

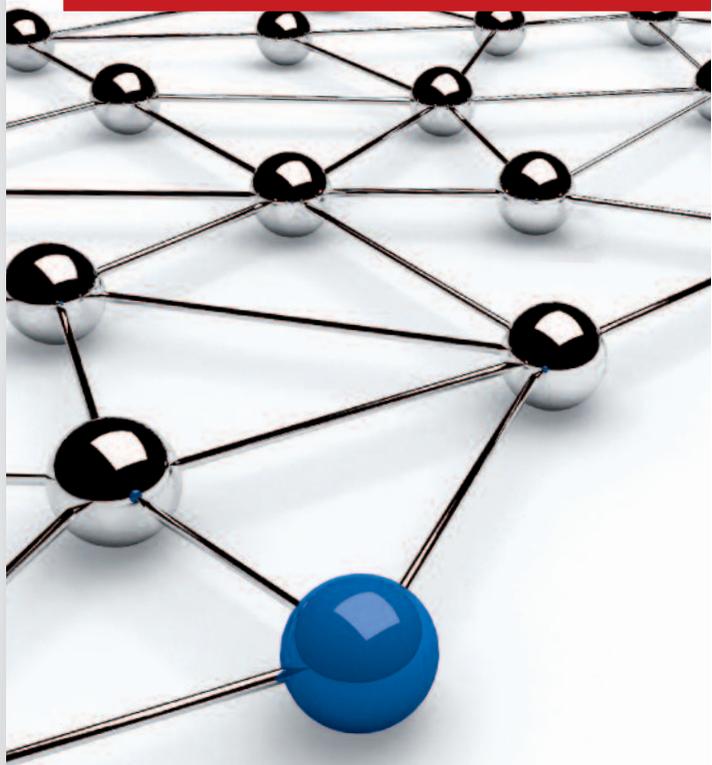
7

NOVEMBRE
2014/VENERDÌ

LIBRO degli
ABSTRACTS

3° CONVEGNO: “CELIACHIA E TERAPIA”

Dalla dieta senza glutine
alle prospettive future.



Promosso da



Con il patrocinio di



**3° CONVEGNO NAZIONALE CELIACHIA
E RETE MEDICO-SCIENTIFICA ITALIANA**

“CELIACHIA E TERAPIA”

**Dalla dieta senza glutine
alle prospettive future**

Roma, 7 Novembre 2014

LIBRO degli ABSTRACTS

Promosso da



Con il patrocinio di



INDICE

Locandina	p. 4
PREFAZIONE. M. Silano	p. 5
PRESENTE E FUTURO DELLA MALATTIA CELIACA. Moderatore: M. Silano	
Nuove frontiere della celiachia: S. Guandalini	p. 6
Non Celiac Gluten Sensitivity: G.R. Corazza	p. 7
Studio AIC/FC sulla Non Celiac Gluten Sensitivity: U. Volta	p. 8
Vecchie e nuove complicità della malattia celiaca: M.T. Bardella	p. 10
COMPLIANCE ALLA GLUTEN-FREE DIET. Moderatore: E. Lionetti	
GFD e lo studio dell'osservatorio AIC sulla Compliance alla GFD in Italia: S. Neuhold	p. 12
Contaminazioni e posizione ufficiale AIC: G. Guariso	p. 13
LE TERAPIE ALTERNATIVE ALLA DIETA SENZA GLUTINE. Moderatore: T. Not	
Prospettive terapeutiche future: utopia o valida alternativa alla dieta? U. Volta	p. 15
Come valutare l'efficacia di una terapia alternativa alla dieta senza glutine: R. Troncone	p. 16
I RISULTATI DEGLI STUDI FINANZIATI DA FC NEL TRIENNIO 2010-2012. Moderatori: O. Lovello - E. Cardi	
MC complicata: G.R. Corazza	p. 18
Impatto dell'alimentazione infantile e degli alleli HLA sulla frequenza di celiachia in neonati a rischio: risultati a 10 anni di uno studio di intervento nutrizionale. C. Catassi - E. Lionetti	p. 19
Prevenzione della celiachia: identificazione dei fattori di rischio: L. Greco - M. Galatola	p. 20

7

NOVEMBRE
2014/VENERDÌ



**CENTRO
CONGRESSI
ANGELICUM**

Largo Angelicum, 1
00184 - ROMA

3° CONVEGNO: “CELIACHIA E TERAPIA”

Dalla dieta senza glutine
alle prospettive future.



PROGRAMMA

10:00 Registrazione dei partecipanti

10:30 Saluti e introduzione dei Lavori

10:30 Saluti delle Presidenti AIC (Elisabetta Tosi) e FC (Ornella Lovello)

10:45 Introduzione ai lavori: è stata invitata a prendere parte ai lavori la Signora Ministro On. Beatrice Lorenzin

1° SESSIONE SCIENTIFICA
PRESENTE E FUTURO DELLA MALATTIA CELIACA
Moderatore: Marco Silano

11:00 Regolamento EU 609/2013 e quadro normativo italiano (Giuseppe Ruoocco)

11:25 Nuove frontiere della celiachia (Stefano Guandalini)

11:50 Non Celiac Gluten Sensitivity (Gino Roberto Corazza)

12:15 Studio AIC/FC sulla Non Celiac Gluten Sensitivity (Umberto Volta)

12:25 Vecchie e nuove complicità della malattia celiaca (Maria Teresa Bardella)

12:50 *Discussione*

13:30 *Lunch*

2° SESSIONE SCIENTIFICA
COMPLIANCE ALLA GLUTEN-FREE DIET
Moderatore: Elena Lionetti

14:30 GFD e lo studio dell'osservatorio AIC sulla Compliance alla GFD in Italia (Susanna Neuhöf)

14:55 Contaminazioni e posizione ufficiale AIC (Graziella Guariso)

15:20 *Discussione*

3° SESSIONE SCIENTIFICA
LE TERAPIE ALTERNATIVE ALLA DIETA SENZA GLUTINE
Moderatore: Tarcisio Not

15:35 Prospettive terapeutiche future: utopia o valida alternativa alla dieta? (Umberto Volta)

16:00 Come valutare l'efficacia di una terapia alternativa alla dieta (Riccardo Troncone)

16:25 *Discussione*

4° SESSIONE SCIENTIFICA

I RISULTATI DEGLI STUDI FINANZIATI DA FC NEL TRIENNIO 2010-2012

Moderatori: Ornella Lovello - Ettore Cardi

16:40 Bandi FC: Lavori in corso 2014 (Ornella Lovello)

16:50 IMC complicata (Gino Roberto Corazza)

17:10 Impatto dell'alimentazione infantile e degli alleli HLA sulla frequenza di celiachia in neonati a rischio: risultati a 10 anni di uno studio di intervento nutrizionale (Carlo Catassi - Elena Lionetti)

17:30 Prevenzione della celiachia: identificazione dei fattori di rischio (Luigi Greco - Martina Galatola)

17:50 Remarks finali e conclusioni (Marco Silano e Presidenti AIC/FC)

18:00 QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO

18:30 Fine dei lavori

DIRETTORE SCIENTIFICO

> **MARCO SILANO**

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

DISCIPLINE ACCREDITATE PER MEDICI, BIOLOGI, DIETISTE E PSICOLOGI

- 3,5 crediti ECM:

- > Allergologia ed Immunologia Clinica
- > Anatomia Patologica
- > Biochimica clinica
- > Dermatologia e Venereologia
- > Endocrinologia
- > Gastroenterologia
- > Genetica Medica
- > Igiene Epidemiologia e Sanità Pubblica
- > Igiene degli alimenti e della nutrizione
- > Ginecologia e Ostetricia
- > Laboratorio di genetica medica
- > Malattie metaboliche e diabetologia
- > Medicina Generale
- > Medicina Interna
- > Neurologia
- > Microbiologia e virologia
- > Oncologia
- > Patologia clinica
- > Pediatria
- > Psicologia
- > Psicoterapia
- > Reumatologia
- > Scienza dell'Alimentazione e Dietetica

MODERATORI E RELATORI

> **MARIA TERESA BARDELLA**

Centro per la Prevenzione e Diagnosi della Malattia Celiaca
U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Università degli Studi - Milano

> **ETTORE CARDI**

Comitato Scientifico - Associazione Italiana Celiachia - Roma

> **CARLO CATASSI**

Clinica Pediatrica - Università Politecnica delle Marche - Ancona

> **GINO ROBERTO CORAZZA**

Unità di Medicina Interna e Gastroenterologia - Policlinico San Matteo - Pavia

> **MARTINA GALATOLA**

Università degli Studi Federico II - Napoli

> **LUIGI GRECO**

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

Università degli Studi Federico II - Napoli

> **STEFANO GUANDALINI**

Celiac Disease Center - Section of Pediatric

Gastroenterology - University of Chicago - Chicago (USA)

> **GRAZIELLA GUARISO**

U.O.C. Clinica Pediatrica - Università degli Studi - Padova

> **ELENA LIONETTI**

Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche - Università degli Studi - Catania

> **BEATRICE LORENZINI**

Ministero della Salute - Roma

> **ORNELLA LOVELLO**

Presidente Fondazione Celiachia

> **SUSANNA NEUHÖF**

Area Food - Associazione Italiana Celiachia

> **TARCISIO NOT**

Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute

IRCCS materno infantile Burlo Garofolo - Trieste

> **GIUSEPPE RUOCCO**

Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione

Ministero della Salute - Roma

> **ELISABETTA TOSI**

Presidente Associazione Italiana Celiachia

> **RICCARDO TRONCONE**

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali - Università degli Studi Federico II - Napoli

> **UMBERTO VOLTA**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

Università degli Studi - Bologna

PREFAZIONE

Marco Silano, Coordinatore Board del Comitato Scientifico AIC

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

Una rigorosa e permanente dieta senza glutine è, ad oggi, l'unico trattamento disponibile per la malattia celiaca. Infatti solo l'esclusione totale e per tutta la vita del glutine dalla dieta permette la remissione dei sintomi e segni associati alla malattia celiaca, la normalizzazione dei livelli plasmatici di auto-anticorpi e delle lesioni della mucosa duodenale glutine-dipendenti, ma soprattutto previene le complicanze della malattia celiaca.

Nel corso dei lavori del terzo convegno "Celiachia e terapia", saranno affrontati tutti gli aspetti che riguardano la dieta senza glutine: dalle recenti novità normative a livello Europeo e nazionale alle ultime acquisizioni scientifiche per rendere la dieta senza glutine, oltre che sicura, anche sostenibile, varia e facilmente accessibile anche fuori di casa. Si farà anche il punto sullo stato di avanzamento delle ricerche finalizzate a realizzare terapie alternative alla dieta senza glutine, terapie che rendano sicura l'ingestione di glutine da parte degli individui celiaci. Sebbene per nessuna di queste ricerche è prevista l'applicazione pratica su larga scala nella popolazione celiaca entro breve, comunque è importante rappresentare gli sforzi della comunità scientifica in questo senso. Sarà illustrato anche lo stato dell'arte delle conoscenze scientifiche sulla malattia celiaca, gluten-sensitivity, le complicanze e le contaminazioni nella dieta senza glutine.

Il convegno inoltre prevedrà una sessione sui risultati delle ricerche finanziate da Fondazione Celiachia nel triennio 2010-2012.

In conclusione, questo convegno rappresenterà un'occasione di approfondimento interdisciplinare e di dibattito sullo stato attuale della protezione del soggetto celiaco in Italia.

1. PRESENTE E FUTURO DELLA MALATTIA CELIACA

Moderatore: Marco Silano - Coordinatore Board del Comitato Scientifico AIC; Reparto Alimentazione, Nutrizione e Salute, Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare - Istituto Superiore di Sanità - Roma

> 1.1 NUOVE FRONTIERE DELLA CELIACHIA

STEFANO GUANDALINI - Celiac Disease Center - Section of Pediatric Gastroenterology - University of Chicago - Chicago (USA)

In rapida espansione sia come prevalenza nel mondo, sia come maggior quota di pazienti diagnosticati, la malattia celiaca sta vivendo una fase di rapida espansione anche di conoscenze su numerosi aspetti. Nuove informazioni sulla genetica mostrano il peso finora solo in parte compreso della condizione di omozigosi per HLA-DQ2, con un'alta percentuale di bambini che sviluppano autoimmunità specifica durante i primissimi anni di vita. Inoltre, l'identificazione di un gran numero di geni non-HLA collegati alla celiachia suggerisce l'eterogeneità genetica della malattia. Nella patogenesi, si va specificando il ruolo di agenti ambientali prima solo "intuiti" come l'effetto nocivo di frequenti infezioni, soprattutto virali, dell'uso di antibiotici, e di specifiche modalità di alimentazione infantile. Nel nostro laboratorio tra l'altro abbiamo potuto verificare che la risposta immune che nei celiaci porta alla perdita della tolleranza può essere scatenata da infezioni virali, identificando un sotto-tipo di celiaci in cui markers di infezioni virali sono predominanti. Ma è specialmente sul ruolo del microbiota intestinale (a sua volta influenzato tra l'altro dalla costituzione genetica) che si appunta un crescente interesse, con la realizzazione che le complesse interazioni tra microbi e la mucosa intestinale modulano la risposta immune.

La semplificazione diagnostica proposta dall'ESPGHAN, con la possibilità di evitare la biopsia intestinale in casi selezionati, ha rappresentato una vera e propria rivoluzione nella prassi diagnostica. Accolta in gran parte dai pediatri e meno accettata dai gastroenterologi dell'adulto, questa nuova prassi, dal valore predittivo positivo di quasi il 100%, espone tuttavia a rischi se non correttamente applicata e richiede maggiore vigilanza.

Pazienti che si presentino già a dieta priva di glutine da tempo rappresentano un noto e frequente imbarazzo diagnostico. La definizione della breve durata (14 giorni) di un possibile challenge con glutine per diagnosticare tali casi dovrebbe agevolare la corretta e tempestiva diagnosi.

