

**ALLERGIE
E
INTOLLERANZE ALIMENTARI**

Hanno collaborato alla stesura del presente opuscolo:

IRIDE DELLO IACONO, pediatra, responsabile U.O.S. di pediatria - Ospedale Fatebenefratelli - Benevento.

MARIA GIOVANNA LIMONGELLI, dirigente medico di I livello UOC Pediatria/Neonatologia/UTIN Ospedale “Sacro Cuore di Gesù” Fatebenefratelli di Benevento.

TERESA D'AMATO, Presidente della Sezione Regionale dell'Associazione Italiana Celiachia.

INDICE

Prefazione	pag 5
Un po' di Notizie	pag 6
ALLERGIE ED INTOLLERANZE ALIMENTARI	
Presentazione	pag 7
Definizione di allergia alimentare e note di immunologia	pag 7
Epidemiologia reale e percepita, EBM, Medicina alternativa/complementare	pag 9
La diagnosi di allergia alimentare	pag 12
Il TPO (test di provocazione alimentare) e la gestione dei casi difficili	pag 20
La gestione dietetica delle allergie alimentari e le nuove frontiere per la terapia delle forme gravi	pag 26
Manifestazioni cliniche dell'allergia alimentare	pag 30
Manifestazioni cliniche dermatologiche associate ad allergia alimentare (Dermatite atopica (DA) e Sindrome orticaria-angioedema (SOA)	pag 32
Sintomatologia gastrointestinale secondaria ad allergia alimentare	pag 40
Sintomatologia respiratoria associata ad allergia alimentare	pag 41
L'anafilassi ossia la reazione allergica grave	pag 42
Terapia dietetica del bambino con APLV	pag 46
LA MALATTIA CELIACA	
Introduzione, definizione ed epidemiologia	pag 48
Il ruolo della genetica nelle malattia celiaca e stratificazione del rischio genetico.	pag 50
La diagnosi di celiachia e i test rapidi	pag 56
Eziopatogenesi e prospettive terapeutiche in alternativa alla dieta	pag 58
La pillola magica per curare la celiachia	pag 64
Linee guida per la diagnosi ed il monitoraggio della malattia celiaca e relative complicanze	pag 66
Quadri clinici e malattie associate alla celiachia	pag 67

Protocollo diagnostico e saggi di laboratorio della malattia celiaca	pag 69
Appendice	pag 73
La dieta del celiaco	pag 80
Corso per medici di medicina generale, pediatri e farmacisti	pag 85
Il ruolo dell'AIC	pag 89
Riferimenti legislativi	pag 91
Sicurezza nella prescrizione dei farmaci	pag 94

Prefazione

L'incidenza delle allergie alimentari è in forte aumento negli ultimi anni. Sono sempre più frequenti le richieste di pasti differenziati per bambini che presentano intolleranze verso alcuni cibi, e che necessitano di menù speciali da consumare presso la mensa scolastica.

Diversi provvedimenti legislativi sono stati emanati in questi ultimi anni, atti a facilitare il consumo di pasti speciali a soggetti con intolleranze alimentari. Già da alcuni anni nella ASLBN1 il problema è stato affrontato con varie iniziative tese anche a migliorare l'inserimento dei bambini nel contesto scolastico. Nel 2001 (in collaborazione con l'Ospedale Fatebenefratelli di Benevento, l'Associazione Italiana Celiachia, l'Ufficio Scolastico Provinciale di BN, l'Istituto Alberghiero "Le Streghe" di Benevento), si è svolto un progetto aziendale dal titolo "Intolleranze alimentari" che ha interessato le scuole materne ed elementari di tutta la provincia, con incontri informativi diretti agli insegnanti, ai cuochi e ai genitori.

Dal 2002, con cadenza annuale, si svolge la manifestazione "Gastronomia senza glutine" che ormai ha superato la settima edizione, e che vede impegnati gli studenti dell'IPSAR "Le Streghe" di Benevento, nella preparazione di un buffet senza glutine per le persone celiache che partecipano sempre numerose alla manifestazione. La cena è preceduta da un convegno che vede la partecipazione della ASLBN1, dell'Ospedale Fatebenefratelli di Benevento e dell'Associazione Italiana Celiachia. In questi anni molte cose sono cambiate in meglio, alcune leggi (regionali e nazionali) hanno imposto la distribuzione di pasti differenziati nelle mense collettive pubbliche, progetti ministeriali hanno fatto sì che in tutte le Regioni si attuassero programmi a favore delle persone aventi problemi connessi all'alimentazione.

I nuovi programmi non ci hanno trovato impreparati dato che, nella nostra ASL, molte delle azioni previste erano già state poste in essere, ma ci hanno suggerito come migliorare e ampliare quanto già in corso.

Ultima iniziativa (in ottemperanza alla DGRC 2162 del 17/12/2007) è stata l'istituzione dei corsi di formazione per addetti alle mense, relativi alle intolleranze alimentari. A supporto delle attività didattiche sono stati preparati opuscoli e brochure diretti ai cuochi e a quanti lavorano a contatto con gli alimenti. Il presente libretto completa il materiale didattico; esso è diretto a persone che hanno o intendono avere notizie sulle ultime evidenze scientifiche sul tema: insegnanti, maestri di cucina, genitori, ed anche medici che desiderano un manuale di consultazione rapido e aggiornato, e completa il materiale fornito nei corsi tenuti nell'anno 2008, diretti a medici di base, pediatri e farmacisti. Certo della utilità dell'iniziativa e fiducioso nell'apprezzamento da parte dell'utenza al quale esso è diretto, auguro buona lettura.

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Tommaso Zerella

Un po' di Notizie...

Nella provincia di Benevento (su una popolazione di 300000 abitanti circa), i celiaci diagnosticati a Dicembre 2008 erano 320, per la maggior parte adulti.

Questo numero è destinato ad aumentare anche in considerazione della diagnostica sempre più precisa e della possibilità di sospetto diagnostico legata alla migliore informazione dei medici di medicina generale e della popolazione, in seguito alla istituzione di Corsi di formazione per medici, ristoratori, personale scolastico, e campagne informative rivolte agli studenti degli Istituti Alberghieri locali ed alla popolazione tutta (convegni, articoli su riviste locali, progetti scolastici).

RISTORAZIONE COLLETTIVA

Dal Novembre 2008 si svolgono (a cura del Servizio Igiene degli Alimenti e della Nutrizione della ASLBN1) i Corsi di aggiornamento di 2 ore previsti dalla DGRC del 14/12/2008, diretti al personale addetto alla preparazione, distribuzione, e somministrazione dei pasti a soggetti aventi problemi connessi all'alimentazione nelle mense pubbliche.

Già in precedenza (dal 2007) su iniziativa del SIAN della ASLBN1, una lezione sull'argomento era stata inserita anche nei corsi per alimentaristi che hanno sostituito i libretti sanitari, suscitando notevole interesse nei partecipanti. Il numero di partecipanti ai corsi per le intolleranze (150 nel periodo Novembre /Gennaio 2009) dimostra l'interessamento dei Comuni, dei Gestori delle mense, e delle Scuole al problema.

Nell'anno 2008 sono stati richiesti al SIAN 78 pasti speciali, per un totale di circa 11000 pasti differenziati; fra questi i menù senza glutine sono stati 13, per un totale presumibile di circa 1820 pasti nel suddetto periodo.

Per informazioni sull'argomento si può contattare il SIAN della ASL BN1: dott.ssa Ersilia Palombi (tel 0824/308292)

RISTORAZIONE AIC

Nella nostra provincia sono presenti diversi Ristoranti che hanno aderito all'iniziativa dell'AIC e preparano pasti differenziati e pizze per celiaci, dopo opportuna formazione svolta dalla suddetta associazione. Gli indirizzi dei locali sono contenuti nell'opuscolo che l'AIC fornisce a tutti i soci e che contiene i nominativi di tutti i ristoratori che fanno parte del "senza glutine" presenti su tutto il territorio nazionale.

In aumento anche il numero di farmacisti che si preoccupa di approvvigionarsi di cibi destinati a persone con problemi di intolleranze. Molti supermercati locali hanno messo in vendita prodotti senza glutine (pasta, biscotti e perfino dolci e panettoni...).

Non è più così difficile approvvigionarsi di cibi destinati ai celiaci, segno che la sensibilità e l'attenzione sono molto aumentate nella popolazione.

Dott.ssa Ersilia Palombi

Questo opuscolo nasce con l'obiettivo di presentare le ultime acquisizioni scientifiche sull'argomento e un protocollo di comportamento per una corretta gestione delle intolleranze alimentari nell'ambito della popolazione del Sannio, in pratica una linea guida-EBM valida anche per i medici di medicina generale e i pediatri, oltre che un punto di riferimento per tutti quelli che sono affetti da tali patologie: i pazienti e i loro familiari.

Per fare questo, mi sono avvalso della collaborazione di altri colleghi con competenza specifica, di lungo corso sulla materia, dotati di esperienza clinica e preparazione scientifica.

La maggior parte delle nozioni riportate in questo libro (anche perchè a scrivere sono principalmente pediatri) riguarda l'espressione clinica della patologia da alimenti in età pediatrica: d'altronde proprio in questa fascia di età si osserva la massima prevalenza dell'allergia alimentare, patologie che infine guarisce nella maggior parte dei bambini con il passare dell'età esclusa naturalmente la malattia celiaca che diversamente è una intolleranza permanente, che dura tutta la vita, e alcune allergie alimentari in individui atopici, e per questo già geneticamente esposti a sviluppare allergie sia alimentari che respiratorie.

Dott. Carlo Parente

Definizione di Allergia Alimentare (AA) e note di immunologia

Secondo la più recente (2001) classificazione dell'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) tutte le reazioni avverse, di natura non tossica, ad un alimento dovrebbero essere considerate delle reazioni di ipersensibilità (1).

Qualora si riesca a dimostrare una patogenesi immunologica della reazione si può correttamente parlare di allergia alimentare.

A seconda del meccanismo patogenetico coinvolto si possono distinguere un'allergia alimentare IgE-mediata ed una allergia alimentare non IgE-mediata. Se non è possibile dimostrare un coinvolgimento del sistema immunitario occorre utilizzare l'espressione "reazione da ipersensibilità non allergica". Questo gruppo di reazioni agli alimenti comprende attualmente quelle che in passato venivano chiamate intolleranze alimentari.

L'eliminazione dalla dieta dell'alimento verso cui il paziente è allergico rappresenta il trattamento principale per prevenire ulteriori reazioni nel soggetto con allergia alimentare.

La completa eliminazione dalla dieta dell'alimento allergizzante non è un'opzione terapeutica sempre praticabile, in quanto l'alimento può essere un componente essenziale della dieta (come ad esempio il latte e l'uovo) oppure può essere difficile identificare allergeni nascosti (2) o cross-reagenti (3).

Note di immunologia: risulta praticamente impossibile comprendere il capitolo complesso e ancora relativamente confuso delle intolleranze/allergie alimentari senza considerare alcuni concetti di base della immunologia, in particolare:

- 1) la costituzione del sistema immunitario nell'uomo e la sua funzione
- 2) la funzione immunomodulatoria dell'apparato gastroenterico svolta dal (GALT=gut-associated lymphoid tissue)
- 3) il fatto che gli alimenti, ingeriti a tonnellate nel corso della vita da ogni individuo, vengono a contatto con la mucosa enterica e possono rappresentare potenti antigeni stimolatori del sistema immune periferico e centrale, in quanto passano in piccola parte dal lume intestinale nel versante circolatorio, fisiologicamente e/o per cause patologiche, alterando l'effetto-barriera della mucosa intestinale, intervenendo su quel rapporto dialettico sensibilizzazione/tolleranza.
- 4) i fenomeni che governano l'acquisizione della tolleranza immunitaria, quale processo fisiologico che avviene in qualsiasi individuo sia verso microrganismi facenti parte dell'ecosistema interno dell'individuo che costituenti comuni della dieta.

Il sistema immunitario è un meraviglioso “ esercito” a salvaguardia dell'integrità strutturale del nostro organismo, rappresenta la nostra “unicità immunitaria”, allo stesso modo come è unico ogni essere umano .

Come ogni individuo è geneticamente diverso da qualsiasi altro (escluso i gemelli monozigoti), allo stesso modo è diverso nel suo sistema immunitario dal suo simile e riconosce perciò ad esempio gli organi di un donatore, nel caso del trapianto, come estranei, montando una “risposta immunitaria avversa” di difesa.

Per questo motivo è capace di riconoscere tutto ciò che è estraneo (not self), di memorizzarne la struttura (cellule di memoria), quando necessario di combattere con gli anticorpi o cellule specializzate (T ad attività citotossica) in grado di comunicare tra di loro (citochine) per coordinare l'azione. Una parte di questo apparato (Th2 e IgE) è specializzata nella lotta ai parassiti e rappresenta anche il nucleo fondamentale della reazione allergica. Questo complesso meccanismo, solo parzialmente conosciuto nei suoi intimi meccanismi molecolari viene indicato con il termine di “tolleranza immunologica”.

Nella maggior parte degli individui e per gran parte della vita si sviluppa uno stato di “tregua”.

Ed è appunto questo stato di quiescenza immunitaria che consente ad una mamma di ospitare in grembo per nove mesi un figlio che ha il 50% di antigeni di istocompatibilità diversi dai suoi .

E'ancora la tolleranza immunitaria che consente alla maggioranza di persone di non reagire sia verso sostanze estranee come i miliardi di microrganismi innocui, che ospitiamo nel nostro organismo, specialmente l'apparato gastrointestinale, sia gli alimenti.

Nel trapianto di un organo da donatore a ricevente dobbiamo assolutamente intervenire sul sistema immunitario del ricevente con farmaci “immunosoppressivi”, al fine di abbassare le sue difese immunitarie, che appunto non “tollerano la presenza dell'organo estraneo” al fine di non compromettere l'esito del trapianto.

Purtroppo in una percentuale sempre maggiore di persone questa tolleranza non si sviluppa o si interrompe; da questa inefficienza originano le malattie allergiche.

La mucosa intestinale nel corso della vita di ogni persona viene a contatto con tonnellate dei più svariati alimenti, sostanze estranee all'organismo e il lume alberga miliardi di potenziali patogeni (4).

La barriera intestinale è preposta al controllo dei rapporti tra ambiente esterno ed ospite essendo in grado di distinguere tra il self e il non-self, tra organismo patogeno e non patogeno.

La funzione della mucosa intestinale non si limita al passaggio dei nutrienti, ma protegge l'organismo dai patogeni e da sostanze tossiche o comunque potenzialmente immunogene.

In condizioni patologiche il sistema immunitario associato alla mucosa intestinale (GALT) che è normalmente in uno stato di “controlled inflammation” si attiva. Gli stimoli infiammatori, idiopatici o secondari (infettivi o allergici) attivano gli eosinofili che assumono funzioni immunoregolatrici ed effettrici interagendo con altre cellule della lamina propria.(5)

Tale ruolo fondamentale degli eosinofili viene svolto soprattutto attraverso la produzione di numerose citochine.

Bibliografia:

- 1) Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wètrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824
- 2) Cantani A. Hidden presence of cow,s milk protein in foods, *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:141-145
- 3) Le allergie incrociate- Manuale pratico di orientamento- Fabio Pace- Editeam-2000
- 4) MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, Inflammation and Allergy in the Gut. *Science* 2005;207:1920-1025
- 5) Farhodi A, Banan A, Field J et al. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastr and Hep* 2003;18:470-477

Epidemiologia reale e percepita, EBM e medicina alternativa/complementare

Un aspetto peculiare dell'allergia alimentare è dato dalla loro percezione nella popolazione generale (fino a 12 volte la sua reale presenza) e da un alto numero di “autodiagnosi” (1).

La differenza tra percezione e realtà del fenomeno si spiega con il fatto che le persone spesso considerano allergia la propria avversione verso alcuni cibi, legata al gusto personale o a condizionamenti psicologici. Talvolta i disturbi provocati dall'assunzione di cibo sono erroneamente considerati "allergici", ma sono in realtà, provocati da sostanze farmacologiche o tossiche contenute negli alimenti.

Infine si incolpano gli alimenti per multiformi disturbi che non sono ad essi legati. Questa situazione porta da un lato a un forte interessamento dei mass-media nei confronti dell'allergia/intolleranza alimentare, dall'altro alla nascita di numerosi test diagnostici fantasiosi e privi di alcuna seria base scientifica (i cosiddetti test per le intolleranze alimentari) che in questi campo stanno purtroppo ottenendo un successo presso il pubblico molto maggiore di quelli della cosiddetta "medicina ufficiale".

Di fronte alla complessità " sfuggente" di questa patologia si può capire, ma non approvare il comportamento e la pratica di molti pazienti che prima si " autodiagnosticano" l'allergia alimentare e successivamente ne richiedono la conferma ai medici che svolgono la medicina alternativa con finalità psichiche conseguenti e compatibili con quelle che hanno generato l'autodiagnosi. E' quindi più che mai necessario soprattutto in questo campo tenerci stretti alla "Evidence Based Medicine".

Il pediatra deve saper riconoscere quando sia logico sospettare un'allergia alimentare, porre una diagnosi differenziale (non tutto è allergia!), saper interpretare i test diagnostici e saper infine confermare l'importanza clinica di ogni sospetta reazione allergica.

Come si vedrà nel capitolo sulla diagnostica non è sempre facile ratificare una chiara diagnosi di allergia alimentare, neppure con la medicina ufficiale. Dalla valutazione della letteratura appare comunque chiaro che :

i test kinesiologici, il test citotossico, il test di neutralizzazione, il vega test e altri test elettrodermici, la biorisonanza, il pulse test e l'analisi del capello, in studi clinici controllati non hanno mostrato alcuna evidenza scientifica e nessuna affidabilità diagnostica (2-11).

Eppure essi vengono molto richiesti e praticati, perchè?

Alla base di questo fenomeno vi sono alcune considerazioni di ordine psicologico, che rendono questi test attraenti per i pazienti.

In primo luogo si tratta di metodiche poco o nulla invasive e quindi accattivanti; inoltre offrono una diagnosi immediata e "certa"; e allo stesso tempo dei complessi modelli di gestione dietetica, talvolta dei veri rituali, che promettono in pochi mesi di poter superare l'allergia.

Se questi aspetti possono sembrare innocui quando vanno ad assecondare idiosincrasie alimentari di pazienti o patologia sfumata ad impronta psicosomatica "minore", essi assumono invece un significato rilevante quando inducono a modificazioni dietetiche, talvolta drammatiche e dannose o quando al contrario allontanano da una corretta diagnosi i pazienti provocando un mancato miglioramento o addirittura un peggioramento dei sintomi.

È nostro dovere quindi scoraggiare l'utilizzo di queste metodiche da parte dei pazienti, considerando anche l'onere economico sempre rilevante a fronte del nulla che queste metodiche offrono.

Ciò detto, è necessario rilevare che anche la medicina scientifica ha dei limiti, non tanto dal punto di vista dottrinale quanto quello della prassi. La diagnostica tradizionale dell'allergia alimentare, basata sui prick-test, rast-test (in passato), ora (CAP-system), test di provocazione orale con alimento (TPO) viene spesso applicata in maniera incompleta.

Un recente studio nazionale multicentrico osservazionale fatto su una popolazione complessiva di 41.958 bambini, in collaborazione tra pediatri universitari e pediatri di famiglia i cui dati sono stati raccolti mediante un questionario che comprendeva i parametri sensibili dell'allergia alimentare hanno mostrato una prevalenza di allergia alimentare sotto i 3 anni di età = al 3,2%, un dato di prevalenza simile a quello riportato dalle casistiche europee. Ma il dato più sconvolgente era che la diagnosi era stata posta tramite il TPO in meno di un terzo dei casi (12).

Una familiarità per atopia era riportata nel 61,8% dei casi. I sintomi di AA più frequenti erano: cutanei (78,5%), gastrointestinali(45,1%), respiratori (35,5%). Gli allergeni responsabili erano latte vaccino (67,7%), uova (39,6%), pesce (24,7%), pomodoro (18,1%), arachidi (9,9%), soia (7,4%) e frumento (1,6%). La conseguenza di quanto abbiamo detto è che troppo spesso vengono prescritte diete in base al risultato dei prick-test e dei RAST, ignorando che tali test hanno una sensibilità e specificità ben lontana dal 100%.

Inoltre se ci si basa solo su test che rilevano la presenza di IgE specifiche si perde tutta la patologia allergica legata a reazioni non IgE-mediate. Il "gold standard" diagnostico per l'allergia alimentare è il TPO. Ogni volta che rinunciamo a farlo finiamo per porre la diagnosi in modo non corretto.

Scegliendo un approccio diverso, finiamo di fatto per porci in una situazione di prassi operativa che non differisce negli esiti da quella della medicina complementare/alternativa: utilizziamo cioè male dei test che hanno una validità scientifica intrinseca, vanificata però dal fatto che perdono significato quando non inseriti in un rigoroso iter diagnostico.

Solo facendo della corretta medicina scientifica saremo in grado di allontanare i nostri pazienti dalla medicina non scientifica, che trova spazio nelle zone d'ombra della nostra prassi diagnostica e terapeutica.

La più recente revisione fatta da Sampson (13) riporta nella popolazione degli Stati Uniti d'America la seguente prevalenza di allergia alimentare nella varie fasce di età per i vari alimenti : latte vaccino = 2,5% nei bambini e 0,3% negli adulti, uovo = 1,3% nei bambini e 0,2% negli adulti, arachidi = 0,8% nei bambini e 0,6% negli adulti, noce e nocciola 0,2% nei bambini e 0,5% negli adulti, pesce = 0,1% nei bambini e 0,4% negli adulti, molluschi 0,1% nei bambini e 2% negli adulti, con una prevalenza cumulativa del 6% nei bambini e 3,7% negli adulti.

A differenza della minore prevalenza dell'allergia alle arachidi, legata a differenze genetiche e anche al ridotto consumo, in Italia la prevalenza di allergeni alimentari risulta simile.

Emerge, comunque, da questi dati come siano relativamente pochi i cibi in causa nell'allergia alimentare e come latte, uova e pesce rappresentino l'80% di tutte le cause di allergia.

Bibliografia:

- 1) Altman DR, Chiaromonte LT. Public perception of food allergy. *Allergy Clin Immunol.* 1996;97:1247-1251
- 2) Schmitt WH, Leisman G. Correlation of applied kinesiology muscle testing findings with serum immunoglobulin levels for food allergies. 1998; *Inter J Neuroscience* 96:237.
- 3) Lechman CW. The leukocytic food allergy test. A study of its reliability and reproducibility. Effect and sublingual food drops on this test. *Ann Allergy* 1980;45:150
- 4) Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, What do we at present know about the ALCAT test and what is lacking? *Monogr Allergy* 1996;32:228
- 5) American Academy of Allergy: Position Statement-controversial techniques. *JACI* 1981;67:3334)
- 6) Bronsky EA, Burkley DP, Ellis EF. Evaluation of the provocative skin test technique, *J Allergy* 1971;47:104.
- 7) Kailin EW, Collier L. "Relieving" therapy for antigen exposure. *JAMA* 1971;217:78
- 8) Lechman CW. A double blind study of sublingual provocative food testing. A study of its efficacy. *Ann Allergy* 1980;45:144
- 9) Lewith GT, Lrnyon JN, Broomfield J, Prescott P, Goddard J, Holgate ST. Is electrodermal testings as affective as prick-test for diagnosing allergies? A double-blind randomized block design study *BMJ* 2001;322:131
- 10) Schoni M, Nikolacik W, Schont-Affolter F. Efficacy trial of bioresonance in children with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:238
- 11) Barrett S. Commercial hair analysis. *JAMA* 1985;254:1041
- 12) M. Tardi et al.. Allergia alimentare in et_ pediatrica in Italia: prevalenza, caratteristiche cliniche e comuni approcci diagnostici - Comunicazione 10° Congresso Nazionale della SIAIP - Salsomaggiore 3-5 aprile 2008
- 13) Sampson HA. Update on food allergy. *JACI* 2004;113:805-19

La diagnosi di allergia alimentare (AA)

La diagnosi di allergia alimentare ancora oggi si basa fundamentalmente sull'anamnesi accuratamente raccolta, l'esame clinico e l'utilizzo di indagini diagnostiche di "sensibilizzazione" in vivo: skin prick-test (SPT), in vitro (Immuno-CAP-system) e test di provocazione orale (TPO). *L'anamnesi costituisce il cardine della diagnosi e in caso di reazioni acute come l'anafilassi e/o l'orticaria verificatosi dopo l'ingestione isolata di un singolo alimento (es. uovo) presenta un elevato valore predittivo. La clinica fornisce informazioni atte a selezionare i test diagnostici a cui sottoporre il paziente e consente di decidere se sia possibile effettuare il test di provocazione orale con l'alimento.*

Il TPO rileva obiettivamente come solo il 40-50% delle riferite reazioni alimentari sono da ricondurre ad allergia (1).

Nelle patologie croniche associate ad allergia alimentare (es. dermatite atopica, asma, gastroenterite allergica eosinofila) la storia clinica ha invece uno scarso valore predittivo positivo.

Nel raccogliere l'anamnesi sarà fondamentale insistere sull'attenta descrizione dei sintomi, sul tempo intercorso tra l'ingestione dell'alimento e la loro comparsa, sulla frequenza delle reazioni, sulla quantità di alimento necessaria ad evocarle e dello stato fisico dell'alimento (cotto, crudo?), sull'epoca in cui si è verificata l'ultima importante reazione, su eventuali fattori associati (attività fisica, assunzione di farmaci), sui farmaci somministrati per contrastarla, sul contatto accidentale con altre sostanze (contaminazione con altri cibi; acari della polvere), sulla riproducibilità dei sintomi, specialmente quelli soggettivi (disturbi dell'umore, cefalea), sintomi, questi ultimi, spesso attribuiti all'allergia alimentare, ma con scarse evidenze in proposito.

Esame obiettivo: *L'esame fisico del paziente è diretto alla ricerca di “stigmate atopiche”; la cute rappresenta l'organo maggiormente colpito (dermatite atopica, orticaria) ma va ricordato come l'allergia alimentare sia più frequente nei bambini con dermatite atopica estesa e severa rispetto a quelli che presentano un eczema lieve e transitorio (2) e come poco frequentemente l'orticaria cronica sia sintomo di allergia alimentare (3).*

L'orticaria allergica compare contemporaneamente alla somministrazione dell'alimento cui si è allergici e dura poche ore. La diarrea cronica e il dolore addominale, espressione di allergia alimentare raramente causano alterazioni dell'esame obiettivo e arresto della crescita, quest'ultimo rinvenibile solo in bambini sottoposti a diete incongrue con eliminazione di molti cibi e scarso introito calorico. Scarsa crescita o arresto sono invece presenti nei bambini con enteropatia indotta da proteine alimentari (4).

L'esame clinico inoltre deve accertare l'esistenza di disturbi respiratori cronici (rinite, sinusite, otite media ricorrente cronica, tosse persistente, asma) troppo spesso attribuiti alla allergia alimentare.

Tests diagnostici di screening allergologico in vivo e in vitro
I test di screening allergologico permettono solo di porre diagnosi di sensibilizzazione alle proteine alimentari ma non di malattia allergica. Inoltre questi test possono permanere positivi anche dopo l'acquisizione della tolleranza a gli alimenti allergizzanti.

Tecnica di esecuzione degli skin prick test (SPT)

Il paziente deve aver interrotto la terapia con antistaminici da almeno 7 giorni.

- Porre una goccia dell'estratto allergenico sulla faccia volare dell'avambraccio (distanza tra una goccia e l'altra > 2cm);

- Pungere la pelle sottostante con una lancetta monouso (una lancetta per ogni goccia), cercando di non provocare sanguinamento. L'inclinazione della lancetta rispetto alla cute deve essere di 90° se si usano lancette con punta corta (1-2 mm);
- Asportare la goccia con cotone o garza entro 60 secondi (un batuffolo per ogni goccia);
- Le reazioni vengono lette dopo 15-20 minuti;
- Si misurano i due diametri del pomfo;
- Il test si considera positivo con un diametro medio > 3 mm;

Dosaggio delle IgE sieriche specifiche mediante CAP system

La determinazione delle IgEs tramite Cap System è da preferire in caso di:

- Assunzione di antistaminici
- Dermatografismo rosso
- Estese lesioni cutanee (dermatite atopica o altro) che rendono problematica l'esecuzione degli SPT
- Il cut off al di sopra del quale la determinazione delle IgEs si considera positiva è di 0.35 kU/l.

