

8

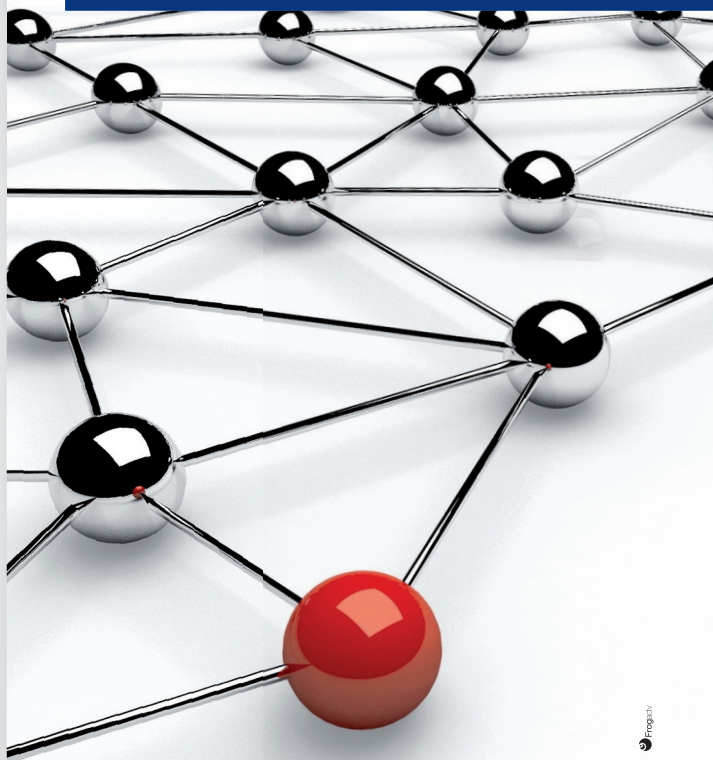
NOVEMBRE
2013/VENERDÌ

LIBRO degli ABSTRACTS

2° CONVEGNO:

“CELIACHIA E RETE MEDICO-SCIENTIFICA ITALIANA”

Diagnosi di celiachia - normativa, approcci e metodologia.



Promosso da



Con il patrocinio di



2° CONVEGNO NAZIONALE CELIACHIA E RETE MEDICO-SCIENTIFICA ITALIANA

DIAGNOSI DI CELIACHIA - NORMATIVA, APPROCCI E METODOLOGIA

Roma, 8 Novembre 2013

LIBRO degli ABSTRACTS



INDICE

Locandina e Programma Scientifico	p.	6
Prefazione	p.	7
SESSIONE INTRODUTTIVA - Ruolo dell'Associazione Italiana Celiachia AIC e di Fondazione Celiachia FC nella promozione della Ricerca Scientifica e nella Diagnosi di Celiachia. Moderatori: C. Pilo, U. Volta	p.	8
Diritti dei celiaci: UE, LEA, l.123/2005 ed erogazione gratuita. - C. Pilo, M. Silano	p.	8
SESSIONE 1 - Diagnosi di Celiachia: dalla metodologia ai nuovi approcci - Moderatore: U. Volta	p.	9
Quale approccio va privilegiato per la diagnosi di celiachia: "mass screening" o "case finding"? - G.R. Corazza	p.	9
L'aggiornamento delle Linee Guida Ministeriali per la diagnosi ed il follow-up della celiachia: razionale, novità ed obiettivi - U. Volta	p.	10
I nuovi criteri Espghan per la diagnosi di celiachia - R. Troncone	p.	11
Il Gruppo Clinico AIC "Donna: osteoporosi, anemia, fertilità e gravidanza" - ovvero come ricondere quadri clinici scomposti alla diagnosi di Celiachia e Dermatite Erpetiforme. - (TAVOLA ROTONDA: moderatori L. Greco e M.T. Bardella; interventi di I. Cetin, M.L. Brandi, R. Nuti, A. Pietrangelo e P. Martinelli)	p.	12
SESSIONE 2 - La Sensibilità al Glutine Non-Celiaca: quali ripercussioni sulla diagnosi di Celiachia? - Moderatore: A. Di Sabatino	p.	18
Lo studio osservazionale AIC sulla sensibilità al glutine non celiaca (SGNC): risultati preliminari. - U. Volta	p.	18
Il ruolo oggi dell'allergologia e dell'immunologia rispetto alle patologie da glutine - D. Macchia, E. A. Pastorello	p.	20
SESSIONE 3 - Principali temi dai grandi Congressi Internazionali - Moderatore: U. Volta	p.	21
La ricerca sulla malattia celiaca al meeting Espghan - Londra, Maggio 2013 - R. Troncone	p.	21
Possibilità terapeutiche dalla manipolazione del microbioma - Dal 4° Congresso Mondiale di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica - Novembre 2012, Taipei Taiwan - G. Guariso	p.	22
DDW Digestive Disease Week, Orlando, USA, Maggio 2013 - F. Valitutti	p.	23
ICDS Chicago Settembre 2013 - M. Silano	p.	23

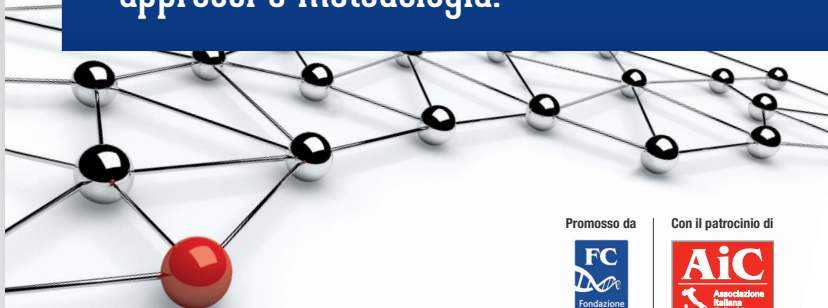
8

NOVEMBRE
2013/VENERDÌHOLIDAY INN
ROME EUR
PARCO DEI MEDICIViale Castello
della Magliana, 65
00148 - ROMA

2° CONVEGNO:

"CELIACHIA E RETE MEDICO-SCIENTIFICA ITALIANA"

Diagnosi di celiachia - normativa, approcci e metodologia.



Promosso da



Con il patrocinio di



PROGRAMMA

10:00 Registrazione dei partecipanti

SESSIONE INTRODUTTIVA

RUOLO DI AIC E DI FC NELLA PROMOZIONE
DELLA RICERCA SCIENTIFICA E NELLA DIAGNOSI
DI CELIACHIA

Moderatori: C. Pilo, U. Volta

10:30 Presentazione degli obiettivi dell'evento
(E. Tosi, O. Lovello)11:00 Il sistema di bandi nazionali FC per sostenere
la Ricerca: lanciato il 1° Bando FC con modalità
Peer Review
(L. Novellino)11:30 Il problema della diagnosi e le premesse
per un nuovo approccio: il paradosso della celiachia
e l'importanza delle linee guida ministeriali
(C. Pilo)11:45 Diritti dei celiaci: UE, LEA, L.123 ed Erogazione
gratuita, Linee guida per le amministrazioni regionali
(C. Pilo, M. Silano)

1ª SESSIONE

DIAGNOSI DI CELIACHIA:
DALLA METODOLOGIA AI NUOVI APPROCCI

Moderatore: U. Volta

12:00 Quale approccio va privilegiato per la Diagnosi di Celiachia:
Mass Screening o Case Finding?

(G.R. Corazza)

12:15 L'aggiornamento delle Linee Guida Ministeriali per la Diagnosi
e il Followup di Celiachia: razionale, novità e obiettivi
(U. Volta)12:30 Le nuove Linee Guida ESPGHAN: quale rapporto con le Linee
Guida Ministeriali per la Diagnosi di Celiachia?

(R. Troncone)

12:45 Discussione

13:00 Pranzo

14:00 Il Gruppo Clinico AIC "Donna: osteoporosi, anemia, fertilità e
gravidanza" - ovvero come ricondurre quadri clinici scomposti
alla diagnosi di Celiachia e Dermatite Erettiforme
(TAVOLA ROTONDA: introducono: L. Greco e M.T. Bardella;
interventi di: I. Cetin, M.L. Brandi, R. Nuti, A. Pietrangelo
e P. Martinelli)

14:40 Discussione

2ª SESSIONE

LA SENSIBILITÀ AL GLUTINE NON-CELIACA:
QUALI RIPERCUSSIONI SULLA DIAGNOSI DI CELIACHIA?

Moderatore: A. Di Sabatino

15:00 La nuova classificazione 2012 delle patologie da glutine -
il Panel di esperti internazionali
(C. Catassi)15:15 Lo studio Osservazionale AIC - risultati preliminari
(U. Volta)15:30 Il ruolo oggi dell'allergologia e dell'immunologia rispetto
alle patologie da glutine
(D. Macchia e E.A. Pastorello)

15:45 Discussione

3ª SESSIONE

PRINCIPALI TEMI DAI GRANDI CONGRESSI INTERNAZIONALI

Moderatore: U. Volta

16:00 - ESPGHAN London Maggio 2013 (R. Troncone)
- NASPGHAN Taipei Novembre 2012 (G. Guariso)
- DDW Digestive Disease Week, Orlando Maggio 2013 (F. Valitutti)
- ICDS Chicago Settembre 2013 (M. Silano)

17:00 Discussione

17:30 QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO E FINE LAVORI

DIRETTORE SCIENTIFICO

> **UMBERTO VOLTA**
Coordinatore Board
Comitato Scientifico AIC

DISCIPLINE ACCREDITATE
PER MEDICI, RICERCATORI E TECNICI
- 3 crediti ECM:

- > Allergologia ed Immunologia Clinica
- > Anatomia Patologica
- > Biologia
- > Dermatologia e Venerologia
- > Dietista (per dietisti)
- > Endocrinologia
- > Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica
- > Gastroenterologia
- > Genetica Medica
- > Ginecologia e Ostetricia
- > Medicina Generale
- > Medicina Interna
- > Neurologia
- > Oncologia
- > Pediatria
- > Psicologia
- > Reumatologia
- > Scienze dell'Alimentazione
e Dietistica (per medici)