Una delle aree più dibattute riguarda il comportamento da tenersi nei confronti di pazienti con celiachia asintomatica. Recenti dati mostrano come questi pazienti - seguiti per 1 anno a dieta con o senza glutine - in realtà beneficiano della dieta priva di glutine sia dal punto di vista clinico che da quello della mucosa intestinale. Per quanto riguarda i celiaci "potenziali" vi è documentazione del fatto che percentuali di pazienti varie ma consistenti, sia in età pediatria che adulta, se lasciati a dieta libera finiscono a distanza varia di tempo con lo sviluppare una celiachia manifesta. D'altro canto si è visto che la dieta priva di glutine non è sempre completamente risolutiva della sintomatologia né del danno

intestinale: fino alla metà dei pazienti adulti (molto meno dei bambini) a distanza di un anno o più dall'inizio della dieta presentano infatti segni clinici o addirittura istologici di persistenza dell'infiammazione, verosimilmente almeno in gran parte per una non assoluta aderenza alla dieta. Non sorprende dunque la grande speranza riposta in terapie alternative. Tra queste, sono in avanzata fase di sperimentazione la terapia con "glutenase" ALV-003 e quella con l'inibitore della zonulina (Larazotide), entrambe con dati preliminari assai incoraggianti. Più lontana e più ambiziosa, ma decisamente più attraente, la realizzazione di un vaccino terapeutico in grado di ripristinare la tolleranza al glutine in via definitiva.

> 1.2 NON CELIAC GLUTEN SENSITIVITY - TEST DI CHALLENGE ORALE CON GLUTINE VS PLACEBO PER L'IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA NON-COELIAC GLUTEN SENSITIVITY

GINO ROBERTO CORAZZA - Unità di Medicina Interna e Gastroenterologia - Policlinico San Matteo - Pavia

Recentemente abbiamo assistito a un acceso dibattito tra sostenitori della non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) e coloro che si pongono in un atteggiamento prudenzialmente critico preoccupati, tra l'altro, che l'uso indiscriminato dei prodotti senza glutine precluda la diagnosi di nuovi celiaci. Il nostro punto di vista è che questa contrapposizione si sta svolgendo e radicalizzando in assenza di evidenze scientifiche a favore dell'una o dell'altra tesi.

Il concetto di intolleranza al glutine non associata a marcatori sierologici o istopatologici non appartiene né al presente né al recente passato. Si basa sull'osservazione di singoli casi clinici¹⁻³, caratterizzati da intestino normale e da una significativa sintomatologia addominale dopo assunzione di glutine, che regrediva dopo la sua sottrazione dalla dieta e si ripresentava dopo un rechallenge. Chi ha lavorato per numerosi anni sul piano clinico-scientifico sulla malattia celiaca ha certo incontrato qualche paziente con queste caratteristiche. Ma è sufficiente tutto ciò per il clamore che sul web si è svolto recentemente? In particolare, ricordiamo la nascita di un Journal of Gluten Sensitivity con annessi forum e discussioni, in cui viene affermato che il glutine risulta tossico per buona parte della popolazione. In altre parole, se da una parte consideriamo che la sindrome possa esistere, dall'altra siamo inclini ad accettare tutti gli inviti alla prudenza e al rigore scientifico.

È stato affermato che la NCGS costituisca non una sindrome eziologicamente eterogenea ma una vera e propria malattia caratterizzata da una patogenesi immunologica univoca e, in particolare, da una selettiva attivazione dell'immunità innata⁴. Noi, al contrario, ipotizziamo differenti meccanismi implicati nella patogenesi della NCGS: il malassorbimento dell'amido dovuto alla sua interazione con la parte proteica (costituita per l'85% da glutine) della farina di grano, l'attività oppioide del glutine, il basso grado di infiammazione intestinale indotto dal glutine e l'effetto placebo/nocebo dell'eliminazione/ingestione di glutine⁵.

Non disponiamo di un biomarcatore, non conosciamo i meccanismi, non abbiamo un solo dato epidemiologico attendibile per capire quanti dei pazienti che ritengono di essere affetti da NCGS lo

siano veramente. Di fatto finora sono stati condotti solo tre studi randomizzati in doppio cieco⁶⁻⁸. Negli studi di Biesiekierski^{6,8} è criticabile ai nostri occhi la provenienza della popolazione reclutata, in particolare la mancata esclusione di qualsiasi forma di allergia al glutine e l'inclusione di pazienti con sindrome dell'intestino irritabile sulla base dei criteri di Roma III. Inoltre nel primo studio⁶ soltanto 13 dei 19 (68%) pazienti inclusi nel braccio attivo hanno riportato sintomi, tra l'altro con un punteggio medio inferiore a 40/100. Nei primi due studi^{6,7} i rispettivi Autori si sono preoccupati di valutare a priori la riconoscibilità degli alimenti che "in cieco" contenevano glutine.

Anche sulla base delle indicazioni dell'American Academy of Allergy⁹, abbiamo disegnato un algoritmo diagnostico semplificato che prevede l'impiego di un test in singolo cieco qualora le modificazioni sintomatologiche siano numericamente quantizzabili, riservando un formale test in doppio cieco solo in pazienti particolarmente complessi o in un contesto di ricerca clinica¹⁰.

Bibliografia

1. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? Lancet 1978;1:1358-9.
2. Jonas A. Wheat-sensitive-but not coeliac. Lancet 1978;2:1047.
3. Dahl R. Wheat sensitive-but not coeliac. Lancet 1979;1:43-4.
4. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. BMC Med 2011;9:23.
5. Di Sabatino A, Giuffrida P, Corazza GR. Still waiting for a definition of nonceliac gluten sensitivity. J Clin Gastroenterol 2013;47:567-9.
6. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2011;106:508-14.
7. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, et al. Non-coeliac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. Am J Gastroenterol 2012;107:1898-906.
8. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. Gastroenterology 2013;145:320-8.
9. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol 2009;123:S365-83.
10. Di Sabatino A, Corazza GR. Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? Ann Intern Med 2012;156:309-11.

> 1.3 STUDIO AIC/FC SULLA NON CELIAC GLUTEN SENSITIVITY

UMBERTO VOLTA - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università degli Studi - Bologna

Il crescente numero di pazienti con sintomi intestinali ed extraintestinali insorgenti dopo l'ingestione di glutine senza essere affetto né da celiachia né da allergia al grano ha portato all'identificazione di una sindrome glutine-correlata, definita sensibilità al glutine non celiaca (SGNC). Questa nuova sindrome sta destando grande interesse nella comunità scientifica internazionale pur trattandosi di una condizione ancora non ben definita con aspetti da chiarire sul piano patogenetico, diagnostico