Modalità di esecuzione degli atopy patch test (APT)

Una goccia, pari a 20 µg, di:

- Latte fresco intero (3.5% di grassi)
- Latte fresco diluito (1 ml in 9 ml di soluzione fisiologica)

viene posta nella Finn Chamber, con pozzetti di alluminio del diametro di 12 mm, e applicata mediante un cerotto anallergico sulla cute integra della schiena del paziente.

- Cerotto e Finn Chamber vengono rimossi dopo 48 ore
- La lettura finale viene effettuata dopo 72 ore dall'applicazione
- Le risposte vengono valutate secondo il seguente schema:

Assenza di eritema, assenza di infiltrazione	(-)	Negativa
Presenza di lieve eritema, assenza di infiltrazione	(+/-)	Dubbia
Presenza di eritema, presenza di lieve infiltrazione	(+)	Positiva
Presenza di eritema, infiltrazione, papule	(++)	Fortemente positiva
Presenza di eritema, infiltrazione, papule, vescicole	(+++)	Estremamente positiva

N.B. evitare:

- di assumere nei 7 giorni precedenti farmaci antistaminici e cortisonici sistemici.
- di lavare la zona in cui sono stati applicati gli APT prima della lettura a 72 ore
- l'eccessiva sudorazione durante i giorni di applicazione degli APT.

Contrariamente a quanto credono i pazienti, i test in vivo e in vitro hanno un valore predittivo positivo (cioè la probabilità che il test risulti positivo in un soggetto che ha la malattia) abbastanza limitato, e questo soprattutto in rapporto al livello di cut-off (limite che differenzia tra positivo e negativo) che viene scelto per il test.

In particolare, in presenza di un test cutaneo positivo con una risposta di I classe, ossia $> 0,35$ kU/l, il valore predittivo è inferiore al 50%. Di converso se un test cutaneo o in vitro è negativo è praticamente nulla ($< 95\%$) la possibilità che quel paziente abbia reazioni di tipo immediato (valore predittivo negativo elevato).

Recentemente alcuni studi hanno cercato di individuare un cut-off, o del pomfo cutaneo allo SPT, o della quantità di IgE specifiche sieriche, che potesse essere altamente predittivo di allergia alimentare clinicamente evidente, evitando così, l'effettuazione del TPO.

Ma va subito precisato che sensibilità, specificità e valore predittivo dello SPT/RAST test variano in funzione dell'allergene considerato, del tipo di manifestazione clinica e dell'età del soggetto, specie per quanto riguarda l'allergia alimentare.

Sampson, per esempio, ha individuato alcune concentrazioni di IgE specifiche nel siero, con la metodica del CAP System (7 kU/l per l'uovo, 15 per il latte, 14 per le arachidi, 20 per il pesce), per cui in tali soggetti (di età $< 5-6$ anni) l'ingestione dell'alimento determinerebbe comparsa dei sintomi nel 95-100% dei casi; conseguentemente, con tali livelli di IgE specifiche sarebbe inutile effettuare il TPO.

Purtroppo altre casistiche hanno riportato valori diversi e pertanto, attualmente, non possiamo ancora definire il livello di IgE specifiche che ci da la assoluta certezza di una vera risposta clinica a un dato alimento.

Questo non perchè tali dati sono errati, ma perchè il valore predittivo di un test non dipende soltanto dall'efficienza del test ma anche dalla prevalenza della patologia nella casistica esaminata.

Infatti, quanto più alta è la prevalenza della patologia nella popolazione esaminata, tanto più elevato sarà il potere predittivo positivo a parità di efficienza (= rapporto di verosimiglianza).

Succede infatti che esistono bambini che pur avendo un pomfo superiore al cut-off, non presentano alcun sintomo al TPO e possono tollerare l'assunzione del latte tranquillamente e viceversa bambini che risultano positivi al TPO con positività al prick "rassicuranti".

Si può perciò affermare che SPT negativi sono estremamente utili per escludere allergie IgE-mediate, mentre la loro positività documenta esclusivamente una sensibilizzazione IgE-mediata e suggerisce la possibilità di una allergia alimentare che deve essere però confermata in maniera chiara.

Ne deriva la norma per il pediatra che se non c'è una chiara e recente storia clinica di reazione di tipo immediato, anche in presenza di test (SPT/RAST) positivi non è assolutamente giustificato mettere a dieta il bambino senza effettuare un TPO, perchè si corre poi il rischio di tenere ancora a dieta per anni bambini dopo che verosimilmente hanno già raggiunto la tolleranza dell'alimento, oppure addirittura senza che siano mai stati allergici e la diagnosi era stata solo immaginata.

Le novità nella diagnosi di allergia alimentare sono legate alle nuove conoscenze di biologia molecolare, che hanno permesso di mappare gli epitopi (porzione di antigene che entra in contatto con il sito di legame specifico di un anticorpo IgE o con il recettore per l'antigene delle cellule T; gli epitopi sono formati da pochi aminoacidi (8-15) e si distinguono in maggiori o dominanti e minori) di molti degli allergeni principali di svariati alimenti e la sede in cui le IgE specifiche dei pazienti si legano a queste proteine.

E' emerso chiaramente che sia epitopi conformazionali (che dipendono dalla struttura terziaria delle proteine) sia quelli sequenziali (cioè legati alla struttura primaria) possono essere responsabili di reazioni allergiche. Tuttavia gli individui che possiedono IgE verso epitopi sequenziali reagiscono al cibo in ogni forma (cibo cotto o estremamente idrolizzato), mentre coloro che reagiscono agli epitopi conformazionali possono tollerare piccole quantità di cibo dopo estensiva cottura o parziale idrolisi; dato che questi metodi alterano la struttura tridimensionale delle proteine con conseguente perdita di allergenicità delle stesse.

Inoltre è stato dimostrato che i pazienti allergici agli epitopi sequenziali (almeno per latte e uovo) tendono ad avere una allergia persistente nel tempo. Ulteriori dati hanno dimostrato che valutando l'eterogeneità del numero di IgE che si legano ad antigeni di un determinato cibo si potrebbero individuare quei soggetti che hanno reazioni più severe all'alimento: coloro che hanno IgE che legano molti epitopi hanno reazioni più gravi rispetto a coloro che ne legano in minor numero.

Tali moderne tecniche di microarray, derivate da quelle per la sequenziazione del DNA, consentono di ottenere con pochissimi microlitri di siero il profilo delle IgE specifiche del paziente verso un elevatissimo numero di antigeni (sia molecole purificate, ottenute con tecnica di ingegneria molecolare, sia epitopi). Si spera che, nel giro di pochi anni, con queste nuove tecnologie miniaturizzate, in via di avanzato sviluppo, possiamo identificare i pazienti che reagiranno ad uno specifico cibo, identificando potenziali cross-reattività sulla base di epitopi omologhi e predire la severità della loro allergia e se essi potranno divenire tolleranti con il passare del tempo (6,7,8).

La Immuno CAP TM RapidWheeze/Rhinitis Child è una tecnica di tipo qualitativo, destinata a sconvolgere la diagnostica allergologica tradizionale, in quanto rappresenta uno strumento semplice, veloce e affidabile per la diagnosi allergologica, infatti permette la determinazione simultanea delle IgE specifiche verso 10 allergeni noti, tra i più comuni (epiteli di cane e gatto, betulla, assenzio, coda di topo, albume d'uovo, olivo, paritaria, judaica, dermatophagoides pteronyssimus, latte) (Immuno CAP TM RapidWheeze/Rhinitis Child) su sangue

intero in tempi rapidi (20 minuti) e il suo utilizzo primario è mirato ai medici di base e pediatri che rappresentano i primi dispensatori di cure per la popolazione generale.

Il possibile ritorno dell'utilizzo nell'ambulatorio del medico di base potrebbe essere quello di garantire un primo momento di valutazione per l'identificazione e la selezione dei pazienti allergici, eseguibile giù in ambulatorio, con indubbi vantaggi, sia in termini di costi che di qualità del servizio (9).

La dieta" diagnostica"

L'iter diagnostico, quando sospettata un'allergia alimentare si avvale dell'uso di una dieta di eliminazione (detta diagnostica) dell'alimento ritenuto responsabile, durante la quale, la patologia dovrebbe scomparire (rapporto causa-effetto); invitando i genitori a compilare un diario clinico per documentare meglio l'andamento dei sintomi.

La scrupolosa eliminazione dell'alimento e dei suoi derivati deve essere effettuata per 2 settimane o per 4-8 settimane nel caso di disturbi gastrointestinali; se sarà in tal modo comprovato un rapporto di causa-effetto, successivamente, un test di provocazione orale in ambiente protetto dovrà evidenziare la ricomparsa dei sintomi.

Solo dopo l'esito positivo di questo esame la dieta di eliminazione da diagnostica diverrà terapeutica.

Qualora la dieta di eliminazione non provocasse la risoluzione dei sintomi e il TPO non mostrasse una loro riacutizzazione, si dovrà riformulare la diagnosi. (10) Si comprende come la dieta da eliminazione costituisca un utile strumento per la diagnosi e la gestione dell'allergia alimentare, che rappresenta una vera e propria sfida per il pediatra .

Il tipo e lo scopo di una dieta di eliminazione dipende dal problema e dall'età del bambino.

Infatti anche se tutti gli alimenti possono essere responsabili di allergia, il 90% dei casi di allergia è dovuto nell'adulto a: arachidi, noce, pesce, crostacei e nel bambino a uovo, latte, arachide, soia, grano, pesce. Nei lattanti che assumono un latte adattato può essere utile un breve periodo di dieta di esclusione con sostituzione dell'abituale formula con una a base di idrolizzati spinti di caseina per evidenziare un possibile ruolo dell'allergia alimentare.

Molti bambini con problemi cutanei dovuti all'allergia al latte rispondono ad un cambiamento della dieta effettuato sostituendo la formula abituale con il latte di soia, mentre bambini con sintomi gastrointestinali necessitano talvolta di una dieta a base di aminoacidi.

Solo se i sintomi sembrano risolversi con la dieta, si renderà necessaria un'approfondita valutazione allergologica, anche perchè i bambini con allergia alimentare IgE mediata sono a rischio di successive sensibilizzazioni alimentari, sintomi respiratori e asma.

Nei bambini più grandi è possibile eliminare uno o due alimenti contemporaneamente, anche se l'eliminazione contemporanea di più

di un alimento andrebbe evitata, per non incorrere in gravi squilibri nutrizionali e per non generare inutili confusioni nell'iter diagnostico. Il successo della dieta dipende dall'identificazione dell'esatto allergene in causa, nonchè dalla capacità da parte del paziente o dei suoi genitori di mantenere un'alimentazione completamente priva di tale sostanza. Questo vincolo è estremamente importante alla luce delle attuali conoscenze della biologia molecolare e delle possibili cross-reattività e co-riconoscimenti tra molecole simili contenute in alimenti diversi.

Su tali conoscenze dovrà essere impostata l'alimentazione per evitare ancor oggi di assistere a incongruenze che conducono all'eliminazione di un alimento con la sostituzione di un altro del tutto simile dal punto di vista allergenico (latte di capra versus latte vaccino, uovo di altre specie aviarie versus uovo di gallina, tc..) (11)

Nella dieta priva di latte, i genitori del paziente devono essere istruiti ad eliminare non solo il latte ma devono leggere attentamente le etichette degli alimenti, alla ricerca di parole come: caseina, siero, lattalbumina, caramello, che possono indicarne la presenza.

Nel dubbio, di fronte a termini poco comprensibili quali “aromatizzanti naturali”, l'alimento andrà evitato o dovrà essere prima consultata la ditta produttrice.

Anche gli utensili usati in cucina possono rappresentare inavvertiti veicoli di proteine allergiche e ciò andrà spiegato ai genitori.

E' stato descritto un episodio di asma in un bambino con importante allergia alimentare, dopo l'uso di un farmaco contenente come eccipiente lattosio somministrato tramite inalatore a disco, ed aggravamento della dermatite atopica dopo somministrazione di lecitina di uovo o di soia (12-13) . Il lattosio, lo zucchero del latte, la lecitina, fosfolipide dell'uovo o della soia, possono servire infatti, da veicoli di molecole allergeniche. Durante l'esecuzione di una dieta di eliminazione non andrà tralasciato di annotare la presenza di fattori confondenti che potrebbero compromettere il risultato della dieta stessa, quali ad esempio una concomitante super-infezione da stafilococco aureo in un paziente affetto da dermatite atopica, un'infezione virale in un paziente con asma, un deficit secondario di lattasi in un bambino con enterocolite indotta da proteine.

Nel considerare una dieta di eliminazione bisogna considerare che vi sono 2 tipi di allergia alimentare.

Il primo tipo, rara nell'adulto e frequente nel bambino atopico, dovuta a latte, uovo, legumi, tende a scomparire con l'età.

La sensibilizzazione alimentare avviene a livello gastrointestinale ed è dovuta ad allergeni resistenti alla digestione gastrica.

Il secondo tipo colpisce prevalentemente soggetti adulti e avviene come conseguenza di una sensibilizzazione ad allergeni inalanti.

Le basi immunologiche di questo tipo di allergia alimentare sono da collegarsi a fenomeni di cross-reattività tra inalanti e alimenti.

La dieta oligoantigenica può essere ancora utilizzata in presenza di alcuni tipi di patologie gastrointestinali (esofagite e/o gastroenterite allergica eosinofila) in cui può essere presupposta una poli-allergia alimentare. Nell'eliminare un alimento o un gruppo di alimenti bisogna sempre considerare il tipo di nutrienti che possono essere in tal modo persi, ed eventualmente sostituirli, specie quando l'eliminazione viene condotta nelle prime fasi dello sviluppo di un bambino.

Non esiste oggi una dieta di eliminazione perfetta ed è molto importante una precisa diagnosi allergologica per una valida impostazione della dieta. Anche se estremamente utile nell'evidenziare un rapporto causa-effetto tra l'eliminazione di un alimento e la scomparsa dei sintomi, la dieta non potrà mai di per sé costituire un sicuro elemento per formulare la diagnosi, a meno che non ci si trovi di fronte alla storia di shock anafilattico o edema della glottide in cui l'anamnesi abbia dimostrato la presenza di un alimento chiaramente scatenante ed in cui il test di provocazione orale sarebbe improponibile.

Bibliografia essenziale:

- 1) Bock SA, Diagnostic Evaluation. Pediatrics 2003; 111:1638-1644
- 2) Sampson HA, Mc Caskill CM. Food Hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients; J Pediatrics. 1985;107:669-675
- 3) Zurbeber T, et al . EAACI/GA LEN/EDF guideline:definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy,2006;61:316-20 -Brunetti L,Francavilla R,Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria.JACI 204;114:922-7
- 4) Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. Pediatrics 2003;111:1609-1616
- 5) Roher CC, Reibel S, Ziegert M,Sommerfield C, Whan U, Niegemann B, Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need of oral food challenges in children with atopic dermatitis.JACI,2001 ;107: 548-53.
- 6) Zuberber T, Chantraine-Hess S, Hatmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. Acta Derm Venereol 1995;75: 484-487
- 7) Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 1999;104: S114-22
- 8) Harwanegg C, Laffer S, Hiller R, Mueller MW, Kraft D, Spitzauer S, Valenta R. Microarrayed recombinant allergens for diagnosis of allergy.Clin Exp Allergy,2003 Ian; 33 (1): 7-13
- 9) Donnanno S, Sarratud T, Trimarco G. Performance of a new rapid allergy point-of-care test among undiagnosed children with Wheeze/asthma and rhinitis EAACI 2007.
- 10) Sicherer SH, Eingenmann PE, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis:Pathophysiology,epidemiology,diagnosis,and managment. IACI 1999;104:S114-22
- 11) Crespo JF, Rodriguez J, James JM, DarocaP, Reano M,Vives R, Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications of prescribing food avoidance. Allergy, 2002; 57(10): 946-9
- 12) Nowak-Wegrzyn A,Shapiro GG, Beyer K,BardinaL, Sampson HA, Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose, JACI 2004;113 558-50
- 13) Palm M, Moneret.Vautrin DA, Kanny G,Denery Papini S,Fremont . Food allergy to egg and soy lecithins. Allergy 1999; 54: 1116-7

Il TPO (test di provocazione alimentare) e la gestione dei casi difficili

Dott.ssa IRIDE DELLO IACONO

Responsabile Unità Operativa Semplice di Pediatria-Ospedale Fatebenefratelli-Benevento

Pur essendo l'anamnesi familiare e personale l'elemento fondamentale da cui partire, nel sospetto che ci si trovi di fronte ad una allergia alimentare e pur contribuendo notevolmente i test diagnostici in vivo ed in vitro alla valutazione, **la diagnosi**, a tutt'oggi, poggia sulla risposta clinica alla dieta di esclusione diagnostica e sul risultato del test di provocazione orale con l'alimento sospetto. Il **Test di Provocazione Orale** viene, infatti, considerato l'esame più affidabile, ossia il **“Gold Standard”** per la dimostrazione di un rapporto di causa-effetto tra l'ingestione di un alimento e le conseguenze cliniche, pur senza precisare il meccanismo patogenetico coinvolto.

Il miglioramento della sintomatologia, dopo dieta di eliminazione diagnostica, costituisce la premessa necessaria all'esecuzione del TPO. Alcuni ricercatori hanno cercato di individuare valori-soglia di IgEs nei confronti del LV al di sopra dei quali la probabilità che il TPO risulti positivo sia superiore al 95%.

In realtà, sebbene la dimensione del pomfo evocato dal prick test ed il valore assoluto del livello delle IgEs possano sempre più correlare, attraverso il loro incremento, alla reazione positiva del TPO, nessun valore può essere predittivo della severità della reazione.

In generale, però, si può affermare che Skin Prick Test negativi o la determinazione negativa delle IgEs in vitro, sono estremamente utili per escludere allergie IgE-mediate.

Per tale motivo il Test di scatenamento resta il cardine della diagnosi di Allergia Alimentare (AA)

Il test di provocazione orale o **“CHALLENGE”** è una prova diagnostica, in vivo, che viene eseguita per confermare, in via definitiva, una preliminare e sospetta diagnosi di allergia alimentare.

Si tratta di un test di pertinenza altamente specialistica, certamente non scevro da rischi, che costituisce, tuttavia, l'unico esame affidabile per la diagnosi certa di allergia alimentare.

La sua esecuzione consente di stabilire, con esattezza, se l'alimento sospettato come “offending” giochi un effettivo ruolo nel determinismo dei sintomi del bambino, ossia se il bambino sensibilizzato verso quell'antigene alimentare (con SPT e/o IgEs positive), sia anche clinicamente un allergico. La sua omissione potrebbe portare a due grosse conseguenze: 1) si potrebbe tenere il bambino erroneamente a dieta, nel sospetto di una allergia alimentare, basandosi esclusivamente sulla positività dei test cutanei o sierologici, anche per anni, il che lo potrebbe esporre a deficit nutrizionali, qualora si trattasse di alimenti fondamentali come il latte, il grano o l'uovo

2) il bambino potrebbe presentare una anafilassi come conseguenza dell'introduzione di piccolissime quote proteiche allergizzanti, nascoste nei cibi e trovarsi impreparato ad affrontare tale evento, essendo mancata una chiara dimostrazione della gravità della sua allergia e la prescrizione, da parte di personale specializzato, delle idonee misure terapeutiche (ad es. adrenalina autoiniezione).

Vi sono, pertanto, almeno due condizioni in cui il TPO non può essere evitato:

- quando il test cutaneo o le IgEs sono positive, ma il bambino non ha ancora mai mangiato quell'alimento, ad es. il bambino allattato al seno con dermatite atopica
- quando si vuol sapere se, dopo un lungo periodo di dieta, quel bambino ha superato o meno la sua allergia, ossia se ha acquisito la tolleranza.

Nel primo caso si tratta di fare la diagnosi di allergia clinica, ossia: “ il paziente è veramente allergico o no?”, poichè, come abbiamo detto, la semplice prick positività non può essere considerata diagnostica di un'allergia clinicamente espressa.

In questi casi, il TPO , assistito e prudente, ci permette di differenziare il cutipositivo semplice dall'allergico vero, senza far correre a questo inutili rischi e senza tenere il primo, inutilmente a dieta “CHALLENGE DIAGNOSTICO”. Nel secondo caso, invece, nel bambino che ha già “ sperimentato “ clinicamente la sua allergia, il challenge viene fatto per sapere se , dopo un periodo di dieta da esclusione, quel bambino ha superato o meno la sua allergia, ossia se ha raggiunto la tolleranza: “E' ancora allergico o no?”. In tal caso, il TPO va eseguito almeno dopo un anno di dieta di eliminazione, meglio ancora intorno ai tre anni, quando gran parte dei bambini, come da storia naturale, sono già divenuti tolleranti.

Si verifica così che, i più , malgrado riescano ad assumere l'alimento, continuano, però, ad essere cuti e RAST positivi e lo saranno ancora per qualche anno. Solo il TPO può chiarire il loro stato di acquisizione o meno della tolleranza. In tali bambini, inoltre, il TPO ha anche un altro obiettivo che è quello di misurare l'intensità della loro allergia, ossia definire l'entità del rischio: “quanto è allergico?”.

La risposta a questa domanda individua le idonee misure di prevenzione da adottare (ad esempio adrenalina), nel rischio che il bambino possa assumere, inavvertitamente, le proteine allergizzanti, soprattutto quando, all'età dell'asilo, viene meno il controllo dei genitori e la probabilità di ingerire un alimento, nascosto o contaminato, fuori casa.

Il TPO non può essere eseguito prima di un anno, nel caso in cui il bambino abbia presentato una Anafilassi in seguito a contatto accidentale o voluto con l'allergene.

Nel caso di anafilassi da cibo riferita nell'anamnesi il test va eseguito solo se la reazione grave si è verificata subito dopo che il bambino ha consumato più alimenti nello stesso momento, e non si è certi quale sia l'alimento sicuramente responsabile della sintomatologia

Il TPO può essere condotto con tre differenti modalità:

- IN APERTO dove tutti sono a conoscenza del tipo di alimento che viene proposto
- IN CIECO SEMPLICE o “SINGLE-BLIND” dove il Pediatra è al corrente ed il bambino e i genitori no: l'alimento viene somministrato in forma non individuabile per colore, odore e gusto
- IN DOPPIO CIECO CONTRO PLACEBO o “DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED FOOD CHALLENGE” (DBPCFC), dove nè il Pediatra, nè il bambino ed i genitori sono al corrente del tipo di alimento somministrato in quel momento. In questo caso l'alimento non risulta distinguibile dal punto di vista organolettico rispetto ad un placebo.

Dal momento che l'organizzazione del DBPCFC, al di fuori di strutture specializzate, è complessa, ai fini della diagnostica clinica di routine ambulatoriale nel bambino piccolo, nel quale l'influenza psicologica è meno probabile ed i disturbi ben obiettabili sono più frequenti, è ragionevole effettuare in prima battuta il TPO in aperto ed eventualmente ripeterlo in cieco o in doppio cieco, qualora il risultato fosse anche solo minimamente dubbio. Il DBPCFC va riservato, pertanto, ai pazienti più grandi, facilmente suggestionabili o ai casi in cui il TPO debba valutare la comparsa di sintomi soggettivi.

Quando si decide di eseguire un TPO, procedura non scevra da rischi, occorre:

- Illustrare finalità e modalità di esecuzione del TPO ai genitori ed ottenere il consenso informato.

All'atto della lettura del modulo del consenso informato, occorre, in maniera molto chiara ed autorevole, ribadire che il TPO rappresenta l'unica modalità certa, a tutt'oggi, per porre diagnosi di Allergia Alimentare, che questo test è sicuro se realizzato in ambiente idoneo e da personale esperto ad affrontare una eventuale reazione anafilattica, e che, allo stato attuale, non è stato mai descritto un evento letale in conseguenza di tale procedura diagnostica.

- Accertarsi che l'alimento che deve essere proposto al TPO sia stato escluso totalmente dalla dieta del bambino nelle due settimane precedenti, qualora si tratti di reazioni immediate, quattro settimane in caso di dermatite atopica e da 4 a 8 settimane per le manifestazioni gastrointestinali.
- Accertarsi che l'eventuale terapia con antistaminici e corticosteroidi sistemici sia stata sospesa almeno 7 giorni prima, e con beta-agonisti almeno 12 ore prima.
- È importante che il bambino sia in buone condizioni cliniche generali, non abbia febbre, vomito, diarrea, dolori addominali o sintomi respiratori e, nel caso di dermatite atopica, che il punteggio di gravità, valutato tramite SCORAD (score atopic dermatitis) sia inferiore a 50.

Prima di iniziare il TPO è necessario predisporre un accesso venoso:

- In caso di anamnesi personale positiva per reazioni sistemiche gravi
- In caso di positività degli SPT e/o delle IgEs per LV
- In bambini con storia clinica di sindrome enterocolitica indotta da alimenti
- In qualsiasi caso di storia dubbia o di risposta non prevedibile.

Il medico e l'infermiera preposti al TPO valuteranno accuratamente, prima di avviare la procedura, che il carrello dell'emergenza sia idoneamente preparato. Il rianimatore di guardia sarà opportunamente avvisato che in Pediatria si sta conducendo una procedura "a rischio" e che, pertanto, si tenga eventualmente pronto per una emergenza.

- Come devono essere preparati gli alimenti per il TPO: Nel caso di test di provocazione orale in aperto, l'alimento viene proposto al bambino nella sua forma naturale e nel suo aspetto abituale, cioè come viene assunto generalmente a casa.

Nel lattante, inoltre, bisogna porre anche attenzione alle concentrazioni ottimali dell'alimento e all'osmolarità del preparato.

Nel test in cieco, il colore, il gusto, l'odore, la consistenza e la qualità dell'alimento e del placebo devono essere molto simili.

L'alimento viene proposto in dosi gradualmente progressive, dapprima piccolissime, con un incremento ogni 20 minuti circa, fino ad arrivare alla dose abitualmente introducibile dal bambino in un pasto completo. In caso di precedente anafilassi da LV, ad esempio, è buona norma iniziare con la somministrazione di una goccia di latte vaccino intero (o diluito 1:100) nel cuneo gengivale inferiore (test labiale).

La somministrazione di LV diluito e/o con intervalli di tempo più prolungati, può ridurre il rischio di reazioni gravi

- Come viene eseguito il TPO in aperto:

Il bambino viene ricoverato al mattino, digiuno dalla mezzanotte del giorno precedente, in regime di Day-hospital.

Viene eseguito un esame obiettivo completo ed iniziata la somministrazione delle dosi crescenti dell'alimento.

- Come viene eseguito il TPO in cieco:

Il bambino viene ricoverato in regime di ricovero ordinario, digiuno dalla mezzanotte del giorno precedente. All'atto del ricovero, prima di iniziare il TPO, viene sottoposto ad attenta valutazione clinica, con registrazione accurata di tutti i segni e sintomi eventualmente presenti.

Gli vengono, quindi, proposte le dosi crescenti di placebo o di latte vaccino (verum). Eseguita la prima somministrazione di verum o placebo, nelle 48 ore che seguono, il bambino prosegue la dieta di eliminazione. Dopo 48 ore si esegue la seconda somministrazione di verum o di placebo. Al termine del test può essere aperta la busta chiusa con la randomizzazione, lasciata dal personale deputato alla preparazione degli alimenti da testare.

Sia per il TPO in aperto che per quello in cieco, l'osservazione clinica procede fino a 2 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose e, dopo la dimissione, viene stabilito un appuntamento in ambulatorio per l'osservazione di eventuali reazioni ritardate, che possono comparire nei 7 giorni successivi.

Sono definite reazioni allergiche immediate quelle che si verificano entro 2 ore dall'assunzione della dose massima dell'alimento e reazioni tardive quelle che si verificano successivamente. Se il bambino ha presentato una reazione immediata (es. orticaria, angioedema, prurito, rinocongiuntivite, vomito ecc) o comunque comparsa di sintomi durante il periodo di osservazione ospedaliera, sarà dimesso con l'indicazione di una dieta priva di PLV. In caso contrario non riceverà alcuna indicazione dietetica, ma continuerà ad assumere il LV a domicilio.

