



# Tre regole per tre malattie: diarrea acuta, dolori addominali ricorrenti, celiachia

ALESSANDRO VENTURA, IRENE BERTI, ALESSANDRO LENHARDT, ELENA FALESCHINI

Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Tre è un numero magico. Un gastroenterologo parla di tre malattie che tutti i pediatri conoscono; le riduce all'essenziale: tre regole, tre consigli sui quali ciascuno può confrontare le proprie convinzioni; e identificare dentro di sé e per se stesso quelle che sono le proprie tre regole preziose. È una formula decisiva che "Medico e Bambino" pensa di riproporre nei prossimi numeri.

## DIARREA ACUTA

Nell'argomentare queste raccomandazioni abbiamo fatto principalmente riferimento a linee guida comparse di recente<sup>1,2</sup> e alle voci citate nelle stesse.

### PRIMA RACCOMANDAZIONE

#### «Solo soluzione reidratante orale»

La diffusione della soluzione glucosalina per la reidratazione orale è stata definita l'intervento sanitario che ha avuto l'impatto favorevole più rilevante sulla mortalità infantile. E di questo, del resto, sembrerebbe di non dover convincere più nessuno. Sta di fatto che, proprio nei Paesi industrializzati, la centralità della terapia reidratante orale nella diarrea acuta stenta ad affermarsi. Infatti, da un lato si assiste ancora a un eccesso di ospedalizzazioni e di ricorsi alla reidratazione endovenosa, dall'altro l'industria pressa sempre di più con i "farmaci per la diarrea", farmaci che o vanno proscritti perché potenzialmente dannosi almeno nel bambino piccolissimo (antiperistaltici) o hanno solo una marginale efficacia (adsorbenti, lattobacillo ecc.), e rischiano di distrarre l'attenzione dalla applicazione delle buone regole.

Che cosa ci dice la letteratura degli ultimi anni:

□ che la soluzione reidratante orale è più efficace e veloce nel correggere la

## THREE THUMB RULES FOR THREE DISEASES: ACUTE DIARRHEA, RECURRENT ABDOMINAL PAIN, COELIAC DISEASE (Medico e Bambino 20, 675-682, 2001)

### Key words

Acute diarrhea, Recurrent abdominal pain, Coeliac disease, Rehydration, Early refeeding, *Helicobacter pylori*

### Summary

A gastroenterologist comments on three "thumb rules" for three common diseases. For acute diarrhea: oral rehydration, early refeeding and no antibiotics. For recurrent abdominal pain: "wait and see", avoid searching for *Helicobacter pylori* and attempt making a positive diagnosis. For coeliac disease: consider the diagnosis even if no typical symptoms are present, use the best available test (tTGGA) and avoid postponing gluten introduction in the infant's diet.

disidratazione e l'acidosi, e più "sicura" rispetto alla terapia endovenosa<sup>1,4</sup>. L'insuccesso della soluzione reidratante orale è inferiore al 4%. La reidratazione orale riduce tra l'altro il rischio di convulsioni durante la correzione della disidratazione ipernatremica;

□ che anche il bambino con vomito tollera la soluzione reidratante orale quando somministrata a piccole aliquote ("poco e spesso"), almeno inizialmente, ma, se c'è difficoltà di gestione (per esempio legata all'operatore o alla necessità di reidratazione notturna o altro), si può utilizzare il sondino nasogastrico per la somministrazione della soluzione reidratante piuttosto che ricor-

rere alla fleboclisi, calcolando per una disidratazione media (< 5%) di apportare 30-80 ml/kg nelle rime ore<sup>1,2,4</sup>.

□ che la soluzione migliore rimane, almeno in Europa, dove prevale la diarrea isotonica ed è rara quella secretiva, quella con 60 mEq/l di Na, e un apporto in glucosio intorno ai 2 g% (110 mmol/l) (da ricordare che il rapporto ideale tra glucosio - mmol/l - e Na - mEq/l - per attivare il riassorbimento di quest'ultimo, e quindi di acqua, dovrebbe essere di circa 2)<sup>1,2,5</sup>.

Qualche anno fa era stato suggerito che soluzioni reidratanti che contenessero amido di riso piuttosto che glucosio o saccarosio



avrebbero potuto avere qualche vantaggio sulle soluzioni standard, sia per il leggero incremento di apporto calorico sia per una certa attività antisecretiva dell'amido di riso. Una metanalisi<sup>6</sup> conferma un lieve vantaggio, dato dall'uso di questo tipo di soluzioni limitatamente ai casi di colera.