e terapeutico¹. L'AIC e la FC hanno promosso una indagine prospettica nei centri per la diagnosi di patologia da glutine al fine di definire le modalità di presentazione clinica della SGNC². Ai 38 centri partecipanti (4 pediatrici, 5 di medicina interna, 27 di gastroenterologia e 2 di allergologia) sui 493 invitati a prendere parte allo studio è stato richiesto di segnalare i casi di sospetta SGNC osservati nel periodo novembre 2012 - ottobre 2013. La diagnosi di SGNC era sospettata quando il paziente presentava sintomi intestinali ed extraintestinali che comparivano dopo l'ingestione di glutine e che miglioravano dopo dieta aglutinata per riesacerbarsi con la reintroduzione del glutine. Pre-requisito per un tale orientamento diagnostico era l'esclusione sia della diagnosi di celiachia che di allergia al grano. Per facilitare l'orientamento diagnostico e la raccolta dei dati, ai centri partecipanti è stato fornito un questionario, messo a punto dal gruppo di lavoro AIC-FC sulla SGNC. Complessivamente sono stati identificati 486 pazienti con sospetta SGNC, con una netta prevalenza del sesso femminile (F/M: 5.4/1) e con un'età media di 38 anni (range 3/81 anni). Il quadro clinico era caratterizzato dalla presenza di manifestazioni gastrointestinali (gonfiore addominale, dolori addominali, diarrea e/o alvo alterno e/o stipsi, nausea, epigastralgia, reflusso gastroesofageo, stomatite aftosa) ed extraintestinali (astenia, cefalea, artro-mialgie, parestesie a livello degli arti, "foggy mind", rash cutanei, dermatiti, depressione, ansia ed anemia). Nella grande maggioranza dei pazienti l'intervallo fra l'ingestione di glutine e la comparsa dei sintomi variava da qualche ora a un giorno. Le più frequenti patologie associate sono risultate essere la sindrome dell'intestino irritabile, l'intolleranza al lattosio e manifestazioni allergiche. Patologia autoimmune è stata osservata nel 14% dei casi. Ben 18% dei pazienti con sospetta NCGS aveva un familiare celiaco, ma nessuna correlazione è stata ritrovata con l'HLA-DQ2 e -DQ8). Anticorpi antigliadina IgG erano positivi nel 25% dei pazienti con sospetta SGNC. La biopsia intestinale mostrava mucosa normale nel 69% e lesione tipo Marsh 1 nel rimanente 31% dei casi. Complessivamente il 3.19% dei pazienti transitati nei centri aderenti allo studio è risultato essere affetto da sospetta SGNC in confronto al 2.77% di nuove diagnosi di celiachia. Pertanto, il rapporto fra diagnosi di sospetta SGNC e di celiachia era di 1.15 a 1. Il nostro studio ha consentito di fare una fotografia della SGNC nel nostro paese. Per quanto i risultati vadano presi con prudenza dal momento che la diagnosi di SGNC non è stata confermata in nessun caso da un trial in doppio cieco con placebo, il nostro studio avvalorava l'ipotesi che la SGNC presenti una prevalenza lievemente superiore a quella della celiachia.

Bibliografia

- 1) Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012, 9:295-299
- 2) Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR and the Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multi center survey on patients suspected of having non-coeliac gluten sensitivity. BMC Medicine 2014, 12:85

> 1.4 VECCHIE E NUOVE COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

MARIA TERESA BARDELLA - Centro per la Prevenzione e Diagnosi della Malattia Celiaca - U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia - Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore, Policlinico - Università degli Studi - Milano

Le complicanze della celiachia, intese come quelle condizioni cliniche, neoplastiche o non neoplastiche, che peggiorano la prognosi della malattia e ne aumentano la mortalità, hanno assunto negli anni recenti una discreta rilevanza, vista la prevalenza elevata della malattia celiaca (1 ogni 100 soggetti) e il sempre maggior numero di diagnosi in età adulta o anziana. La mortalità dei celiaci diagnosticati e trattati in età pediatrica è infatti sovrapponibile a quella della popolazione generale mentre risulta quasi raddoppiata se la diagnosi è posta più tardivamente.

Tra le complicanze non neoplastiche ricordiamo l'osteoporosi che, aumentando il rischio di fratture ossee, peggiora la qualità di vita e di salute del paziente celiaco anziano. Interessante è evidenziare come tale complicanza, un tempo ritenuta conseguenza del malassorbimento di calcio e vitamina D, venga oggi imputata non solo a questo ma anche a fattori immunologici, infiammatori e genetici che potrebbero rivelarsi importanti per future opzioni terapeutiche. Analogamente, l'iposplenismo, presente in circa un terzo dei celiaci adulti, noto da tempo ma clinicamente poco considerato, è stato recentemente rivalutato come possibile causa di infezioni soprattutto pneumo-meningococciche. Molti Autori annoverano tra le complicanze anche le malattie autoimmuni associate (soprattutto diabete di tipo 1 e patologie autoimmuni tiroidee ed epatiche); in realtà dai dati della letteratura non emerge un ruolo fondamentale del glutine nell'insorgenza e nel decorso di tali patologie che potrebbero essere semplicemente dovute a un comune assetto genetico predisponente appunto all'autoimmunità.

Sicuramente più impegnative dal punto di vista clinico prognostico sono la celiachia refrattaria di tipo I e II, la digiuno ileite ulcerativa e il linfoma intestinale, ormai considerate tappe diverse di un medesimo processo evolutivo a partenza dai T linfociti intraepiteliali. Dal punto di vista clinico è importante ricordare che queste complicanze possono comparire in qualunque momento della storia clinica del celiaco (gli unici fattori di rischio al momento risultano essere la prolungata esposizione al glutine e l'età) e che possono essere il quadro d'esordio di una celiachia non ancora diagnosticata. Il sospetto deve sorgere quando fallisce la dieta priva di glutine: non tanto a livello dei sintomi (peraltro la ricomparsa di sintomi in un celiaco che aveva precedentemente risposto alla dieta o la non risposta a una dieta ben condotta deve sempre essere indagata) quanto a livello della mucosa intestinale. L'iter diagnostico del celiaco con sospetta complicanza prevede una rivalutazione attenta del paziente a partire da un controllo della dieta senza glutine, una revisione della presunta diagnosi di celiachia, un controllo dell'istologia duodenale con studio dei linfociti intraepiteliali (clonalità e riarrangiamento TCR- γ), indagini di imaging, capsula endoscopica ed eventuale enteroscopia con doppio pallone. La terapia del linfoma intestinale (enteropathy-associated T-cell lymphoma – EATCL) è ancora poco codificata e soprattutto poco efficace e la sopravvivenza a 5 anni assai limitata.

Nonostante la difficoltà nel confrontare i risultati dei diversi studi presenti in letteratura, sicuramente il rischio di linfoma risulta aumentato nei celiaci e rimane la complicanza più temibile ma attenzione va posta anche per l'adenocarcinoma del tenue, tumore raro ma anch'esso con rischio aumentato nei celiaci.

Poiché per fortuna queste complicanze non sono frequenti, sarebbero opportuni studi su casistiche più ampie e con parametri più uniformi, condotti in centri specialistici e dedicati.

Bibliografia

- 1) Hjelle AM1, Apalset E, Mielnik P, Bollerslev J, Lundin KE, Tell GS. Celiac disease and risk of fracture in adults—a review. *Osteoporos Int.* 2014;25:1667-76.
- 2) Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition.* 2014 ;30:16-24.
- 3) Di Sabatino A, Brunetti L, Carnevale Maffè G, Giuffrida P, Corazza GR. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol.* 2013;19:2313-8. Review
- 4) Elli L, Discepolo V, Bardella MT, Guandalini S. Does gluten intake influence the development of celiac disease-associated complications? *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:13-20. Review
- 5) Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63:1210-28.
- 6) Ilus T1, Kaukinen K2, Virta LJ3, Pukkala E4, Collin P.1 Incidence of Malignancies in Diagnosed Celiac Patients: A Population-based Estimate. *Am J Gastroenterol.* 2014 ;109:1471-7.
- 7) Tomba C, Elli L, Bardella MT, Soncini M, Contiero P, Roncoroni L, Locatelli M, Conte D. Enteroscopy for the early detection of small bowel tumours in at-risk celiac patients. *Dig Liver Dis.* 2014;46:400-4.