MODERATORI E RELATORI

> **MARIA TERESA BARDELLA**

Centro per la Prevenzione e Diagnosi della Malattia Celiaca
Fondazione IRCOS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

> **MARIA LUISA BRANDI**

S.O.D. Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo - A.O.U. Careggi - Firenze

> **CARLO CATASSI**

Clinica Pediatrica - Università Politecnica delle Marche - Ancona

> **IRENE CETIN**

Clinica Ostetrica e Ginecologica - Università degli Studi
Ospedale Luigi Sacco - Milano

> **GINO ROBERTO CORAZZA**

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

> **ANTONIO DI SABATINO**

Unità di Medicina Interna e Gastroenterologia - Clinica Medica I
Policlinico San Matteo - Pavia

> **LUIGI GRECO**

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

> **GRAZIELLA GUARISO**

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

> **DONATELLA MACCHIA**

U.O.S. Allergologia Immunologia Clinica - Ospedale S. Giovanni di Dio - Firenze

> **PASQUALE MARTINELLI**

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed odontostomatologiche
Università degli Studi Federico II - Napoli

> **LUISA NOVELLINO**

Ufficio Scientifico - Associazione Italiana Celiachia - Genova

> **RANUCCIO NUTI**

Dipartimento di Medicina Interna e Malattie Metaboliche
A.O.U. Senese - Policlinico "Le Scotte" - Siena

> **ELIDE ANNA PASTORELLO**

S.C. Allergologia e Immunologia - A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano

> **ANTONELLO PIETRANGELO**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto
Dipartimento di Studi di Modena e Reggio Emilia - Modena

> **CATERINA PILO**

Associazione Italiana Celiachia - Genova

> **MARCO SILANO**

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

> **RICCARDO TRONCONE**

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

> **FRANCESCO VALITUTTI**

Dipartimento di Pediatria - Policlinico Umberto I, Università La Sapienza - Roma

> **UMBERTO VOLTA**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università degli Studi - Bologna
Coordinatore Board AIC

Ente Promotore: **FONDAZIONE CELIACHIA** - Ufficio Scientifico AIC - Via Caffaro 10, Genova - ufficioscintifico@celiachia.it

PREFAZIONE

Umberto Volta, Coordinatore Board del Comitato Scientifico AIC

Questo secondo convegno nazionale AIC-Celiachia e Rete Medico-Scientifica Italiana rappresenta l'occasione giusta per mettere in luce la grande mole di lavoro che, dopo un periodo di comprensibile rodaggio, è stato portato avanti negli ultimi mesi dall'Ufficio Scientifico e dal Board dell'AIC con il coinvolgimento degli specialisti e della rete medico-scientifica. L'Ufficio Scientifico è riuscito in tempi rapidi, se confrontati con il recente passato, a lanciare il 1° bando della Fondazione Celiachia con modalità Peer Review.

È il primo passo di un percorso che AIC e FC vogliono portare avanti per promuovere la ricerca di eccellenza premiando progetti scientifici che abbiano una ricaduta importante per il miglioramento della conoscenza nel campo della celiachia. Uno degli interrogativi ancora aperti che verrà affrontato durante il convegno è se per l'approccio alla diagnosi di celiachia debba essere privilegiata la politica del *case finding* o del *mass screening*. Fra le tematiche di cui il Board si è occupato in questi ultimi mesi vi è anche quella dell'aggiornamento delle Linee Guida per la Diagnosi ed il Follow-up della celiachia, pubblicate sul supplemento della GU del 7 febbraio 2008. Attraverso un'attenta analisi delle più recenti evidenze scientifiche sono state apportate alcune sostanziali modifiche che consentiranno di migliorare l'attendibilità della diagnosi di celiachia, riducendo il fenomeno di quelle diagnosi sbagliate in cui purtroppo non è così raro imbattersi anche al giorno d'oggi. Fra le modifiche sostanziali vi è anche la introduzione dei nuovi criteri diagnostici dell'ESPGHAN, secondo i quali nei pazienti fino a 18 anni di età, con quadro clinico di malassorbimento e con positività ad alto titolo per anticorpi antitransglutaminasi IgA, confermata dalla positività per gli anticorpi antiendomio IgA e dal pattern genetico tipico (positività per HLA-DQ2 e/o -DQ8), si può proporre al paziente ed alla famiglia di far diagnosi di celiachia senza ricorrere alla biopsia duodenale.

Nell'ambito della stretta collaborazione fra il Board e l'anello degli specialisti è nato il gruppo di studio "Donna: osteoporosi, anemia, fertilità e gravidanza", un progetto di grande interesse che vuole sensibilizzare l'opinione pubblica, i media e la classe medica su queste manifestazioni cliniche che spesso sono la spia di una celiachia non diagnosticata in donne in età fertile. La patologia da glutine si è arricchita recentemente di una *new entry* rappresentata dalla sensibilità al glutine non celiaca, così definita proprio per differenziarla dalla celiachia con cui condivide molte manifestazioni sul piano clinico, ma da cui si differenzia per l'assenza di atrofia dei villi intestinali e per la negatività degli anticorpi antitransglutaminasi, il marker sierologico della celiachia. Per far luce su questa nuova realtà accettata dal mondo scientifico, ma di cui si sa ancora molto poco sul piano patogenetico, epidemiologico e clinico e per la quale non sono ancora disponibili marker diagnostici, l'AIC ha costituito un gruppo di studio che, come primo progetto, ha portato avanti una indagine prospettica sulla sensibilità al glutine non celiaca.

Attraverso un questionario distribuito in tutti i centri per la diagnosi di patologia da glutine sono state raccolte informazioni cliniche e laboratoristico-strumentali (sierologia, genetica e istologia della mucosa duodenale) in pazienti in cui è stata sospettata questa sindrome. I rapporti fra allergologia e patologia da glutine, pur essendo stati oggetto di numerosi studi in passato, non sono mai stati completamente esplorati e meritano certamente un approfondimento che la disponibilità di tecnologie diagnostiche sempre più avanzate in campo allergologico potrebbe facilitare. L'analisi dei principali temi emersi nel corso dei più importanti congressi internazionali del 2013 in cui si è parlato di celiachia (ESPGHAN, NASPGHAN, DDW, ICDS) è senz'altro un altro fiore all'occhiello di questo convegno che può essere considerato a tutti gli effetti uno degli eventi scientifici più rilevanti per approfondire le tematiche della celiachia nel nostro paese.

SESSIONE INTRODUTTIVA

Ruolo dell'Associazione Italiana Celiachia AIC e di Fondazione Celiachia FC nella promozione della Ricerca Scientifica e nella Diagnosi di Celiachia.

Moderatori: C. Pilo, U. Volta

Diritti dei celiaci: UE, LEA, l.123/2005 ed erogazione gratuita

Dr.ssa Caterina Pilo, Direttore Generale AIC

Dr. Marco Silano, Reparto di Alimentazione, Nutrizione e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La legge 123 del 2005 è il principale provvedimento che individua e norma gli interventi per la protezione dei soggetti celiaci. In base a tale legge, ai soggetti celiaci è riconosciuta l'erogazione gratuita dei prodotti senza glutine e la disponibilità di pasti senza glutine presso le mense pubbliche. La legge 123 rende obbligatoria la formazione dei medici sulla malattia celiaca, oltre che prevedere attività di formazione sulla celiachia nell'ambito della formazione a ristoratori e ad albergatori.

I livelli essenziali di assistenza (LEA) sono le prestazioni sanitarie erogate dal SSN gratuitamente o dietro pagamento di un ticket a tutti gli assistiti, indipendentemente dalla residenza e dal reddito. Le prestazioni erogate tramite i LEA sono anche gli indici tramite i quali vengono valutati i sistemi sanitari regionali. I LEA attualmente in vigore (definiti dal DPCM del 29/11/2001) includono prestazioni ai soggetti celiaci, in quanto la celiachia è ancora compresa nell'elenco delle malattie rare. I tentativi successivi di ordinare gli elenchi delle malattie che rientrano nei LEA, inserendo la celiachia nell'elenco delle malattie croniche (che non hanno la gratuità degli accertamenti per la diagnosi, ma solo per il follow-up) non sono stati finalizzati.

Sul piano europeo, il recente Regolamento UE 609/13, abolisce il concetto di "prodotto dietetico" ed il quadro normativo che, dalla fine degli anni '70 ad oggi, ha disciplinato la produzione degli alimenti destinati ai celiaci, le procedure di notifica delle etichette ed i controlli sulla sicurezza di tali alimenti. Anche il Regolamento 41/2009, che disciplina l'utilizzo della dicitura "senza glutine" nei prodotti destinati ai celiaci, sarà abrogato. Le norme relative ai prodotti destinati ai celiaci saranno trasferite nel Regolamento UE 1169/11, il cosiddetto FIC, e, a partire dal 2016 (termine di adeguamento per gli stati membri), nuove norme dovranno garantire la sicurezza e le tutele dei celiaci.

SESSIONE 1

Diagnosi di Celiachia: dalla metodologia ai nuovi approcci

Moderatore: U. Volta

Quale approccio va privilegiato per la diagnosi di celiachia: "mass screening" o "case finding"?