Nel caso in cui, in corso di TPO, si verifichi una reazione anafilattica, questa viene immediatamente trattata dal medico e dal rianimatore preposti al TPO ed il bambino resta a ricovero per le successive 48-72 ore. Alla dimissione, non solo sarà raccomandato di continuare rigida dieta di eliminazione, ma sarà prescritta l'adrenalina autoiniezione.

Dopo quanto tempo si può ripetere un TPO?

Un nuovo test per saggiare eventualmente l'acquisizione della tolleranza per l'alimento testato viene proposto dopo 6-12 mesi.

Il TPO viene riproposto, non prima di 12 mesi, se:

- si è verificata una reazione grave al test precedente (anafilassi)
- nel caso in cui si sia verificata una reazione in seguito a contatto voluto o accidentale con l'allergene: i 12 mesi di attesa, per proporre il TPO, decorrono dalla data del nuovo episodio.

La valutazione di SPT e di IgEs, eseguita prima del nuovo test e confrontata con i dati precedenti, può guidare la decisione di eseguire o meno un nuovo tentativo.

Bibliografia essenziale

- Powell G. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
- Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Geiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalf DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an official procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:986-97
- Meglio P, Giampietro PG, Farinella F, Cantani A, Businco L. Personal experience in the diagnostic procedures in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1989; 44:165-73
- Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:11-3
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenge in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:444-51
- Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998; 55: 214-9.
- Sicherer SH. Food allergy: when and how perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10:226-34
- Niggemann B, Reibel S, Wahn. The atopy patch test (APT)- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55:281-5
- Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1540-6
- Muraro MA. Diagnosis of food allergy: the oral provocation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 (Suppl.14):31-6
- Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy*, 2001; 31: 1031-5
- Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107: 548-53
- Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 891-6
- Sicherer SH. Food allergy. *Lancet*, 2002; 360: 701-10
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to food-position paper from the Europea Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-697.
- Mofidi S, Bock SA. A health professional's guide to food challenges. Fairfax, Virginia: The Food Allergy and Anaphylaxis Network, 2004.
- G.Longo et al. Anafilassi da allergia alle proteine del latte vaccino: clinica, storia naturale, challenge e desensibilizzazione orale. *Medico e Bambino* 2004, vol. 23, n.1: 20-27
- Hugh A Sampson. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805-19
- Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an update practise parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:483-523
- Martelli A, Bouygue GR, Isoardi P, Marelli O, Sarratut T, Fiocchi A. Oral food challenge in children in Italy. *Allergy* 2005; 60:907-11
- Methodological Issues in the Diagnostic Work-up of Food Allergy: A Real Challenge M Gellerstedt, U Bengtsson, B Niggemann
- J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; Vol.17 (6):350-356
- Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo controlled oral food challenges. *Allergy* 2007; 62: 729-732
- Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: Toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Oct; 45(4):399-404
- Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62:857-71
- Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007; 62:905-12
- Documento congiunto della Commissione Allergia Alimentare, Anafilassi, Dermatite atopica e della Commissione Diagnostica Immunoallergologica : Test di Provocazione Orale Alimentare nel bambino con progressa anafilassi. (Riaip, dic.2007)

LA GESTIONE DIETETICA DELLE ALLERGIE ALIMENTARI E LE NUOVE FRONTIERE PER LA TERAPIA DELLE FORME GRAVI

Dott.ssa IRIDE DELLO IACONO

Responsabile Unità Operativa Semplice di Pediatria-Ospedale Fatebenefratelli-Benevento

Una volta confermato il sospetto diagnostico di Allergia Alimentare con Test di scatenamento, il bambino viene sottoposto ad un piano dietetico terapeutico che prevede la completa esclusione dell'alimento "offending" dalla dieta. Tale misura terapeutica è abbastanza semplice da realizzare quando il bambino è molto piccolo ed ha un'alimentazione controllata da parte dei genitori; al contrario, diventa particolarmente difficile, nelle età successive, nel caso in cui non si verifichi l'acquisizione della tolleranza naturale. Quest'ultima, per quanto riguarda l'allergia alle proteine del latte vaccino, viene acquisita dalla maggior parte dei bambini nei primi tre anni di vita: approssimativamente, la metà dei casi è già tollerante all'anno di età, il 60-75% entro i due anni e l'80-85% ai tre anni.

Nel caso in cui entro quest'epoca della vita la tolleranza non venga acquisita, la vigilanza deve essere particolarmente attenta nei confronti di ingestioni involontarie dell'alimento allergizzante, che costituiscono un fattore di rischio, talora molto grave, di manifestazioni anafilattiche.

Questa problematica diventa particolarmente importante qualora il bambino si presenti reattivo nei confronti di frazioni proteiche di cibi fondamentali, come latte ed uova, presenti, spesso, in maniera nascosta, in formulazioni anche molto lontane dal prodotto originale.

I principali problemi legati alla terapia dietetica delle Allergie Alimentari possono essere così schematizzati:

- 1) la necessità di una particolare attenzione e vigilanza nei casi in cui vi sia una spiccata sensibilità a piccolissime quantità
 - 2) l'esistenza di soggetti in cui il semplice contatto o l'inalazione dell'alimento in causa può scatenare la reazione anafilattica (i così detti "superallergici")
 - 3) le possibili differenze a seconda che l'alimento sia ingerito cotto o crudo o se venga sottoposto a manipolazioni industriali in grado di modificarne la reattività
 - 4) la difficoltà a seguire una dieta, ancora più evidente, nel caso in cui l'alimento "offending" sia largamente consumato nella famiglia del paziente.
- La DIETA DI ESCLUSIONE, inoltre, pone ulteriori problemi, quali:
- 1) una eliminazione dalla dieta di nutrienti importanti per lunghi periodi (es. latte e uovo) può condurre a rischio di malnutrizione
 - 2) non è sempre agevole reperire alimenti privi dell'allergene
 - 3) una dieta molto ristretta risulta monotona e può condurre a rifiuto della stessa
 - 4) non è sempre facile interpretare le etichette per verificare con certezza che l'allergene non sia contenuto in alcuni preparati.

L'etichettatura è un problema rilevante per l'allergico essendo possibile che, nei processi di lavorazione degli alimenti, siano contenuti allergeni non riportati in etichetta, soprattutto se artigianali. Nel 2005, però, a seguito della applicazione di una direttiva emanata nel settembre 2001, vi è l'obbligo legale della indicazione sull'etichetta per dodici alimenti (cereali, crostacei, uova, pesce, arachidi, soia, latte e lattosio, frutta secca, senape, semi di sesamo, sedano e solfiti ad una concentrazione > 10 mg/kg).

5) i timori e le ansie dei genitori conducono ad un iperprotezionismo nei confronti dei piccoli pazienti

6) l'impossibilità, a volte, del bambino a partecipare ad incontri o feste con i compagni o a poter mangiare alle mense scolastiche, per il rischio di mancanza di vigilanza, il che può condurre ad un comportamento asociale.

7) la dieta di esclusione reca con sé un vissuto fobico che condiziona notevolmente la qualità della vita del bambino e della sua famiglia.

INDICAZIONI ALL'USO DI ADRENALINA AUTOINIETTABILE:

-Il farmaco può essere usato solo come trattamento d'emergenza di REAZIONI ANAFILATTICHE GRAVI, come primo intervento e mai sostitutivo del successivo inquadramento diagnostico e terapeutico presso un centro medico e pronto soccorso

- Occorre che i genitori e/o il bambino, qualora sia in grado autonomamente di comprendere, siano consapevoli dei sintomi che possono preannunciare una anafilassi sistemica grave in seguito al contatto rapido (da qualche secondo a qualche minuto) con l'allergene, quali bruciore, calore e prurito alla bocca, in particolare sulla lingua, in gola, sui palmi delle mani e sulle piante dei piedi

- Bisogna trasmettere le corrette modalità di esecuzione dell'autoinoculazione: sdraiarsi, togliere il tappo grigio dall'iniettore e porre l'estremità di plastica nera a contatto con la superficie anterolaterale della coscia, premere con forza sulla pelle finché si sente lo scatto dell'ago che penetra nella cute e mantenere la pressione per almeno 10 secondi; allontanare l'iniettore dalla coscia e massaggiare il punto di iniezione per almeno 10 secondi

- Raggiungere, subito dopo l'autoinoculazione, immediatamente, un Pronto Soccorso o chiamare il 118

- Essere a conoscenza dei possibili effetti collaterali della somministrazione dell'adrenalina: palpitazioni, sudorazione, nausea, vomito, difficoltà respiratoria, pallore, vertigini, tremore, cefalea, stato ansioso, disturbi del ritmo cardiaco, iperglicemia.

Tali sintomi, in genere si attenuano spontaneamente, senza ricorrere ad interventi terapeutici.

Bisogna, tuttavia, ammettere che l'adrenalina rappresenta un salvavita, ma con tante falle; infatti, chi ha ricevuto la prescrizione, non ha sempre il farmaco con sé e, se anche ce l'ha, non sempre lo usa o non lo usa tempestivamente per mancato o ritardato riconoscimento dei sintomi.

La strategia terapeutica fin qui descritta, ossia l'esclusione dell'alimento allergizzante dalla dieta finchè un Test di Provocazione orale non ne dimostri l'avvenuta tolleranza, associata alla prescrizione di adrenalina autoiniezzabile, presenta, quindi, molti punti di debolezza

Per tale motivo, in bambini di età superiore ai 3-5 anni, che non abbiano sviluppato una tolleranza naturale nei confronti di alimenti essenziali della dieta, quali latte ed uovo, è stata sperimentata una moderna terapia, definita oggi DOPA (Desensibilizzazione Orale per Alimenti) o SOTI (Induzione Specifica della Tolleranza Orale).

Essa è stata già proposta e praticata 20 anni fa da Mc Ewen in adulti. Successivamente, tale trattamento terapeutico, è stata sperimentata da vari AA, in particolare latini, anche nei bambini, soprattutto affetti da Allergia alle proteine del Latte Vaccino (APLV), ma anche da Allergia alle proteine dell'Uovo (APU) o ad altri alimenti, con risultati variabili, di successi. La desensibilizzazione orale, tuttavia, non costituisce un orientamento terapeutico diffuso ed ulteriori studi sono necessari per confermarne l'efficacia e la sicurezza. Le casistiche disponibili, finora, fanno riferimento ad un numero limitato di bambini.

Il principio su cui si basa questa moderna terapia delle Allergie Alimentari più gravi, ossia quelle che non guariscono spontaneamente entro i 3-5 anni di vita del bambino, è che la somministrazione graduale dell'alimento, in dosi inizialmente bassissime e progressivamente crescenti, nell'arco di mesi, possa condurre all'acquisizione della tolleranza in soggetti con Allergia Alimentare IgE mediata.

Anche noi, presso l'Unità Operativa di Pediatria dell'Ospedale Fatebenefratelli, abbiamo effettuato un'esperienza di SOTI in bambini con Allergia alle proteine del latte vaccino o dell'uovo, allo scopo di verificare l'efficacia e la tollerabilità di questa nuova modalità terapeutica delle Allergie Alimentari severe IgE mediate.

Nell'arco di un anno sono stati arruolati 12 bambini, di cui 5 con APLV, di età compresa tra 4 anni + 6/12 e 7 con APU, di età compresa tra 4 anni + 5/12 ed 8 anni.

I nostri risultati dimostrano che 4/5 dei bambini con APLV, pari all'80%, hanno raggiunto, con la SOTI, una dose quotidiana di 150 ml ed 1/5, pari al 20%, hanno raggiunto una dose di 92 ml con una efficacia parziale. Nel corso del trattamento tutti e 5 i bambini hanno presentato lievi sintomi. Dei 7 bambini con APU, 5, pari al 71,4%, hanno raggiunto l'efficacia totale, con l'assunzione di un uovo intero crudo, a giorni alterni, 2/7, pari al 28,5%, hanno raggiunto un'efficacia parziale, riuscendo ad assumere almeno è metà di uovo crudo, alternato ad 1 uovo intero cotto, a giorni alterni, 5/7 bambini hanno mostrato sintomi lievi.

Tutti e 12 i pazienti, a distanza variabile da 24 a 16 mesi dal termine della SOTI, assumono l'alimento senza effetti collaterali.

La nostra “serie di casi” costituisce un ulteriore contributo alla dimostrazione che la SOTI può rappresentare un efficace trattamento per quei pazienti con severa allergia alimentare, che non abbiano raggiunto una tolleranza spontanea all'età di 5-6 anni e per i quali l'evitare il cibo “offending” costituisce, per sé e per la propria famiglia, fonte di intensa ansia, limitante la qualità della vita. Sono, tuttavia, necessari ulteriori studi prospettici, randomizzati e controllati, per verificare l'efficacia e la persistenza nel tempo della tolleranza indotta con la SOTI, trattamento da riservare a pazienti con Allergia Alimentare IgE mediata, sensibili nei confronti di alimenti fondamentali nella dieta del bambino (sostanzialmente latte, uovo e grano) e da eseguire in centri altamente specializzati e che abbiano già acquisito una sufficiente esperienza in tale ambito.

E' in atto, comunque, un RCT (trial clinico randomizzato e controllato), multicentrico, cui partecipano le più importanti strutture allergologiche italiane, da noi coordinato, che confronta la Desensibilizzazione Orale con la SLIT (immunoterapia sublinguale) in bambini allergici alle proteine del LV, di età superiore ai 5 anni, che non abbiano acquisito la tolleranza naturale. I risultati di questo studio potrebbero dare una risposta definitiva circa l'efficacia e la sicurezza di tale moderno presidio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5):717-27
- 2) Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parenterally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001;56:93-402
- 3) Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrel MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *Pediatrics* 1988;113:447-51
- 4) Kanny G, Monert-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133-40
- 5) Moneret-Vautrin DA. Cow's milk allergy. *Allerg Immunol* 1999;31(6):201-10
- 6) Norgaard A, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults. *Allergy* 1992;47:503-9
- 7) Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy* 2003;58:1217-23
- 8) Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(suppl6):33-7
- 9) Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec; 120(6):1413-7
- 10) Grn JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA. Allergic reaction to milk-contaminated “non-dairy” products. *N Engl J Med* 1991;324:976-9
- 11) Mc Ewen LM. Hyposensitization. In Brostoff and Challacombe SJ eds. *Food Allergy and Intolerance*. Baillier Tindall, 1988:985-94
- 12) Patriarca G, Nucera E, Roncallo C et al. Oral desensitization treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:459-65
- 13) Meglio P, Bartone E, Plantamura M et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59(9):980-7
- 14) Enrique E, Pineda F, Malek T et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Nov; 116(5):1073-9. Epub 2005 Oct 3
- 15) Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005 Oct; 60(10): 1320-2
- 16) Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006 Jul; 61(7): 808-11
- 17) De Boissieu D, Dupont C: Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergynet* 2006; 61: 1238-9
- 18) Buchanan AD, Green TD, Jones SM et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 199-205

- 19) Staden U, Rolinck-Weringhaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*, 2007 Nov; 62(11): 1261-9
- 20) Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral intolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb; 121(2):343-7
- 21) I.Dello Iacono, E.Varricchio, G.Furcolo, C.Parente, G. Vetrano. Induzione della Tolleranza Orale in Bambini con Allergia alle Proteine del Latte Vaccino e dell'Uovo. Atti 10° Congresso Nazionale SIAIP, Aprile 2008; 195-203

Manifestazioni cliniche dell'allergia alimentare.

Come già accennato in capitoli precedenti, la popolazione tende ad attribuire all'allergia alimentare la causa di numerosi sintomi a carico di diversi organi e apparati, specialmente sintomatologia neurologica (cefalea-emicrania, sindrome tensione-fatica,etc..).

È probabile che alcune di queste patologie in qualche caso possano essere associate ad AA, ma naturalmente la diagnosi deve essere ratificata secondo i criteri già ampiamente enunciati, non dimenticando mai comunque le cause più probabili e frequenti di quella specifica patologia, ricordando semplicemente di esercitare l'arte medica, e che la diagnosi differenziale nelle diverse patologie rappresenta il campo di maggiore impegno professionale da parte del medico. Riportiamo nelle successive tabelle le principali manifestazioni cliniche dell'allergia alimentare, sulle quali c'è parere unanime nella letteratura. La cute, l'apparato gastroenterico e l'apparato respiratorio, sono gli organi e apparati più frequentemente interessati dall'allergia alimentare. L'AA nella sua forma più grave "anafilassi" interessa anche l'apparato cardiocircolatorio e spesso quello respiratorio.

Nelle tabelle viene indicato, a seconda della patologia, anche il tempo di comparsa e il tipo di sintomo in relazione al meccanismo immunitario che lo sottende.

Lo schema riportato riguarda dati che derivano dall'allergia alle proteine del latte vaccino perchè è l'allergia meglio conosciuta e più diffusa in età pediatrica. Ma è evidente che qualsiasi altro alimento può essere responsabile degli stessi eventi patologici.

Sede Cutanea	Meccanismo	Comparsa e tipo di sintomatologia
Orticaria- angioedema	IgE-mediata	È la più frequente manifestazione cutanea di APLV. Insorge entro 15-30 minuti dall'ingestione dell'allergene. L'angioedema labiale può essere secondario anche ad orticaria da contatto.
Dermatite atopica	IgE-/non- IgE-mediata	Inizia nei primi mesi di vita. Il ruolo degli alimenti va preso in considerazione solo nelle forme con recidive frequenti e che rispondono poco alla corretta terapia farmacologica.

Sede Gastrointestinale	Meccanismo	Comparsa e tipo di sintomatologia
Anafilassi gastrointestinale	IgE-mediata	Rapida insorgenza dei sintomi: nausea, dolore addominale, vomito e/o diarrea. Possono essere associati sintomi cutanei e respiratori.
Sindrome enterocolitica	non-IgE-mediata	Si presenta con vomito ripetuto, che insorge dopo 1-3 ore dal pasto, diarrea, disidratazione e in alcuni casi, grave ipotensione.
Enteropatia allergica	non-IgE-mediata	Si manifesta nei primi mesi di vita con un quadro di sindrome da malassorbimento, caratterizzata da vomito, diarrea, scarso accrescimento, anemia, ipoprotidemia, steatorrea.
Esofagite allergica eosinofila (AEE)	IgE/non-IgE-mediata	Sintomatologia variabile (dolori epigastrici, vomito, disfagia specie nel bambino più grande). Il quadro endoscopico ed istologico, indispensabile per la diagnosi, evidenzia >20 eosinofili per campo.
Gastroenterite allergica eosinofila	IgE/non-IgE mediata	Si presenta con dolore addominale ricorrente, vomito, diarrea, sangue nelle feci, irritabilità, senso di sazietà, a volte perdita di peso. La diagnosi è istologica: infiltrazione mucosale di eosinofili (>15-20 per campo).
Stipsi	non-IgE mediata	La stipsi può essere l'unico segno di APLV. La diagnosi viene sospettata in caso di scarsa risposta alla adeguata terapia con rammolitori fecali.
Malattia da reflusso gastroesofageo	non-IgE mediata	La malattia da reflusso gastroesofageo può essere secondaria ad APLV. La diagnosi viene sospettata in presenza di una scarsa risposta alla terapia con inibitori dell'acidità gastrica.

Sede Respiratoria	Meccanismo	Comparsa e tipo di sintomatologia
Rino-congiuntivite e asma	IgE-/non-IgE mediata	L'interessamento dell'apparato respiratorio come manifestazione isolata di APLV è rarissimo. I sintomi possono interessare sia le alte vie (ostruzione nasale, rinorrea, starnuti), che le basse vie respiratorie (sibili, dispnea, tosse).

Anafilassi	Meccanismo	Comparsa e tipo di sintomatologia
Anafilassi	IgE-mediata	L'allergia alimentare rappresenta la più frequente causa di anafilassi. Si tratta di una grave reazione allergica generalizzata, pericolosa per la vita, che comprende, oltre all'interessamento cutaneo, anche quello delle vie respiratorie e/o dell'apparato cardiovascolare. L'anafilassi si sviluppa di solito gradualmente, più spesso entro pochi minuti dalla assunzione del latte vaccino, ma talora anche dopo un'ora o 2-4 ore in caso di anafilassi da esercizio fisico.

Manifestazioni cliniche dermatologiche associate ad allergia alimentare (Dermatite atopica (DA) e Sindrome orticaria-angioedema (SOA))

La DA, definita anche come eczema costituzionale è una malattia a decorso cronico-ricidivante, caratterizzata da infiammazione, xerosi, iperreattività cutanea aspecifica, e prurito intenso.

La storia personale o familiare per manifestazioni atopiche costituisce un criterio diagnostico importante.

Può essere considerata la localizzazione cutanea di una malattia sistemica - l'allergia -, che può manifestarsi anche con asma o rinite allergica e di cui costituisce l'esordio dal momento che la DA è la prima manifestazione delle malattie allergiche e rappresenta il punto iniziale della cosiddetta "marcia atopica", che continua, di solito in età scolare con le manifestazioni cliniche dell'asma bronchiale e in seguito nel corso dell'adolescenza con quelli della rinite allergica.

La DA colpisce più del 10% dei bambini e rappresenta perciò un importante problema sanitario,

La patogenesi è multifattoriale, in quanto sono importanti oltre ai fattori immunologici, cause non immunologiche di cui la più importante è l'alterazione della funzione di barriera della cute che caratterizza la pelle dei soggetti dermatitici e che è secondaria alla diminuita produzione di ceramidi. Ne consegue un importante aumento della permeabilità con abnorme ingresso di irritanti ambientali e allergeni e abnorme uscita, quindi perdita di acqua transdermica.

La secchezza della pelle condiziona la comparsa del prurito, con aumento considerevole di stimoli fisici e/o chimici irritanti e la penetrazione di agenti sensibilizzanti e/o microbici (allergeni o apteni) sono tutti fenomeni in grado di attivare le componenti più propriamente immunologiche della infiammazione. Nella patogenesi della DA si riconoscono infine anche altre alterazioni biochimiche, tra cui la ridotta sensibilità agli stimoli beta-adrenergici per riduzione qualitativa e/o quantitativa dei recettori beta, la riduzione plasmatica dell'acido gammalinolenico e l'aumento dell'acido linoleico tanto nella cute quanto nel sangue e della fosfodiesterasi con aumento del rilascio di istamina da parte dei basofili.

Ma ovviamente le componenti immunologiche costituiscono la parte portante della patogenesi della DA e la loro importanza biologica e clinica viene confermata anche dalla osservazione che in diverse immunodeficienze soprattutto quelle caratterizzate da difetti importanti dei linfociti T, l'eczema rappresenta uno dei sintomi dominanti: ne sono esempi la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), il deficit di IgA e la sindrome da iper-IgE.

Il trapianto di midollo, quando praticabile, non solo comporta la guarigione della immunodeficienza, ma si accompagna anche alla risoluzione dell'eczema: per converso, la DA e la reattività IgE specifica sono state indotte in pazienti non atopici dopo trapianto di midollo da donatore atopico.

Gli aspetti salienti della patogenesi della DA sono: (Leung DYM et al 2003)

- 1) Iperreattività cutanea per esposizione a molecole ambientali
- 2) Alterata funzione di barriera
- 3) Infezioni microbiche, autoantigeni
- 4) Risposta sistemica Th2 come primo passo della marcia atopica
- 5) Risposta immunologia bifasica: Th2 nella fase acuta, Th1 nella fase cronica
- 6) Ridotta risposta della immunità innata
- 7) Infiammazione guidata dalle chemochine
- 8) Remodeling nella fase cronica
- 9) Protagonisti cellulari: T linfociti, cellule dendritiche (LC e IDEC), cheratinociti

Si riconoscono 2 forme di DA: la forma estrinseca, di gran lunga la più frequente (80%) dei casi associata a presenza di IgE specifiche nei confronti di allergeni e la forma intrinseca-detta anche “pura”, caratterizzata dall'assenza di sensibilizzazione e basse concentrazioni di IgE circolanti: tutte due le forme sono associate a eosinofilia.

Il marker immunologico della DA come di tutte le malattie atopiche, è rappresentato dagli elevati livelli sierici di IgE specifiche, espressione della tendenza a rispondere con IgE ad antigeni ubiquitari.

Le IgE totali e specifiche sono elevate nel 50% dei pazienti adulti e in oltre l'80-85% dei bambini e spesso i livelli di IgE sieriche correlano con la estensione e la gravità della malattia (picco in fase acuta e sensibile riduzione in remissione).

La diagnosi di DA, che viene posta sulla base di criteri clinici, deve essere fatta in relazione alla fase della malattia. In fase acuta e subacuta prevalgono l'edema, eritema, vescicole, escoriazioni, essudazione e xerosi cutanea, mentre nella fase cronica prevalgono le lesioni da grattamento, la secchezza e la lichenificazione (ispessimento della cute ed accentuazione della quadrettatura cutanea)

Inoltre è importante considerare l'età del bambino, in base alla quale, spesso la localizzazione delle lesioni cambia. Ad esempio nel bambino piccolo spesso sono il viso e le pieghe cutanee ad essere colpite e le zone estensorie, nell'adolescente/adulti invece spesso sono colpite sedi che vengono a contatto con agenti irritanti (cosmetici, profumi, etc...), e le regioni flessorie. Per la diagnosi clinica ancora oggi sono validi i criteri di Hanifin e Rajka che prevedono una diagnosi sulla base dell'esistenza di tre o più criteri maggiori: 1) prurito, 2) morfologia e distribuzione tipica, 3) andamento cronico della dermatite, anamnesi personale o familiare per atopìa (asma, rinite o dermatite) e 3 o più di vari criteri minori fra 22 segni clinici.

Recentemente sono stati elaborati nuovi criteri clinici: (Conferenza Internazionale DA-2001), che suddividono la diagnosi in:

- A) Aspetti clinici essenziali: 1) prurito 2) eczema (acuto, subacuto, cronico)
 - a) morfologia tipica e distribuzione specifica per l'età b) storia clinica cronica o recidivante, c) risparmio delle regioni inguinali e ascellari
- B) Aspetti clinici importanti (frequentemente riscontrati) 1) Età precoce d'insorgenza, 2) atopia: personale e/o familiare, 3) Iper-IgE
- C) Aspetti clinici associati. 1) Alterazioni vascolari atipiche (ad es.. pallore facciale, dermografismo bianco), 2) Cheratosi pilare/Iperlianeirità palmare/Ittiosi, 3) alterazioni oculari/periorbitarie, 4) Altri aspetti osservati in specifiche regioni corporee (ad es. cambiamenti della cute in regione periorale/lesioni periauricolari, 5) Accentuazione perifollicolare / lichenificazione / lesioni da grattamento
- D) Esclusioni: è molto importante prendere in considerazione le diagnosi differenziali per escludere altre patologie quali la scabbia, dermatite allergica da contatto, ittiosi, linfoma cutaneo, psoriasi e le condizioni di immunodeficienza.

Fatta la diagnosi spesso risulta importante stabilire un indice di gravità della malattia, anche per individuare/misurare insieme ai pazienti la terapia più valida, per evitare come talvolta succede di sparare ad una mosca con la pistola, facendo sì che i sintomi avvertiti dai pazienti e i familiari come “insopportabili” spingano ad utilizzare una terapia che fa più danno della patologia stessa. Lo SCORAD (scoring atopic dermatitis system) è un sistema che valuta l'estensione della dermatite e i sintomi soggettivi del paziente, quali il prurito, la perdita di sonno e le condizioni cutanee generali.

Per quanto riguarda il ruolo dell'allergia alimentare nella DA, essa va valutata in modo non diverso da quanto già ampiamente descritto. L'eventuale sensibilizzazione verso un alimento (prick-rast positività) è un evento frequente riscontrato nei pazienti con DA. Ma per definirne il ruolo offending bisogna utilizzare tutti gli strumenti diagnostici della dieta diagnostica di eliminazione, con una verifica obiettiva della sua utilità clinica (cioè riduzione del punteggio di gravità clinica = scorad) o guarigione .

Il mancato raggiungimento di una riduzione della gravità dei sintomi nonostante la dieta di esclusione per un periodo congruo di astensione dall'assunzione dell'alimento presunto “offending” deve indurre a liberalizzare la dieta, a considerare altri momenti patogenetici di questa complessa patologia, e l'attuazione di terapie alternative e più valide della dieta terapeutica stessa, o presunta tale.

Orticaria

E' un'affezione molto comune caratterizzata da un'eruzione cutanea transitoria, con lesioni eritemato-pomfoidi, che insorgono in tempo breve, tipicamente secondi-minuti, che scompaiono in un tempo relativamente lungo, tipicamente ore, limitata agli strati superficiali del derma.