2. COMPLIANCE ALLA GLUTEN-FREE DIET

Moderatore: Elena Lionetti - Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche - Università di Catania

> 2.1 GFD E LO STUDIO DELL'OSSERVATORIO AIC SULLA COMPLIANCE ALLA GFD IN ITALIA

SUSANNA NEHUOLD - Area Food - Associazione Italiana Celiachia

Lo studio svolto dall'Osservatorio AIC sulla qualità della vita delle persone celiache nel 2011 e poi replicato nel 2013 ha avuto la finalità di indagare il grado di compliance alla dieta dei celiaci italiani, approfondendo quei fattori sociali, sanitari ed economici che possono influire su una maggiore o minore aderenza alla terapia. Il lavoro è il frutto di un questionario somministrato online a cui hanno risposto 3.001 persone nel 2011 e 2.853 persone nel 2013. Le 80 domande spaziavano dall'associazionismo alle forme di alimentazione adottate durante la giornata, fino al cuore della rilevazione: l'adesione alla dieta e le sue trasgressioni, le motivazioni, le emozioni legate a questo tema, le persone a cui si confessa, o non si confessa, l'eventuale trasgressione. L'indagine sulla compliance ci permette di indagare le difficoltà che i celiaci incontrano nell'adesione all'unica terapia oggi conosciuta per questa patologia, la dieta gluten-free. Una cura che investe aspetti sia emotivo-relazionali sia aspetti più pratici, legati alla disponibilità di strumenti di informazione e all'accessibilità sul territorio al pasto senza glutine.

Non è possibile studiare la compliance alla dieta se non chiedendo direttamente agli intervistati cosa voglia dire, per loro, trasgredire alla dieta. Il risultato nel 2012 è stato molto chiaro: ben il 57% ritiene che significhi mangiare cibi che certamente contengono glutine, mentre un ulteriore 35% considera la trasgressione legata al rischio di contaminazione e infine soltanto per l'8% la trasgressione si sostanzia nella mancata attenzione a ciò che si ingerisce. Rispetto alla rilevazione del 2011, dove questi valori corrispondevano rispettivamente al 36%, 36% e 28%, emerge una distinzione più netta che potrebbe essere letta come un maggior livello di consapevolezza e conoscenza da parte del celiaco in merito ai rischi che incorre nell'ingerire glutine, con possibili ricadute positive sulla presa di coscienza sulle proprie abitudini alimentari e quindi sul pericolo di adottare comportamenti a rischio, soprattutto se inconsapevoli. Un altro dato interessante riguarda la reticenza a informare il medico: coloro che dichiarano al medico la propria trasgressione sono il 3%, e anche il coinvolgimento dei parenti resta sostanzialmente basso (23%). I valori di trasgressione restano costanti: esiste un 11/14% dei celiaci che dichiara una trasgressione nell'ultimo mese. Dalla lettura congiunta di questo dato e di quelli sulla "tentazione alla trasgressione", emerge una "zona grigia": posto che il 14% ha dichiarato di aver trasgredito una volta nell'ultimo mese, mentre il 47% dichiara di pensarci ogni tanto, possiamo ipotizzare che esista un 33% di persone che "resistono alla tentazione". Indagare questa zona grigia è particolarmente interessante perché potrebbe permetterci di capire cosa motiva il celiaco alla compliance e quindi aiutarci a individuare proprio dentro alla comunità dei pazienti quegli strumenti da mettere a disposizione di chi, invece, trasgredisce volontariamente più o meno abitualmente.

Bibliografia

Corposanto C. Molinari B. (2013), Abstract peer-refereed "When Having to Eat Differently Complicates Social Relations", Crisis, Critique and Change, Conference in Torino 28-31 august 2013, ESA 11Th conference.

Corposanto C. Molinari B. (2013), Abstract peer-refereed "Quando le App le usano per mangiare", La qualità del sapere sociologico, X convegno nazionale dell'Associazione Italiana di Sociologia, Firenze, 10-12 ottobre 2013.

Corposanto C. Molinari B. (2012), Abstract peer-refereed "Ma i giovani celiaci la seguono la dieta gluten free?", Dieci anni dopo: "Salute e Società" tra bilanci e prospettive, AIS-SISS, Bologna 16 Novembre 2012.

U. Volta et altri (2014), An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity, BMC Medicine 2014, 12:85.

Molinari B. (2012) Non seguo la dieta perché... I risultati del questionario on line sulla fedeltà alla dieta sg. Molti gli spunti su cui interrogarci, articolo di rivista, Celiachia Notizie n. 2.

Molinari B. (2013), Ma i giovani celiaci seguono la dieta gf? Una nuova indagine per capire meglio il fenomeno della trasgressione volontaria, articolo di rivista, Celiachia Notizie n. 3.

Molinari B., Neuhold S. (2014), Tu quanto sei fedele? Il senza glutine non è un optional, articolo di rivista,

> 2.2 CONTAMINAZIONI E POSIZIONE UFFICIALE AIC

GRAZIELLA GUARISO - U.O.C. Clinica Pediatrica - Università degli Studi - Padova

La contaminazione con glutine di cibi che ne sono apparentemente privi è elemento cruciale della dieta del celiaco. La non esatta conoscenza del problema può portare ad insicurezza, a falsi allarmismi da un lato e dall'altro a superficialità nell'affrontare la dieta "gluten free", che diventa uno stile di vita permanente per la persona celiaca.

A tal proposito il Comitato Scientifico Nazionale AIC ha redatto un documento ufficiale, disponibile nel sito www.celiachia.it.

Si definisce contaminazione (accidentale) l'aggiunta involontaria di sostanze al prodotto alimentare, causata da eventi accidentali o non voluti.

Le contaminazioni possono trovarsi in presenza di tracce della sostanza nel prodotto, in quantità minima (ppm = parti per milione).

Esse si distinguono in:

contaminazioni crociate: dovute agli "incroci" del prodotto senza glutine con quello con glutine lungo il processo dalle materie prime alla consegna al consumatore;

contaminazioni ambientali: dovute a non corretti comportamenti da parte delle persone o a condizioni ambientali non sotto controllo.

La dieta senza glutine è al momento l'unica terapia efficace e sicura per la celiachia e va seguita scrupolosamente per tutta la vita.

Grazie alle evidenze scientifiche disponibili il Codex Alimentarius ha sancito che un prodotto

alimentare, per essere definito “senza glutine” adatto ai celiaci, deve contenere meno di 20 mg/Kg (o inferiore a 20 ppm) di glutine.

Per tale motivo, per parlare di contaminazioni si deve considerare una concentrazione di glutine superiore a 20 mg/Kg.

Studi scientifici controllati evidenziano come il limite di tossicità giornaliero di glutine assunto dovrebbe essere compreso tra 10 mg (limite non tossico) e 50 mg (quantitativo che, con un uso continuativo per 90 giorni, ha un effetto tossico rilevabile sulla mucosa intestinale). Si stima che un panino (50 grammi di peso) contenga più di 2 grammi di glutine.

L'utilizzo di prodotti a contenuto di glutine <20 ppm garantisce il celiaco, anche per consumi giornalieri quantitativamente elevati di tali prodotti, come succede in Italia dove è comune la dieta mediterranea.