Annalisa Schieppatti, Federico Biagi, Gino Roberto Corazza - Clinica Medica 1, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

La malattia celiaca (MC), un'enteropatia cronica indotta dal glutine, costituisce un rilevante problema di salute pubblica a causa dell'elevata prevalenza nella popolazione

generale, delle ancora attuali difficoltà diagnostiche legate alla presentazione clinica estremamente eterogenea e del rischio di sviluppare gravi complicanze [1,2]. Fino alla metà degli anni Ottanta la MC veniva considerata una patologia rara e di pressoché esclusivo interesse pediatrico, che andava sospettata sulla base di sintomi suggestivi per una franca sindrome da malassorbimento intestinale. La successiva scoperta degli anticorpi specifici per MC (anti-gliadina, anti-endomisio e dalla metà degli anni Novanta anti-transglutaminasi tissutale) ha rivoluzionato l'epidemiologia di questa condizione. Studi di popolazione, basati sull'impiego di queste metodiche sierologiche non invasive ed altamente sensibili e specifiche, hanno mostrato che la MC è una patologia che può insorgere a qualsiasi età e che è molto più frequente di quanto si pensasse in precedenza, con una prevalenza recentemente stimata nella popolazione generale di 1/150 [3]. Inoltre, sono stati identificati alcuni gruppi di popolazione a maggior rischio di sviluppare la MC, quali pazienti affetti da anemia sideropenica, diabete mellito di tipo 1, tireopatie autoimmuni, famigliari di I grado di pazienti celiaci, per i quali esiste attualmente un consenso unanime ad eseguire uno screening sierologico per MC [4].

Non è ancora chiaro, però, se la stessa procedura di screening per MC, adottata per i suddetti gruppi a rischio, possa essere applicata anche alla popolazione generale, al pari di quanto succede per altre patologie molto frequenti quali l'ipotiroidismo congenito, la fenilchetonuria e l'alopecia congenita [1]. Innanzitutto, infatti, la storia naturale della MC è ancora poco conosciuta e non è detto che un soggetto risultato negativo alla ricerca degli anticorpi specifici in età scolare non possa in seguito sviluppare la MC. Inoltre, sebbene le metodiche sierologiche abbiano consentito l'identificazione di una serie di pazienti "silenti", esistono alcune evidenze che suggeriscono che in realtà tali pazienti non fossero realmente asintomatici, quanto piuttosto non riconosciuti in precedenza a causa di una presentazione clinica paucisintomatica e subdola [5]. Alcune evidenze suggeriscono, inoltre, che pazienti asintomatici diagnosticati per screening di popolazione generale tendono ad essere meno rigorosi nell'aderenza alla dieta priva di glutine [6]. Infine, in un ambito di prevenzione primaria delle complicanze della MC, il beneficio derivante da una diagnosi precoce mediante screening di massa potrebbe essere poco rilevante. Alcuni studi, infatti, hanno mostrato che il rischio di complicanze è maggiore per i pazienti diagnosticati per sintomi classici, mentre la mortalità nei famigliari di I grado asintomatici e nei pazienti "silenti" diagnosticati mediante screening di popolazione generale non sono aumentati [7,8]. Pertanto, sulla base di queste considerazioni ed in un'ottica globale di rapporto costo-beneficio per la salute pubblica, noi riteniamo che la strategia di "case finding" vada privilegiata rispetto a quella di "mass screening".

Bibliografia

1. Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:441-52.
2. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:158-62.
3. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med*. 2010;42:557-61.
4. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S57-67.
5. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH. Coeliac disease detected by screening is not silent—simply unrecognized. *QJM*. 1998;91:853-60.
6. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1731-43.
7. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, Sategna Guidetti C, Usai P, Cesari P, Pelli MA, Loperfido S, Volta U, Calabró A, Certo M; Club del Tenue Study Group. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:356-61.
8. Canavan C, Logan RF, Khaw KT, West J. No difference in mortality in undetected coeliac disease compared with the general population: a UK cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1012-9.

L'aggiornamento delle Linee Guida Ministeriali per la diagnosi ed il follow-up della celiachia: razionale, novità ed obiettivi

Umberto Volta - Laboratorio di Immunologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università di Bologna - Coordinatore Board del Comitato Scientifico AIC

Le linee guida per la diagnosi ed il Follow-up della celiachia, pubblicate sul supplemento della Gazzetta Ufficiale del 7 febbraio 2008, hanno avuto un ruolo fondamentale nel migliorare la specificità per la diagnosi di celiachia, riducendo il fenomeno purtroppo assai diffuso delle diagnosi sbagliate. Altro grande merito di questo documento è stato quello di sottolineare la necessità che il celiaco, una volta diagnosticato, debba sottoporsi a periodici controlli per verificare la compliance alla dieta aglutinata, la possibile comparsa di patologie autoimmuni associate e di alterazioni metaboliche legate al possibile aumento ponderale, nonché per una diagnosi precoce delle temute complicanze della celiachia (celiachia refrattaria, digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica, linfoma intestinale, adenocarcinoma dell'intestino tenue) che, seppur rare, presentano una prognosi altamente sfavorevole. Alla luce di nuove acquisizioni nel settore della diagnosi della celiachia, il Board AIC ha ritenuto opportuno proporre al Ministero della Salute una revisione delle linee guida attualmente in uso. Una prima modifica riguarda la definizione delle varie forme di celiachia al fine di uniformarne la terminologia utilizzata in base alla classificazione di Oslo.

È opportuno distinguere: 1) **la forma classica**, che si presenta più frequentemente dopo lo svezzamento, ma che può esordire anche in età adulta e geriatrica e che si manifesta con diarrea cronica, vomito, addome globoso, inappetenza, arresto della crescita, calo ponderale ed irritabilità; 2) **la forma non classica** che può esordire in qualsiasi età della vita senza diarrea e malassorbimento, ma con altri sintomi gastrointestinali, quali stipsi, alvo alterno, meteorismo, dispepsia e manifestazioni extraintestinali; 3) **la forma subclinica**, riscontrata occasionalmente in individui con sintomi al di sotto della soglia di sospetto per celiachia o del tutto asintomatici; 4) **la forma potenziale** caratterizzata da architettura mucosale normale o minimamente alterata con sierologia e genetica positive. Le indagini sierologiche più importanti nella diagnostica della celiachia rimangono gli anticorpi antitransglutaminasi (anti-tTG) di classe IgA, il test dotato della più elevata sensibilità, e gli anticorpi antiendomisio (EmA) di classe IgA, il test che si è confermato negli anni come il test più specifico per celiachia. Nella proposta per il nuovo protocollo si conferma l'importanza del dosaggio delle IgA sieriche totali, in quanto, come è noto, la celiachia si associa con elevata frequenza al deficit totale di IgA (IgA sieriche < 5 mg/dl) ed in tal caso, come test anticorpale, di primo livello si è confermato l'anticorpo anti-tTG di classe IgG.

Gli anticorpi antigliadina deamidata (DGP), il nuovo marker anticorpale che tanto entusiasmo aveva generato dopo la l'introduzione nella diagnostica della celiachia, attualmente presentano l'indicazione per la identificazione della celiachia nella prima infanzia (bambini sotto i due anni di età) quando gli anti-tTG IgA sono risultati negativi. I DGP di classe IgG possono essere inoltre utili, in alternativa agli anti-tTG IgG, per la ricerca della celiachia nel deficit di IgA. La biopsia intestinale rimane il punto centrale per la diagnosi certa di celiachia e ne viene raccomandata l'esecuzione anche nei casi con sierologia negativa, ma con chiara evidenza di sindrome da malassorbimento (diarrea e calo ponderale significativi).

Accanto alla classificazione di Marsh-Oberhuber è stata inserita nelle nuove linee guida quella di Corazza-Villanacci, che ha il pregio di avere semplificato l'interpretazione del danno istologico. Il test HLA ha un elevato valore predittivo negativo in quanto la negatività per HLA-DQ2 e -DQ8 riduce al minimo, se non esclude, il possibile sviluppo di celiachia. Le indicazioni per l'esecuzione del test genetico rimangono la discordanza fra sierologia e istologia e lo studio dei familiari di 1° grado per verificare la predisposizione alla malattia (limitatamente all'età pediatrica per ridurre i costi). Sono stati mantenuti i tre percorsi

diagnostici relativi a pazienti con severo malassorbimento (forma classica), a soggetti con moderato-basso rischio di celiachia che comprendono le forme non classiche e subcliniche, e ai familiari di 1 grado di celiaci.

Nel nuovo protocollo si sottolinea come non esistano al momento linee guida per la celiachia potenziale. In questa condizione non è stabilito se il paziente debba iniziare una dieta senza glutine o essere mantenuto a dieta libera con frequenti controlli. In linea di massima la tendenza è quella di trattare i pazienti sintomatici, ma è opportuno che tali pazienti vengano inviati ad un centro di riferimento per la valutazione del singolo caso. La più importante novità delle nuove linee guida riguarda l'applicazione del nuovo protocollo ESPGHAN per la diagnosi di celiachia in età pediatrica ed adolescenziale. Alla luce della evidenza della correlazione fra elevati titoli anticorpali e severo danno della mucosa intestinale, è stata avanzata la proposta da parte dell'ESPGHAN che nei pazienti fino a 18 anni di età, con quadro clinico di malassorbimento e sintomi evidenti, in presenza di una positività per anticorpi anti-tTG IgA > 10 volte il cut-off, confermata dalla positività per gli EmA IgA e dalla presenza del pattern genetico compatibile (HLA-DQ2 e/o -DQ8) si possa proporre al paziente ed alla famiglia di porre diagnosi di celiachia senza ricorrere alla biopsia duodenale. La decisione che deve essere presa in tali casi è delicata e bisogna spiegare attentamente agli interessati vantaggi e svantaggi di tale nuovo protocollo, la cui validazione dovrà essere confermata da un ampio studio policentrico attualmente in corso. Per quanto riguarda il follow-up le novità sostanziali riguardano la indicazione a posticipare il primo controllo dopo la diagnosi ad 1 anno (invece che a 6 mesi) nei casi asintomatici ed alla esecuzione della densitometria ossea (DMO) dopo almeno 12 mesi di dieta aglutinata (e non alla diagnosi) per valutare la presenza di eventuale osteopenia o osteoporosi non corretta dalla dieta. La DMO è indicata in età adulta anche se sono riportati casi di osteopenia ed osteoporosi in età pediatrica, che in genere rispondono positivamente alla eliminazione del glutine dalla dieta. Per quanto concerne le complicanze che sono praticamente limitate all'età adulta ed alle diagnosi tardive, si raccomanda un attento follow-up in quanto il loro precoce riscontro può a volte essere fondamentale per una prognosi favorevole. Il principale obiettivo che si vuole raggiungere con questo aggiornamento delle linee guida è quello di migliorare ulteriormente l'attendibilità della diagnosi, riaffermando la necessità che i casi complessi, in cui il dubbio di inquadramento permane elevato, debbono essere riferiti ai centri di terzo livello.