Più di recente è stata data evidenza che l'effetto antisecretivo della soluzione reidratante orale viene potenziato dall'aggiunta di un amido non (o scarsamente) assorbibile (come, ad esempio, quello delle banane verdi o della maizena nella quota del 5%). L'amido non assorbito a livello ileale raggiunge il colon, e viene qui rapidamente trasformato dalla flora batterica in acido butirrico (un potente attivatore del riassorbimento di sodio e acqua nel colon, organo che ha un potenziale di riassorbimento dell'acqua di molti litri). Questo trattamento si è dimostrato assolutamente efficace proprio nel trattamento della diarrea secretiva da *Vibrio cholerae*<sup>7</sup>.

#### SECONDA RACCOMANDAZIONE «Rialimentazione precoce»

La rialimentazione precoce (dopo 4-6 ore dalla reidratazione) con gli alimenti normalmente assunti dal bambino non solo non è controindicata, ma favorisce una più rapida ripresa funzionale dell'intestino (normalizzazione della permeabilità intestinale) e un più rapido recupero ponderale. Viceversa una rialimentazione posticipata favorisce, a circolo vizioso (malnutrizione più o meno severa-diarrea-malnutrizione), sia la diarrea protratta post-enteritica sia la diarrea

**cronica**  
aspecifica. Di tutto questo la letteratura (tra cui a n c h e uno studio



multicentrico europeo patrocinato dalla Società Europea di Gastroenterologia, Nutrizione ed Epatologia Pediatrica) ha dato chiara documentazione<sup>1,2,3,8</sup>. Esiste anche evidenza in letteratura dell'opportunità di non sospendere mai l'allattamento, se la diarrea compare nel lattante al seno<sup>9</sup>, e dell'inopportunità di diluire il latte, che non richiede di essere cambiato, né per quanto riguarda la qualità dei disaccaridi, né per quella delle proteine nella rialimentazione del lattante al biberon<sup>10</sup>.

#### TERZA RACCOMANDAZIONE «No antibiotici»

L'indicazione alla terapia antibiotica

nella diarrea acuta è convenzionalmente limitata al lattante piccolo con diarrea muco-ematica e stato settico (ed è palese che si tratti quindi di un'indicazione data dalla gravità dell'infezione, più che dalla diarrea di per sé). Peraltro recenti evidenze suggeriscono di limitare ulteriormente l'uso dell'antibiotico. Nel caso infatti fosse in causa un *Escherichia coli* enteroemorragico, EHEC 0157 (il ceppo produttore della verocitotossina che produce la sindrome uremico-emolitica), il rischio della grave complicazione renale sembra effettivamente correlato all'uso dell'antibiotico (forse perché la lisi batterica induce una massiva liberazione della citotossina).

Infatti, in uno studio in cui è stata seguita l'evoluzione di 72 casi di diarrea attribuibile a infezione da EHEC, la sindrome emolitico-uremica si è sviluppata nel 50% di coloro che avevano assunto antibiotico contro il 6% dei casi che non lo avevano assunto<sup>11</sup>. Queste nuove evidenze spingono ancora nella direzione di semplificare tutto, e di considerare la soluzione reidratante orale come l'unico vero strumento terapeutico della diarrea acuta.

«La soluzione reidratante orale non dovrebbe essere considerata come un farmaco da somministrare sotto prescrizione medica, bensì dovrebbe essere presente in ogni casa dove c'è un bambino, ed essere immediatamente somministrata ai primi sintomi, ancor prima di poter consultare un medico (sei ore possono essere sufficienti perché il lattante si disidrati criticamente)». Queste parole ce le ha scritte un giorno l'amico Massimo Fontana (e ora, riscrivendole, ci sembra di sentire la sua voce che le pronuncia), e queste stesse parole, che riassumono effettivamente il "succo del problema", riteniamo le più adatte per chiudere il paragrafo delle raccomandazioni per il trattamento della diarrea acuta.

#### DOLORI ADDOMINALI RICORRENTI

Il dolore addominale ricorrente (DAR) è un problema relativamente frequente, mal definito sul piano patogenetico, il cui dimensionamento è verosimilmente modulato da fattori costituzionali (la soglia al dolore) e ambientali (l'adeguatezza della risposta della famiglia al disturbo) e la cui lunga durata di per sé garantisce sull'assenza di una patologia organica.