Questo fenomeno è dovuto ad uno stravasamento di plasma nel derma che determina la lesione visibile, il pomfo, caratterizzato da edema più o meno intenso con o senza eritema, di grandezza variabile, da pochi millimetri a vari centimetri, pruriginoso o sede di dolore urente o puntorio.

Quando l'edema interessa gli strati profondi del derma e del sottocutaneo si parla di orticaria profonda o di angioedema, che si estrinseca con tumefazioni cutanee spesso imponenti, non pruriginose, incostantemente dolorose, che prediligono le zone più ricche di tessuto connettivo lasso (zone periorbitarie, labbra, scroto, cavo orale, vie aeree superiori, arti, genitali).⁽¹⁾ La SOA (sindrome orticaria-angioedema) è una affezione frequente nella popolazione generale.

Il 15-20% dei soggetti ha presentato almeno un episodio di SOA nella vita. La frequenza in età pediatrica non è facilmente calcolabile ma è probabile che essa possa essere tra 4,5 e 7,5% con età media di comparsa che si situa negli anni immediatamente precedenti l'età scolare. Entrambi i sessi sembrano egualmente interessati.

Si parla di orticaria acuta se dura meno di 4 settimane e cronica oltre le 6 settimane.

Recentemente Johansson e coll. hanno proposto di utilizzare il termine di orticaria "allergica" per l'orticaria mediata da meccanismi immunologici (orticaria IgE media, orticaria mediata da immunocomplessi e da autoanticorpi)⁽²⁾ Le forme di orticaria mediate da meccanismi non immunologici (da attivazione diretta dei mastociti cutanei, da attivazione del complemento, da sbilanciamento del sistema ciclo-ossigenasi, da inibizione di enzimi degradanti la bradichinina, da facilitazione/modulazione del rilascio dei mediatori chimici) potrebbero essere definite orticaria "non allergica".

Le orticarie fisiche (orticaria demografica, orticaria ritardata da pressione, orticaria da freddo, orticaria da sole e orticaria da vibrazione) sebbene siano forme di orticaria cronica, vengono raggruppate separatamente, poichè sono indotte dall'azione di specifici stimoli fisici, mentre nell'orticaria spontanea acuta e cronica i pomfi insorgono spontaneamente senza lo stimolo di agenti fisici esterni.

Gli stimoli fisici conducono al rilascio di istamina e di altri mediatori di derivazione mastocitaria, responsabili della reazione orticarioide. Tuttavia, non sono noti i meccanismi molecolari che sottendono questo processo. Uno o più tipi di orticaria fisica possono presentarsi contemporaneamente in uno stesso individuo: associazioni frequenti sono rappresentate dal dermatografismo con l'orticaria colinergica o l'orticaria da freddo. È molto importante identificare i pazienti in cui l'orticaria fisica è la sola o la principale causa della patologia, poichè, a parte rare eccezioni, non sono indicati altri esami se non i test per l'orticaria fisica.

Altre forme particolari di orticaria sono l'orticaria acquagenica, l'orticaria colinergica, l'orticaria da contatto, l'orticaria esercizio-indotta, l'orticaria pigmentosa, l'orticaria papulare e l'orticaria vasculitica, tipico esempio quest'ultima di reazione mediata da immunocomplessi.

Contrariamente all'accezione comune (che vuole l'orticaria espressione di allergia soprattutto alimentare), le forme immunomediatae, in particolare quelle da IgE, rappresentano una frazione minoritaria di tutte le forme di orticaria. Nel 75% dei casi infatti l'orticaria è riconducibile ad un meccanismo non immunologico.

In età pediatrica le infezioni sono tra le più frequenti cause di orticaria. Gli agenti infettivi possono agire attraverso meccanismi sia immunologici (IgE specifiche, immunocomplessi) che non immunologici (attivazione diretta dei mastociti da parte di endotossine o di antigeni microbici e virali, attivazione del complemento e produzione di anafilotossine).

Le infezioni possono essere associate ad orticaria acuta e meno frequentemente ad orticaria cronica.

Esse includono infezioni virali e batteriche, micotiche e parassitarie del naso faringe o del tratto gastro-intestinale.

Il ruolo dell'infezione da HP come possibile causa di orticaria cronica è stato confermato da alcuni studi e da una recente meta-analisi (3,4). Oltre infezioni anche processi infiammatori cronici non infettivi sono stati identificati come possibile causa di orticaria in alcuni pazienti. Ricordiamo in particolare: gastriti, esofagiti da reflusso, infiammazione dei dotti biliari o della colecisti, disordini autoimmuni e neoplasie. L'orticaria da farmaci rappresenta la seconda causa in ordine di frequenza di orticaria acuta dopo le infezioni.

L'importanza dei farmaci come agenti causali di orticaria cronica sembra essere invece molto minore.

Viene comunque generalmente ammesso che in corso di orticaria cronica i farmaci possono agire come fattori modulanti e favorenti l'eruzione cutanea. Il meccanismo d'azione può essere di tipo immunologico o più spesso non immunologico.

Le forme di orticaria da farmaci legate ad un meccanismo non immunitario si caratterizzano per l'assenza di un periodo di induzione, potendo comparire alla prima somministrazione, sono spesso dose-dipendenti e non sono in genere immediate, ma si manifestano dopo un periodo di tempo variabile tra venti minuti ed alcune ore dalla somministrazione.

Diversi meccanismi possono essere implicati: azione istamino-liberatrice diretta; interferenza sul metabolismo dell'acido arachidonico; attivazione indipendente dall'azione di immunocomplessi della cascata del complemento; inibizione del metabolismo delle chinine (5,6)

Anche gli alimenti possono indurre orticaria-angioedema in seguito a reazioni di tipo immunologico, fondamentalmente IgE mediate, o più spesso a reazioni extra-immunologiche (pseudoallergia alimentare). Inoltre per quanto attiene all'orticaria cronica si ritiene che il ruolo degli alimenti sia confinato ad una ristrettissima percentuale di casi in tutte le fasce di età.

Le forme di orticaria da alimenti non IgE mediate sono sostenute dall'abnorme passaggio in circolo di amine vasoattive, in primo luogo l'istamina, in assenza di una reazione immunologica.

Questo evento può essere dovuto a meccanismi diversi che conducono tutti ad un maggior carico endoluminale di istamina o a una maggiore capacità di assorbimento intestinale di istamina.

La reale frequenza delle reazioni agli additivi alimentari è molto sovrastimata. L'orticaria-angioedema è considerata forse la più frequente manifestazione clinica di intolleranza agli additivi.

Il rapporto che lega orticaria e additivi è certamente più evidente per le forme acute di orticaria, mentre esiste una considerevole controversia circa il rapporto tra gli additivi e orticaria cronica.

In contrasto all'elevato numero di additivi impiegati nell'industria alimentare e farmaceutica, fino ad oggi solo un piccolo numero di queste sostanze è stato associato a SOA. Tra quelli più frequentemente in causa figurano coloranti azoici, conservanti e dolcificanti (7).

L'orticaria cronica idiopatica viene definita come la comparsa a frequenza quotidiana o quasi quotidiana di pomfi e prurito per un periodo di al meno 6 settimane, senza una causa scatenante. Essa rappresenta il 40-60% delle forme acute ed il 70-80% delle forme croniche.

Di recente sono stati identificati nel siero di alcuni pazienti affetti da orticaria cronica "idiopatica" di particolare gravità, anticorpi circolanti funzionali (IgG, soprattutto IgG1 e IgG3) rivolti contro una specifica sequenza aminoacidica della porzione extramembranaria della catena dei recettori ad alta affinità per le IgE presenti sui mastociti e i GB.

Il legame tra gli autoanticorpi e tali recettori attiva le suddette cellule ed induce il rilascio di mediatori (8,9,10). Questa forma di orticaria è stata definita orticaria cronica autoimmune e rappresenta il 30-50% delle orticarie croniche. Recentemente è stato dimostrato che l'orticaria autoimmune può essere determinata anche dall'attività di autoanticorpi IgG diretti contro le IgE o contro il complesso IgG-IgE adeso al recettore ad alta affinità per le IgE dei mastociti e dei granulociti basofili.

Inoltre, è stato dimostrato che, in pazienti con orticaria cronica, l'iniezione intradermica di siero autologo stimola una risposta immediata di pomfo e la degranolazione delle mastcellule con il conseguente rilascio di istamina (11,12). In accordo con la proposta autoimmune di questo sotto gruppo di pazienti con orticaria cronica, recenti studi hanno evidenziato un'associazione positiva con HLA-DR e l'allele DQ, che sono direttamente implicati nella genesi di numerose malattie autoimmuni.

In particolare è stata osservata un'aumentata frequenza di HLA-DRB1*04 (DR4) e dell'allele ad esso associato DQB1*0302 (DQ8) nei pazienti con orticaria cronica rispetto alla popolazione di controllo (8,9). Si è rilevato, inoltre un più basso numero di basofili, evidenziando che gli autoanticorpi oltre a desensibilizzare i basofili, possono aumentare la loro rimozione dalla circolazione.

Questi 2 fenomeni sembrano essere caratteri acquisiti nella orticaria autoimmune, piuttosto che proprietà preesistenti dei basofili, come si evince dal ritorno a livelli previsti dopo la guarigione o la plasmateresi.

Inoltre, in un recente lavoro ad opera di Sheikh è stato evidenziato che in pazienti con orticaria cronica possono essere presenti alterazioni del numero, della struttura o della funzione dei basofili e delle mast-cellule. Tali alterazioni possono essere indipendenti dalla presenza nel siero dei pazienti di anticorpi contro il Fc ϵ RI, tuttavia non è chiaro quale sia il loro ruolo patogenetico (11). Infine Caproni e coll. hanno dimostrato che clinicamente i soggetti ASSt+, mostrano un maggior numero di pomfi e più frequenti episodi di orticaria rispetto ai pazienti ASSt-, più prurito, mentre non ci sono differenze riguarda l'incidenza di angioedema, sintomi gastrointestinali, eritema ed atopia (13). Studi nell'adulto hanno dimostrato che gli anticorpi verso il recettore ad alta affinità per le IgE sono individuabili nel 24-45% dei casi di orticaria cronica idiopatica, ma non vi sono dati disponibili nel bambino.

Recentemente è stato condotto uno studio su 93 bambini affetti da orticaria cronica.

Obiettivo di questo studio è stato determinare la prevalenza, gli eventuali fattori di rischio per orticaria autoimmune e i pattern anticorpali diretti verso le IgE o i recettori delle IgE nei bambini con orticaria cronica idiopatica. Tutti i pazienti reclutati hanno effettuato l'intradermoreazione di siero autologo (ASST) e 52 di essi anche il test di rilascio di istamina dai basofili siero-indotta (HR-urticaria Test).

Tutti sono stati sottoposti ad un esteso work-up diagnostico per escludere cause note di orticaria cronica.

Viene identificata l'eziologia dell'orticaria cronica nel 47% dei casi, mentre nel 53% rimaneva idiopatica.

L'ASST e l'HR-urticaria test sono risultati positivi rispettivamente nel 45% e nel 52% dei bambini con orticaria cronica idiopatica rispetto al 2% e al 24% rispettivamente dei casi di orticaria da cause note ($P < .00001$ e $P = .09$ rispettivamente).

La sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo dell'intradermoreazione di siero autologo per la diagnosi di orticaria autoimmune sono pari rispettivamente al 78%, 85%, 74%, 88%. La prevalenza dell'orticaria autoimmune è risultata del 31%. Nessuna delle variabili studiate era predittiva per lo sviluppo di orticaria autoimmune. Questi risultati dimostrano che anche i bambini, così come gli adulti possono produrre anticorpi funzionalmente attivi diretti contro le IgE o i recettori ad alta affinità per le IgE e che l'orticaria autoimmune è responsabile di circa il 30% dei casi di orticaria cronica.

Tali autori dimostrano che l'inclusione dell'ASST e/o HR-urticaria test come parte dell'iniziale work-up nei bambini con sospetta orticaria cronica riduce la percentuale della forma idiopatica dal 52% al 20% e quindi l'autoimmunità potrebbe essere considerata una delle maggiori cause di orticaria cronica (14). La recente scoperta che una parte non trascurabile di orticaria cronica idiopatica ha invece una causa identificabile e precisamente autoimmune, ha scosso profondamente gli edifici classificativi e ha indotto una rivisitazione di questa patologia cutanea, che ha un impatto negativo molto elevato sulla qualità di vita interferendo con quasi tutte le normali attività quotidiane.

La scoperta che l'orticaria cronica può essere causata da fattori endogeni vasoattivi (come gli anticorpi) è importante per i pazienti con patologia severa la cui riduzione della qualità di vita è stata paragonata da alcuni autori a quella dei portatori di by-pass coronario.

Pertanto, una precoce e corretta diagnosi di orticaria autoimmune è di estrema importanza soprattutto in quei casi in cui la plasmafèresi o i farmaci immunosoppressori sono indicati. Questi trattamenti, infatti, sono riservati solo ai casi in cui c'è una diagnosi definitiva.

Tuttavia, le conoscenze di oggi hanno ridotto ma non annullato il ricorso alla diagnosi di orticaria idiopatica, che deve essere posta in non meno del 30% dei casi.

E' auspicabile che i continui studi sull'orticaria e sui suoi meccanismi fisiopatologici, possano portare ad un'ulteriore riduzione dei casi ad origine ignota.

Bibliografia

- 1) Zurbeber T, et al . EAACI/GA LEN/EDF guideline:definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*,2006;61:316-20 - Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *JACI* 204;114:922-7
- 2) Johansson SGO, et al Revised nomenclature for allergy for global use. *JACI* 204;113:832-6
- 3) Wedi B, Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*,2004;113:832-6
- 4) Kaplan AP. Chronic urticaria :Pathogenesis and Treatment. *JACI*,2004;465-474
- 5) Thien FCK MJA 2006;185:333-338 8farmaci Greaves M. Chronic urticaria. *JACI* 2000;105(4):664-672
- 6) Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy immunol*,2006;30:1923
- 7) Burck Pediatrics,2003;11:1617-1624.
- 8) Greaves M. Chronic urticaria in childhood. Review article series V: The skin as a target for IgE-mediated allergic reactions. *Allergy*,2005;55:309-320
- 9) Greaves MW. Chronic urticaria. *JACI*,2000;105:664-72
- 10) Soundararajan S, Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *JACI*,2005;115:815-821
- 11) Sheikh J, Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria:how important are they? *Curr Opin Allergy Immunol*, 2005;5(5) . 403-7
- 12) Kozel MM et al.. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema . A Systematic review- *J Am Academy Dermatol*.2003; 48:409-16
- 13) M Caproni. Letter to editor *Journal of Dermatogycal Science*, ,2004,36:57-59
- 14) Brunetti et al...High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *JACI*,2004:114:322-7

Sintomatologia gastrointestinale secondaria ad allergia alimentare

L'apparato gastrointestinale può essere interessato da alterazioni immunologiche per tutto il suo tratto.

Manifestazioni cliniche sub-acute o croniche secondarie a AA si osservano soprattutto nel primo anno di vita e si risolvono molto spesso spontaneamente entro i 12-36 mesi di età.

Accanto a quadri clinici tradizionalmente collegati alle AA come proctite, enterocolite ed enteropatia con malassorbimento, altre nuove entità nosologiche sono oggi attribuibili con certezza alle AA come l'esofagite eosinofilica. Infine per patologie gastrointestinali di frequentissimo riscontro nella pratica clinica, come le coliche addominali, la malattia da reflusso gastro-esofageo e la stipsi, alcuni dati della letteratura suggeriscono una possibile associazione con le AA.

Questi quadri clinici possono essere determinati anche da altre condizioni patologiche come:

- a) Deficit di lattasi
- b) Infezioni
- c) Difetti anatomici (stenosi pilorica, duplicazione intestinale, malrotazione)
- d) Malattie infiammatorie croniche intestinali
- e) Disordini metabolici (galattosemia)
- f) Disordini funzionali intestinali
- g) Effetti indesiderati da farmaci
- h) Sindrome di Munchausen/Sindrome di Munchausen per procura

Inoltre a rendere ancora più complessa la situazione contribuiscono l'inserimento continuo di nuovi alimenti nella dieta del bambino, molto spesso di difficile identificazione, e la non completa conoscenza della fisiopatologia di queste affezioni (1-2).

Il percorso diagnostico nel bambino con sintomatologia gastrointestinale secondaria a sospetta AA prevede la valutazione di:

- 1) Anamnesi familiare (presenza di uno o più familiari affetti da patologie allergiche in particolare di AA: definizione del bambino a rischio) e personale (esclusione di difetti anatomici, patologie metaboliche, infettive o infiammatorie; data di inizio e descrizione dei sintomi, relazione temporale con l'assunzione dell'alimento).
- 2) Sintomi clinici (chiara relazione temporale con l'assunzione di un particolare cibo e risposta clinica alla dieta di eliminazione di almeno 2-4 settimane)
- 3) Test allergologici: a) Spt, IgE specifiche, Atopy Patch Test (3)

Indagini volte ad evidenziare un danno infiammatorio e/o funzionale dell'intestino.

Si tratta di indagini che forniscono esclusivamente informazioni sullo stato di infiammazione/integrità della mucosa intestinale e non sono specifici per un eventuale danno intestinale indotto da APLV. Possono essere di ausilio nella diagnosi di APLV qualora se ne valutino le modificazioni durante dieta di esclusione ed in corso di TPO:

- test di permeabilità intestinale, esplora l'integrità del piccolo intestino
- dosaggio calprotectina fecale, esplora lo stato di infiammazione dell'intero tratto gastrointestinale
- biopsia intestinale con valutazione istologica, immunoistochimica: viene indicata in particolari forme di APLV (esofagite e gastroenteropatia eosinofila) per permettere una diagnosi certa.
- pH-metria, impedenziometria, manometria.

4) TPO (Test di provocazione orale con alimenti).

Il problema grave è il fatto che solo nel 24% dei casi una diagnosi di AA viene formalizzata tramite TPO, che di solito risulta di facile interpretazione in presenza di sintomi oggettivabili come diarrea, vomito, muco e sangue nelle feci. Problemi maggiori possono essere presenti nello studio di sintomi come le coliche addominali o il reflusso gastroesofageo.

In questi ultimi casi, in assenza di una procedura come il TPO specifica, può essere necessario l'utilizzo di tecniche diagnostiche invasive (pHmetria, endoscopia, istologia, manometria) e/o non invasive (calprotectina, proteina cationica eosinofila, test di permeabilità intestinale) che possono permettere una valutazione oggettiva della presenza di un possibile danno morfo-funzionale infiammatorio successivo all'assunzione di un particolare alimento.

Bibliografia:

- 1) Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003;111:1609-1616
- 2) Murch S. Food allergies. In *disease of small intestine in childhood*, 4th edn. Walker Smith JA editor. Oxford: Isis Medical Media, 2004:319-346
- 3) Berni Canani R, Ruotolo S, Auricchio L. et al.. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food-allergy related gastrointestinal symptoms, *Allergy* 2007

Sintomatologia respiratoria associata ad allergia alimentare

I sintomi cutanei (orticaria, dermatite atopica) e gastrointestinali (diarrea, vomito, etc) rappresentano le manifestazioni cliniche più note e più comunemente osservate nei pazienti con allergia alimentare (1), ma i sintomi respiratori, anche se meno frequenti, acquistano notevole importanza in quanto la loro presenza si associa a manifestazioni cliniche in genere più gravi (2).

Sampson propone una classificazione dei sintomi respiratori da allergia alimentare in base al meccanismo immunologico alla base del loro manifestarsi suddividendoli in quadri clinici IgE mediati, rappresentati dalla rino-congiuntivite, a meccanismo misto IgE e celluloso- mediati, rappresentati da asma bronchiale, oppure da meccanismi ancora non definiti come la sindrome di Heiner.

Questa classificazione consente anche di considerare nel gruppo dei quadri clinici su base immunologica non definita quei sintomi sui quali le opinioni degli esperti non sono al momento univoche per esiguità dei dati a disposizione, come le otiti medie oppure le reazioni provocate a livello respiratorio dagli additivi alimentari

L'incidenza di sintomi respiratori dovuti ad allergia alimentare viene indicata tra il 2 e 8% nei bambini che soffrono di asma anche se il problema tende ad essere sovrastimato dai pazienti o comunque dai loro genitori.(3) Gli alimenti più spesso implicati sono il latte, l'uovo, la soia, il pesce, le noci, le arachidi e i frutti di mare ma vengono segnalate differenze tra diverse zone geografiche.(4).

Diversi lavori sottolineano la particolare gravità dei sintomi respiratori da allergia alimentare.(5)

Bibliografia:

- 1) Sampson HA, Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103:717-728
- 2) James JM. Anaphylactic reactions to foods. Immunol Allergy Clin N Am 2001;653-667
- 3) Woods RK, Weiner J, Abramson M, et al. Patients perception of food-induced asthma. Z J Med. 1996;26:504-512
- 4) James JM, Burks AW. Foods. Immunol Clin N Am . 1995; 15: 477-488.
- 5) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal food-anaphylaxis reactions in children: N England J Med. 1992;327: 380-384.

L'anafilassi ossia la reazione allergica grave

L'anafilassi è una evenienza temibile, la manifestazione più grave con cui può manifestarsi una reazione allergica.

Le società scientifiche americane ed europee hanno definito l'anafilassi come una reazione allergica sistemica grave potenzialmente fatale, che accade improvvisamente dopo il contatto con una sostanza in grado di provocare allergia. **Ha un inizio rapido e può provocare la morte.**

L'anafilassi è altamente probabile (95% dei casi) quando uno dei seguenti 3 criteri è soddisfatto (1).

- 1) Insorgenza acuta (da minuti a diverse ore) di sintomi cutanei, mucosi entrambi (orticaria generalizzata, prurito o flushing, tumefazione di labbra, lingua, uvula).

E ALMENO UNO DEI SEGUENTI

- a) Compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia).
 - b) Riduzione della pressione sanguigna o sintomi associati (ipotonia (collasso) sincope, incontinenza).
-
- 2) Due o più delle seguenti condizioni che insorgono rapidamente (da minuti a diverse ore), in un soggetto con storia di allergia, dopo l'esposizione ad una sostanza che molto probabilmente è un allergene per quel paziente.
 - 6) Sintomi cutaneo-mucosi (orticaria generalizzata, flushing, tumefazione di labbra-lingua-uvula).
 - 7) Compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia).
 - 8) Riduzione della pressione sanguigna o sintomi associati (ipotonia (collasso), sincope, incontinenza).
 - 9) Sintomi gastrointestinali persistenti (crampi addominali, dolore vomito).
 - 3) Riduzione della pressione sanguigna (minuti o diverse ore) dopo l'esposizione ad un noto allergene.
 - a) Lattanti e bambini: ipotensione* (età specifica) o una riduzione della PAS > al 30%
 - b) Adulti: PAS < 90 mm Hg o riduzione della PAS > 30% rispetto al livello basale del soggetto.

* (PAS = <70 mm Hg in lattanti tra 1 mese e 1 anno, PAS <(70 mmHg + (2 x età) in bambini tra 1 e 10 anni, PAS < 90 mm Hg in ragazzi da 11 a 17 anni)

L'algoritmo diagnostico è qui schematicamente rappresentato per la diagnosi:

- 1) storia di reazione avversa al cibo
- 2) consistenza con il sospetto di reazione IgE mediata
- 3) esecuzione della ricerca delle IgE specifiche per l'alimento sospetto.

Se risulta positiva tale ricerca la reazione avversa ha le caratteristiche dell'anafilassi l'iter diagnostico si può arrestare e la dieta di eliminazione può essere consapevolmente suggerita.

La frequenza di anafilassi secondo alcuni autori è in aumento al punto che in 5 anni i casi di anafilassi in un pronto soccorso ospedaliero sono raddoppiati di numero.

Un altro autore Bohlke (2) invece non rileva alcun aumento di frequenza nella popolazione studiata.

Mullins (3) nel 2003 ha valutato nella popolazione generale una prevalenza di 9,9 ogni 100.00 abitanti.

In realtà l'incidenza di anafilassi, intesa come il numero di nuovi casi occorsi nella popolazione in un anno, è molto variabile, oscillando fra 3,3 e 90 casi ogni 100.000 abitanti per anno; per quanto riguarda l'età evolutiva si ritiene che l'incidenza di anafilassi possa essere stimata in circa 10-15 casi ogni 100.000 pazienti sotto i 15 anni di età.

La causa più frequente di anafilassi nel bambino è rappresentata dagli alimenti, mentre negli adulti più spesso da farmaci o dal veleno di imenotteri. Questo dato è confermato dai più recenti studi Italiani (4) laddove su 95 episodi di anafilassi descritti il 57% era causato da cibo; esattamente come nello studio di Niggemann (5) dove il cibo era la causa di anafilassi nel 57% dei casi, seguita dalla puntura di insetti nel 13% dei casi e dall'immunoterapia nel 12%. Anche l'indagine conoscitiva sull'anafilassi condotta da Calvani (6) ha evidenziato come la causa principale di anafilassi in età pediatrica sia rappresentata dagli alimenti: in particolare nei 97 bambini riportati, l'agente eziologico maggiormente responsabile di anafilassi era rappresentato dal latte e dei suoi derivati seguito dall'uovo, dai semi, dal pesce e dalla frutta.

Per quanto riguarda latte e uovo, si è visto come in circa l'80% dei pazienti si sviluppi nel tempo la tolleranza.

Diverse le percentuali degli agenti causali nella casistica di Novembre (7) nella quale il pesce era in causa nel 30% dei casi, seguito da latte(22%), noci (13%).

Quanto e quando si muore per anafilassi?

Richard Pumphrey (8) stima i casi di morte in 1 ogni 3.000.000 di abitanti considerando tale dato sottostimato.

Uno studio recente sempre nel Regno Unito su popolazione pediatrica (0-16 anni) ha segnalato una incidenza di morti per anafilassi per ogni anno, in meno di un caso ogni 10 milioni di persone (9). Anche Novembre (10) ha stimato sulla base dei codici ICD una mortalità equivalente.

Lo studio epidemiologico condotto da Calvani (7) ha rilevato una mortalità per anafilassi più bassa di quella rilevata in altri studi.

Estrapolando l'incidenza segnalata dal FAAN (Food Allergy & Anaphylaxis Network) di 100-200 morti per anno, si sarebbero dovuti riscontrare, solo per l'allergia alimentare, circa il doppio dei casi rilevati (circa 30-40 decessi per anno).(12).

Si considera che la mortalità come esito di una anafilassi possa stimarsi fra lo 0,65 e il 2% dei casi di anafilassi.

Chi è maggiormente a rischio di morte?

In generale gli studi epidemiologici evidenziano come il picco di morti per allergia alimentare si verifichi negli adolescenti e nei giovani adulti, mentre i casi fatali dovuti a punture d'insetto, farmaci, agenti diagnostici, si verifica con maggiore frequenza nei pazienti di età più avanzata.

I recenti dati di Sampson (10) riferiti al registro sulle morti per anafilassi da cibo, riportano su un totale di 31 nuovi casi, 17 pazienti con età inferiore a 18 anni, con un'età media di 13,6 anni; il più piccolo aveva 5 anni e 12 di questi pazienti, erano affetti da asma. Solo uno dei pazienti pediatrici aveva fatto uso di adrenalina in tempo utile.

Anche i dati riportati da Pumphrey (11) evidenziano su 48 casi riportati 7 sotto i 10 anni; anche in questa casistica l'adrenalina nel 40% dei pazienti non era stata neppure prescritta perchè le precedenti reazioni non l'avevano indicata. Le morti, comunque si sono verificate in pazienti con pregresse reazioni moderate, supportando l'idea che la gravità delle reazioni non è predittiva di eventi fatali.

Molto più evidente, come nello studio precedente, è il rilievo di asma nella maggior parte dei pazienti deceduti (42 su 48 erano in trattamento continuo per l'asma).

Sampson ha identificato 4 fattori di rischio di morte per anafilassi:

- a) storia personale di atopia
- b) l'età adolescenziale
- c) la presenza di asma
- d) la frutta secca come alimento responsabile di allergia.

Numerosi studi hanno cercato di valutare la presenza di markers biochimici capaci di predire le reazioni anafilattiche più gravi (istamina, triptasi, chinasi, carbopeptidasi). Sono in corso alcuni studi sul livello di IgE su epitopi conformazionali o sequenziali mediante microarray per valutare una loro possibile correlazione con la gravità dell'allergia e della sua evoluzione.