I nuovi criteri espghan per la diagnosi di celiachia

Riccardo Troncone - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università degli Studi Federico II, Napoli

La malattia celiaca è stata da sempre considerata una enteropatia e per questo la biopsia intestinale ha sempre avuto un ruolo centrale nell'iter diagnostico. La letteratura in tutti questi decenni si è arricchita di lavori che hanno tentato di sostituire la biopsia con tecniche meno invasive. L'ESPGHAN ha recentemente rivisitato le linee guida per la diagnosi. L'aspetto più innovativo delle nuove linee guida si basa su un numero crescente di lavori che riportano una forte correlazione tra titolo degli anticorpi antitransglutaminasi e severità del danno intestinale. In particolare, quando i titoli eccedono 10 volte i valori normali, l'atrofia dei villi è presente nel 100% dei casi. Su questa base le nuove linee guida suggeriscono che il primo approccio diagnostico deve essere basato sul dosaggio delle IgA antitransglutaminasi e delle IgA totali (per escludere un possibile deficit di IgA).

La biopsia intestinale può essere omessa se il paziente ha sintomi suggestivi di celiachia, e, al tempo stesso, presenta valori di anticorpi antitransglutaminasi superiori di 10 volte i valori normali. Gli estensori delle linee guida hanno avvertito, in queste circostanze, l'esigenza di rafforzare con altre due evidenze la diagnosi: la positività degli anticorpi antiendomio e la

presenza degli alleli HLA DQ2/8. In altri casi la tipizzazione HLA è riservata solo ai casi più problematici. Per converso, la biopsia resta indispensabile in tutte le altre circostanze, in particolare in tutti i bambini asintomatici (es familiari di primo grado di pazienti celiaci, diabetici) e in coloro sintomatici, ma con titoli di anticorpi antitransglutaminasi inferiori a 10 volte i valori normali.

Il Gruppo Clinico AIC "Donna: osteoporosi, anemia, fertilità e gravidanza" - ovvero come ricondurre quadri clinici scomposti alla diagnosi di Celiachia e Dermatite Erpetiforme

(TAVOLA ROTONDA: moderatori L. Greco e M.T. Bardella; interventi di I. Cetin, M.L. Brandi, R. Nuti, A. Pietrangelo e P. Martinelli)

Introduzione: Celiachia nella donna in epoca riproduttiva

Maria Teresa Bardella - Centro per la Prevenzione e Diagnosi della Malattia Celiaca, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Luigi Greco - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università degli Studi Federico II, Napoli

Gli studi più recenti tendono a mitigare il peso della celiachia sull'esito della gravidanza e la salute della donna. Uno studio di popolazione su > 10.000 casi, documenta che la mortalità di figli di madri o padri celiaci non è diversa da quella della popolazione non celiaca, indipendentemente dalla dieta seguita dai genitori celiaci, se già senza glutine o ancora con glutine. Un analogo studio sui figli di 1059 padri celiaci (metà a dieta s.g. e metà con glutine) non documenta un avverso esito di gravidanza (Ritardo di Crescita Intrauterino, Basso Peso, Prematurità). Precedentemente(2005) uno studio di popolazione su 2078 nati da mamme celiache aveva confermato che i nati da 1149 celiache a dieta non avevano alcun rischio, mentre i nati da 929 celiache non diagnosticate prima della gravidanza mostravano un aumento di ritardo di crescita intrauterino (OR 1,62), basso peso (OR 2,13), Prematurità (OR 1,71) e taglio cesareo (1,82). Praticamente gli stessi risultati sono stati documentati in Olanda nel 2010. Le donne con celiachia non trattata partoriscono bambini più leggeri di circa 100 grammi e più spesso prematuri (OR 1,33). Se la mamma è stata curata non ha alcun esito negativo. Un nuovo studio di popolazione svedese su 7121 uomini affetti da celiachia documenta che la celiachia del padre non è associata a diminuita fertilità. Similmente la celiachia non diagnosticata nei padri (138) non è associata a basso peso o prematurità del neonato. Stranamente i 473 padri trattati per celiachia hanno avuto in media bambini di 81 grammi meno pesanti.

TUMORI: Finlandia 32.439 celiaci. Il raro Linfoma Non Hodking ha un rischio di 1,94 (129 casi/attesi 66). Tanti altri tumori hanno un rischio molto ridotto: Cancro del Polmone 0,6 (casi 86/attesi 143), Pancreas 0,73 (casi 45/attesi 61), Vescica 0,53 (casi 29/ attesi 49), Rene 0,72 (casi 38/ attesi 53), Seno 0,7 (casi 239/ attesi 339). In totale i celiaci hanno 37 tumori IN MENO dei Non Celiaci, e ben 100 tumori al seno di meno nelle donne.

Bibliografia

1. Zugna D, Richiardi L, Stephansson O, Cnattingius S, Ludvigsson JF. Mortality rate in children born to mothers and fathers with celiac disease: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013 Jun 15;177(12):1348-55. doi: 10.1093/aje/kws397. Epub 2013 Apr 25.
2. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Coeliac disease in the father and risk of adverse pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2006 Feb;41(2):178-85.
3. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005 Aug;129(2):454-63.
4. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, Kenny LC. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2010 Feb;25(2):528-34. doi: 10.1093/humrep/dep409. Epub 2009 Nov 24.
5. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. Celiac disease is not a risk factor for infertility in men.

1. L'osteopatia celiaca: conoscenze attuali e sviluppi futuri

Maria Luisa Brandi, Professore Ordinario di Endocrinologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze

La malattia celiaca si presenta nel 50% dei casi con la diarrea, ma altre presentazioni cliniche includono l'anemia, la diagnosi incidentale di atrofia dei villi intestinali, la dermatite erpetiforme, la stanchezza cronica e l'osteoporosi. L'osteoporosi, così come altre tipiche manifestazioni della celiachia, sono frequentemente osservate dal medico di famiglia, che dovrebbe per primo coglierne l'importanza, soprattutto nei casi di co-segregazione dei sintomi e segni suddetti.

Per l'osteoporosi, comune nei pazienti con celiachia (1), il rischio che si viene a creare è di un aumentato rischio di fratture, che possono intervenire spontaneamente o per trauma minore e che proprio per questo sono definite come fratture da fragilità (2). Le fratture, prevalenti a livello dello scheletro appendicolare e presenti anche nei bambini, possono anche essere il primo segno di malattia celiaca e sono più frequenti in pazienti che non seguono una dieta adeguata (3, 4). Studi epidemiologici in popolazioni osteoporotiche hanno dimostrato una prevalenza di malattia celiaca superiore a quanto riscontrato nella popolazione generale (5). La patogenesi della fragilità ossea nei pazienti celiaci è ancora argomento di studio, così come lo è la definizione dei fattori di predizione dell'osteoporosi in pazienti con diagnosi recente di celiachia. Una riduzione dei livelli circolanti di calcidiolo è ben documentata nei pazienti celiaci (6), con un effetto positivo sul metabolismo osseo dopo somministrazione di vitamina D (7), anche se il metabolita ideale con cui trattare questi pazienti deve ancora essere definito.

Un alterato turnover osseo con uno sbilanciamento a favore del riassorbimento osseo è stato documentato in pazienti celiaci (8), con un coinvolgimento sia della osteoclastogenesi (che è aumentata) (9) che della osteoblastogenesi (che è diminuita) (10). Il fenotipo metabolico del singolo paziente dovrebbe guidare ogni successiva scelta terapeutica con antirassorbitivi oppure osteoformativi.

Future aree di ricerca includono: una valutazione del metabolismo della vitamina D in questi pazienti, una appropriata valutazione metabolica che includa marcatori biochimici di riassorbimento e formazione in popolazioni preselezionate e preferibilmente vergini da ogni terapia, una valutazione del rischio di frattura dei pazienti celiaci attraverso una analisi del questionario FRAX somministrato ad ampie e documentate popolazioni e studi prospettici che valutino l'uso di farmaci antirassorbitivi ed osteoformativi usati separatamente oppure in sequenza.

Bibliografia

1. Meyer D et al. Osteoporosis in North American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 96: 112, 2001
2. West J et al. Fracture risk in people with celiac disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 125: 429, 2003.
3. Vasquez H et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 95:183, 2000.
4. Ludvigsson JF et al. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol ther* 25: 273, 2007.
5. Stenson WF et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Int Med* 165: 393, 2005.
6. Hepner GW et al. Osteomalacia and celiac disease: Response to 25-hydroxyvitamin D. *Am J Med* 65: 1015, 1978.
7. Duerksen DR et al. Dramatic effect of vitamin D supplementation and a gluten-free diet on bone mineral density in a patient with celiac disease. *J Clin Densit Assess Skelet Health* 15: 120, 2012.
8. Taranta A et al. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with celiac disease. *J Bone Miner Res* 19: 1112, 2004.