È opportuno mantenere un approccio equilibrato nei confronti del paziente, specie nelle fasce di età più sensibili come l'infanzia e l'adolescenza, evitando estremizzazioni come terrorismo psicologico che può influire negativamente sulla qualità di vita e sulla compliance alla dieta del celiaco.

Per tali motivi e per ottimizzare l'adeguatezza nutrizionale nell'alimentazione, viene raccomandato un regime dietetico variato che includa prodotti naturalmente privi di glutine quali riso, mais, grano saraceno, soia, miglio, verdure, frutta, legumi, latte e derivati, uova, carne e pesce.

AIC, per garantire la sicurezza alimentare per il celiaco e per ridurre il rischio di contaminazione negli alimenti in commercio, mette in atto azioni di informazione e diffusione della cultura della dieta senza glutine tra gli operatori e i produttori nel mercato alimentare, e tra gli operatori nel campo della ristorazione.

Bibliografia:

- 1) Catassi C., Fabian iE., Iacono G. et al.: A prospective, double-blind, placebo-controlled gluten trial to establish a safe gluten thresholds for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-6.
- 2) Gilbert A., Espadaler M., Angel canela M., et al.: Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20,100 or 200 ppm? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1187-95.
- 3) Codex Alimentarius Commission. Draft Revised Codex Standard for foods for Special Dietary Use for persons Intolerant to Gluten. Joint FAO/WHO Food Standards Programme; WHO:Geneva, Switzerland,2007.
- 4) Penagini F., DiIullo D., Meneghin F., et al.: Gluten-Free Diet in Children: An approach to a Nutritionally adequate and Balanced Diet. *Nutrients* 2013,5,4553-4565.

3. LE TERAPIE ALTERNATIVE ALLA DIETA SENZA GLUTINE

Moderatore: Tarcisio Not - Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute - IRCCS materno infantile Burlo Garofolo - Trieste

> 3.1 PROSPETTIVE TERAPEUTICHE FUTURE: UTOPIA O VALIDA ALTERNATIVA ALLA DIETA?

UMBERTO VOLTA - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università degli Studi - Bologna

La stretta compliance alla dieta aglutinata risolve la sintomatologia nella maggior parte dei celiaci, determina la remissione istologica e sierologica e soprattutto previene le complicanze¹. Peraltro seguire correttamente la dieta per un celiaco non è semplice per l'effetto negativo della nuova alimentazione sulla vita sociale, per le contaminazioni involontarie, per i costi elevati dei dietoterapeutici e perché l'etichettatura degli alimenti non è sempre comprensibile. Un'indagine fra i celiaci ha evidenziato che la metà dei pazienti è insoddisfatta della dieta senza glutine e desidererebbe una terapia alternativa². Il miglioramento della conoscenza della patogenesi della celiachia ha portato allo sviluppo di ricerche volte a identificare un'alternativa terapeutica alla dieta aglutinata³. I nuovi approcci terapeutici si basano da un lato sulla riduzione del carico antigenico a livello intestinale e dall'altro su interventi di immunomodulazione. Fra i vari tentativi in corso per ridurre il carico antigenico vanno ricordati: 1) lo sviluppo di una pillola a base di inibitore della zonulina (larazotide acetato) in grado di bloccare selettivamente il passaggio del glutine attraverso la mucosa intestinale. Un trial in doppio cieco, eseguito in celiaci trattati, randomizzati per ricevere larazotide o placebo insieme a 2.7 grammi di glutine/die per 6 settimane, ha dimostrato che i sintomi e i titoli di anticorpi antitransglutaminasi erano significativamente ridotti nel gruppo che assumeva larazotide rispetto al placebo⁴; 2) la messa a punto di una pillola a base di prolil-endopeptidasi batteriche (ALV003) in grado di digerire il glutine in piccoli frammenti eliminandone la tossicità. Un trial in doppio cieco su celiaci trattati randomizzati per ricevere ALV003 o placebo unitamente a 2 grammi di glutine per 6 settimane ha dimostrato che ALV003 era in grado di attenuare il danno intestinale che ricompariva invece con il placebo⁵; 3) il pretrattamento delle farine di grano mediante lactobacilli aggiunti al lievito per fermentazione che sarebbe in grado di indurre la proteolisi dei peptidi di glutine riducendo così la tossicità del grano⁶. Fra i tentativi di immunomodulazione vanno ricordati: 1) l'impiego degli inibitori della transglutaminasi (TG2) in grado di bloccare la deamidazione dei peptidi di gliadina che innesca la cascata di eventi responsabili del danno mucosale; 2) il blocco della presentazione dei peptidi di gliadina da parte delle molecole HLA-DQ2 attraverso l'azione di peptidi ad elevata affinità per le molecole DQ2; 3) la messa a punto di un vaccino in grado di desensibilizzare il celiaco nei confronti del glutine⁷. La sperimentazione su celiaci HLA-DQ2+ a dieta aglutinata sottoposti ad inoculo settimanale di vaccino non ha fatto rilevare al momento effetti collaterali, ma devono essere identificati i mezzi idonei per valutare l'efficacia di tale approccio terapeutico; 4) la modulazione dell'attività citochinica proposta per i casi di celiachia complicata (anti-IL-15). Questi

ed altri approcci terapeutici sono attualmente in fase di studio mediante trial clinici o sono ancora in fase preclinica, ma nessun farmaco alternativo alla dieta è disponibile al momento. Pertanto, la dieta aglutinata rimane l'unica terapia sicura e priva di effetti collaterali per ottenere un buon compenso della celiachia.

Bibliografia

1. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7:158-162
2. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20:27-31
3. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009; 137:1912-1933
4. Kelly CP, Green PH, Murray JA, Dimarino A, Colatrella A, Leffler DA, Alexander T, Arsenescu R, Leon F, Jiang JG, Arterburn LA, Paterson BM, Fedorak RN; Larazotide Acetate Celiac Disease Study Group. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37:252-262
5. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, Marcantonio A, Adelman DC, Mäki M. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 2014; 146:1649-1658
6. Gobetti M, Rizzello CG, Di Cagno R, De Angelis M. How the sourdough may affect the functional features of leavened baked goods. *Food Microbiol.* 2014; 37:30-40
7. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, Henderson K, Mannering SI, Gianfrani C, Jewell DP, Hill AV, McCluskey J, Rossjohn J, Anderson RP. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med.* 2010; 2:41

> 3.2 COME VALUTARE L'EFFICACIA DI UNA TERAPIA ALTERNATIVA ALLA DIETA SENZA GLUTINE

RICCARDO TRONCONE - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali & Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti - Università Federico II - Napoli

I significativi progressi realizzati negli ultimi anni nella comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari alla base della malattia celiaca hanno portato alla identificazione di possibili bersagli per una terapia che si proponga come alternativa alla dieta senza glutine. In grandi linee gli approcci finora utilizzati appartengono a due differenti strategie. La prima si basa sulla eliminazione di quelle sequenze di aminoacidi capaci di attivare il processo immunologico che porta al danno, o sull'inibizione del loro contatto con le cellule immunocompetenti, attraverso il sequestro dei peptidi stessi o l'interferenza con il loro passaggio attraverso l'epitelio intestinale. La seconda strategia, più ambiziosa perché si pone come obiettivo il definitivo recupero della tolleranza immunologica, trae il suo razionale dalla più precisa comprensione dei meccanismi molecolari che portano al processing della gliadina, alle modifiche post-translazionali che questa subisce, al legame dei peptidi con le molecole HLA, al riconoscimento da parte del TCR, al pattern di citochine prodotte e infine al possibile controllo della risposta immune da parte di cellule regolatorie. Ognuno di questi passaggi può divenire bersaglio di tentativi terapeutici.