Anche gli studi sul PAF (fattore attivante le piastrine) e sul PAF acetil-idrossilasi condotti da Vadas (12) hanno evidenziato come un'alta concentrazione di tale fattore e un basso valore dell'enzima che serve a degradare il PAF, sia correlato con la severità della reazione anafilattica.

Si tratta di indicazioni ancora sperimentali ma che potranno in un prossimo futuro individuare con maggiore certezza gli individui ad alto rischio di morte e per i quali occorrono misure preventive particolari.

Bibliografia:

- 1) Sampson HA, MuA'oz-Furlong, Campbell RL et al.. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infection Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium, JACI 2006;117: 391-397
- 2) Muraro A, Roberts G, Clark A, Eingenmann S, Halcken G, Lack A, Moneret-Vautrin B, Niggemann F. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children Position Paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy 2007; 62: 857-871.
- 3) Sheikh A, Alves B. Hospital admission for acute anaphylaxis: time trend study. BMJ, 2000;320(2):1441
- 4) Bohlke K, Davis RL, De Stefano F, Mary SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology and anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. JACI 2004; 113 (3):536-542.

- 5) Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, Lombardi E, Bernardini R, Vierucci A. Anaphylaxis: a 7- years follow-up survey of 46 children. *Ann All Asthma Immunol*, 2004; 92: 464-468.
- 6) Mehl A, Wahn U, Niggemann B Anaphylaxis reactions in children; a questionnaire based survey in Germany. *Allergy*, 2005; 60: 1440-1445
- 7) M. Calvani, D Di Lallo, A S pinelli, A Polo. Epidemiologia dell'anafilassi in Italia *Riv Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2006; 5: 23-28.
- 8) Pumphrey R Anaphylaxis: we can tell who is at risk for a fatal reaction ? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:285-90
- 9) F.E.R. Simons, Anaphylaxis. *JACI*, 2008;2:s402-07
- 10) Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA, Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food. 2001-2006. *JACI* 2007; 4: 1016-18
- 11) Pumphrey R, Gowland M, Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *JACI*, 2007; 4; 1018-19
- 12) Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss G, Lack G, Blyth T, et al.. Platelet-activating factor, PAF-acetylhydrolase and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*, 20008;358:28-35.

Terapia dietetica nel bambino con APLV

Il documento dell'American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition "Hypoallergenic Infant Formulae" (*Pediatrics* 2000,106:346-9) stabilisce che un alimento può essere considerato "ipoallergenico" se in trial clinici prospettici non determinano reazioni nel 90% dei bambini con confermata APLV, con un intervallo di confidenza del 95%.

In Italia sono in commercio diversi alimenti ipoallergenici per lattanti utilizzabili per la terapia dietetica del bambino affetto da APLV.

Sono invece assolutamente controindicati nel trattamento dietetico del paziente affetto da allergia alle proteine del latte vaccino:

- alimenti composti da idrolisi parziale delle proteine del latte vaccino (alimenti HA)
- alimenti privi di lattosio, ma contenenti proteine intatte del latte vaccino
- alimenti ispessiti per lattanti (alimenti per lattanti anti-rigurgito)
- alimenti contenenti proteine del latte di capra o pecora.

La scelta del tipo di alimento deve essere effettuata tenendo presente: l'età del paziente, il meccanismo immunologico ed il tipo di sintomatologia.

Alimenti ipoallergenici a base di idrolisati estensivi

Gli idrolisati proteici estensivi sono ottenuti a partire dalla componente di sieroproteine di latte vaccino sottoposti a idrolisi enzimatica, a trattamento termico o ad ultrafiltrazione. La maggior parte di queste formule è arricchita con oligoelementi (calcio, ferro, vitamine) e trigliceridi con acidi grassi a catena media (MCT) e contiene scarse quantità di lattosio. Da un punto di vista nutrizionale, le evidenze disponibili dimostrano che tali prodotti garantiscono oltre all'ipoallergenicità, un normale accrescimento. Essendo tollerate da più del 90% dei bambini affetti, esse rispondono ai criteri di ipoallergenicità richiesti e quindi possono essere utilizzate come prima scelta nella terapia dell'APLV.

Presentano un elevato costo rispetto alle formule standard e una palatabilità non sempre ottimale, soprattutto per i bambini più grandi.

Alimenti ipoallergenici a base di aminoacidi

Sono indicate nel trattamento dei casi più gravi di APLV (anafilassi) e nelle AA multiple, compresa quella agli idrolisati estensivi. Da un punto di vista nutrizionale, le evidenze disponibili dimostrano che tali prodotti garantiscono oltre all'ipoallergenicità, un normale accrescimento. Sono tuttavia necessari ulteriori studi, soprattutto per valutarne l'adeguatezza nutrizionale dopo un uso prolungato e su ampie casistiche. Tra i loro svantaggi, vanno segnalati il costo molto elevato e la palatabilità peggiore rispetto agli idrolisati proteici.

Alimenti ipoallergenici a base di proteine della soia

Il latte di soia è stato il primo alimento ipoallergenico utilizzato in sostituzione del latte vaccino in soggetti con APLV, favorito dal costo relativamente basso e dalla discreta palatabilità. Attualmente, secondo l'American Academy of Pediatrics la soia può essere consigliata solo nei bambini con APLV IgE-mediata senza sintomatologia gastrointestinale. L'adeguatezza delle formule di soia è stata ampiamente dimostrata nel corso degli anni. Neonati a termine alimentati con formule di soia presentano un normale sviluppo antropometrico, normali livelli di protidemia e un adeguato sviluppo neurocomportamentale. I dati disponibili mostrano che questo alimento è tollerato nel 87.5% dei pazienti pediatrici affetti da APLV.

Alimenti ipoallergenici a base di proteine idrolisate del riso

Il riso è un cereale comunemente considerato un alimento poco allergizzante e quindi impiegabile durante lo svezzamento dei bambini con allergia alimentare e, in particolare, con APLV. Le proteine del riso possono rappresentare dunque una possibile fonte proteica alternativa per la preparazione di un latte formulato a base di proteine idrolisate. I dati disponibili mostrano che questo alimento è tollerato in oltre il 90% dei pazienti pediatrici affetti da AP.

LA MALATTIA CELIACA

A) La malattia celiaca: introduzione, definizione, epidemiologia

La malattia celiaca negli ultimi anni è stata oggetto di numerosi studi, in quanto rappresenta un esempio unico di patologia umana.

Conosciuta come una malattia gastroenterologica pediatrica negli anni 1960-70, si è trasformata negli ultimi decenni per le aumentate conoscenze di genetica, patogenesi e clinica quale malattia a forte impronta autoimmune. Anzi la malattia celiaca è l'unica malattia autoimmune in cui è conosciuta la causa scatenante (un antigene alimentare: glutine, capace di trasformare il soggetto geneticamente predisposto (HLA-DQ2/DQ8) da sano ad ammalato. Grazie all'attivazione di ambulatori specialistici che si occupano specificatamente della diagnosi e del follow-up dei pazienti celiaci, è possibile oggi nel Sannio, effettuare visite ambulatoriali dedicate ed esami di laboratorio, mentre in corso di ricovero breve o Day-hospital biopsie duodenali, tanto con capsula di Watson che con EGDS (esofago-gastro-duodenoscopia) .

Alla dimissione vengono date informazioni alla famiglia del piccolo riguardo all'approccio terapeutico dietetico e forniti consigli sugli esami screening da fare ai familiari e attraverso un protocollo che deriva da linee-guida nazionali e regionali anche i controlli clinico - laboratoristici, previsti nel programma di follow-up, presso il centro di riferimento regionale, ubicato presso l'ospedale "Sacro Cuore di Gesù" Fatebenefratelli .

La celiachia costituisce un rilevante problema di sanità pubblica essendo una patologia molto frequente (> 1% della popolazione), ma soltanto 1 caso su 7 circa viene diagnosticato.

Tale condizione è associata specie negli adulti, ad una lunga serie di complicanze autoimmunitarie anche severe, solo in parte prevenibili, con la dieta. Tutto questo genera molta sofferenza nei pazienti non diagnosticati oltre che un largo impiego di risorse (stimate in decine di milioni di Euro/anno) e giustifica l'attenzione rivolta al problema.

Esiste una notevole discrepanza tra i casi diagnosticati (circa 1 ogni 500-1000 individui) ed i casi attesi (circa 1:100). Questa quota di casi non ancora identificati è associata ad una lunga lista (circa 220) di condizioni patologiche che generano bisogni di salute spesso non riconosciuti e che quindi non ricevono risposte adeguate.

Data la elevata incidenza e la possibilità che oltre il 50% dei casi (specialmente bambini in età scolare, adolescenti e adulti) presentino sintomi molto sfumati o siano del tutto asintomatici, è utile aggiungere il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale umana-IgA almeno una volta in occasione di un prelievo ematico eseguito per qualsiasi motivazione.

E' molto utile per il medico e il paziente osservare un corretto percorso diagnostico per cercare la diagnosi in tutti i casi e fare attenzione ai seguenti aspetti:

- 1) Corretta prescrizione ed interpretazione delle indagini di laboratorio e della biopsia duodenale nella diagnosi e nel follow-up.
- 2) Identificazione di sintomi tipici ed atipici di allarme.
- 3) Consulenza alla dietoterapia e all'inserimento nella vita sociale.
- 4) Sorveglianza nei riguardi delle assunzioni accidentali di glutine
- 5) Sicurezza nella prescrizione di farmaci
- 6) Identificazione precoce dei familiari non riconosciuti o affetti in forma silente
- 7) Educazione sanitaria verso le famiglie e gli insegnanti.

Educazione sanitaria verso le famiglie e gli insegnanti.

Si ritiene opportuno la messa a punto di un modello formativo scritto comune e condiviso tra la Pediatria Ospedaliera e la Pediatria di Famiglia che contenga i seguenti punti:

- a) rapporti con le Associazioni di volontariato (Associazione Italiana Celiachia)
- b) descrizione delle caratteristiche della dietoterapia (dieta naturale senza glutine) con particolare riguardo alle modalità di gestione della dieta in situazioni specifiche (p.e. mensa scolastica, ristoranti, viaggi studio all'estero.etc..)
- c) istruzioni sulla gestione delle assunzioni accidentali di glutine
- d) siti web celiachia

Indicatori di qualità di percorso

- 1) Miglioramento del percorso ospedaliero di accesso dei pazienti (CUP,URP, etc..) alla visita ambulatoriale presso il Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e il follow-up della celiachia della ASL BN 1 (il raggiungimento di tale obiettivo deriva da una maggiore consapevolezza, da parte dei pediatri di famiglia, del significato da attribuire ai segni clinici e agli esami richiesti e delle indicazioni alla biopsia)
- 2) Riduzione delle migrazioni ai centri di III° livello intra ed extra-regionale (tale obiettivo si propone di ridurre la mobilità passiva extra-ASL).
- 3) Incremento del numero di diagnosi poste sulla base dei segni clinici "atipici"
- 4) Riduzione del rapporto tra casi "diagnosticati" per 1000 abitanti (da 1/1000 a 1/500) rispetto all'atteso (1/100) sul territorio della ASL.
- 5) Migliore compliance e "sicurezza" nella dietoterapia (percentuale di pazienti seguiti in follow-up sul totale dei diagnosticati).

IL RUOLO DELLA GENETICA NELLA MALATTIA CELIACA E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO GENETICO

Dott.ssa Maria Giovanna Limongelli:

dirigente medico U.O.C. Pediatria/Neonatologia/UTIN Ospedale "Sacro Cuore di Gesù"
Fatebenefratelli-Benevento

La celiachia è una malattia multifattoriale con forte componente genetica. L'esistenza di una predisposizione genetica è suggerita da numerose evidenze quali: un rischio di ricorrenza della malattia pari a circa il 14% per i fratelli di un soggetto celiaco, un tasso di concordanza dell'85% in gemelli monozigoti e del 20% in gemelli dizigoti; ciò suggerisce una modesta partecipazione di fattori ambientali, fatta eccezione per il glutine nella genesi della malattia (1). La suscettibilità alla celiachia è determinata in parte da una comune associazione HLA, in modo particolare dagli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II: DQA1*0501-DQB1*02 (DQ2) e DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8). Questi geni (localizzati sul cromosoma 6p21) codificano per glicoproteine che si legano a peptidi della gliadina, derivati dalla deamidazione ad opera della transglutaminasi tissutale, formando così un complesso HLA-antigene che può essere riconosciuto dai recettori dei linfociti T CD4+ nella mucosa intestinale. Ciò determina attivazione dei linfociti e successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie responsabili delle lesioni istologiche. L'eterodimero DQ2, presente nel 90-95% dei celiaci è in forte linkage disequilibrium con alcuni alleli dell'HLA-DR: DRB1*03, DRB1*05 e DRB1*07 (2).

Un importante effetto dose gene è stato suggerito da studi effettuati nel Nord Europa; questi hanno mostrato che individui con doppia dose di DQB1*0201 hanno rischio più elevato di sviluppare la malattia, poiché viene raddoppiata la capacità dell'HLA di riconoscere peptidi specifici della gliadina e di stimolare cellule T gliadino-specifiche. Studi condotti nella nostra popolazione hanno pure consentito di definire gli aplotipi HLA che nei pazienti celiaci sono associati ad un rischio maggiore di presentare la malattia. In particolare sono risultati essere a maggiore rischio coloro con aplotipo DR5/7 e, in misura progressivamente minore, coloro DR3/3, DR3/7 e infine coloro DR3/X (3). Quasi tutti i pazienti (circa il 5%) non portatori del DQ2 presentano l'eterodimero DQ8 che è in linkage con il DRB1*04. Esiste, infine, un 2-3% di celiaci che non esprime né il DQ2 né il DQ8, ma la maggior parte di questi presenta una metà dell'eterodimero DQ2, più il spesso il DQB1*02 in linkage disequilibrium con il DR7.

• TIPIZZAZIONE HLA (QUANDO RICHIEDERE L'ESAME GENETICO?)

La tipizzazione HLA nella celiachia è un test genetico di suscettibilità che valuta la maggiore o minore predisposizione di un individuo a sviluppare la malattia in base alla presenza/assenza di fattori di rischio (DQ2, DQ8 o DQB1*02); ha un valore diagnostico limitato, in quanto le molecole HLA a rischio non sono da sole sufficienti a determinare la malattia che compare soltanto in seguito all'esposizione a fattori ambientali scatenanti e in presenza di altri fattori genetici. La presenza di una delle combinazioni HLA di predisposizione determina un aumento del rischio di celiachia, mentre l'assenza delle stesse rende del tutto improbabile lo sviluppo della malattia. *La tipizzazione HLA, perciò, ha un valore predittivo negativo pressochè assoluto ma un basso valore predittivo positivo:* pertanto se DQ2 e DQ8 sono assenti non vi è quasi nessuna possibilità di sviluppare la malattia; viceversa, se sono presenti, la malattia è possibile, ma va ricordato che il 30-35% della popolazione generale e il 60-70% dei familiari di primo grado hanno questi aplotipi senza avere la malattia. Infatti l'HLA spiega non più del 30% del rischio genetico.

*Si tratta di un test genetico che pur non avendo un significato diagnostico assoluto può contribuire a risolvere casi dubbi; viene soprattutto utilizzato per il suo significato predittivo negativo in quanto soggetti negativi per DQ2, DQ8 e DQB1*02 ammalano molto raramente. L'assenza dei marcatori HLA permette ad esempio di tranquillizzare i familiari degli affetti riconducendo il loro rischio di malattia a valori uguali o addirittura inferiori a quelli della popolazione generale. Infatti, nella nostra casistica pediatrica è celiaco circa 1 su 4 dei fratelli DQ2/DQ8 positivi ma nessuno tra quelli DQ2/DQ8 negativi. In questo caso la tipizzazione HLA ha soprattutto il significato di evitare successivi inutili controlli in soggetti non geneticamente predisposti alla malattia, con il doppio risultato di tranquillizzare coloro che risultino negativi e di alleggerire impegno e costi del follow-up. Un aspetto importante è cercare di chiarire quali sono quelle condizioni in cui la tipizzazione HLA può essere, quindi, uno strumento utile nella diagnosi di celiachia.*

Sicuramente nei casi in cui abbiamo pattern sierologici e/o istologici ambigui; quando non è disponibile una biopsia digiunale, e soprattutto nell'ambito di una strategia di screening per individui asintomatici ma che appartengono a "gruppi a rischio" quali soggetti con diabete tipo 1, sindrome di Turner, s. di Down, s. di Williams e familiari di primo grado di celiaci. In questi casi l'assenza del DQ2 e DQ8 rende la celiachia altamente improbabile, per cui l'analisi HLA contribuisce a definire una popolazione che non ha più bisogno di eseguire test sierologici nel tempo (4).

Le linee guida per la diagnosi ed il monitoraggio della celiachia prevedono, infatti, la tipizzazione HLA come saggio di II° livello in caso di anticorpi e/o biopsia dubbi o discrepanti e in categorie a rischio tra cui i familiari di I° grado (genitori, figli e fratelli) di celiaci per decidere il follow-up. La tipizzazione HLA ha quindi, nell'iter diagnostico della celiachia, un ben definito ruolo. Il corretto impiego di questa analisi sembra essere di grande rilievo anche per le implicazioni economiche che la diagnosi di celiachia comporta e per il fatto che i familiari geneticamente suscettibili devono essere periodicamente controllati.

• FATTORI NON HLA

Circa il 30% della componente genetica della celiachia, come già detto in precedenza, è attribuibile ai geni dell'HLA; vi è dunque ancora una notevole componente genetica da identificare. Altri geni diversi dall'HLA sono stati individuati nella regione 5q31-33 (massima associazione con il microsatellite D5S640), nella regione 11 (5), nella zona del gene che codifica per il CTLA4 (molecola candidata per il suo ruolo nella immunoregolazione) sul cromosoma 2 (6). Il CTLA4 è espresso sulla superficie cellulare della cellula T attivata ed è responsabile dell'attenuazione della risposta immune mediante il legame ai ligandi espressi sulla superficie della cellula presentante l'antigene. L'effetto finale di questa proteina è quello di tenere sotto controllo l'azione lesiva della cellula T; in pratica il celiaco ha una cellula T con pochi freni e reagisce in maniera eccessiva alla stimolazione causata dai peptici della gliadina. Infine, assai recentemente, una ulteriore area "calda" è stata identificata sul cromosoma 19p31.

• STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO GENETICO

Un aspetto altamente innovativo è rappresentato dalla possibilità di poter elaborare, attraverso la tipizzazione HLA DQ-DR, una stratificazione del rischio genetico in modo da individuare, soprattutto nelle categorie già a rischio, quei soggetti che hanno il più alto rischio di ammalarsi. In uno studio recente (7) è stato dimostrato che il rischio genetico associato all'HLA-DQ2 non è lo stesso per tutti i pazienti; i celiaci sono stati stratificati in 5 classi di rischio, in base al linkage del DQ con il DR: gruppo 1 (G1) con DR3/3-DR3/7 (rischio = 1); G2 con DR5/7, (rischio = 0,68); G3 con DR3/X (rischio = 0,23); G4 con DR4/7-DR4-4-DR7/7 (rischio = 0,10); G5 con altri DR (rischio = 0,02). Alla luce di questi risultati, abbiamo recentemente pubblicato (8) uno studio sui familiari di primo grado di celiaci con l'obiettivo di stimare il rischio reale che ha un fratello di un paziente celiaco di sviluppare la malattia ed inoltre di fornire ai genitori di un bambino affetto una stima quanto più precisa possibile del rischio di ricorrenza per un eventuale nuovo nato.

• E' POSSIBILE UNA PREVENZIONE DELLA CELIACHIA?

Allo stato attuale sempre maggiore enfasi assume la possibilità di effettuare una prevenzione della celiachia attraverso l'identificazione di fattori di rischio (genetici ed ambientali). Per quanto concerne i fattori ambientali, sicuramente il più importante è rappresentato dal glutine. E' noto da tempo che la sua presenza nella dieta rappresenta un fattore necessario allo sviluppo della celiachia. Diversi studi hanno dimostrato che un effetto protettivo verso la malattia è rappresentato dalla maggiore durata dell'allattamento al seno: la sua precoce interruzione può essere considerata un fattore di rischio per celiachia (9) ; un altro effetto protettivo è l'introduzione del glutine mentre il bambino è ancora allattato al seno (10). Non è chiaro, invece, quale sia il ruolo patogenetico dell'età al momento dell'introduzione del glutine nella dieta del lattante. In Europa vi è la diffusa tendenza ad introdurre i primi alimenti contenenti glutine attorno a 6 mesi, condotta tuttavia non supportata da alcun dato scientifico.

Uno studio recente (11) avrebbe evidenziato una maggiore frequenza di celiachia sia nei bambini divezzati precocemente (prima dei 4 mesi), che in quelli divezzati tardivamente (dopo l'ottavo mese), supponendo l'esistenza di un "periodo finestra" (4-6 mesi) durante il quale l'introduzione di glutine è meno "rischiosa".

L'approccio più verosimile per una strategia di prevenzione sembrerebbe rappresentato dall'attribuzione del rischio genetico e dalla possibilità di intervenire in questi gruppi a più alto rischio (12) . Una volta identificati gli individui con il più alto rischio di malattia, l'obiettivo è quello di adottare misure atte a prevenire per quanto possibile la celiachia. Una prima strategia potrebbe essere rappresentata da una ritardata introduzione del glutine nella dieta (dopo il primo anno di vita) o da una minore esposizione al glutine nel primo anno di vita. Altra possibile strategia potrebbe essere quella di indurre lo sviluppo di tolleranza verso il glutine nei bambini geneticamente predisposti (a più alto rischio) attraverso l'introduzione di piccole quantità di glutine durante il periodo dell'allattamento al seno, eventualmente in associazione a molecole immunomodulanti in senso tollerogeno.

A tale proposito, e con l'esigenza di dare una maggiore chiarezza ad un argomento ancora poco trattato, è in atto un progetto europeo di prevenzione della celiachia dal titolo PREVENT-CD : ***“influenza dei fattori dietetici nella prevenzione della Malattia Celiaca: possibilità di indurre la tolleranza al glutine nei soggetti geneticamente predisposti”***.

Si tratta di uno studio prospettico a doppio cieco che si propone di reclutare nuovi nati fratelli e/o figli di celiaci con due importanti obiettivi: 1) studiare la storia naturale della celiachia e la risposta immune dopo esposizione a glutine in bambini ad alto rischio genetico; 2) prevenire la celiachia inducendo la tolleranza orale attraverso la graduale introduzione di glutine a partire dal 4° mese di vita. In pratica alla nascita viene prelevato del sangue del cordone ombelicale su cui viene effettuato l'esame genetico; entrano nello studio solo i bambini DQ2 e/o DQ8 positivi.

Tra il 4° e il 6° mese di vita viene effettuato l'intervento dietetico (una sorta di vaccino) che consiste nella somministrazione giornaliera di 100 mg di gliadina e/o placebo. Dopo il 6° mese procediamo ad una introduzione graduale di glutine fino al 9 mese, epoca in cui la dieta viene liberalizzata. Ad intervalli stabiliti vengono effettuati prelievi anticorpali e successivamente se necessario la biopsia intestinale. Allo stato attuale sono già stati reclutati 160 bambini tra Napoli, Salerno e Benevento.

CONCLUSIONI

Da quanto riportato appare chiaro che la genetica della malattia celiaca è alquanto complessa e vi è ancora tanto da scoprire soprattutto tra i fattori non HLA.

Alla fine, credo che due soli siano i concetti da ricordare e da applicare nella nostra pratica clinica:

1. La tipizzazione HLA non è indispensabile nella diagnosi di malattia celiaca; essa è indagine di II livello ed è sempre indicata nei casi dubbi: la sua funzione è innanzitutto quella di escludere con elevata probabilità la diagnosi di celiachia quando non vi è presenza né di DQ2 né di DQ8; la positività in soggetti definiti a rischio di celiachia (es. familiari di primo grado) deve indurci ad una attenta sorveglianza e monitoraggio ed al controllo periodico dei test anticorpali.
2. Soprattutto attraverso i fattori genetici ed una tipizzazione HLA fine, oggi siamo in grado di identificare i soggetti a più alto rischio di sviluppare la malattia, sui quali è pensabile realizzare strategie preventive, che in primo luogo riguardano la possibile modifica del regime dietetico nel primo anno di vita.

Bibliografia:

- 1) Greco, R. Romino, I. Coto, N. Di Cosmo, S. Percopo, M. Maglio, F. Paparo, V. Gasperi, MG. Limongelli, R. Cotecchini, C. D'Agate, N. Tinto, L. Sacchetti, R. Tosi, MA. Stazi. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-628.
- 2) Greco L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62:669-75.
- 3) Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004; 63:562-7.
- 4) Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1-19.
- 5) Naluai AT, Nilsson S, Gudjonsdottir AH, et al. Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 938-44.
- 6) Naluai AT, Nilsson S, Samuelsson L, et al. The CTLA4/CD28 gene region on chromosome 2q33 confers susceptibility to celiac disease in a way possibly distinct from that of type 1 diabetes and other chronic inflammatory disorders. *Tissue Antigens* 2000; 56: 350-355
- 7) Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004; 63:562-7.
- 8) M. Bourgey, G. Calcagno, N. Tinto, D. Gennarelli, P. Margaritte-Jeannin, L. Greco, MG. Limongelli, O. Esposito, C. Marano, R. Troncone, A. Spampanato, F. Clerget-Darpoux, L. Sacchetti. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 2007;56:1054-1059.
- 9) Greco L, Auricchio S, Mayer M, Grimaldi M. Case control study on nutritional risk factors in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 395-399..

- 10) Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson A. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 914-21.
- 11) Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293:2310-2.
- 12) MG Limongelli, L.Greco, R. Troncone. Diagnosi e prevenzione della malattia celiaca. *Prospettive in pediatria Aprile-Giugno 2006*;119-129.

La diagnosi di malattia celiaca e i “test rapidi”

Nel 1990 L'ESPGHAN (società europea di gastroenterologia e nutrizione pediatrica) ha sancito i criteri per la diagnosi di malattia celiaca, che sono ancora oggi validi, suddividendoli in maggiori e accessori. I maggiori sono rappresentati dal danno mucosale del digiuno a dieta contenente glutine e una buona risposta clinica a dieta senza glutine.

Mentre sono considerati accessori la presenza di una storia e presentazione clinica compatibili, una sierologia e una genetica compatibile. Cosa è cambiato negli ultimi decenni?

La sierologia è migliorata, abbiamo maggiori informazioni sulla genetica, mentre l'istologia ha perso di specificità.

Comunque ancora oggi non abbiamo un unico test, che ci fa fare sempre la diagnosi bensì come ci ricorda il Prof Riccardo Troncone in un editoriale di qualche anno fa pubblicato sulla rivista *Italian Journal of Pediatrics*, spesso dobbiamo contare su un approccio combinato basato su criteri clinici, sierologici, istologici e l'uso della genetica.

Sono queste conclusioni che giustificano l'esistenza dei centri di riferimento per la diagnosi e follow-up della malattia celiaca.

Il Big Bang (1) delle conoscenze sulla celiachia è stato segnalato dalla progressiva disponibilità, in stretta successione temporale di test diagnostici sempre meno invasivi e sempre più sensibili, specifici e rappresentativi dei meccanismi patogenetici della malattia.

Solo poco più di vent'anni fa la celiachia era considerata una malattia rara o molto rara, monomorfa sul piano clinico (grave sindrome da malassorbimento) e istologico (atrofia subtotale dei villi intestinali con ipertrofia delle cripte), misteriosa sul piano patogenetico (anche se si conosceva il ruolo scatenante del glutine), la cui diagnosi imponeva un percorso lungo e laborioso che passava per più di una biopsia intestinale.

Di fatto si trattava di una malattia poco conosciuta e mai pensata al di fuori dello stretto ambito specialistico gastroenterologico.

La disponibilità di test per il dosaggio degli anticorpi anti-glutine e il loro utilizzo in screening su popolazione e su soggetti affetti da diversi tipi di condizioni patologiche ha permesso, alla fine degli anni ottanta, di comprendere quanto la malattia fosse in realtà frequente e quanto ampio fosse il suo spettro clinico, comprensivo di casi con sintomatologia non gastroenterologica. Negli anni 90, la disponibilità di test sierologici ad altissima sensibilità e specificità che dosano gli anticorpi anti-endomisio e anti-transglutaminasi, hanno consentito di cominciare a capire la patogenesi della malattia, riconoscendone l'origine autoimmune e la specificità delle basi molecolari. L'era che si è ora aperta è quella dei test rapidi per il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi su goccia di sangue.