9. Fiore CE et al. Altered osteoprotegerin/RANKL ratio and bone mineral density in celiac patients on long-term treatment with gluten-free diet. *Horm Metab Res* 38: 417, 2006.
10. Riches PL et al. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *N Engl J Med* 361: 1459, 2009.=

2. Anemia e malattia celiaca

Antonello Pietrangelo, Divisione Medicina Interna 2 e Centro Malattie Eredometaboliche del Fegato. Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

L'anemia, anche in assenza di altri segni clinici di malassorbimento, è una delle manifestazioni più tipiche della malattia celiaca ¹. La forma di anemia più comunemente associata alla celiachia è l'anemia da carenza di ferro (ACF). La sua prevalenza va dal 30 al 50%, con apprezzabili differenze legate all'età e al genere. Infatti, le donne in età fertile, già fisiologicamente predisposte alla carenza di ferro, possono presentare con una relativa maggior frequenza tale forma di anemia. Per converso, la chance di incontrare una celiachia in pazienti che presentano ACF non è irrilevante; benché eterogenei per popolazioni indagate e approccio diagnostico, i lavori pubblicati concordano sul fatto che la diagnosi de novo di celiachia si verifichi nel 5-6% di pazienti con ACF. La prima e più ovvia causa dell'ACF è il malassorbimento di ferro ed altri nutrienti, quali folati e cobalamina, legato all'atrofia della mucosa intestinale e responsabile anche della refrattarietà dei celiaci al trattamento orale con ferro. La perdita occulta di ferro intestinale, spesso correlata con il grado di atrofia, è stata anch'essa riportata in pazienti con celiachia, ma la sua reale incidenza e rilevanza è controversa. Più importante è invece il ruolo dell'anemia da infiammazione cronica (AIC), una forma di anemia iporigenerativa usualmente associata a patologie infiammatorie croniche, quali malattie infettive, patologie autoimmunitarie e neoplasie. ² È caratterizzata da iposideremia, iperferritinemia e bassi livelli di recettore solubile della transferrina (sTfR) e causata dall'incapacità di mobilitare ed utilizzare il ferro per l'attività eritroide. Tra le principali cause dell'AIC vi è un'esagerata produzione di citochine proinfiammatorie, responsabili da un lato della stimolazione della produzione di epcidina, il fattore patogenetico centrale nell'AIC, dall'altro della inadeguata secrezione e azione dell'eritropoietina (EPO). L'epcidina, l'ormone del ferro, è un peptide prodotto dal fegato che una volta secreta in circolo, degrada l'unico esportatore cellulare del ferro nei mammiferi, causando sequestro del ferro nel sistema reticoloendoteliale e nell'intestino, con conseguente iposideremia e, a lungo andare, anemia da ridotto apporto midollare di ferro. La mancanza di epcidina causa l'emocromatosi, l'eccesso l'AIC ³. Utili strumenti per identificare all'interno della popolazione celiaca quella affetta da AIC sembrano essere un ridotto baso rapporto sTfR/log(ferritina), l'alto rapporto ferritina/transferrina ed il mancato aumento dell'EPO sierica in corso di anemia ⁴. La terapia dell'AIC prevede attualmente la cura della patologia di base, la terapia trasfusionale e l'uso di rHuEPO. Nel caso della celiachia, la dieta priva di glutine parrebbe in grado di migliorare il quadro clinico anche nei pazienti i con AIC, verosimilmente per l'effetto positivo sulla componente infiammatoria alla base della malattia. Altre strategie terapeutiche promettenti si basano soprattutto sullo sviluppo di inibitori delle citochine e di antagonisti dell'epcidina⁵. La natura multifattoriale dell'anemia in corso di celiachia impone una accurata caratterizzazione eziologica allo scopo di operare anche le scelte terapeutiche più idonee.

Bibliografia

1. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367:2419-26.
2. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
3. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
4. Bergamaschi G, et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 2008;93:1785-91.

3. Celiachia e salute della donna

Pasquale Martinelli, Dip Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università di Napoli Federico II

La celiachia è una malattia cronica dell'intestino tenue, su base autoimmune, causata da una reazione alla gliadina, una prolamina presente nel grano e ad altre proteine simili, contenute in altri cereali comuni. L'esposizione alla gliadina provoca, nei soggetti affetti, una reazione infiammatoria che determina un'atrofia dei villi del piccolo intestino, con conseguente compromissione dell'assorbimento intestinale. È una patologia molto comune, ad eziopatogenesi multifattoriale. Negli ultimi decenni, si è registrato un progressivo aumento della sua prevalenza, legato ad un crescente interesse a tale malattia e, di conseguenza, ad un maggior numero di diagnosi. La sua prevalenza a livello mondiale va dallo 0,5 all'1%; alcune zone come l'Europa, il Medio Oriente e il Nord Africa sono a maggiore prevalenza, mentre tale patologia è meno comune in altre, come il Sud-Est Asiatico. (1) Studi precedenti, hanno riscontrato che una su 70 donne gravide è affetta da celiachia. (2) La diagnosi di malattia celiachia viene fatta in prima istanza con test sierologici, rivolti alla ricerca di anticorpi specifici anti endomisio e anti transglutaminasi tissutale. In seconda istanza, una volta che si ha una positività hai test sierologici, la diagnosi va confermata con una biopsia a carico del piccolo intestino. Nonostante tale patologia coinvolga principalmente il piccolo intestino, la celiachia è un classico esempio di disordine sistemico, che interessa diversi organi, come la pelle, la tiroide, il pancreas, il fegato, il cuore e l'apparato riproduttivo. (3) Una malattia celiaca misconosciuta è stata associata, infatti, ad un aumentato rischio di eventi avversi nella vita riproduttiva di una donna. Numerosi studi hanno legato tale condizione ad aborti ricorrenti, sterilità, basso peso alla nascita e preeclampsia. (2, 4-5) In letteratura è riportata una prevalenza del 17,8% di aborto in donne con malattia celiaca non trattata. (6) In uno studio precedente, abbiamo riscontrato che i bambini nati da madri celiache erano piccoli per l'età gestazionale nel 41% dei casi e presentavano un peso medio alla nascita significativamente inferiore rispetto ai controlli (2) Inoltre, la celiachia è annoverata tra le cause di mancato assorbimento dell'acido folico, che viene assunto in gravidanza per prevenire i difetti del tubo neurale, con conseguente fallimento di tale prevenzione. (7) Nei bambini nati da madri celiache è stata, inoltre, riscontrata una minore attitudine all'allattamento. (8) Nelle pazienti con sterilità idiopatica, la prevalenza della malattia celiaca è di gran lunga maggiore rispetto alla popolazione generale (2-6%). (9-13) Anche l'endometriosi, che è una delle più comuni cause di sterilità in una donna, sembra essere associata alla celiachia. Anche se non è ancora ben chiara la connessione eziopatogenetica, entrambi le condizioni sono legate all'autoimmunità e ad un'abnorme risposta infiammatoria. (14)

Nelle donne con celiachia che non hanno escluso il glutine dalla dieta, si ha un accorciamento della durata della vita fertile; tale condizione, infatti si associa a menarca più tardivo e menopausa più precoce. Nelle donne celiache in menopausa, inoltre, è stata riscontrata una maggiore incidenza di sintomi vasomotori e di irritabilità, rispetto a controlli sani. (15) Anche alterazioni del ciclo mestruale, come amenorree secondarie, sembrano essere più frequenti in pazienti celiache. Uno studio riporta una prevalenza di amenorree secondarie del 38, 8% in pazienti celiache, contro il 9,2% dei controlli sani. (16) Tale patologia ha, inoltre, effetti anche sull'apparato riproduttivo maschile, essendo associata ad un maggior tasso di infertilità e ipoandrogenismi. Sembra, inoltre, che non solo la celiachia nella madre, ma anche nel padre possa avere influenza sull'outcome neonatale. (17) Un recente studio, infatti, ha dimostrato che i figli nati da padri affetti da celiachia presentano pesi alla nascita significativamente più bassi e un maggior rischio di prematurità. (18)

L'esistenza di una relazione tra malattia celiaca e complicanze nella vita riproduttiva di una donna affetta da tale condizione può trovare una spiegazione nel malassorbimento e nel conseguente deficit di folati, ferro e vitamina B12. (19) Recenti studi, inoltre, hanno ipotizzato la possibilità di un'azione diretta degli anticorpi anti transglutaminasi tissutale sul trofoblasto placentare, che causerebbe un'adeguata placentazione, con conseguente ritardo di crescita fetale e preeclampsia. (20) La transglutaminasi tissutale è stata, infatti, localizzata a livello del trofoblasto e dei fibroblasti placentari. (21) In uno studio recente, è stato dimostrato che le cellule trofoblastiche in vitro, dopo essere state esposte ad anticorpi Ig G anti transglutaminasi tissutale, mostrano una ridotta invasività (20) La transglutaminasi tissutale, inoltre, è un'importante regolatore cellulare, interviene nell'infiammazione, nell'apoptosi e nello stress ossidativo, processi che sono chiamati in causa in condizioni come il parto pretermine, l'aborto, la preeclampsia e il ritardo di crescita fetale. (22)

Recentemente, inoltre, è stato dimostrato che non soltanto livelli di anticorpi anti transglutaminasi definiti come patologici, ma anche livelli intermedi sono associati ad eventi avversi in gravidanza e sembra esserci una correlazione tra i rischi di un outcome avverso e il livello di anticorpi dosati. Il peso fetale, infatti, è inversamente correlato al livello di tali anticorpi (23) La malattia celiaca è inoltre associata ad un'esacerbazione dello stress ossidativo e della produzione di radicali liberi dell'ossigeno, che è chiamata in causa anche nell'eziopatogenesi della preeclampsia. (24) Una diagnosi precoce e l'introduzione di una dieta priva di glutine sono stati associati ad un miglioramento della fertilità e dell'outcome riproduttivo nelle donne affette da malattia celiachia. La dieta priva di glutine riduce il rischio di aborto di almeno nove volte (25). Inoltre, l'inizio di tale dieta almeno dieci anni prima della menopausa ritarda l'insorgenza della stessa. (15)

Questi dati supportano l'importanza dello screening per malattia celiaca in donne in età fertile, soprattutto in quelle in cui è stata riscontrata una sterilità idiopatica.

