo contengono (p.es. amido di mais). L'esito della prova è positivo se in occasione dell'assunzione dei preparati contenenti il glutine, compaiono gli

stessi disturbi che il bambino accusava in corso di dieta libera, mentre resta asintomatico in occasione dell'assunzione dei prodotti aglutinati. Solo al termine della prova verrà svelato (da chi ha materialmente confezionato i preparati, di regola il Farmacista), al Pediatra ed alla famiglia (ed al bambino) quali preparati contenevano cosa. Questo è il metodo utilizzato e scientificamente validato per la diagnostica delle allergie e delle intolleranze alimentari per le quali non esistono esami specifici. La diagnosi di SGNS è quindi clinica e richiede un alto indice di sospetto. Non conoscendo la storia naturale della malattia il follow-up del bambino dovrà essere gestito presso Centri specializzati, che nella nostra realtà corrispondono agli Ambulatori di Gastroenterologia Pediatrica delle U.O. di Pediatria di Trento e Rovereto, ponendo particolare attenzione ad una possibile accensione di autoimmunità celiaca (comparsa di anticorpi anti transglutaminasi tissutale e anti endomisio).



**Parte settima**

# **Gli autori**



# Gli autori di questo volume

## **Armelao Franco**

Dirigente Medico U.O. Multizonale di  
Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

## **Baldo Ermanno**

Direttore U.O. di Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN

## **Bassetti Danila**

Dirigente Medico U.O. Microbiologia e  
Virologia  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

## **Benuzzi Teresa**

Dirigente Medico U.O. di Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN

## **Bezzeccheri Anna**

Biologa Nutrizionista  
Collaboratrice AIC

## **Bravin Monica**

Infermiera U.O. di Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN

## **Bressan Elisabetta**

Dirigente Medico U.O. Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

## **Caldera Cristian**

Segreteria AIC Trentino

## **Cauvin Vittoria**

Dirigente Medico U.O. Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

## **Ceschini Nadia**

Dirigente Biologo Servizio di  
Immunoematologia e Trasfusione  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

## **Dal Bon Erica**

Dirigente Medico U.O. di Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN

## **Dal Ri Pietro**

Dirigente Medico U.O. di Ostetricia e  
Ginecologia  
Presidio Ospedaliero di Arco - APSS TN

## **de Pretis Giovanni**

Direttore U.O. Multizonale di  
Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva  
Presidio Ospedaliero di Trento e di Rovereto  
- APSS TN

## **De Berardinis Franco**

Dirigente Medico - Servizio di  
Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva  
Ospedale San Camillo - Trento

## **Decarli Nicola Libertà**

Dirigente Medico U.O. Anatomia ed  
Istologia Patologica e Citodiagnostica  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

## **Demin Elisabetta**

Segreteria AIC Trentino

## **Fioroni Nino**

Già Direttore U.O. di Pediatria  
Past President CS AIC Trentino

**Franceschi Roberto**

Dirigente Medico U.O. Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

**Giramonti Rosanna**

Presidente AIC Trentino

**Gottardi Paolo**

Dirigente Biologo Servizio di  
Immunoematologia e Trasfusione  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

**Marisa Wanda**

Dietista - Servizio di Dietetica e Nutrizione  
Clinica  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN

**Meggio Alberto**

Dirigente Medico U.O. Multizonale di  
Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN

**Pedrolli Annalisa**

Dirigente Medico U.O. Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

**Pedrolli Carlo**

Dirigente Medico Servizio di Dietetica e  
Nutrizione Clinica  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

**Polloni Carlo**

Dirigente Medico U.O. di Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN

**Rizzoli Laura**

Dirigente Medico U.O. Dermatologia  
Presidio Ospedaliero di Trento - APSS TN

**Sciacovelli Irene**

Dirigente Medico U.O. di Ostetricia e  
Ginecologia  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN

**Sorrentino Francesca**

Specializzanda in Pediatria  
Università degli Studi di Verona

**Veronesi Milena**

Assistente Amministrativo U.O. Pediatria  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN

**Zambaldi Gino**

Già Direttore U.O. Medicina Interna  
Presidio Ospedaliero di Arco

**Zorzi Maria Grazia**

Dirigente Medico U.O. di Anatomia  
Patologica  
Presidio Ospedaliero di Rovereto - APSS TN















“ Negli ultimi anni tutto ciò che è associato, più o meno genericamente, al glutine, pare essere diventato argomento molto dibattuto. L'argomentare non riguarda solamente l'ambito delle patologie glutine-correlate (su tutte, quella per eccellenza, la celiachia), ma anche aspetti che potremmo definire, 'socio-culturali'. Quasi quotidianamente infatti, i mezzi di divulgazione di massa informano di come personaggi noti alle cronache abbiano beneficiato dall'eliminazione del grano dalla propria dieta, in termini di controllo del peso corporeo o di miglioramento delle performances sportive, la qual cosa tende ad indurre un condizionamento delle abitudini alimentari della popolazione e ad un conseguente aumento del fatturato industriale del 'senza glutine'.

*Carlo Polloni – Presidente Comitato scientifico AICTrentino*

“ Scrivo queste righe con una certa commozione. Parlare di AIC Trentino mi porta inevitabilmente a pensare a quasi trent'anni di storie individuali e collettive, nella relazione con una problematica che davvero cambia la vita delle persone che coinvolge, siano esse direttamente interessate, o anche solo coinvolte.

*Rosanna Giramonti – Presidente AICTrentino*



📍 Via Bolghera, 9 - 38122 Trento  
☎ Telefono e Fax 0461 391553  
🌐 [www.aictrentino.it](http://www.aictrentino.it)  
✉ [sportellosoci@aictrentino.it](mailto:sportellosoci@aictrentino.it)