Test che si presentano come uno strumento diagnostico di massima sensibilità e minima invasività, realmente utilizzabili al letto del paziente in ospedale o anche... a casa sua.

Test per “togliersi il dubbio” seduta stante, in cinque minuti, il cui utilizzo, potrebbe consegnare definitivamente nelle mani del pediatra e del medico di medicina generale il riconoscimento e la diagnosi della malattia, nella maggior parte dei casi e lo strumento per ampliare le conoscenze sui suoi correlati epidemiologici e clinici.

A conferma dell'esperienza riportata da un gruppo di pediatri di famiglia di una regione del nord Italia (2), un recente studio inglese (3) mostra come l'aumento delle diagnosi di celiachia negli ultimi anni sia dovuto in maniera quasi esclusiva al contributo di casi riconosciuti dai general practitioner. D'altra parte, uno studio di case-finding della celiachia, condotta da pediatri di famiglia e medici di medicina generale da poco conclusosi in Friuli Venezia Giulia (4) ha non solo confermato l'elevata resa diagnostica di questo tipo di studi ma ha anche documentato come il fatto stesso di poter fare diagnosi sul campo costituisca un elemento fondamentale del miglioramento e del diffondersi delle conoscenze sulla malattia tra i pediatri e i medici di famiglia. Tra le esperienze riportate ci sono anche quelle di chi il test rapido l'ha inventato e sperimentato (il gruppo di Markhu Maki con Ilma Korponnay-Szabò), validandone l'utilizzo anche da parte di personale non medico: nella diagnosi, nel case-finding, nello screening di popolazione e nel controllo della compliance alla dieta senza glutine.

Va, comunque, certamente messo in conto il limite di una certa e inevitabile soggettività della lettura dei risultati (limite tanto più pesante quanto minore è l'esperienza e l'abitudine all'uso).

Inoltre, ancora non disponiamo di un test su goccia di sangue che dosi gli anti-tTG-IgG (peraltro già in fase di allestimento e sperimentazione) tanto che, almeno al momento attuale, se il sospetto di celiachia fosse forte e il test rapido risultasse negativo, non si dovrebbe (potrebbe) rinunciare all'esecuzione del test classico da prelievo venoso e al concomitante dosaggio delle IgA totali. Infine, una recente esperienza condotta dal gruppo triestino, diretto dal Prof Ventura (5) apre il problema della possibile falsa positività degli anticorpi anti-transglutaminasi nel corso di infezioni acute, specie quelle da EBV.

La dimensione del problema sembra moderata (3,5% di falsi positivi durante la fase acuta dell'infezione) ma potrebbe assumere dimensioni mal dominabili con un uso molto allargato del test.

Tutti questi dubbi, si potrebbe asetticamente concludere, impongono semplicemente di rimandare il giudizio alla luce di una esperienza più estesa e quantomeno dovrebbero essere di pungolo per i pediatri di famiglia per organizzarsi e organizzare un largo studio prospettico collaborativo sul campo che faccia migliori luce su pregi e limiti dei test rapidi per gli anticorpi anti-transglutaminasi.

Si ha la sensazione che la disponibilità dei test rapidi, poco invasivi e di facile lettura, contribuirà inevitabilmente a cambiare l'asse culturale e sociale della celiachia, prima ancora di migliorare la correttezza e la tempestività della sua diagnosi.

Da condizione poco conosciuta e riconosciuta quale era, sospettata e diagnosticata solo dal medico specialista, la celiachia (come e forse più di altre "intolleranze alimentari") potrebbe correre il rischio (nel bene e nel male) di essere, dall'inizio alla fine, pensata, sospettata, diagnosticata e anche curata "senza il medico". Anche perchè è fondamentale (e inevitabilmente) all'autodiagnosi a cui sono finalizzate la commercializzazione e la pubblicizzazione del test. Si tratta di trovare, come sempre, la giusta misura e di non lasciarsi sfuggire di mano le cose.

Si tratta, come sempre di fronte a una novità, di studiare e pensare un po' di più, per continuare a dare in maniera autorevole il giusto consiglio. Consapevoli del fatto che una malattia impropriamente diagnosticata può far danno come una malattia che non abbiamo saputo riconoscere.

Bibliografia:

- 1) Ventura A, Martellosi S, Not T. Il Big Bang della celiachia. *Medico e Bambino* 1996;15:85-91
- 2) Ventura A, Facchini S, Amanidu C, et al. Searching for coeliac disease in pediatric general practice. *Clin Pediatr* 2001;40:575-7
- 3) Dickey W, Mc Mikllan SA. Increasing numbers at a specialist coeliac clinic: contribution of serological testing in primary care. *Dig Liver Disease* 2005;37:928-33.
- 4) Berti I, Della Vedova R, Paduano R, et al. Coeliac disease in primary care: evaluation of a case-finding strategy. *Dig Liver Disease* 2006;38:461-7
- 5) Pastore S, Quaglia S, Ferrara F, Martellosi S, Ventura A, Not T. Anti-tissue transglutaminase antibodies and infectious diseases in children. *AGA-Digestive Disease Week* 2008;S1254

Eziopatogenesi e prospettive terapeutiche in alternativa alla dieta

Nel 1950 il glutine contenuto nel grano viene individuato quale causa scatenante della malattia celiaca. Da quel momento la ricerca ha fatto passi da gigante nella comprensione dei complessi meccanismi cellulari e molecolari responsabili del danno alla mucosa del piccolo intestino.

È stato dimostrato che i peptidi del glutine e delle prolamine correlate di altri cereali tossici per il celiaco, resistenti alla digestione degli enzimi gastrointestinali, attivano le cellule del sistema immune intestinale appartenenti sia alla branca adattiva che innata; sono state identificate le sequenze aminoacidiche di molti peptidi tossici; il ruolo chiave svolto dall'enzima transglutaminasi tissutale, l'antigene verso il quale il celiaco produce autoanticorpi, nel rendere i peptidi del glutine stimolatori dei linfociti T intestinali; infine del tutto recentemente, si è scoperto che il glutine è capace di esplicare un'azione lesiva sui tessuti comportandosi come un microrganismo patogeno.

Colpendo circa 1 individuo ogni 100, la malattia celiaca è una delle forme più comuni di intolleranza alimentare, con sintomatologia clinica molto variabile. La celiachia è la conseguenza di una disturbata interazione tra uomo e alimento, infatti l'ingestione del glutine contenuto nel grano e delle prolamine di orzo e segale, scatena in soggetti geneticamente predisposti un'alterata risposta immunitaria a livello del piccolo intestino, con infiammazione della mucosa intestinale, atrofia dei villi ed iperplasia delle cripte e conseguenti disturbi nell'assorbimento dei nutrienti.

La terapia consiste in una dieta priva delle proteine non tollerate che, se da un lato consente il ripristino della normale morfologia e funzionalità dell'intestino, dall'altro non garantisce il recupero della tolleranza a questi cereali neppure dopo molti anni.

Recentemente si è cominciato a capire perchè, tra tante proteine alimentari solo quelle alcool- solubili (prolamine) di alcuni cereali sono capaci di provocare, in soggetti geneticamente predisposti, quadri morbosi così vari e complessi, come nella celiachia.

La domanda che la comunità scientifica da tempo si pone è quale sia la combinazione esistente tra struttura relativamente semplice di queste proteine, ricche di 2 aminoacidi, glutamina e prolina, e la capacità dell'organismo umano, in particolare dei prodotti di alcuni suoi geni, di riconoscere proprietà peculiari di queste proteine, sì da fare della celiachia un esempio unico in patologia umana.

Sia fattori genetici che ambientali sono coinvolti nello sviluppo della celiachia. Infatti si tratta di una malattia poligenica, nella quale non è l'alterazione di un singolo gene a provocare il quadro morboso, bensì l'associazione di diversi polimorfismi genetici comuni, che agendo insieme provocano una peculiare risposta dell'organismo, in gran parte su base immunologica, ad una proteina alimentare di ampio consumo.

Il fattore ambientale più importante è il glutine (o le gliadine e le glutenine, le principali proteine del glutine) e le altre prolamine dei cereali non tollerate: non vi è malattia in assenza di queste.

Un altro fattore ambientale è stato recentemente identificato nel rotavirus (Zanoni et al..2006).

Nel siero di tutti i celiaci studiati sono stati individuati anticorpi diretti verso la proteina VP-7 del rotavirus che cross-reagiscono con l'enzima transglutaminasi (tTG2), l'autoantigene verso cui il celiaco produce anticorpi (noti come anticorpi anti-endomisio: EMA) la cui importanza ai fini diagnostici è ben nota.

Un importante studio prospettico americano seguito su una coorte di 1931 bambini ha evidenziato una stretta correlazione tra l'infezione da rotavirus e l'insorgenza della celiachia in soggetti geneticamente predisposti (Stene et al..2006).

E' noto da tempo che la celiachia è una patologia immunomediata. Nell'intestino di alcuni soggetti geneticamente predisposti albergano linfociti T CD4 della branca adattativa della risposta immune, che in seguito a contatto con il glutine, reagiscono attivandosi e producendo citochine pro-infiammatorie. Ora sappiamo molto di più rispetto a dieci anni fa sui meccanismi del danno intestinale, che consiste nell'infiammazione della mucosa e nel rimodellamento dei tessuti, con scomparsa dei villi e ipertrofia delle cripte; le recenti scoperte dell'enzima transglutaminasi quale antigene della risposta autoantidropale, del suo ruolo dei linfociti T CD8+ citotossici e della branca innata dell'immunità, hanno profondamente modificato le conoscenze finora acquisite sulla tossicità del glutine. Inoltre, le tecniche di biologia cellulare e molecolare, di immunologia, di genomica e proteomica permettono oggi di studiare a livello sempre più sofisticato, l'interazione di questa importante proteina alimentare con il tessuto epiteliale e il sistema immune dell'intestino.

Ne emerge una nuova visione degli alimenti, che non sono solo nutrienti, ma sono capaci di indurre risposte complesse da parte dei tessuti, mimando talvolta l'azione di virus e batteri.

Idrolisi intraluminale del glutine: ruolo delle endopeptidasi.

Il glutine, a differenza di altre proteine alimentari, è molto resistente alla digestione da parte degli enzimi gastro-intestinali, proprio per la sua ricchezza in prolina (Shan et al..2000). Questa spiccata resistenza alla digestione proteolitica fa sì che la mucosa dei villi venga a contatto con grossi peptidi del glutine, che dal punto di vista immunitario, sono cruciali per l'attivazione della reazione infiammatoria. Un importante studio di ricercatori della Stanford University ha dimostrato che dopo prolungata digestione della A-gliadina con enzimi gastrointestinali, tra cui pepsina, tripsina, ed endopeptidasi del brush border, si ottiene un grosso frammento peptidico di 33 aminoacidi (33-mer) mappante la regione 47-89 dell'estremità N-terminale della proteina (Shan et al 2002). Questo peptide o parti di esso, ad esempio il 56-68, sono stati dimostrati indurre una forte risposta immunitaria da parte delle cellule T CD4+ nella maggioranza dei pazienti DQ2 positivi, come descritto ampiamente di seguito. La spiccata resistenza delle gliadine alla digestione proteolitica è stata confermata anche successivamente su gliadine ricombinanti (Mamone et al 2007). È interessante che in questo studio oltre al 33-mer viene ritrovato non degradato anche il peptide tossico 31-55. Peptidi resistenti alla digestione proteolitica, che includeva la chimotripsina e le peptidasi del brush border, sono stati recentemente osservati anche nelle gamma-gliadine.

In particolare è stato identificato un frammento di 26 aminoacidi (26-mer) che analogamente al 33-mer, è idrolisi resistente e contiene diversi epitopi (peptide multiepitopico) in grado di stimolare una risposta CD4+T-mediata nei pazienti celiaci (Shan et al 2005).

Inoltre, con l'ausilio dell'analisi computazionale (bioinformatica e disponibilità di banche dati di sequenze peptidiche), sono stati identificati più di 60 peptidi diversi sia del glutine che delle prolamine dell'orzo e della segale (entrambe non tollerate dal celiaco) con caratteristiche strutturali simili ai peptidi 33-mer e 26-mer, confermando in tal modo la tossicità delle proteine esaminate anche su base teorica.

Riflessi sulla clinica. La scoperta della peculiare resistenza del glutine alla digestione enzimatica ha aperto la strada alla ricerca di strategie terapeutiche miranti a diminuire il carico antigenico di glutine e basate sull'utilizzo di enzimi proteolitici o di microrganismi che li producono, o di macromolecole capaci di sequestrare i peptidi di glutine non digeriti a livello intestinale.

Di Cagno et al. (2004) hanno dimostrato che attraverso la lievitazione di farine di grano con criscito a base di lattobacili ricchi di proteasi, si otteneva la completa pre-degestione di peptidi del glutine ricchi di prolina. Inoltre i pazienti celiaci alimentati con pani lievitati con il criscito a base di lattobacilli, non presentavano alterazioni della permeabilità intestinale. La degradazione di peptidi tossici è stata successivamente confermata dall'assenza di reattività immunologica di linee T intestinali ottenute da intestino celiaco e stimulate con estratti proteici ottenute dai pani pre-diferiti (Rizzello et al., 2007).

Altri studi hanno invece dimostrato che è possibile digerire i peptidi lesivi per il celiaco mediante pre-trattamento del glutine o di alimenti finiti contenenti glutine con propyl-endopeptidasi (PEP) di origine batterica (Pyle e t al.2005- Hausch 2005); oppure direttamente a livello gastrico mediante somministrazione di capsule lipoproteiche contenenti propyl-endopeptidasi di origine batterica o vegetale (Marti et al, 2005). Una delle limitazioni di questa terapia orale risiede sulla suscettibilità delle PEP alla degradazione ad opera della pepsina e del pH acido dello stomaco. Per aggirare questo ostacolo, è stata identificata una PEP fungina resistente a pH acido estratto dall'*Aspergillus niger* (Stepniak et al..2006). Un recentissimo studio su un modello in vitro del tratto gastrointestinale ha evidenziato che la somministrazione orale delle PEP fungine, unitamente a prodotti da forno a base di farina di grano, induceva la totale degradazione dei peptidi del glutine a livello gastrico. (Mitea et al.. 2007), suggerendo la notevole potenzialità della terapia orale con proteasi per la malattia celiaca.

Un'altra possibile strategia per la riduzione del carico antigenico del glutine viene da uno studio in vitro nel quale si dimostra che oligo-meri del mannosio o di N-acetilglucosamina impediscono il danno della mucosa intestinale del celiaco coltivata in vitro che si verifica in seguito al contatto con i peptidi della gliadina. Quest'azione protettiva viene spiegata probabilmente dalla peculiare proprietà degli oligomeri di legare, mascherandoli, i peptidi del glutine (Auricchio et al.. 1990)

Risposta T adattativa CD4-mediata

Sappiamo che la gliadina contiene molti peptidi in grado di stimolare i linfociti T infiltranti la mucosa intestinale del celiaco.

L'individuazione dei peptidi immunogenici è stata a lungo ostacolata dalla complessità strutturale del glutine (più di 40 proteine diverse anche se con elevata omologia di sequenza), e solo la disponibilità di sofisticati e costosi spettrometri di massa e la possibilità di clonare i linfociti isolati da biopsie intestinali di celiaci ha permesso la loro identificazione negli ultimi 10 anni (Lundin et al.. 1993, Troncone et al.. 1998, van de Wal et al 1998).

Peptidi in grado di attivare i linfociti T-CD4+ dell'intestino di celiaci sono stati identificati sia nelle alfa-gliadine e recentemente nelle omega-gliadine (Camarca et al..) e nelle glutenine.

La grande maggioranza di questi peptidi sono presentati dalle molecole HLA-DQ2 e sono quindi attivi in pazienti celiaci DQ2 positivi (Lundin et al 1993; Arenz-Hansen et al, 2002).

Tra i diversi peptidi della gliadina, che soddisfano le suddette condizioni, il 33-mer dell'estremità N-terminale dell'A-gliadina è riconosciuto dalle cellule T della maggior parte dei pazienti celiaci studiati e pertanto è stato definito immunodominante. Studi bioinformatici e di analisi di sequenze in banche dati hanno dimostrato che solo poche prolamine contengono sequenze capaci di soddisfare sia i motivi strutturali specifici per la deamidazione ad opera della tTG che quelli di binding all'HLA, e sono quindi potenzialmente tossiche per i celiaci.

Ne deriva un importante e innovativo concetto: per ammalare di celiachia occorre che si verifichi una stimolazione antigenica molto elevata in soggetti DQ2 e DQ8 positivi, che può realizzarsi o per elevato carico di glutine o per una presentazione molto efficiente dei peptidi immunologicamente attivi.

Vi è cioè una quantità soglia dello stimolo antigenico al di sotto della quale il rischio di ammalarsi, o di avere lesioni intestinali e manifestazioni cliniche severe, è basso anche in soggetti predisposti.

Risposta innata

La recente dimostrazione che la gliadina attiva sia una risposta immune adattativa che innata suggerisce fortemente l'ipotesi che la celiachia conclamata si sviluppi solo se si verificano ambedue i processi (Jabri e Sollid, 2006) e che vi possano essere intolleranze al glutine "parziali" che vedono coinvolte solo una delle due branche e con espressione cliniche diverse dalla celiachia classica.

D'altra parte gli studi sulla utilizzabilità dei cereali nella dieta del celiaco debbono considerare non solo la presenza dei peptidi immunogeni ma anche dei peptidi tossici.

Si apre pertanto un nuovo ed interessante scenario della clinica dell'intolleranza al glutine:

- a) intolleranza al glutine completa (=celiachia) se sono coinvolti entrambi i pathway dell'immunità adattativa ed innata;
- b) intolleranza al glutine che coinvolge solo il ramo dell'immunità innata e che si manifesta anche in soggetti DQ2 e DQ8 negativi;
- c) utilizzo nella dieta del celiaco (o nella prevenzione della malattia)

di grani e cereali non (o poco) tossici (privi o poveri dei peptidi immunogenici adattativi che innati.

Cosa sappiamo oggi.

Conosciamo il repertorio dei peptidi del glutine in grado di stimolare una risposta CD4+ adattativa ed il ruolo giocato, in questo processo, dalle molecole HLA. Ne è derivata la possibilità di calcolare il rischio di ammalare nei soggetti predisposti. Sappiamo: che fanno parte della risposta nT adattativa al glutine dsel celiaco anche cellule T CD4+ regolatorie e cellule CD8 citotossiche; che la malattia celiaca è una malattia diagnosticabile per l'aumento nel siero degli anticorpi anti-Ttg2; sappiamo che la celiachia è anche una malattia dell'immunità innata e che i peptidi delle gliadine, non riconosciuti da cellule T, mimano alcuni effetti, sui tessuti, di batteri e di virus. Sappiamo che è possibile digerire con enzimi proteolitici batterici o vegetali i peptidi lesivi per il celiaco.

Cosa ci aspettiamo dal futuro?

- 1) Che sia possibile concedere un pasto con glutine ad un celiaco senza danneggiarlo, digerendo con enzimi proteolitici gli epitopi tossici
- 2) Prevenire la celiachia nei soggetti a rischio
- 3) Utilizzare per l'alimentazione umana grani meno tossici o farine di grano trattate in modo tale da renderle meno tossiche
- 4) Restituire con vaccini o tramite espansione di cellule specifiche T regolatorie, la tolleranza al glutine del celiaco
- 5) Realizzare in modello animale di celiachia
- 6) Individuare forme incomplete di intolleranza al glutine, coinvolgenti solo la branca adattativa o quella innata della risposta immune.

Come si può notare si tratta di possibilità concrete e non di sogni fumosi. La strada della ricerca scientifica è lunga e ardua da percorrere. Oggi l'unica cura della malattia celiaca è la dieta priva di glutine. Bisogna diffidare di voci e notizie che tanto compaiono sui giornali o vengono riportate dai mass-media, che annunciano rimedi miracolosi e istantanei per una patologia così complessa, per la quale da decenni è mobilitata la grande ricerca scientifica in Italia e nel mondo. In questi tempi dobbiamo certo rinunciare ad essere ottimisti o essere distratti rispetto ai progressi di ogni tipo di ricerca; si vuole semplicemente mettere in guardia le famiglie, in attesa di un rimedio alternativo alla dieta, di fronte alle false speranze che generano di solito cocenti disillusioni.

È bene sottolineare il fatto che oggi non esiste nessuna pillola in grado di curare la celiachia. Quando ho letto la seguente lettera su una rivista conosciuta come "Medico e Bambino", scritta da due colleghe che lavorano nell'Istituto Scientifico Universitario di Trieste "Burlo Garofalo", condividendo completamente la loro posizione critica rispetto alla pillola della celiachia, ho ritenuto opportuno intervenire a questo contesto. Esse sono state capaci di affrontare l'argomento con serietà e acume scientifico e senso pieno della realtà evitando l'aspetto polemico. Ho pensato infine che non avrei potuto descrivere meglio di quanto hanno fatto attraverso una lettura intelligente della letteratura, il mio condiviso punto di vista sulla "pillola magica".

Carlo Parente

“La pillola magica” per curare la celiachia

(Lettera di Irene Berti e Chiara Zanchi) Medico e Bambino - 2008 Volume 27 numero 9

Qualche settimana fa è stato dato notevole risalto sui giornali e in televisione alla notizia di una possibile svolta storica nella terapia della celiachia. Alcune tra le testate più importanti (la Repubblica, Il sole 24 ore) hanno titolato. “Celiachia, addio per sempre alla schiavitù della dieta” Addio alla dieta senza glutine: arriva la pillola anti-celiachia” e ancora “Celiachia, una pillola la sconfiggerà” (www.larepubblica.it).

Se n'è parlato al Congresso Internazionale sulla Celiachia che si è tenuto a Genova dal 18 al 21 settembre 2008. Ma in cosa consiste questa grande novità?

I ricercatori dell'Università del Maryland a Baltimore, guidati dall'Italiano Alessio Fasano, stanno sperimentando una pillola a base di larazotide acetato, che sarebbe in grado di bloccare l'aumento di permeabilità intestinale riscontrato nei celiaci a seguito dell'ingestione di glutine.

Detto in parole povere, le cellule intestinali sono adese tra loro a formare una barriera invalicabile, che impedisce alle macromolecole provenienti dall'esterno di passare dal lume intestinale nell'organismo. Il glutine induce nel soggetto celiaco un aumento di permeabilità attraverso una esagerata liberazione di zonulina, una proteina in grado di modulare e aprire le giunzioni serrate presenti tra cellula e cellula. (1)

Come conseguenza, il glutine riesce a penetrare attraverso la barriera intestinale e a stimolare il sistema immunitario, che lo riconosce come elemento estraneo, si attiva e finisce per distruggere le stesse cellule della mucosa intestinale.

La pillola di Fasano, assunta prima dei pasti contenenti glutine, sarebbe in grado di evitare questo aumento di permeabilità, competendo con i recettori della zonulina e quindi impedendo alla stessa zonulina di agire.

Finora un centinaio di celiaci sono stati trattati all'interno di questa sperimentazione gestita dalla Alba Therapeutics Corporation, che ha già raggiunto la fase 2. Si tratta di soggetti celiaci (sierologia e biopsia intestinale compatibili), in dieta senza glutine da almeno 6 mesi, con un buon controllo della malattia dimostrato dalla negatività degli anticorpi anti-transglutaminasi. Questi soggetti sono stati inclusi in un trial doppio cieco contro placebo e hanno ricevuto 4 dosi al giorno di larazotide acetato o placebo, prima di una quantità nota di glutine. Di base è stata misurata la permeabilità intestinale di tutti i soggetti attraverso un test del doppio zucchero, test che è stato ripetuto dopo 14 giorni.

Sono quindi state registrate le variazioni nella permeabilità intestinale e la comparsa di eventuali sintomi. L'85% dei trattati non ha avuto alcun sintomo né alcun aumento della permeabilità. Nulla si sa ancora di cosa accade agli anticorpi antitransglutaminasi, né alla biopsia intestinale, ma siamo ancora in una fase preliminare della sperimentazione.

Viene spontaneo avere alcune perplessità e porsi delle domande cruciali. Prima di tutto, utilizzare soltanto la clinica come misura di outcome è certamente improprio, soprattutto per una patologia così variegata, in cui per molti anni possono mancare del tutto i sintomi, pur in presenza di lesioni anche molto evidenti della mucosa intestinale.

E anche nei casi in cui alla diagnosi siano presenti sintomi gastrointestinali, una volta avviata la dieta, i soggetti spesso non si accorgono di eventuali assunzioni di glutine, spesso ripetute nel tempo, perché del tutto asintomatiche (2-3).

Per non parlare del fatto che possono volerci tempi più o meno lunghi, a seconda della sensibilità di ogni paziente, prima che un challenge con glutine porti alla ri-positivizzazione della sierologia. Ancor più, la pillola miracolosa sembra agire se assunta immediatamente prima del pasto, prima di ogni possibile contatto con il glutine.

E per quanto tempo dura la sua azione? Per quante ore è concesso che il celiaco assuma glutine senza correre rischi? Quanto glutine può essere assunto? È vero che già il sapere di poter uscire con gli amici e mangiare ogni tanto una pizza normale può essere una rivoluzione, ma diverso è poter liberalizzare completamente la dieta in qualsiasi contesto.

Di fatto il celiaco dovrebbe ugualmente seguire una dieta senza glutine; sapendo di poter in determinati contesti, con la pillola magica, assumere qualsiasi alimento.

Ma non si rischia di dare false sicurezze che poi si traducono in sgarri dannosi?

Se questa pillola fosse in grado di impedire solo in modo grossolano il passaggio di glutine, ma una minima parte riuscisse a passare la barriera intestinale, mantenendo una persistente minima infiammazione, quali potrebbero essere gli effetti a lungo termine di questa flogosi?

Aumenterebbe il rischio di altre patologie, di autoimmunità o di linfomi?

La dieta senza glutine diventa per il celiaco uno stile di vita. Probabilmente una pillola, inserita qua e là nella giornata, rischierebbe di creare confusione nell'ambito di una malattia che richiede una terapia per certi versi semplice, ma che deve essere molto rigorosa per essere efficace.

- 1) Fasano A, Not T, Wang W, et al.. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in celiac disease, *Lancet* 2000; 355: 1518-9
- 2) Matsyak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, et al.. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood : evolution toward latency is possible on a normal diet. *GUT* 2007; 56: 1379-86
- 3) Hopman EG, von Blomberg ME, Bastra MR, et al.. Gluten tolerance in adult patients with coeliac disease 20 years after diagnosis ? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 423-9

Per uniformare il percorso diagnostico, la Regione Campania ha recepito le linee guida Nazionali per la diagnosi ed il monitoraggio della malattia celiaca. La ASL BN1 si attiene a queste linee guida già da tempo.

In questo libretto riteniamo opportuno riportarle integralmente, fiduciosi nel recepimento da parte degli addetti ai lavori. E proprio in questa ottica che si è svolto il suddetto corso di formazione, richiesto dalla regione Campania e prontamente svolto nella ASL.

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI ED IL MONITORAGGIO DELLA MALATTIA CELIACA E RELATIVE COMPLICANZE

DOCUMENTO DI INQUADRAMENTO PER LA DIAGNOSI ED IL
MONITORAGGIO DELLA MALATTIA CELIACA E RELATIVE
COMPLICANZE-SUPPLEMENTO ORDINARIO ALLA GAZZETTA
UFFICIALE N° 32 DEL 7 FEBBRAIO 2008

PREMESSA

- 1) INTRODUZIONE
- 2) QUADRI CLINICI E MALATTIE ASSOCIATE ALLA CELIACHIA
- 3) PROTOCOLLO DIAGNOSTICO E SAGGI DI LABORATORIO DELLA MALATTIA CELIACA
- 4) MONITORAGGIO DELLA MALATTIA CELIACA
- 5) COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

PREMESSA

In riferimento a quanto previsto dall' articolo 3, commi b) e c) della legge 4 luglio 2005, n. 123, il *Gruppo di lavoro "Celiachia", ha adottato in data 3 marzo 2006 il presente documento recante le linee guida specificate nel titolo. Il documento in questione è stato sottoposto a procedura scritta di approvazione da parte della Consulta Scientifica per la Sicurezza Alimentare e approvato in data 24-04-2006.