Bibliografia

1. N Guyral, HJ Freeman, ABR Thomson. Celiac disease; prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology* 2012 November 14; 18(42): 6036-6059.
2. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, Lamberti A, Budillon G, Tardone G, Greco L (2000) Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 46:332-335. Medline doi:10.1136/gut.46.3.332.
3. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G e t al. Risk of malignancy in patients with celiac disease . *Am J Med* 2003 ; 115: 191 - 5 .
4. Gasbarrini A, Sanz Torre E, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G (2000) Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet* 356:399-400. Medline doi:10.1016/S0140-6736(00)02535-6
5. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A (2005) Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129:454-463.
6. C. Ciacci, M. Cirillo, G. Auremma. G. et al. Celiac disease and pregnancy outcome *Am J Gastroenterol* 1996;91 718-22.
7. Wolfgang H, Rima O. The Mandatory Fortification of Staple Foods With Folic Acid: A Current Controversy in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(28-29)
8. Hozyas K. Coeliac disease and problem associated with reproduction. *Gynekol Pol* 2001 Mar; 72 (3): 173-179.
9. Collin P, Vilks S, Heinonen PK, et al. Infertility and coeliac disease. *Gut*. 1996; 39:382-384.
10. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod*. 1999; 14:2759-2761.
11. Shamaly H, Mahameed A, Sharony A, et al. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83:1184-1188.
12. Fasano A, Bertl I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med*. 2003; 163:286-292.
13. Olof Stephansson, Henrik Falconer, and Jonas F. Ludvigsson Risk of endometriosis in 11 000 women with celiac disease *Human Reproduction*, Vol.26, No.10 pp. 2896-2901, 2011.
14. L.M. Kotze. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38:171-3.
15. Santonicola A, Iovino P, Cappello C From menarche to menopause: the fertile life span of celiac women. *Menopause*. 2011 Oct;18(10):1125-30. doi: 10.1097/gme.0b013e3182188421.

16. N. Molteni, MT. Bardella, F.A. Bianchi. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:37-9.
17. Greco L. The father figure in celiac disease. *Gut*. 2001 Aug;49(2):163-4.
18. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001 Aug, 49 (2)169-175.
19. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptual period. *Hum Reprod Update* 2010;16:80-95.
20. Di Simone N, Silano M, Castellani R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol* 2010.
21. Robinson NJ, Glazier JD, Greenwood SL et al. Tissue Transglutaminase Expression and Activity in Placenta. *Placenta* (2006), 27, 148e157.
22. Caccamo D, Currò M, Ferlazzo N et al. Monitoring of transglutaminase 2 under different oxidative stress conditions. *Amino Acids* (2012) 42: 1037-1043.
23. Kieffe-De Jong J., Jaddoe VWV, Uitterlinden AG et al. Levels of Antibodies Against Tissue Transglutaminase During Pregnancy Are Associated With Reduced Fetal Weight and Birth Weight. *Gastroenterology* 2013;144:726-735.
24. P. Odetti, S. Valentini, I. Aragno, et al. Oxidative stress in subjects affected by celiac disease. *Free Radic Res* 1998;29:17-24.
25. F. Foschi, F. Diani, E. Cardini, G. Zanoni, P. Caramasci. Celiac disease and spontaneous abortion. *Minerva Ginecologica* 2002; 54: 151-9.

4. Effetti della celiachia in gravidanza

Irene Cetin - Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano

La celiachia è una malattia dell'apparato digerente che danneggia l'intestino tenue e interferisce con l'assorbimento dei nutrienti presenti negli alimenti. Le persone affette da celiachia sono intolleranti al glutine, una proteina contenuta nel grano, nell'orzo e nella segale. Le donne celiache in gravidanza hanno percentuali più elevate di patologie come l'infertilità, gli aborti ripetuti, il ritardo di crescita intrauterino, l'ipertensione gestazionale. Queste patologie sono più frequenti quando la celiachia non è stata diagnosticata o comunque la dieta senza glutine è stata iniziata da poco tempo. In particolare, in gravidanza le donne celiache sviluppano una condizione di anemia sideropenica molto più grave della normale anemia fisiologica della gravidanza. Infatti in gravidanza il fabbisogno di ferro raddoppia, per sopperire sia all'aumentata emopoiesi che alle necessità fetali. È noto che l'anemia sideropenica si associa ad aumentato rischio di patologie della crescita fetale. Recentemente abbiamo evidenziato che nei feti con ritardato accrescimento intrauterino si verifica inoltre un'alterazione dei sistemi di trasporto placentare del ferro. La condizione di potenziale coinvolgimento dell'interfaccia materno-fetale potrebbe spiegare perché le gravidanze in donne con celiachia si associano ad aumentati rischi di complicazioni anche quando la gravida sta seguendo la dieta senza glutine. Studi recenti effettuati su modelli placentari in vitro evidenziano che gli anticorpi antitransglutaminasi modificano le funzioni cellulari del trofoblasto che sono necessarie nella fase iniziale dell'impianto. Tuttavia, la maggior parte delle complicazioni avviene in donne in cui la celiachia non è stata ancora diagnosticata, indicando che molto probabilmente la patogenesi delle complicazioni è legata alle alterazioni dell'assorbimento di micronutrienti fondamentali sia per l'impianto placentare che per lo sviluppo fetale. Inoltre, in donne che non sanno di essere celiache il glutine può causare una serie di danni che non sono solo legati al malassorbimento degli alimenti, ma anche allo scatenarsi di reazioni immunitarie abnormi. È quindi indicato che in tutte le donne che soffrono di infertilità, aborti ripetuti, ritardo di crescita intrauterino e complicazioni legate all'impianto placentare venga eseguito lo screening per la celiachia, mediante la ricerca degli anticorpi antitransglutaminasi. In caso la celiachia venga diagnosticata si dovrà prescrivere una dieta senza glutine e porre attenzione a bilanciare soprattutto quei micronutrienti il cui fabbisogno aumenta in gravidanza, come il ferro, l'acido folico, il calcio e la vitamina D.

Bibliografia

1. Cetin I et al. Role of micronutrients in the periconceptual period. Human Reproduction Update 2010;16: 80-95
2. Di Simone N et al. Potential New Mechanisms of Placental Damage in Celiac Disease: Anti-Transglutaminase Antibodies Impair Human Endometrial Angiogenesis. Biol Reprod. 2013 Sep 18. [Epub ahead of print]

5. Celiachia e Vitamina D

R. Nuti - Direttore del Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze. Università di Siena

Le alterazioni della mucosa duodeno-digiunale tipiche della enteropatia da glutine favoriscono lo sviluppo di alterazioni del metabolismo fosfo-calcico che possono condurre al progressivo deterioramento del tessuto osseo, fino alla realizzazione di un quadro di osteoporosi oppure di osteomalacia. L'assorbimento attivo di calcio ha luogo soprattutto nel duodeno e nella parte prossimale del digiuno; È regolato dalla vitamina D attraverso la sintesi della CaBP (calcium binding protein) che veicola il calcio dal lume intestinale al torrente circolatorio. In considerazione del fatto che a livello duodeno-digiunale si realizza anche l'assorbimento della vitamina D, che successivamente va incontro a metabolizzazione in 25OHD a livello epatico e quindi a 1,25(OH)2D3 a livello renale, il deficit che può derivare nei livelli circolanti di 25OHD (che esprime lo stato vitaminico D) condiziona la comparsa ora di una osteoporosi oppure di una osteomalacia.

La osteomalacia è una osteopatia metabolica demineralizzante caratterizzata dalla presenza di tessuto osteoide non calcificato; si realizza tipicamente nel soggetto adulto ed è espressione di una alterazione dei meccanismi di mineralizzazione. L'osteomalacia si associa usualmente a livelli di 25(OH)D3 inferiori a 5 ng/ml, espressione di un grave stato di deficit vitaminico. Esiste anche uno stato intermedio, fra i 5 ng/ml e i 12 ng/ml, che può essere definito come insufficienza di vitamina D in cui si viene a determinare una osteoporosi con perdita ossea prevalentemente corticale, in ragione di un aumento dei processi di riassorbimento osseo, cui contribuisce anche una condizione di iperparatiroidismo secondario. L'ipersecrezione di paratormone, che si realizza per un meccanismo compensatorio finalizzato a normalizzare i livelli di calcio plasmatico, induce un aumento dell'attività osteoclastica, da cui l'aumentato rischio di fratture patologiche. La celiachia rappresenta senza dubbio una delle cause più importanti di osteoporosi secondaria, spesso non correttamente individuata. Per questo, nell'ambito dello screening diagnostico dell'osteoporosi, dovrebbe essere inserito anche la valutazione dello stato vitaminico D e la ricerca degli anticorpi antitransglutaminasi.

SESSIONE 2

La Sensibilità al Glutine Non-Celiaca: quali ripercussioni sulla diagnosi di Celiachia?

Moderatore: A. Di Sabatino

Lo studio osservazionale AIC sulla sensibilità al glutine non celiaca (SGNC): risultati preliminari

Umberto Volta - Laboratorio di Immunologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna - Coordinatore Board del Comitato Scientifico AIC - Coordinatore Gruppo di Studio sulla Sensibilità al Glutine

La sensibilità al glutine non celiaca (SGNC) è una sindrome caratterizzata dall'insorgenza di sintomi intestinali ed extraintestinali scatenati dall'assunzione di glutine in soggetti, in cui sia stata esclusa sia la diagnosi di celiachia che di allergia al grano (1). È una intolleranza alimentare di recente identificazione di cui si sa ancora molto poco in termini di patogenesi, epidemiologia, marker diagnostici ed indicazioni di trattamento; va comunque ribadito che la comunità scientifica internazionale non solo ne ha riconosciuto l'esistenza, ma è anche fortemente impegnata per cercare di dare una risposta a tutti gli interrogativi ancora aperti su questa condizione.