Per entrambe le strategie e per ciascuno di questi tentativi è fondamentale stabilire l'esatto obiettivo

che si intende raggiungere, acquisire dati preliminari in sistemi più semplici, e, passando ai trial sull'uomo, definire con precisione gli endpoints primari e secondari. L'interferenza con le attività biologiche dei peptidi della gliadina in una serie di sistemi cellulari è stata in molti casi il primo passo. La reattività in vitro verso cellule T si è rivelata particolarmente importante quando si è tratto di valutare l'efficacia di trattamenti volti a modificare gli epitopi. Più elevato il grado di complessità offerto dal sistema della cultura d'organo in cui frammenti bioptici ottenuti dall'intestino dei soggetti celiaci vengono cimentati con i peptidi della gliadina in presenza di molecole (farmaci) capaci di modularne o inibirne l'attività. L'analisi immunostochimica delle biopsie coltivate, la misura dell'espressione di citochine, delle stesse citochine o di altre molecole rilasciate nei surnatanti di cultura, sono stati utilizzati come marcatori. Uno dei limiti più importanti nella messa a punto di nuove strategie terapeutiche per la malattia celiaca è l'assenza di un modello animale che ricapitolasse tutti i principali aspetti della patologia. Notevoli progressi si sono tuttavia recentemente registrati e modelli murini come il topo NOD/DQ8 si sono prestati per la validazione di alcuni di questi tentativi. Gli studi in vivo nell'uomo restano i più informativi. Anche in quest'ambito vanno distinti gli studi basati su challenge brevi e quelli su assunzioni di glutine più prolungate. Per valutare la protezione nei confronti di brevi esposizioni al glutine, sono stati adoperati test basati su alterazioni della permeabilità, e più recentemente test basati sulla dimostrazione nel sangue periferico di cellule T gliadino-specifiche mobilizzate dall'intestino. Più informativa è naturalmente la dimostrazione di protezione nei confronti di prolungate esposizioni al glutine. In questo ambito sono stati utilizzati scores costruiti su sintomi e questionari orientati alla quantizzazione del benessere psicofisico. Marcatori non invasivi possono essere impiegati che misurino il danno mucosale (esempio dosaggio della FABP o di REG3 alpha) o riattivazione della risposta anticorpale (elevazione del titolo sierico di anticorpi antitransglutaminasi). Il gold standard è naturalmente la protezione dal danno verificata mediante analisi istologica, ma anche qui restano da definire molte variabili, dalla durata del challenge, la quantità di glutine da utilizzare, gli indici morfometrici o immunostochimici, la percentuale di protezione da raggiungere perché si possa parlare di successo. Naturalmente ciò dipende anche dall'obiettivo che si intende raggiungere: assenza di danno istologico dopo liberalizzazione della dieta, o anche solo protezione nei confronti di possibili contaminazioni? In quest'ultimo caso, come recentemente in alcuni trials, il trattamento non si sostituirebbe, ma complementerebbe la dieta senza glutine.

4. I RISULTATI DEGLI STUDI FINANZIATI DA FC NEL TRIENNIO 2010-2012

Moderatori: Ornella Lovello - Presidente Fondazione Celiachia; Ettore Cardi - Comitato Scientifico - Associazione Italiana Celiachia - Roma

> 4.1 MC COMPLICATA

GINO ROBERTO CORAZZA - Unità di Medicina Interna e Gastroenterologia - Policlinico San Matteo - Pavia

Epidemiologia

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica ben nota per essere caratterizzata da un'elevata mortalità. È altrettanto ben noto che tale mortalità è dovuta alle complicanze stesse della MC, quali la MC refrattaria, il linfoma intestinale e il carcinoma del tenue. Nonostante ciò sia noto da tempo, l'epidemiologia di queste complicanze è ancora da chiarire.

Un recente studio Italiano ha calcolato l'incidenza delle complicanze della MC nei pazienti celiaci diagnosticati direttamente in 4 centri di riferimento nel periodo compreso tra 1/1999 e 10/2011¹. In questo periodo di tempo sono stati diagnosticati 1840 pazienti celiaci adulti che sono stati seguiti per 7364.3 anni-persona. Dato che 14 di questi pazienti hanno sviluppato delle complicanze e che 5 di questi sono morti, nell'ottobre 2011 la prevalenza delle complicanze della MC era di 0.49% (95% CI 0.2%-0.9%) e l'incidenza annuale è stata dello 0.2% (95% CI 0.1%-0.31%). Questo studio ha poi dimostrato che sebbene le complicanze tendano ad insorgere subito dopo la diagnosi di MC, possono però insorgere anche dopo molti anni dalla diagnosi. In fine il rischio di complicanze è strettamente legato all'età alla diagnosi di MC.

Storia naturale delle complicanze della malattia celiaca

La storia naturale delle complicanze della MC è caratterizzata da due diversi tipi di decorso clinico. Pazienti con una nuova diagnosi di MC che non rispondono alla dieta aglutinata (tipo A) e pazienti che erano già stati trovati essere affetti da MC, in cui la dieta aglutinata aveva sì risolto il quadro ma in cui, nonostante la dieta sia stata mantenuta rigorosamente, i sintomi di malassorbimento erano poi ricomparsi (tipo B).

Prevalenza e prognosi di queste due forme di MC complicata sono state l'oggetto di un recente studio Italiano². È emerso che due terzi dei pazienti con MC complicata presentano una forma di tipo A e che la prognosi di questi pazienti è significativamente peggiore rispetto ai pazienti con forma di tipo B (50% vs 75%). Questo studio conferma che la MC complicata è una condizione estremamente serie caratterizzata da un'elevata mortalità e mostra come la sopravvivenza dipenda dal tipo clinico di MC.

Bibliografia

1. Biagi F, Gobbi P, Marchese A, Borsotti E, Zingone F, Ciacci C, Volta U, Caio G, Carroccio A, Ambrosiano G, Mansueto P, Corazza GR. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis* 2014;46:227-30

2. Biagi F, Marchese A, Ferretti F, Ciccocioppo R, Schieppati A, Volta U, Caio G, Ciacci C, Zingone F, D'Odorico A, Carroccio A, Ambrosiano G, Mansueto P, Gasbarrini A, Piscaglia AC, Andrealli A, Astegiano M, Segato S, Neri M, Meggio A, de Pretis G, De Vitis I, Gobbi P, Corazza GR. A multicentre case control study on complicated coeliac disease: two different patterns of natural history, two different prognoses. *BMC Gastroenterology* 2014;14:139

> 4.2 IMPATTO DELL'ALIMENTAZIONE INFANTILE E DEGLI ALLELI HLA SULLA FREQUENZA DI CELIACHIA IN NEONATI A RISCHIO: RISULTATI A 10 ANNI DI UNO STUDIO DI INTERVENTO NUTRIZIONALE

CARLO CATASSI - Clinica Pediatrica - Università Politecnica delle Marche - Ancona

ELENA LIONETTI - Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche - Università di Catania

Background

Il rapporto tra il rischio di malattia celiaca (MC) e l'età in cui il glutine è introdotto nella dieta di un bambino è controverso¹. Scopo del presente studio è stato valutare il ruolo dell'epoca di introduzione del glutine sul rischio di MC paragonando l'introduzione precoce verso l'introduzione tardiva e, in secondo luogo, valutare l'interazione tra variabili genetiche e variabili ambientali nello sviluppo della malattia².