* Gruppo di lavoro "Celiachia": S. Auricchio, A. Calabrò, E. Cardi, A.M. Castellazzi, M. De Vincenzi, P. Fagioli, G.B. Gasbarrini, L. Guidarelli, S. Moretti, M.P. Patrizi, N. Pogna, A. Pucci, F. Romano, V. Silano.

QUADRI CLINICI E MALATTIE ASSOCIATE ALLA CELIACHIA

La malattia celiaca (MC) è una enteropatia immunomediata che si manifesta nei soggetti geneticamente predisposti a seguito dell'ingestione del glutine, la componente proteica alcol-solubile presente in alcuni cereali quali grano, segale ed orzo. La predisposizione genetica consiste nella condizione di omozigosi e/o eterozigosi per gli alleli HLA-DQ2/DQ8 del complesso maggiore di istocompatibilità di II classe (HLA).

La malattia si manifesta con quadri clinici estremamente diversi e polimorfi.

La forma classica, che esordisce solitamente nei primi 6-24 mesi, poco dopo l'introduzione del glutine durante lo svezzamento, si manifesta con sintomi gastrointestinali quali: diarrea cronica, vomito, addome globoso, meteorismo, inappetenza. A questi, si accompagnano segni laboratoristici e sintomi dovuti al malassorbimento quali anemia, alterazioni della coagulazione, edemi, deficit di vitamine e oligominerali. Questa forma sta diventando ormai rara, mentre è in aumento l'incidenza della **forma tardiva**, caratterizzata da sintomi gastrointestinali atipici o da manifestazioni extra-gastrointestinali, isolate o associate fra loro.

Lo sviluppo di test sierologici atti a evidenziare la presenza di anticorpi specifici per la MC (Ab anti endomisio e Ab anti transglutaminasi) ha permesso, inoltre di definire la **forma silente** (presenza di lesioni intestinali patognomiche in assenza di segni e sintomi) e la **forma potenziale** (sierologia positiva in assenza di lesioni intestinali).

Negli ultimi anni, la maggiore conoscenza e consapevolezza della malattia da parte degli operatori sanitari e la disponibilità di test sierologici per la individuazione dei soggetti a rischio da inviare all'esame endoscopico hanno permesso di individuare soggetti celiaci che altrimenti sarebbero rimasti non diagnosticati. Attualmente la stima che risulti affetto da malattia celiaca un individuo ogni 100/150, per una prevalenza dello 0,6-1% sulla popolazione. Di questi pazienti, solo una parte è consapevole della malattia. Infatti vi sono in Italia poco più di 70.000 celiaci noti, contro un numero reale valutato in circa 500.000. Quindi per ogni paziente celiaco diagnosticato, ve ne sarebbero circa 7 non diagnosticati e/o diagnosticati erroneamente.

L'unica terapia attualmente disponibile per i soggetti con MC è la totale e permanente esclusione dalla dieta degli alimenti contenenti glutine. Questa terapia non solo permette la scomparsa dei sintomi e delle malattie associate alla MC in tempi rapidi (solitamente la guarigione clinica avviene in circa 1-2 mesi dal momento dell'esclusione del glutine), ma previene lo sviluppo di complicanze neoplastiche ed autoimmuni, che la continua e prolungata esposizione al glutine provoca nei soggetti celiaci. In considerazione dell'impegno che richiede la dieta senza glutine, dei suoi costi per il Servizio Sanitario Nazionale (dovuti all'elevato numero dei pazienti e ai costi dei prodotti senza glutine, che per la quota/parte sono a carico del SSN) e della sua importanza non solo a breve termine, ma soprattutto per la prevenzione delle complicanze a lungo termine, la diagnosi di malattia celiaca dovrebbe essere precoce e accurata.

Negli ultimi anni, si sono accumulate numerose evidenze scientifiche sulla etiopatogenesi ed alterazioni immunologiche della MC, in base alle quali sono stati introdotti nuovi test per l'identificazione dei soggetti a rischio di malattia celiaca. Tale maggiore disponibilità di accertamenti ha portato un'ampia variabilità nel processo diagnostico, che unitamente alla variabilità clinica della MC, l'invasività della gastroduodenoscopia con biopsia, rende la diagnosi spesso difficile e tardiva, se non addirittura erronea. Per tale motivo, si rende necessaria la definizione di un documento di inquadramento per la diagnosi e il monitoraggio dei soggetti affetti.

Il presente documento ha lo scopo di armonizzare il percorso diagnostico della MC, aumentandone la sensibilità e la specificità, permettere la diagnosi dei casi che sfuggono tuttora all'attenzione medica, introdurre l'utilizzo nella pratica clinica dei test sierologici e strumentali più efficaci e prevenire le complicanze per le quali i soggetti celiaci hanno un maggiore rischio.

- Nella forma classica ad esordio precoce (primi 6-24 mesi di vita), la malattia si presenta generalmente poco dopo lo svezzamento con diarrea cronica, vomito, addome globoso, inappetenza, arresto della crescita o calo ponderale, irritabilità.
- Attualmente la celiachia tende a manifestarsi sempre più spesso nella forma ad esordio tardivo presentandosi con disturbi intestinali sia tipici che atipici (quali dolore addominale ricorrente, stipsi) e soprattutto con manifestazioni extraintestinali isolate (Tab. 1)
- Esistono, inoltre:
 - Forme silenti: tipica enteropatia da glutine riscontrata occasionalmente in individui asintomatici, geneticamente predisposti, con sierologia positiva, spesso tra coloro sottoposti a screening perché appartenenti a gruppi a rischio;
 - Forme potenziali: sierologia positiva, architettura mucosale normale o minimamente alterata alla biopsia intestinale.
- La celiachia, se non adeguatamente trattata, predispone ad una serie di complicanze quali osteoporosi e tumori, in particolar modo linfoma non-Hodgkin a carico dell'intestino. Vi sono, poi, diverse malattie associate alla celiachia. (Tab. 2).
- Esiste, infine, una forte evidenza che genitori e fratelli di celiaci hanno un aumentato rischio di sviluppare la malattia, con una prevalenza che va dal 6 al 12%.

Tabella 1 Quadri clinici e malattie associate

Manifestazioni extraintestinali	
<ul style="list-style-type: none">• Dermatite erpetiforme• Anemia da causa non identificata (sideropenica)• Bassa statura• Ritardo puberale• Infertilità ed aborti ricorrenti• Alopecia areata• Stomatite aftosa• Iperplasia dello smalto dentario• Ipertransaminasemia da causa non identificata• Disturbi neurologici: epilessia farmaco-resistente, atassia, polineuropatie• Osteoporosi• Miocardiopatia dilatativa• Artriti	

Tabella 2 Quadri clinici e malattie associate

Malattie associate	
<ul style="list-style-type: none">• Diabete mellito insulino-dipendente• Tiroidite di Hashimoto• S. di Sjogren• S. di Down• S. di Turner• Difetto di IgA• Sclerosi multipla• Cirrosi biliare primitiva	

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO E SAGGI DI LABORATORIO DELLA MALATTIA CELIACA

E' indispensabile, da un punto di vista di sanità pubblica, stabilire le linee-guida che consentano di disporre di protocolli semplici, basati su saggi essenziali, applicabili su tutto il territorio nazionale e in grado di identificare il maggior numero possibile di celiaci e di assicurarne il monitoraggio (Tab.3).

Tabella 3 Criteri del protocollo diagnostico per la malattia celiaca

<ul style="list-style-type: none">• Semplice (pochi saggi essenziali)• Applicabile in tutti i Centri sul territorio nazionale• In grado di identificare il maggior numero di celiaci (riduzione numero diagnosi mancate) e di evitare le false diagnosi (ancora molto elevate)	
--	--

È possibile individuare tre diversi percorsi diagnostici a seconda che ci si trovi di fronte ad un forte sospetto clinico di celiachia (malassorbimento franco, caratterizzato da significativo calo ponderale, diarrea ed astenia severa), a pazienti con bassa probabilità di celiachia (“casi mono- e paucisintomatici”) e a genitori e fratelli di celiaci (Tab. 4).

Tabella 4 Protocollo diagnostico	
•	Elevato sospetto clinico di celiachia (malassorbimento franco)
•	Moderata-bassa probabilità di celiachia (“casi mono- e paucisintomatici” senza altre cause identificabili)
•	Familiari di I grado di celiaci, ivi inclusi fratelli e sorelle

I saggi da utilizzare per la diagnosi di celiachia sono i markers anticorpali e la biopsia intestinale (Tab. 5).

Tabella 5 Saggi di I livello	
ANTICORPI *	
•	A. anti tTG UMANA Ig A (IgG nei deficit di IgA)
BIOPSIA DUODENALE	
•	Classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber, da inquadrare nel contesto clinico, anticorpale e genetico
* EmA come test di conferma da eseguirsi in Centri di riferimento nei casi dubbi; AGA da ricercarsi solo nei bambini con età minore di 2 anni	

La classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber, è accettata ed utilizzata universalmente nell'interpretazione delle alterazioni istologiche dell'intestino tenue (Tab. 6).

Tabella 6 Classificazione istologica delle lesioni intestinali nella celiachia	
• Aumento IEL(maggiore 25/100 ce)	(tipo 1)
• Iperplasia delle cripte	(tipo 2)
• Atrofia lieve dei villi	(tipo 3a)
• Atrofia subtotale dei villi	(tipo 3b)
• Atrofia totale dei villi	(tipo 3c)
IEL: linfociti intraepiteliali ; ce: cellule epiteliali Classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber, Eur J Gastroenterol Hepatol 1999	

L'HLA è un test di secondo livello con finalità ben precise, da eseguirsi quando né i saggi anticorpali né la biopsia intestinale hanno portato ad una diagnosi certa (Tab. 7).

Tabella 7 Saggi di II livello: HLA (dopo anticorpi e/o biopsia non diagnostici)

Test eseguito per escludere celiachia

Negatività DQ2/DQ8 Bassissima probabilità di celiachia

Positività DQ2 o DQ8 Predisposizione alla malattia (per es. nei genitori e fratelli di celiaci)

DIAGNOSI DI CASI PARTICOLARI

1. Bambino di età < 2 anni: in questa fascia d'età, come test sierologici, acquistano maggiore importanza gli anticorpi AGA.
2. Soggetto con EMA e/o tTG positivi e mucosa normale: sono soggetti definiti come celiaci potenziali, per cui se sono sintomatici saranno messi a dieta senza glutine, altrimenti saranno seguiti in follow-up ripetendo periodicamente ogni 6 mesi la sierologia ed eventualmente la biopsia dopo 1-2 anni.
3. Deficit di IgA: in caso di un deficit reale di IgA (valore < 0.06 g/l), come test sierologici, acquistano maggiore importanza gli anticorpi TTG ed EMA IgG.
4. Soggetti con sierologia negativa e biopsia patologica vanno riferiti al Centro di Coordinamento con i vetrini delle biopsie effettuate.
5. Se c'è un dubbio nella diagnosi, ad esempio se non è stata fatta la biopsia al momento della diagnosi, se il campione bioptico non era adeguato o non aveva chiare caratteristiche tipiche della celiachia si consiglia di effettuare challenge con glutine (vedi dopo).
6. Soggetti con discrepanza tra EMA e tTG: riferirli al Centro di Coordinamento.

CHALLENGE CON GLUTINE

Quando praticarlo:

se c'è un dubbio nella diagnosi, ad esempio se non è stata fatta la biopsia al momento della diagnosi, se il campione bioptico non era adeguato o non aveva chiare caratteristiche tipiche della celiachia.

Come praticarlo:

E' molto importante assicurarsi che la prova di scatenamento sia effettuata con un adeguato apporto di glutine (150 gr di farina di frumento) sotto varie forme (fette biscottate, pasta), mantenendo per il resto il regime dietetico senza glutine e soprattutto facendo attenzione all'aspetto psicologico che questa prova di scatenamento può comportare, "mascherando" quindi i prodotti "normali" che stiamo somministrando. Il tempo necessario dipende molto dalla sensibilità del soggetto al glutine e dal tempo trascorso a dieta senza glutine.

In genere è necessario ripetere il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi ogni mese per 3 mesi, poi ogni tre mesi fino ad 1 o 2 anni dopo la riesposizione al glutine. In caso di positivizzazione degli anticorpi o di comparsa dei sintomi effettuare la biopsia digiunale.

MONITORAGGIO DELLA MALATTIA CELIACA

Gli scopi principali del monitoraggio sono riassunti nella Tabella 5:3

Tabella 3 Indicazioni al monitoraggio

- Verifica della compliance alla dieta
- Sviluppo di patologia autoimmune associata nonostante la dieta aglutinata (per es. tiroidite autoimmune)
- Alterazioni metaboliche (dislipidemia, steatoepatite non alcolica)
- Possibile sviluppo di complicanze neoplastiche (linfoma) e non (malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica) in particolare nei casi diagnosticati in età avanzata

I controlli raccomandati per tutti i celiaci sono riassunti nella Tabella 4:

Tabella 4 Monitoraggio della malattia celiaca in tutti i casi

Si suggerisce di eseguire un primo controllo a 6 mesi dalla diagnosi ed i successivi ogni 1-2 anni mediante:

- Visita medica con intervista dietetica c/o Centro specialistico
- Esami bioumorali
 - ferritina, emocromo, colesterolo, transaminasi
 - tTGA IgA (di classe IgG se vi è deficit di IgA)
 - TSH, anti-TPO, anti-tireoglobulina
 - Densitometria ossea (nell'adulto, a giudizio del medico)

Motivazione: valutazione della funzione assorbente intestinale, della compliance alla dieta aglutinata, della dislipidemia e dello sviluppo di tiroidite autoimmune

Si ricorda che non è necessario ripetere l'endoscopia o la biopsia dopo un anno o più di dieta senza glutine se non in presenza di persistenza della sintomatologia clinica.

COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

Tra le complicanze in età adulta più temibili della malattia celiaca, per fortuna assai rare, vanno annoverate la “sprue o celiachia refrattaria”, la colite collagenosica, la digiuno-ileite ulcerativa, il linfoma non Hodgkin ed altre neoplasie (specie quelle interessanti l'intestino tenue e l'esofago).

Queste complicanze vanno sempre sospettate in tutti quei pazienti che lamentano un' ingiustificata persistenza o la ricomparsa di diarrea, dolori addominali, calo ponderale, febbre, intensa astenia e sensazione di grave malessere generale. Nel sospetto conviene invitare il paziente a rivolgersi al Centro di Coordinamento Regionale perché le competenze necessarie sono diverse da quelle puramente gastroenterologiche (ad esempio, è spesso essenziale il contributo dello specialista ematologo).

Appendice

Tecnica della biopsia intestinale

Nei bambini al di sotto dei due anni o in quelli pre-puberi collaboranti, la biopsia può eseguita mediante l'impiego della capsula di Crosby-Watson per via perorale. Oggi, tuttavia, ci si indirizza verso l'esame endoscopico a qualsiasi età, esame che permette di poter esplorare anche ulteriori distretti anatomici dell'apparato gastro-enterico

La biopsia va sempre eseguita nella seconda e terza porzione duodenale, in quanto il bulbo e il duodeno prossimale possono essere fonte di erronee valutazioni; si consigliano almeno 4 biopsie, 2 per ognuno dei settori sopra citati.

È fondamentale per una corretta valutazione istologica orientare la biopsia. Sarebbe consigliabile il posizionamento delle biopsie su filtri millipore di acetato di cellulosa con ovvi vantaggi per la valutazione istologica successiva

E' sufficiente una normale Ematossilina-Eosina eventualmente un PAS per valutare tutti gli elementi morfologici necessari.

ASPETTI MORFOLOGICI

Dal punto di vista della microscopia ottica considereremo prima l'aspetto della mucosa intestinale normale, poi i quadri istologici progressivi che possono obbiettivarsi in corso di malattia celiaca.

MUCOSA INTESTINALE NORMALE

Villi: aspetto digitiforme con rapporto tra l'altezza dei villi e quella delle cripte sempre a favore del villo (3/1 o più).

Enterociti: altezza normale 29-34 micron.

Infiltrato linfocitario intraepiteliale: si considera normale il rapporto di 25 linfociti per 100 cellule epiteliali. E' da ritenersi superato e non più valido il rapporto 40 linfociti per 100 cellule epiteliali (quello riportato nella originaria classificazione di Marsh)

Cripte ghiandolari: le cripte hanno fundamentalmente il compito di svolgere una funzione rigenerativa per cui è possibile riscontrarvi delle mitosi; in genere il range normale è di 1 mitosi per cripta. Accanto alle cellule epiteliali vi sono cellule endocrine, Globet cells e cellule di Paneth, che però non hanno alcun valore per quanto attiene la diagnostica della malattia celiaca.

Lamina propria: normalmente si riscontrano plasmacellule, eosinofili, istiociti, mastociti e linfociti. I neutrofili sono generalmente assenti, fatta eccezione per i casi di duodenite attiva con eventuale metaplasia gastrica strettamente correlata all'infezione da HP.

Le plasmacellule sono la componente cellulare più numerosa, così come i linfociti, talora presenti sotto forma di aggregati linfoidi e gli eosinofili il cui valore non deve mai essere superiore a 60 per 10 campi di visione esaminati.

MUCOSA INTESTINALE PATOLOGICA

Classificazione di Marsh

Lesione di tipo I o infiltrativa

- 1) **Villi architetturalmente nei limiti morfologici della norma** (normale rapporto villo/cripta 3/1)
- 2) **Incremento del numero dei linfociti intraepiteliali** (superiore a 25 ogni 100 cellule epiteliali)

Lesione di tipo II o iperplastica

- 1) **Villi con architettura nei limiti morfologici della norma** (come tipo 1)
- 2) **Incremento del numero dei linfociti intra-epiteliali** (superiore a 25 ogni 100 cellule epiteliali)
- 3) **Iperplasia degli elementi ghiandolari** (rigenerazione ghiandolare evidenziata da riduzione dell'attività mucipara e da aumento delle mitosi)

Lesione di tipo III o distruttiva

- 1) **Atrofia dei villi di grado variabile associata ad iperplasia delle cripte ghiandolari;**
- 2) **Enterociti di superficie di altezza ridotta, con brush-border irregolare e talora vacuoli citoplasmatici;**
- 3) **Aumento del numero dei linfociti intraepiteliali** (come lesione tipo I/II)

L'insieme dei tre fattori sopra descritti è coerente con **celiachia o enteropatia glutine sensibile in senso stretto o attiva**.

Questi 3 quadri per quanto schematici rappresentano le lesioni istologiche visibili in corso di celiachia ed è importante considerarli dinamici, progressivi tra loro in un senso e nell'altro e non statici in quanto **funzione dell'esposizione quantitativa e temporale al glutine**.

Tipizzazione Immunoistochimica

Uno dei punti fondamentali nella diagnosi di celiachia, da quanto sopra esposto, risulta essere la conta dei linfociti intraepiteliali che ricordiamo sono linfociti T e il loro numero deve essere, in condizioni patologiche, superiore a 25 linfociti per 100 cellule epiteliali.

La conta può essere effettuata ragionevolmente anche sulla normale e insostituibile Ematossilina - Eosina ma consigliamo, soprattutto nelle forme iniziali, di associare sempre una tipizzazione immunoistochimica con il CD3 monoclonale che consente spesso di avere una più precisa visualizzazione dei linfociti.

Un ulteriore elemento potrebbe essere la valutazione con il CD8 particolarmente utile nei casi di soggetti anziani in cui è possibile riscontrare delle forme refrattarie, non responder alla dieta da molti considerati forme pre-linfomatose e in cui l'espressione del CD8 può essere negativa rispetto alla "norma".

(N Patey-Mariaud de Serre et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000,37, 70-77.)

Avendo a disposizione materiale congelato e' possibile investigare:

1. densità dei linfociti intraepiteliali con recettore gamma/delta.
2. markers di attivazione delle risposta cellulo-mediata: CD25, B7, ICAM1, HLA-DR nell'epitelio delle cripte.

Quando si fa: in caso di istologie di dubbio risultato (grado 1 e grado 2) insieme alla sierologia, alla tipizzazione HLA ed eventualmente ad un trial dietetico con dieta senza glutine.

Come interpretare i risultati: la presenza di un aumento dei linfociti gamma/delta positivi ha una specificità di circa il 90% per una diagnosi di malattia celiaca, mentre un aumento dei markers di attivazione delle risposta celluloso-mediata indica in maniera meno specifica un'attivazione dell'immunità intestinale.

COMPLICANZE OBIETTIVABILI ISTOLOGICAMENTE

- **Sprue Collagenosica:** il paziente non risponde più alla dieta e istologicamente si osserva tessuto fibroso nel contesto della parete intestinale a livello dello strato sottoepiteliale superficiale; evenienza molto rara personalmente mai riscontrata ma descritta in letteratura.
- **Digiunoileite Ulcerativa:** presenza di estese ulcerazioni della mucosa intestinale;
- **Linfoma:** è la complicanza più grave e istologicamente va sempre sospettata di fronte ad una prevalenza di elementi linfocitari monomorfi atipici. In questi casi è utile la tipizzazione immunofenotipica della popolazione linfoide che è quasi sempre di tipo T .

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Quanto esposto rappresenta in sintesi l'insieme delle lesioni morfologiche con cui può manifestarsi la celiachia e in cui chiaramente il patologo ha un ruolo determinante, non fosse altro per escludere la possibilità di un malassorbimento sospettato clinicamente e magari determinato da altre possibili cause quali ad esempio:

- **parassitarie** (Giardia Lamblia, Criptosporidium, Microsporidium)
- **infettive** (Malattia di Whipple)
- **virali** (Citomegalovirus, Herpes virus)
- **idiopatiche** (Morbo di Crohn)
- **neoplastiche.**

Tre condizioni, tuttavia, meritano particolare menzione:

- Forme di così detta “**enterite autoimmune**“ possibile in bambini con deficit immunologici (Immunodeficienza Comune Variabile, Agammaglobulinemia X correlata) in cui la biopsia intestinale può essere totalmente sovrapponibile al quadro della celiachia e di cui in letteratura esiste un 'eccellente lavoro che di seguito riportiamo (Washington K. et al. Am.J. of Surg. Pathol. 1996, 20 (10) :1240 - 1252.
- **Danno da farmaci**, soprattutto di farmaci antiinfiammatori non-steroidi in grado di provocare alterazioni morfologiche sovrapponibili a quelle della celiachia; tenere presente questa possibilità quando si osservano casi di soggetti anziani, soprattutto, con negatività dei markers sierologici.
- La possibilità che la concomitante **infezione da Helicobacter pylori** nello stomaco possa determinare un quadro morfologico sovrapponibile a quello delle lesioni iniziali della malattia celiaca come recentemente riportato da Memeo L. et al (Modern Pathology 2005) e confermato da Villanacci e coll. (Am.J. Gastroenterol 2006)

SCHEMA DI VALUTAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA

Nome _____ Cognome _____

Sesso M___ F___ Data di Nascita___/___/___

I° Biopsia___ N° _____ Controllo___ N° _____

N° Biopsie _____ Orientamento corretto _____ non corretto _____

Villi: normali _____ Atrofia _____ lieve _____ moderata _____ severa _____

Rapporto villo/cripta Normale [3/1] _____ Alterato _____

Linfociti intraepiteliali: normali _____ aumentati _____
(meno di 40 linfociti/100 epiteli) (più di 40 linfociti/100 epiteli)

Valutazione con CD3 _____

Ghiandole: normali _____ iperplastiche _____

Lamina propria _____

Diagnosi:
(sec. Marsh Oberhuber)

Tipo 0 _____

Tipo 1 _____

Tipo 2 _____

Tipo 3a _____

Tipo 3b _____

Tipo 3c _____

È possibile diagnosticare la celiachia senza biopsia intestinale?

Gli anticorpi antitransglutaminasi (anti-Ttg) rappresentano un punto di riferimento importante per la diagnosi di celiachia, ma la loro specificità e il loro valore predittivo rispetto alla presenza delle classiche alterazioni istologiche (elemento sul quale ancora si basa la diagnosi della malattia, non sono assoluti). False positività sono possibili nel corso di infezioni virali (specie da EBV) ed esistono soggetti che, nonostante la presenza di un titolo significativamente elevato di anticorpi anti-tTG nel siero e la presenza di HLA predisponenti la celiachia (DQ2 o DQ8), tendono a rimanere asintomatici e con mucosa intestinale normale nel tempo, nonostante una dieta libera contenente glutine (i cosiddetti celiaci latenti o potenziali), il cui destino a lungo termine non è prevedibile con certezza).

Recentemente (1) è stato riportato che, nel caso il titolo anticorpale sia di almeno 5 volte più elevato rispetto al limite superiore di normalità, la positività degli anti-tTG ha un valore predittivo del 97% rispetto alla positività della biopsia intestinale.

Altri studi, peraltro non avevano riscontrato questo livello di linearità e accuratezza diagnostica del test. (2)

Uno studio inglese che ha utilizzato per il dosaggio degli anti-tTG un singolo kit (Celikey) ha evidenziato come in tutti i 148 soggetti che presentavano un valore di anti-tTG almeno dieci volte più alto del limite superiore della norma fossero presenti all'esame biopsico le classiche alterazioni istologiche (valore predittivo positivo = 100%).

Gli autori concludono pertanto che nei soggetti con questi valori anti-tTG la biopsia intestinale non è necessaria. Lo stesso studio evidenzia poi come, considerando sufficienti per una diagnosi definitiva di celiachia livelli di anti-tTG di dieci volte superiori alla norma, si potrebbe risparmiare la biopsia nel 58% dei casi.

Infine, almeno nella realtà dove lo studio si è svolto, si ridurrebbe significativamente il tempo di attesa prima della diagnosi conclusiva e l'inizio della dieta senza glutine (3). È senz'altro uno studio di grande importanza, che ha però 2 limiti che ci impediscono delle conclusioni operative: riguarda soltanto una popolazione adulta e prende in considerazione uno solo tra i tanti kit in commercio per il dosaggio degli anti-Ttg.

Oggi la biopsia intestinale appare ancora indispensabile per una diagnosi certa di celiachia, finché evidenze incontestabili, ci faranno decidere di non farla.

I danni derivanti da una diagnosi incompleta e quindi solo probabile appaiono superiori a quelli sopportati dal paziente che effettua la biopsia stessa. Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze, appare conveniente per il medico adeguare i propri mezzi diagnostici e comportamenti clinici, alle evidenze migliori disponibili in letteratura e adottare linee-guida nazionali e regionali come quelle su-elencate sia per effettuare la diagnosi che per il follow-up e monitoraggio delle complicanze di questa affascinante e complessa patologia umana.

- 1) Barker CC, ET AL Pediatrics 2005;115:1341-6
- 2) Van Meensel B, et al.. Cli Chem 2004;50:2125-35
- 3) Holmes GK,et al. Aliment Pharmacol Ther- 2008; 27: 572-7

LA DIETA DEL CELIACO

Unica terapia al momento per il celiaco è l'esecuzione di una dieta senza glutine che deve essere condotta in maniera rigorosa per tutta la vita, onde evitare le complicanze dovute a lunga esposizione al glutine.

Il glutine è una proteina contenuta nel frumento, ma anche nell'orzo, nella segale, nel farro, nel kamut, e nei loro derivati (farine, malto). Il celiaco è intollerante ad una frazione del glutine detta gliadina.

La dieta senza glutine, non è una privazione continua o una continua sofferenza se si segue un'alimentazione varia e “mediterranea” con abbondanza di riso, verdura, frutta, legumi, pesce e carne che possono rappresentare un valido completamento ai cibi “senza glutine” prodotti industrialmente con farine di mais, riso, fecola di patate, grano saraceno.

È importante quindi abituarsi fin da bambino a consumare diversi cibi e non mangiare solo pane e pasta, abitudine questa valida per tutte le persone e non solo per i celiaci.

Vi sono in commercio molti prodotti “dietoterapeutici”, senza glutine, che sono fatti con farina di mais, riso, fecola di patate che hanno migliorato la qualità di vita del celiaco che può avere a disposizione una quantità di prodotti simili a quelli fatti con il grano.