L'indagine prospettica sulla SGNC, promossa dall'AIC nel settembre 2012, ha lo scopo di ottenere una prima fotografia di questa sindrome nel nostro paese mediante un questionario, che è stato inviato a 493 centri italiani per la diagnosi di patologia da glutine sia in età pediatrica che adulta. Il suddetto questionario si prefigge di raccogliere le seguenti informazioni nei nuovi casi di SGNC: 1) sintomi di presentazione; 2) frequenza dei sintomi; 3) durata della sintomatologia prima della sospetta diagnosi; 4) chi è stato il primo a sospettarne l'esistenza; 5) patologie associate; 6) familiarità per celiachia nei casi di SGNC; 7) genetica, anticorpi antigliadina di prima e seconda generazione e biopsia duodenale (quando disponibili). Inoltre, tale indagine si propone anche di stabilire una prima stima approssimativa della prevalenza della SGNC in rapporto alla celiachia grazie alla segnalazione dei nuovi casi delle due condizioni riscontrati nel periodo dello studio. Entro la fine di agosto 2013 sono stati segnalati 446 casi di SGNC (età media 55 anni, range 14-80 anni, rapporto F/M 5.5:1) con invio delle schede da parte di 40 (8%) dei 493 centri invitati a partecipare. I sintomi gastrointestinali più frequenti sono risultati essere il gonfiore addominale (87%) e i dolori addominali (83%), seguiti da diarrea (55%) e dolore epigastrico (53%) con frequenze decisamente più basse per alvo alterno (28%) e stipsi (23%). Fra gli altri sintomi presenti vanno segnalati bruciore retrosternale (47%), nausea (44%), aerofagia (36%), stomatite aftosa (32%) e reflusso gastroesofageo (32%). Nell'ambito dei sintomi extraintestinali i più frequenti si sono rivelati il malessere generale (69%) e la stanchezza cronica (64%), seguiti da cefalea (53%), ansia (40%), "foggy mind" (39%), artromialgie e parestesie (31%), eritemi (29%), calo ponderale (25%), anemia più frequentemente sideropenica (23%), depressione (19%) ed infine rinite ed asma su base allergica (<10%). La stragrande maggioranza dei pazienti lamentava sintomi tutte le volte che assumeva glutine ed i sintomi apparivano entro le 6 o al massimo le 24 ore nel 94% dei casi. I sintomi erano presenti da più dei 6 mesi nel 90% dei soggetti al momento della presunta diagnosi. In oltre la metà dei casi il primo a ipotizzare l'esistenza della SGNC era lo stesso paziente o il medico gastroenterologo, mentre la diagnosi veniva sospettata meno frequentemente dal medico di medicina generale (20%), dall'omeopata (12%), da amici (11%) e dal farmacista (2%). Oltre il 47% dei pazienti con SGNC presentavano una condizione di sindrome dell'intestino irritabile, mentre nel 35% circa dei casi era presente un'altra intolleranza alimentare, più frequentemente intolleranza al lattosio, ma anche allergia al nichel. Nel 14% dei casi segnalati concomitava una patologia autoimmune, più frequentemente tiroidite autoimmune e psoriasi, ma anche diabete di tipo 1 alopecia, miastenia gravis, sindrome di Sjögren, sclerodermia, alopecia areata e deficit di IgA. Il 19% dei pazienti con SGNC avevano nella loro famiglia un celiaco. Per quanto riguardava gli anticorpi antigliadina, il marker più frequentemente osservato era l'anticorpo antigliadina IgG (positivo nel 16% dei casi), seguito dagli AGA IgA (4%), dagli anticorpi diretti contro i peptidi deamidati di gliadina (DGP) IgG (4%) e dai DGP IgA (3%), ma va sottolineato che molti dei casi arruolati erano già a dieta agglutinata al momento dell'esecuzione dei test anticorpali e che è stato testato solamente il 60% circa dei pazienti segnalati. La biopsia intestinale, eseguita nel 71% dei casi mostrava una mucosa senza alcuna alterazione evidente (Marsh 0) nel 72% dei soggetti biopsiati, mentre il rimanente 28% presentava un moderato incremento dei linfociti intraepiteliali (Marsh 1).

In conclusione, pur con tutti limiti legati al fatto che la diagnosi di SGNC si basa su criteri clinici e di esclusione sia della celiachia che dell'allergia al grano, quindi con ampia possibilità di errore, l'indagine prospettica AIC sulla SGNC ha consentito di raccogliere una casistica rilevante di pazienti con sospetta sensibilità al glutine, definendone le caratteristiche cliniche e laboratoristiche. Tale gruppo di pazienti potrà essere il punto di partenza per ulteriori studi volti a fare maggiore chiarezza su questa condizione.

Bibliografia

1. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol*. 2013 Sep;10(5):383-92. doi: 10.1038/cmi.2013.28. Epub 2013 Aug 10.

Il ruolo oggi dell'allergologia e dell'immunologia rispetto alle patologie da glutine

Donatella Macchia - U.O.S. Allergologia Immunologia Clinica, Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze
Elide A. Pastorello - S.C. Allergologia e Immunologia, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Il glutine è coinvolto in almeno tre condizioni immunomediate: allergia alimentare (AA), malattia celiaca (MC), sensibilità al glutine non allergica non celiaca (NCGS) (1).

L'allergologo immunologo clinico (AIC) è il referente per la diagnosi ed il follow up delle AA. La diagnosi di AA al grano si fonda sull'accurata anamnesi e su test in vivo ed in vitro. I sintomi possono essere gastroenterici, cutaneo-mucosi, respiratori sino a quadri di anafilassi correlata o meno con l'esercizio fisico. I dati anamnestici orientano verso i test diagnostici cutanei (prick test per allergeni da inalazione ed alimentari e prick by prick con farine di grano, test ancora più sensibile) di prima scelta nella maggioranza dei casi, successivamente ad esami di secondo e terzo livello per la ricerca di IgE specifiche verso componenti molecolari (singole molecole del grano) (Component resolved diagnosis-CRD). La CRD permette di dare consigli preventivi e terapeutici poiché le singole molecole del grano coinvolte possono o meno essere degradate dalla temperatura e determinare o meno sintomi sistemici gravi di per sé o in aggiunta ad eventi scatenanti. Il test d'elezione per la diagnosi di AA è il test di somministrazione orale in doppio cieco contro placebo, la cui effettuazione è legata sia alla necessità di un chiarimento diagnostico sia all'orientamento terapeutico da consigliare: si esegue esclusivamente in ambiente protetto e specialistico (2). Le reazioni avverse al grano cellule mediate, diversamente dalle AA IgE mediate, insorgono a distanza di tempo (>6-8 ore) dal pasto ed hanno andamento cronico: la diagnostica si avvale dell'effettuazione degli atopy patch test con grano.

Nella MC gli esami diagnostici in prima istanza sono immunologici con la ricerca degli anticorpi specifici: è da sottolineare che nel soggetto celiaco possono coesistere sia AA sia reazioni avverse ad alimenti cellule-mediate o reazioni cellule-mediate verso apteni presenti anche negli alimenti (ad esempio nichel solfato).

Nel celiaco sia alla diagnosi che nel follow-up è opportuno effettuare una valutazione immunologica: la MC è una condizione autoimmune innescata dall'assunzione del glutine in soggetti predisposti: la tendenza a sviluppare durante la vita del celiaco altre condizioni autoimmuni è ben descritta, al momento tuttavia non sono note le cause determinanti, è stato ipotizzato un ruolo del microbiota intestinale (3) ed ampio è il dibattito circa l'importanza dell'età alla diagnosi e quindi dell'esposizione al glutine e l'inizio della dieta aglutinata (4-5): è ben descritta l'associazione con l'immunodeficienza comune variabile con difetto di IgA, con malattie endocrine autoimmuni (diabete mellito tipo I e M di Addison), malattie autoimmuni tiroidee ed epatiche e non organo specifiche quali Sjögren (6-7): per questo si rileva la necessità di un'attenta osservazione clinica immunologica anche nei soggetti già diagnosticati.

Riguardo alla NCGS non allergica non celiaca, poiché al momento non sono descritti test

diagnostici specifici, è consigliato procedere secondo un criterio d'esclusione che, tenendo conto della correlazione clinica fra sintomi e assunzione di grano, escluda con certezza AA e MC (1) laddove quindi il ruolo dell'AIC è determinante.

Bibliografia

1. Sapone A. et al, BMC Medicine 2012, 10:13
2. Scibilia J et al, J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):433-9.).
3. Chervonsky AV, Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013; 5 (3) :a 007294
4. Ventura A et al, Gastroenterology 1999; 117: 297-303
5. Sategna Guidetti c et al, Gut 2001; 49:502-505
6. Caglar E et al, CLINICS 2009, 64: 1995 2000
7. Denham J et al, Curr Allergy Asthma Rep 2013, 13:347-353

SESSIONE 3

Principali temi dai grandi Congressi Internazionali

Moderatore: U. Volta

La ricerca sulla malattia celiaca al meeting Espghan - Londra, Maggio 2013

Riccardo Troncone - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università degli Studi Federico II, Napoli

Dall'8 all'11 maggio scorso si è tenuto a Londra il 46° congresso annuale della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN). Per quanto riguarda la malattia celiaca ci sono stati tre momenti particolarmente rilevanti. Il primo rappresentato dalla riunione dei gruppi di lavoro, tra questi quello sulla malattia celiaca, il secondo offerto dalle comunicazioni scientifiche, particolarmente quelle tenute in sessione plenaria. Il terzo costituito da un simposio sul tema "celiachia e autoimmunità". Uno dei gruppi di lavoro il "ProCeDe (Prospective Celiac Disease Diagnostic Evaluation) group". Questo è impegnato in uno studio multicentrico europeo che coinvolge 37 centri in 22 Paesi, il cui obiettivo è quello di valutare sul terreno l'applicazione del nuovo protocollo diagnostico ESPGHAN per la diagnosi di celiachia e i problemi correlati.