Metodi

Abbiamo randomizzato 832 neonati che avevano un parente di primo grado con la MC all'introduzione del glutine a 6 mesi (gruppo A) o a 12 mesi (gruppo B). Il genotipo HLA è stato determinato a 15 mesi di età e lo screening sierologico per la MC a 15, 24 e 36 mesi e a 5, 8 e 10 anni. I pazienti con i risultati sierologici positivi sono stati sottoposti alla biopsia intestinale. L'outcome primario era la prevalenza di autoimmunità celiaca e di MC conclamata a 5 anni di età.

Risultati

Dei 707 partecipanti che sono rimasti nello studio a 36 mesi, 553 avevano un genotipo HLA a rischio standard o ad alto rischio e hanno completato lo studio. A 2 anni di età, una più alta percentuale di bambini nel gruppo A rispetto al gruppo B avevano autoimmunità celiaca (16% vs 7%, $p = 0,002$) e MC conclamata (12% vs 5%, $P = 0.01$). A 5 anni di età, le differenze tra i gruppi non erano statisticamente significative per l'autoimmunità celiaca (21% nel gruppo A e il 20% nel gruppo B, $P = 0.59$) e per la MC conclamata (16% e 16%, $p = 0.78$, log-rank test). A 10 anni, il rischio di autoimmunità celiaca era molto più alto tra i bambini con HLA ad alto rischio che tra quelli con HLA a rischio standard (38% vs 19%, $P = 0.001$), così come il rischio di MC conclamata (26% vs 16%, $P = 0.05$). Le altre variabili studiate, tra cui l'allattamento al seno, non avevano alcun effetto sullo sviluppo della MC.

Conclusioni

L'introduzione ritardata del glutine e l'allattamento materno non modificano il rischio di MC tra i neonati a rischio familiare di MC; la ritardata introduzione del glutine è associata con un ritardo nello

sviluppo della malattia. Il genotipo HLA ad alto rischio è un importante predittore di malattia. (Finanziato dalla Fondazione Celiachia).

Referenze

1. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419-26.
2. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C; SIGENP Working Group on Weaning and CD Risk. *N Engl J Med* 2014;371(14):1295-303.

> 4.3 PREVENZIONE DELLA CELIACHIA: IDENTIFICAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

LUIGI GRECO - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali Università di Napoli Federico II - Napoli
MARTINA GALATOLA - Università degli Studi Federico II - Napoli

Il progetto di ricerca, che ha avuto come tema fondamentale la prevenzione della celiachia, si è articolato in 4 linee di ricerca:

1. Prevenzione della celiachia in bambini a rischio
2. Rischio genetico: identificazione dei geni che predispongono alla celiachia
3. Espressione di geni identificati da studi di associazione
4. Immunoregolazione: analisi della reattività al glutine di linfociti del sangue periferico e linfociti ottenuti dalla mucosa di soggetti arruolati nello studio

In ognuna di queste quattro linee si è posta l'attenzione su uno specifico aspetto scientifico volto alla ricerca dei fattori predisponenti allo sviluppo della malattia celiaca.

Nel primo punto si è voluto indagare l'impatto dei fattori genetici ed ambientali sullo sviluppo della celiachia, e la possibilità di indurre tolleranza mediante somministrazione di una micro dose di glutine in soggetti geneticamente predisposti. L'incidenza di celiachia nei bambini arruolati nel programma a 24 mesi è stata di circa il 6,5%, come atteso da nostri precedenti studi. Tra i fattori predisponenti abbiamo confermato l'associazione con le classi HLA ad alto rischio, e con l'alto titolo di anticorpi anti trasglutaminasi, inoltre anche la presenza del padre affetto è risultata essere associata più frequentemente allo sviluppo della celiachia.

Nel secondo studio, è stata effettuata una valutazione individuale del rischio attraverso la analisi dei geni più comunemente associati alla celiachia, denominati geni candidati. Sono stati individuati 3 geni (RGS1, REL ed LPP) fortemente associati nella nostra coorte di famiglie, che hanno permesso di elaborare un algoritmo di previsione del rischio. Nonostante l'HLA spieghi il 40% della trasmissione ereditaria e gli altri 40 geni associati alla celiachia contribuiscano solo per un ulteriore 6%, complessivamente, siamo riusciti a migliorare la capacità predittiva del rischio basata sull'HLA di circa il 30%. Questo risultato è unico per tutte le malattie autoimmuni multifattoriali analoghe alla celiachia.

La terza linea di ricerca si è soffermata sull'analisi dell'espressione genica in biopsie di mucosa duodenale, e in monociti di sangue periferico di celiaci attivi, in remissione e controlli. Da questo studio è stato evidenziato un subset di geni candidati dal cui profilo di espressione è possibile discriminare la presenza di malattia celiaca, già a livello del sangue periferico. Basandoci sui risultati ottenuti, siamo riusciti a costruire un modello in cui l'espressione combinata di 4 geni permette di discriminare tra pazienti celiaci, pazienti a dieta senza glutine, controlli sani e di altre patologie infiammatorie. I nostri risultati contribuiscono alla comprensione delle complesse interazioni tra geni associati alla malattia celiaca, e possono rappresentare un punto di partenza per lo sviluppo di una diagnosi molecolare della celiachia.

Infine, nell'ultimo punto si è valutata la reattività verso il glutine, sia in termini di produzione di citochine infiammatorie (γ -Interferone) che di citochine regolatorie o soppressorie (Interleuchina-10) in pazienti celiaci, celiaci potenziali e controlli a diversi tempi e precocemente rispetto all'eventuale sviluppo della malattia. I risultati ottenuti indicano che la presenza della sierologia positiva, anche se in assenza di alterazioni della mucosa intestinale, è accompagnata da una risposta immune alla gliadina a livello intestinale.

References

1. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, et al. (2010) Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat genet* 42:295-302.
2. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, et al. (2011) Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet* 43:1193-1201
3. Bragde H, Jansson U, Jarlsfelt I, Söderman J. (2011) Gene expression profiling of duodenal biopsies discriminates celiac disease mucosa from normal mucosa. *Pediatr res* 69:530-537.
4. Sperandeo MP, Tosco A, Izzo V, Tucci F, Troncone R, et al. (2011) Potential celiac patients: a model of celiac disease pathogenesis. *PLoS One*. 2011; 6 (7):e21281.
5. Gianfrani C, Siciliano R, Facchiano A, et al. Transamidation of wheat flour inhibits the response to gliadin of intestinal T cells in celiac disease. *Gastroenterology* 2007;133:780-789.
6. Nilsen E, Jahnsen F, Lundin K, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:551-563.