Essi però sono lavorati con una quantità di grassi maggiore perchè manca in essi la colla, costituita dal glutine, che tiene insieme l'impasto, pertanto è possibile che il celiaco a dieta agglutinata che consuma molti di questi prodotti, si trovi in un paio di anni a dover combattere con sovrappeso, obesità, ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia.

E' importante quindi una corretta educazione alimentare per il celiaco ma anche per i familiari, i parenti e quanti lo circondano.

Anche il celiaco deve nutrirsi bene, con una dieta varia che fornisca la giusta quantità di nutrienti, e questo è possibile dato che il glutine non è indispensabile per una corretta alimentazione.

Per il celiaco sono vietati: pane, pasta, pizze, focacce, biscotti, prodotti impanati, birra, ecc.

Sono però permessi: riso, patate, mais, soia, pesce, uova, carne, frutta, verdura, legumi, vino, bibite frizzanti, castagne, frutta secca: questi alimenti per loro natura non contengono glutine.

È importante che il soggetto celiaco mangi soprattutto alimenti “naturalmente “senza glutine...ma è necessario che l'operatore addetto alle preparazione del pasto sia attento ad evitare contaminazioni.

Per preparare un pasto senza glutine è necessario:

- 1) innanzitutto assicurarsi che gli alimenti utilizzati appartengano alla categoria di quelli che non contengono glutine (riso, mais, soia, ecc...)
- 2) utilizzare i prodotti dietoterapeutici autorizzati dal Ministero della Salute
- 3) controllare che su questi prodotti vi sia il marchio “spiga sbarrata” distintivo dell'AIC (Associazione Italiana Celiachia), che indica l'assenza di glutine.

PREPARARE UN PASTO SENZA GLUTINE IN CASA

La Delibera della Regione Campania n 2163 del 14/12/2007, prevede un programma di lavoro per gli operatori delle mense collettive, in ottemperanza alla Legge 123/2005, che obbliga alla somministrazione dei pasti speciali a soggetti celiaci nelle strutture pubbliche, ma questo argomento è trattato in un apposito opuscolo destinato agli operatori del settore alimentare.

Chi cucina in casa, pur senza farsi prendere dal panico, deve seguire regole semplici, per evitare la contaminazione del pasto, la attenzioni maggiori vanno prestate alla preparazione dei pasti nelle mense e nei ristoranti, dove la possibilità di inquinare il pasto con il glutine è maggiore.

In casa è sufficiente adottare queste semplici precauzioni:

- 1) Il luogo di lavorazione del cibo deve essere pulito da eventuali residui; le mani dell'operatore devono essere lavate prima di toccare gli alimenti.
- 2) Non usare taglieri o cucchiari di legno di legno perchè questo materiale non permette una perfetta pulizia.
- 3) Non usare l'acqua utilizzata per cuocere la pasta di grano, nè la stessa pentola non lavata, non usare l'acqua di cottura della pasta per diluire i sughi o i risotti.

- 4) Attenzione a non scambiare i mestoli e le posate utilizzati per i pasti contenenti glutine, mentre si sta cucinando.
- 5) Non si deve utilizzare farina di grano per addensare i sughi.
- 6) L'olio di cottura deve essere usato solo per le frittiture senza glutine.
- 7) Dopo aver toccato cibi con il glutine e comunque sempre prima di lavorare il “senza glutine” è necessario lavarsi le mani.
- 8) non usare la stessa macchina per preparare caffè e orzo.

Vi sono inoltre cibi ai quali fare particolare attenzione (es: salumi, purea di patate disidratate, cioccolata, caramelle, gelati, zucchero a velo, essi potrebbero contenere glutine come addensante, ed essere quindi molto pericolosi per il celiaco).

Infatti il glutine è una proteina “collosa” e pertanto spesso esso viene utilizzato dall'industria per addensare gli impasti e renderli più morbidi. Esiste un prontuario (redatto annualmente dalla Associazione Italia Celiachia) in cui sono riportati molti prodotti che, su dichiarazione della Ditta Produttrice, non contengono glutine, neppure come contaminante.

Nell'apparecchiare la tavola :

- a) Accertarsi che sulla tovaglia non vi siano residui di briciole o di semola.
- b) Se vi sono altri commensali il cestino del pane di grano va posto a distanza dal celiaco

Ricapitolando... alcuni alimenti sono permessi, altri assolutamente vietati, per alcuni è necessario controllare la composizione e l'assenza di glutine (consultando il Prontuario AIC o leggendo l'etichetta se è indicata l'assenza di contaminazione).

SEGUE UN ELENCO DI ALCUNI FRA I CIBI PIU' USATI

SI ai seguenti ALIMENTI

RISO- MAIS- PATATE- CECI- PISELLI- FAVE- LENTICCHIE- FAGIOLI-CARNE- PESCE -VERDURE- ORTAGGI- FRUTTA- LATTE- UOVA- MOZZARELLA- FORMAGGI (con alcune eccezioni segnalate alla pagina seguente) OLIVE- VINO BIANCO E ROSSO- SPUMANTE- CASTAGNE- FRUTTA SECCA- CAFFE' (in grani), MIELE- ZUCCHERO- BEVANDE GASSATE E FRIZZANTI- PROSCIUTTO CRUDO- YOGURT BIANCO- MASCARPONE - THÈ - CAMOMILLA- SUCCHI DI FRUTTA- OLIO DI OLIVA E DI SEMI- BURRO ITALIANO - ACETO DI VINO - PEPE- SALE- POMODORI PELATI- PASSATA DI POMODORO.

ATTENZIONE ai seguenti ALIMENTI

FARINE DI DUBBIA PROVENIENZA- TUTTI GLI INSACCATI (wurstel- salsiccia- cotechino- zampone- prosciutto cotto- speck- salame- mortadella- bresaola- ecc. controllare l'etichetta o consultare il prontuario AIC), RAGU' DI CARNE CONFEZIONATI - CARNE IN SCATOLA- PASTA D'ACCIUGHE- POLVERE D' UOVO- PANNA UHT CONDITA (al salmone-ai funghi ecc.) YOGURT ALLA FRUTTA - FORMAGGI FUSI (SOTTILETTE) - FORMAGGINI- CREME E BUDINI- FORMAGGI LIGHT - FORMAGGI ERBORINATI- LATTE IN POLVERE o AROMATIZZATO (al cacao- alla fragola ecc.)- PANNA SPRAY- FRUTTA CANDITA- FRAPPE' (miscele pronte)- CIOCCOLATA- SUCCHI DI FRUTTA CON AGGIUNTA DI FIBRE- THE' FREDDO CONFEZIONATO- ZUCCHERO A VELO- MARMELLATE- CIOCCOLATA IN CREMA SPALMABILE- GELATI- CAMELLE- CONFETTI- CACAO IN POLVERE- BURRO LIGHT e MARGARINA- MAIONESE- CONDIMENTI A COMPOSIZIONE NON DEFINITA- LIEVITO CHIMICO- PREPARATI PER BRODO O DADI- CEWING GUM - LECCA LECCA

NO ai seguenti ALIMENTI

GRANO- ORZO- SEGALE- FARRO- KAMUT- COUS-COUS - (e quindi PANE- PASTA-PIZZA- FARINA- FETTE BISCOTTATE- CRACKERS), YOGURT AI CEREALI o AL MALTO MINESTRONI SURGELATI CONTENENTI I CEREALI- VERDURE INFARINATE- CAFFE' SOLUBILE o SURROGATI- BIRRA- ORZO SOLUBILE- WHISKY- VODKA- GIN- TORTE- MARZAPANE- DOLCI- BESCIAMELLA- FICHI SECCHI- GELATI CON BISCOTTO - CIBI PRECONFEZIONATI IMPANATI (bastoncini, sofficcini, cotolette ecc...) - SEMILAVORATI DI OGNI GENERE.

Il concetto da stressare, specie nelle fasi iniziali della dietoterapia è che la dieta senza glutine non deve essere considerata una dieta “per malati” ma semplicemente un regime dietetico alternativo utilizzabile da tutti perchè composto da alimenti naturali, addirittura più ricchi e digeribili di quelli tradizionali.

I prodotti speciali senza glutine, forniti dalla farmacia, hanno un ruolo minore nella dieta del celiaco: è vero che talvolta è comodo avere alimenti già pronti a disposizione, ma certo non possiamo pensare che questi possono costituire la base dell'alimentazione quotidiana.

Per tale motivo è molto importante che che il celiaco non si abitui a vivere consumando “surrogati” della pasta e del pane, ma che impari a sviluppare invece delle vere alternative alimentari, che lo liberino dalla schiavitù della farmacia. Bisogna fare attenzione quindi a non trattare una prescrizione positiva (mangia meglio senza glutine!), in una persecuzione quotidiana (Non fare! Non mangiare! Temere! Sospettare!).

E' necessario convincere il celiaco a cambiare atteggiamento in base a tre semplici considerazioni:

- 1) Le “tracce” di glutine debbono essere qualcosa di misurabile e consistente, non “un timore”
- 2) La scelta “senza glutine” deve essere considerata positiva e non proibitiva, in quanto i prodotti senza glutine sono di qualità nutrizionale migliore di quelli con il glutine.
- 3) Il fanatismo delle tracce di glutine ha già indotto varie centinaia di celiaci, adolescenti, perseguitati dalla paura della “traccia” nelle gomme masticanti o dalla necessità di avere un solo tipo di gelato o di patatine, ad abbandonare seriamente la dieta, che deve essere sì senza glutine, ma non può essere una irrazionale condanna ad una vita difficile.

In conclusione: è necessario proporre ai celiaci una dieta salutare in positivo, non una dieta di proibizioni!

Un problema per molti celiaci cattolici era rappresentato fino a qualche anno fa dalla Comunione, infatti l'Ostia, fatta di grano, per quanto contenesse poco glutine, avrebbe potuto provocare danni, soprattutto se presa con frequenza. Il problema è ormai superato, in quanto qualche anno fa, il Vaticano ha consentito l'utilizzo di ostie con una quota di grano infinitesimale, che non possono arrecare danno all'intestino del celiaco.

CORSO DI FORMAZIONE PER MEDICI DI MEDICINA GENERALE, PEDIATRI E FARMACISTI

Si è concluso in data 04/10/2008 il corso di Formazione sulla Malattia Celiaca per Medici di Medicina generale, Pediatri di libera scelta e Farmacisti, esso si è svolto nei giorni 14 e 21 giugno ed è stato ripetuto il 27 Settembre e 04 Ottobre 2008 nella sala dell'ordine dei Medici di Benevento, il corso, richiesto dalla Regione Campania, nell'ambito delle attività previste dalla Legge 123 /2005, è stato organizzato dalla ASLBN1 in collaborazione con l'Ospedale “Sacro Cuore di Gesù” Fatebenefratelli di Benevento, con il patrocinio dell'ordine dei Medici di Benevento, ed ha visto la partecipazione di gastroenterologi dell'ospedale G.Rummo, di professori dell'Università di Napoli, dell'AIC Campania.

Hanno partecipato 21 pediatri di libera scelta, 85 medici di medicina generale, 21 farmacisti.

Il programma era stato precedentemente preparato e “meditato” in vari incontri di lavoro tra i responsabili dei Centri di Riferimento Regionale per la diagnosi e follow-up della Malattia Celiaca nel bambino e nell'adulto, il Dipartimento di Pediatria e il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università Federico II di Napoli.

Il punto di riferimento essenziale del programma del corso era comunque rappresentato dal documento di inquadramento per la diagnosi e il monitoraggio della malattia celiaca e relative complicanze, previsto dall'articolo 3, comma b) e c) della legge 4 luglio 2005, n° 123, pubblicato sul supplemento ordinario alla “Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n° 32 del 7 febbraio 2008. Questo documento, preparato da esperti a livello nazionale è stato sottoposto a procedura scritta di approvazione della Consulta Scientifica per la sicurezza alimentare e approvato in data 24/04/2006.

L'obiettivo del corso era quello di implementare ai partecipanti linee guida discusse e condivise.

In particolar modo si desiderava aumentare la sensibilizzazione del medico di famiglia per questa patologia, dato anche il fatto che la sua scarsa sensibilizzazione rappresenta una fra le cause di ritardo nella diagnosi della celiachia, che giustifica l'abisso numerico fra i casi attesi e quelli effettivamente diagnosticati.

Siamo stati particolarmente felici quando alla fine del Corso di formazione ECM i partecipanti erano in grado di:

- 1) Conoscere i meccanismi eziopatogenetici dell'intolleranza al glutine
- 2) Riconoscere le modalità di presentazione della malattia.
- 3) Indicare le indagini di laboratorio e strumentali per una corretta diagnosi.
- 4) Informare il paziente su una corretta diagnosi e un corretto follow-up.

Il programma del corso iniziato il 14 giugno (I Edizione) è stato preceduto dai saluti del Presidente dell'Ordine dei Medici di Benevento: **Dr. Vincenzo Luciani** e del Direttore Sanitario ASL BN1 **Dr. Tommaso Zerella**. La seduta è stata moderata dal Dr. Italo Sorrentini - Direttore della Gastroenterologia dell'A.O.R.N. "G. Rummo" - Benevento.

Si è ritenuto utile iniziare il corso di formazione con l'intervento della signora **Teresa D'Amato**, brillante e dinamica presidente della AIC-Campania, che ha parlato del "ruolo dell'Associazione Italiana Celiachia", sottolineando la "vicinanza" dell'associazione agli studiosi e ai Centri di Riferimento Nazionali e Regionali e l'attività di sostegno alla ricerca scientifica, mediata dalla promozione della raccolta di fondi da destinare a questo scopo.

La seduta strettamente scientifica è iniziata con la relazione della **Dr. Maria Giovanna Limongelli**, dirigente medico di I livello UOC Pediatria/Neonatologia/UTIN Ospedale "Sacro Cuore di Gesù" Fatebenefratelli-Benevento sul " ruolo della genetica nella malattia celiaca e stratificazione del rischio genetico".

La seconda relazione sul "ruolo delle indagini sierologiche nella diagnosi della malattia celiaca: come, quando e perchè" è stata tenuta dal **Dr. Rosario Forte**, dirigente di I livello del Servizio di Patologia Clinica- Ospedale "Sacro Cuore di Gesù"- Fatebenefratelli-Benevento.

Il **Dr. Eugenio Tomaselli**, Responsabile del Servizio di Anatomia Patologica- Ospedale "Sacro Cuore di Gesù"-Fatebenefratelli-Benevento ha discusso "il ruolo della biopsia intestinale e l'esame istologico nella malattia celiaca". Successivamente il **Dr. Carlo Parente**, Responsabile del Centro di riferimento Regionale Celiachia ASL-BN-1 ha presentato e commentato " Una flow-chart per la diagnosi di malattia celiaca".

Il **Dr. Italo Sorrentini** - Direttore della Gastroenterologia-Osp. G. Rummo Benevento, ha dissertato su “Le false diagnosi di celiachia”. Il **Dr. Basilio Malamisura** - Responsabile Centro di riferimento Regionale Celiachia ASL-Salerno-1 ha parlato della “eziopatogenesi della malattia celiaca” La seconda seduta, che si è tenuta il 27 giugno, è stata moderata dal **Prof. Gerardo Nardone** - Gastroenterologia - Università di Napoli Federico II. Essa è iniziata con la relazione su “La malattia celiaca nel bambino” affidata al **Dr. Carlo Parente** - Centro di riferimento Regionale-ASL-BN-1-Ospedale “Sacro Cuore di Gesù” Fatebenefratelli - Benevento.

Il corso è continuato con la presentazione e la discussione di due casi clinici problematici, il primo a cura del **Dr. Nicola Cicchella** pediatra di famiglia, il secondo a cura della **Dr. Iride Dello Iacono**, Responsabile della Unità operativa semplice di Pediatria dell'Ospedale Fatebenefratelli di Benevento.

Successivamente il **Prof. Salvatore Auricchio**, Dipartimento di Pediatria Università di Napoli - Federico II ha tenuto una lezione magistrale su “ La malattia celiaca: la ricerca oggi e le prospettive future”.

E' seguita la relazione del **Prof. Gerardo Nardone** - Gastroenterologia - Università di Napoli - Federico II su” La malattia celiaca nell'adulto”. Il corso ha cercato di coniugare due intenti per raggiungere gli obiettivi sopra enunciati.

Il primo era quello di offrire informazioni quanto più aggiornate possibili da fonti scientifiche con il più alto livello di evidenza.

L'altro era quello di volere offrire comunque anche un aspetto eminentemente pratico, che richiedeva un incontro “frontale” e una partecipazione attiva, onde favorire poi una condivisione delle linee-guida per la diagnosi il follow-up della malattia celiaca.

Questo aspetto è stato ampiamente riscontrato nell'intervento dei Medici di famiglia:

Dr. Vincenzo Luciani (Medico di famiglia, e Presidente dell'Ordine dei Medici di Benevento) **Dr. Antonio Sannino** e **Giuseppe Buonomo**, medici di famiglia di Benevento.

Essi hanno presentato un caso clinico di malattia celiaca nell'adulto, caratterizzato da particolari difficoltà diagnostiche.

Infine la **Dr. Ersilia Palombi** - Medico Nutrizionista , Dirigente Medico del SIAN- ASL BN1 ha presentato la relazione su “ La terapia dietetica e la legislazione”.

Ha concluso la **Dr. Nicolina Glielmo** - Resp. U.O.C.M.I. D.S. BN2 , presentando una interessante esperienza locale“ Il front-office in una Unità Operativa Materno-Infantile”.

La Segreteria Scientifica del Corso era composta dai Do

Tommaso Zerella, Carlo Parente, Ersilia Palombi, Nicolina Glielmo.

La segreteria organizzativa: UOC Qualità e formazione - ASL BN1, Samnium project, AIC-Campania.

IL RUOLO DELL'AIC

Teresa D'Amato: Presidente Associazione Italiana Celiachia - Regione Campania

Dopo la diagnosi di celiachia, subito dopo la “sentenza” del gastroenterologo, si prova una vera e propria stretta al cuore.

Approcciarsi impreparati alla nuova realtà da un punto di vista psicologico, prima ancora che nella pratica quotidiana è dura; per molti un vero e proprio shock!

In verità l'accesso all'informazione non sempre è agevole; ci si sente spaventati dalla parola “Celiachia”; si pende con apprensione dalle labbra del medico. E' proprio da questo dato di fatto che nasce la motivazione di base che nel 1979 porta alcuni genitori a fondare l'Associazione Italiana Celiachia Onlus. Attualmente è strutturata in Federazione con 19 soci (Associazioni Regionali) che, sul territorio attuano programmi e progetti.

Oggi conta circa 60.000 iscritti in tutta Italia.

Lo scopo principale, pertanto, è quello di essere di supporto, oserei dire a 360°, ai celiaci iniziando dal far comprendere che:

- la celiachia è solo una semplice dieta alimentare priva di glutine;
- ci si può convivere facilmente senza isolarsi nè sentirsi diversi;
- si possono apprezzare i benefici di una corretta e sana dieta utilizzando prodotti gluten free;
- si può trasformare una scelta obbligata in uno stile di vita alimentare alternativo senza grandi rinunce;
- si può rendere la società più aperta, più consapevole dei suoi doveri nei confronti di tutti, facendo crescere sia il celiaco sia l'Istituzione.

Scopo dell'AIC, dunque, è quello di avere un contatto diretto, immediato, continuo con gli associati senza alcuna necessità di mediazione politica o lobbistica e mettere a disposizione di tutti l'esperienza, i suoi volontari, le sue “vittorie” sul territorio.

Fondamentale è il ruolo delle Associazioni sul territorio regionale perchè esse operano in “trincea”: sono cioè il primo incontro tra il celiaco e la società. Le Associazioni regionali proprio perchè direttamente percepiscono i bisogni dell'intollerante sono in grado di affrontare il problema in tutte le sue sfaccettature e di proporre soluzioni opportune.

Nel difendere le istanze degli iscritti, nel ricercare idonee soluzioni, nel proporre interventi mirati l'AIC regionale svolge una funzione di pungolo che continuamente spinge il Governo del territorio a prendere coscienza delle esigenze e, quindi, predisporre i rimedi necessari.

Di primaria importanza è la funzione che le Associazioni svolgono sul territorio di appartenenza perchè la loro azione penetra nel tessuto sociale costruendo una visione che vede il cittadino non solo destinatario di un beneficio concesso dall'alto, ma finalmente soggetto che a piena voce reclama i propri diritti.

Molteplici sono le attività che vengono svolte, tutte tese a sensibilizzare le Istituzioni ed a migliorare i servizi sociali attraverso:

- la partecipazione ed il sostegno alla ricerca.
- la promozione di corsi di formazione per gestori di Ristoranti, Pizzerie, Gelaterie;
- la spinta per ottenere Leggi a vantaggio dei celiaci (mense differenziate, etichettatura);
- l'organizzazione di convegni e corsi di formazione professionale;
- la promozione di corsi di formazione nelle scuole alberghiere;
- l'informazione sulla celiachia nelle scuole di ogni ordine e grado.

L'auspicio che accomuna le AIC Regionali è quello di poter un giorno trovare le soluzioni a tutte le problematiche del celiaco e porre la parola “fine” sull'ignoranza e la indifferenza che - purtroppo - ancora ci circondano.

AIC ONLUS CAMPANIA

E' una Associazione senza scopi di lucro che raccoglie una “piccola” fetta di cittadini intolleranti al glutine e delle loro famiglie.

Non è conosciuta da tutti i celiaci o, peggio ancora, non tutti i celiaci avvertono l' esigenza di sostenerla con un minimo contributo annuale. Restano cose sconosciute ai più le esigenze, le difficoltà, i disagi da affrontare fuori dalle mura domestiche, quando ci confrontiamo con una società ancora molto poco informata su un serio problema alimentare che richiede solo tanta attenzione, cura, coscienza ed amore.

Iscriversi all'Associazione, dunque, deve essere un segno di appartenenza e di buon esempio per gli altri: solo prendendoci virtualmente tutti per mano potremo dare voce alle nostre esigenze e migliorare notevolmente la nostra vita nei contesti sociali.

Raggiungerci è semplice:

Segreteria Regionale : **A.I.C. ONLUS CAMPANIA**
C.so Umberto I n. 232
tel. e fax : 081 8414367
e-mail: campania@celiachia.it
www.campania.celiachia.it

RIFERIMENTI LEGISLATIVI

Con il D. L. n. 114/ 2006 le ditte produttrici di alimenti confezionati, sono obbligate ad indicare in etichetta i possibili contaminanti, anche se presenti in tracce.

Di seguito si indica il tabulato n 1 della suddetta legge, nel quale sono elencate le sostanze da segnalare.

(Legge dello 08/02/2006 n. 114 - All. 1 - Sez. 3)

Cerali contenenti glutine (cioè grano, segale, orzo, avena, farro, kamut e loro ceppi ibridati) e prodotti derivati;

Pesce e prodotti derivati; Crostacei e prodotti derivati;

Uova e prodotti derivati;

Arachidi e prodotti derivati; Soia e prodotti derivati;

Latte e prodotti derivati (compreso il lattosio);

Frutta a guscio cioè mandorle, nocciole, noci comuni, noci di acagià, noci pecan, noci del Brasile, pistacchi, noci del Queensland;

Sedano e prodotti derivati; Senape e prodotti derivati;

Semi di sesamo e prodotti derivati; Anidride solforosa e solfiti in concentrazioni superiori a 10 mg/Kg o 10 mg/l espressi come SO₂

Le note ministeriali n 725 del 10-12-2002 e n 2861 del 2-10-2003 consentono ai produttori di apporre la dizione “non contiene fonti di glutine” sui salumi e sulle vaschette di gelato di produzione industriale.

Decreto legislativo n 111 del 27/ 01/ 1992 contiene le “Norme per la produzione di alimenti destinati ad una alimentazione particolare”

Decreto del ministero della Sanità del 1/7/ 1982 “Assistenza sanitaria integrativa relativa ai prodotti dietetici” e successivo dello 08/06/2001

Buono mensile da spendere in farmacia

Fascia d'età	Buono Mensile	Tetto Mensile
	Maschi	Femmine
6 mesi- 1 anno	45 euro	45 euro
fino a 3,5 anni	62 euro	62 euro
fino a 10 anni	94 euro	94 euro
età adulta	140 euro	99 euro

La Legge n123 del 04/07/2005 (G.U. n 156 del 07/ 07/ 2005), prevede varie norme per la protezione dei soggetti celiaci, compresa la somministrazione di pasti differenziati nelle mense pubbliche collettive, con questa legge la celiachia diventa “malattia sociale”.

Alcune finalità della suddetta legge sono:

1) gli interventi sono diretti, unitamente agli interventi generali del Servizio Sanitario Nazionale, a favorire il normale inserimento nella vita sociale dei soggetti affetti da celiachia.

2) Gli interventi nazionali e regionali di cui ai commi 1 e 2 sono rivolti ai seguenti obiettivi:

a) effettuare la diagnosi precoce della malattia celiaca e della dermatite erpetiforme;

b) migliorare le modalità di cura dei cittadini celiaci;

c) effettuare la diagnosi precoce e la prevenzione delle complicanze della malattia celiaca;

d) agevolare l'inserimento dei celiaci nelle attività scolastiche, sportive e lavorative attraverso un accesso equo e sicuro ai servizi di ristorazione collettiva;

e) migliorare l'educazione sanitaria della popolazione sulla malattia celiaca;

f) favorire l'educazione sanitaria del cittadino celiaco e della sua famiglia;

g) provvedere alla preparazione e all'aggiornamento professionali del personale sanitario;

h) predisporre gli opportuni strumenti di ricerca.

Documento di inquadramento per diagnosi e monitoraggio della malattia celiaca 20/12/2007 definisce criteri clinici.

ATTI DELLA REGIONE CAMPANIA

Legge Regionale n 2 del 11/02/2003

Questa legge regionale contiene norme per facilitare l'inserimento dei soggetti celiaci nella vita sociale, nelle mense pubbliche, e per ampliare la rete di ristoranti che assicurano pasti per tutti i soggetti affetti da problemi connessi con l'alimentazione.

Delibere Regionali

DGRC n 163 del 14/02/2006: “Approvazione progetto rete regionale di assistenza per i bambini affetti da malattia celiaca.”

Decreto dell'Assessorato alla Sanità n 154 del 18/04/2007 “ Istituzione gruppo tecnico Consultivo per la malattia celiaca”.

DGRC n 1244 del 13/07/2007 “ Morbo celiaco compresa la variante della dermatite Erpetiforme. Regolamentazione “ Integrazione e modifica DGRC n 6262 del 20/12/2002 e DGRC n 3734 del 19/12/2003 (distribuzione anche presso i punti vendita)

DGRC n 2191 del 17/12/2007 (Istituzione Corsi per Ristoratori)

DGRC n2163 del 14/12/2007: Piano di Autocontrollo per la preparazione di pasti differenziati per soggetti affetti da celiachia ed intolleranze alimentari (definisce i requisiti minimi delle cucine per le mense, il comportamento degli operatori, il piano di autocontrollo, le competenze delle istituzioni).
DGRC n 1244 del 13/07/2007: Morbo celiaco compresa la variante della dermatite erpetiforme. Integrazione e modifica(aggiornamento della rete regionale dei centri di riferimento per la celiachia).

Come si può notare le norme nazionali e locali emanate in questi ultimi anni, volte a migliorare la vita del celiaco e dei soggetti intolleranti sono molte. Sono in atto varie iniziative per l'applicazione di tutte le suddette norme, anche nella provincia di Benevento.

Sicurezza nella prescrizione di farmaci.

Il problema farmaci è collegato a quello delle tracce di glutine. Per capire quanto questo non rappresenti affatto un problema per il celiaco, basta fare un esempio: se una compressa di ASPRO contiene 500 mg di acido acetil-salicilico e 100 mg di amido di frumento bisogna ingoiare 10 compresse di ASPRO per ingerire 1 grammo di amido, nel quale potranno essere al massimo, come contaminazione se l'amido è di cattiva qualità, circa 2,1 mg di proteine, dei quali 1 mg circa potrebbe essere composto da glutine.

Quantità irrisoria, molte volte inferiore al minimo tollerabile, per la quale non è mai stata documentata alcuna sensibilità nei celiaci. Nel frattempo 10 compresse di ASPRO fanno molto male a qualsiasi individuo e provocano un avvelenamento da salicilato. In pratica non vi sono farmaci che, alle dosi terapeutiche, forniscono quantità rilevanti di glutine.

Finito di stampare nel mese di Gennaio 2009