Un altro gruppo di lavoro è quello che è gemmato dal consorzio "Prevent CD" e che è impegnato nel follow up di questa numerosa e preziosa coorte di bambini a rischio di sviluppare celiachia. Lo studio è ancora "cieco"; tra qualche mese l'ultimo bambino arruolato avrà compiuto 3 anni e, aperto il codice, si saprà se l'intervento effettuato sulla coorte, la somministrazione di piccole quantità di glutine tra il quarto e il sesto mese, avrà avuto un impatto sullo sviluppo della celiachia. Il simposio su celiachia e autoimmunità ha visto quattro interventi, due dei quali sono stati tenuti da due "top scientists" nell'area. Ludvig Sollid ha discusso il ruolo degli anticorpi antitransglutaminasi, i meccanismi ancora poco chiari che sono alla base della loro dipendenza dalla presenza del glutine nella dieta, le peculiarità della loro struttura nei soggetti celiaci, il ruolo patogenetico, particolarmente nella risposta immune adattativa.

Bana Jabri ha invece discusso il ruolo degli interferoni di primo tipo nella patogenesi della malattia.

Queste molecole hanno particolare rilevanza perché rappresentano il possibile segno dell'importanza dei virus nello sviluppo della celiachia. Dati molto interessanti sono stati portati a sostegno del ruolo giocato da reovirus. È possibile infine, come sembra emergere

dalle ricerche della Jabri, che i soggetti celiaci rappresentino una popolazione eterogenea nel cui ambito si notano sottogruppi caratterizzati da un diverso pattern di citochine (per esempio dominato da IL15 o da interferoni).

Possibilità terapeutiche dalla manipolazione del microbioma - Dal 4° Congresso Mondiale di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica - Novembre 2012, Taipei Taiwan

Graziella Guariso - U.O.C. Clinica Pediatrica, Università degli Studi, Padova

Attuali sono le ricerche sul microbioma (insieme del patrimonio genetico e delle interazioni ambientali dei microrganismi che albergano nel nostro corpo) che svolge un ruolo cruciale nello stato di salute e malattia del nostro organismo. L'analisi funzionale del microbiota (l'insieme dei microrganismi simbiotici del nostro tubo digerente) si è approfondita con tecniche di metagenomica, proteomica e metabolomica. Attualmente si parla di disbiosi (cioè di alterato equilibrio tra batteri buoni e cattivi) come fattore determinante nella patogenesi delle malattie intestinali. I batteri possono avere funzioni aggressive e protettive e possono interagire nella risposta immunologica dell'ospite. Queste osservazioni pongono il fondamento per manipolazioni selettive sul microbioma, con possibilità terapeutiche.

La dieta e la genetica dell'ospite possono influenzare le caratteristiche e la funzione del microbioma intestinale. In futuro si potrà pensare a trattamenti che includano la manipolazione del microbioma intestinale e tengano conto delle risposte immuni ai componenti microbici. Prevenzione e cura finale di molte malattie intestinali (allergiche, infiammatorie, croniche, ecc.) potrebbero essere il risultato dell'eliminazione di agenti ambientali, e della manipolazione di fattori ambientali come la dieta. La disbiosi sarebbe quindi risolvibile attraverso l'eliminazione di specie microbiche nocive, l'aumento delle specie protettive e delle loro attività metaboliche, con influenze nel tempo sulle anomalie genetiche dell'ospite. Nella sessione dedicata alla malattia celiaca sono intervenuti il Prof. Ivor D. Hill (Winston-Salem NC, USA), il Prof. Riccardo Troncone (Napoli, Italia) e il Prof. Frits Koning (Leiden, Netherlands). È stato sottolineato come le linee guida per la diagnosi e il follow-up della malattia celiaca debbano tener conto dei cambiamenti avvenuti nello spettro clinico della malattia, dei test sierologici a disposizione, della terminologia e definizioni da adottare, del ruolo della biopsia intestinale e di nuovi tests per monitorare la compliance al trattamento. Si è sottolineato come la celiachia sia frequente oltre che in Europa, anche in molti Paesi in via di sviluppo (Nord Africa, Medio Oriente e India), raggiungendo in Algeria, presso la popolazione Saharawi, la più alta prevalenza del mondo. Fattori ambientali, come il miglioramento delle condizioni igieniche e l'aumento del consumo di glutine, possono essere fattori predittivi di un aumento di frequenza della celiachia in questi Paesi. Nei Paesi in via di sviluppo non può essere applicato il nuovo protocollo diagnostico proposto in Europa, perché in quei Paesi è necessaria la diagnosi differenziale con infezioni intestinali e può essere presente uno stato di denutrizione cronica da ipocalimentazione. Per tal motivo assume un'importanza peculiare la biopsia intestinale per la valutazione delle anomalie mucosali. Inoltre in questi Paesi rimane un problema aperto la disponibilità di tests sierologici riproducibili ma poco costosi e di cibi "gluten free". Continuano in parallelo le ricerche su possibilità alternative alla dieta "gluten free" nella cura delle patologie indotte dall'ingestione di glutine. La disponibilità di molecole frutto della degradazione dei peptidi del glutine ricchi di glutamina e prolina può essere di beneficio per queste patologie.

Bibliografia

1. Catassi C, Anderson RP, Hill ID, Koletzko S, Lionetti E, Mouane N, Schumann M, Yachha SK. World perspective on celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Nov; 55(5): 494-9.

2. Gianfrani C, Maglio M, Rotondi A, Aufiero V, Camarca A, Vocca I, Iaquinto G, Giardullo N, Pogna N, Troncone R, Auricchio S, Mazzarella G. Immunogenicity of monococum wheat in celiac patients. *Am J Clin Nutr.* 2012 Dec; 96(6): 1339-45.
3. Mujico JR, Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, Verheijen R, van Wichen P, Streppel L, Sajic N, Drijfhout JW, Koning F. Validation of a new enzyme-linked immunosorbent assay to detect the triggering proteins and peptides for celiac disease: interlaboratory study. *J AOAC Int.* 2012 Jan-Feb; 95(1): 206-15.

DDW Digestive Disease Week, Orlando, USA, Maggio 2013

Francesco Valitutti - Dip. di Pediatria, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma

Si è svolta ad Orlando (Florida) dal 18 al 21 maggio, la Digestive Disease Week, l'imponente congresso congiunto delle società americane di gastroenterologia, epatologia, endoscopia digestiva e chirurgia dell'apparato digerente. Nel corso dell'evento, che ha raccolto circa 14.000 medici e ricercatori provenienti da tutto il mondo, si sono discusse le ultime novità della ricerca clinica e di base sulle malattie del tratto digerente. Anche la celiachia ha avuto simposi tematici, forum di ricerca specifici e presentazioni di poster in ciascuna giornata. Nel corso dell'intervento, verranno sintetizzati i principali temi trattati in riferimento alla celiachia, in particolare gli interventi nell'ambito del: 1) forum di ricerca sugli avanzamenti nella diagnosi della celiachia; 2) simposio clinico sulle strategie di prevenzione della celiachia.

TAKE HOME MESSAGES:

- L'attendibilità delle nuove linee guida ESPGHAN 2011 per la diagnosi di celiachia inizia ad essere validata anche su casistiche nordamericane.
- I-FABP potrebbe divenire in futuro un ulteriore marcatore a disposizione del clinico per la diagnosi della celiachia e per il monitoraggio dei pazienti celiaci al momento del follow-up.
- I test diagnostici "rapidi" (goccia di sangue da puntura digitale) potrebbero rappresentare un'opportunità per lo screening nei familiari di I grado di celiaci in paesi con risorse sanitarie limitate; una positività dei test dovrebbe comunque essere confermata dai test sierologici convenzionali e dalla biopsia intestinale.
- Nonostante i numerosi studi finora condotti sul microbiota intestinale abbiano messo in luce un suo possibile ruolo come cofattore ambientale scatenante della celiachia, non emergono ancora indicazioni sull'utilizzo dei probiotici/prebiotici nei soggetti celiaci o a rischio di celiachia.

ICDS Chicago Settembre 2013

Marco Silano, Reparto di Alimentazione, Nutrizione e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma - Board del Comitato Scientifico AIC

Si è tenuto a Chicago, dal 22 al 25 settembre 2013, il 15° International Celiac Disease Symposium.

In questa occasione, è stato fatto il punto sugli aggiornamenti della ricerca sulla malattia celiaca: patogenesi, genetica, quadri clinici, terapie alternative alla dieta senza glutine ed infine, malattia celiaca complicata e refrattaria. Inoltre si sono tenuti tre dibattiti che hanno affrontato le diverse posizioni su altrettanti argomenti su cui non esiste unanimità di vedute nell'ambiente scientifico: sensibilità al glutine, protocolli diagnostici (con particolare riferimento alla possibilità di porre diagnosi senza eseguire la duodenoscopia), screening nella popolazione generale e MC potenziale.

I dibattiti hanno visto oltre la presentazione del problema e delle diverse posizioni da parte degli esperti nel campo, anche un'ampia discussione che ha coinvolto i partecipanti al

congresso. In questo intervento saranno riassunte le principali novità e conclusioni discusse durante le tre giornate del congresso.

Più nel dettaglio, le evidenze scientifiche presentate hanno ribadito che:

- la dieta senza glutine è l'unica terapia disponibile per la malattia celiaca. Le terapie alternative alla dieta senza glutine in sperimentazione sull'uomo (trials clinici) non hanno dato risultati incoraggianti sul fatto che la DSG possa essere superata.
- la celiachia potenziale (positività agli auto-anticorpi anti-transglutaminasi nel sangue periferico in assenza di lesioni della mucosa intestinale) è una condizione, reversibile in un certo numero di casi, che dà l'opportunità di studiare i primi momenti dell'immunità celiaca. I pazienti con questa condizione non andrebbero trattati con la dieta senza glutine, anche se le posizioni a tal proposito non sono uniformi.
- il rischio genetico di sviluppare la celiachia è più alto per le donne omozigoti per il DQ2+ (risultati preliminari dallo studio PreventCD).
- il case-finding la migliore strategia per diagnosticare la malattia celiaca
- la gluten-sensitivity rappresenta un argomento di dibattito nell'ambiente scientifico: i criteri diagnostici, il quadro clinico e l'eziopatogenesi non sono ancora chiari.