Nei DAR che rientrano strettamente nella definizione di Apley (dolori di in-

tensità sufficiente da impedire le normali attività del bambino, ricorrenti almeno una volta al mese da almeno tre mesi e con periodi intercritici assolutamente normali), un problema organico è dimostrabile in meno del 10% dei casi e, in questi, di regola, l'organicità del dolore è denunciata da segni di allarme che il pediatra dovrebbe facilmente riconoscere (la lateralizzazione del dolore, la presenza di altri segni di malattia organica, l'inosservanza del problema fuori dei classici limiti di età, la perdita di peso).



Nella grande maggioranza dei casi il problema non ha una chiara spiegazione, ma esiste sufficiente dimostrazione che più fattori come la soglia al dolore o una risposta ambientale amplificante e/o una utilizzazione del sintomo (da parte del bambino e della famiglia) siano in causa nel ricorrere (se non nell'amplificarsi) del disturbo.

Si tratta di un problema per la cui definizione diagnostica basta di regola l'anamnesi, e che comunque mette alla prova la professionalità del medico nel mirare gli interventi diagnostici e le scelte terapeutiche.

Tutto questo dà ragione del fatto che la letteratura sul problema sia sempre stata influenzata dalle mode e dagli strumenti diagnostici disponibili (da una parte interpretazione psicodinamica, ma dall'altra interpretazione organica a ogni costo con uso troppo facile dell'endoscopia, della sierologia per *Helicobacter pylori* ecc.) ma che, di fatto, poco di nuovo sia stato scritto (almeno sul piano operativo) dopo l'epoca del dottor Apley. Va di conseguenza che le raccomandazioni non possono essere che generiche, improntate prevalentemente su regole generali e di buon senso o finalizzate a smentire (più che a utilizzare) le ipotesi eziologiche o patogenetiche via via proposte.

Una riflessione di partenza merita di essere comunque fatta su un dato: il dolore addominale ricorrente nel bambino sottende una causa organica misurabile in meno del 10% dei bambini dei Paesi industrializzati e in più del 90% dei bambini dei Paesi in via di sviluppo. Spiegazioni diverse del dolore in società diverse per il diverso peso dei problemi di convivenza e di sopravvivenza.

PRIMA RACCOMANDAZIONE

«Se hai già aspettato puoi ancora aspettare»

È una raccomandazione che si adatta a tutti i tipi di dolore ricorrente. Infatti, la patologia dolorosa ricorrente, rispetto alla patologia dolorosa cronica, sottende più frequentemente un problema non propriamente organico.

A volte, come per la cefalea o la diarrea cronica aspecifica, il far tenere un diario dei sintomi prima di intraprendere la strada degli esami e delle eventuali cure ridimensiona effettivamente il problema e costituisce uno strumento efficace per migliorare il livello di consapevolezza sulla natura e sulla reale gravità del sintomo e per stimolare la capacità di autogestione del bambino e della famiglia.

L'esame obiettivo e l'anamnesi devono ovviamente essere accurate, in modo da poter tranquillizzare, escludendo ragionevolmente l'ipotesi organica.

SECONDA RACCOMANDAZIONE

«No *Helicobacter pylori*» (no celiachia?)

Era stato scherzosamente descritto come storico l'incontro (virtuale) tra il dottor Apley e l'*Helicobacter pylori*, suggerendo con questa specie di apologo che l'*Helicobacter* poteva spiegare i misteriosi dolori canonizzati da Apley.

L'analisi critica della letteratura a riguardo ha permesso di chiudere negativamente il problema.

Non vi è infatti alcun nesso tra la classica sindrome dei dolori addominali ricorrenti (quella caratterizzata dalla definizione di Apley con dolori periombelicali, ricorrenti, non accompagnati da segni di allarme, in bambini dai 5 ai 12 anni) e infezione da *Helicobacter pylori*. Anche qualora si documenti l'infezione, l'evoluzione clinica non è correlata alla eradicazione del germe.

Gli studi che anche di recente "riaganciano" l'*Helicobacter* ai DAR sono di fatto gravati da bias di selezione, in quanto eseguiti su bambini che comunque (in relazione alla gravità dei sintomi o alla presenza di altri segni di allarme) avevano eseguito un esame endoscopico. Se quindi non ci sono segni che di per sé indichino una esofago-gastroscopia (ematemesi, melena, dolori particolarmente intensi, epigastrici, continui ecc.) non va cercato l'*Helicobacter* (antigene fecale, sierologia) proprio perché, in assenza dei segni franchi di gastrite/duodenite emorragica, la documentazione dell'infezione non avrà

alcun valore predittivo rispetto alla spiegazione del dolore<sup>1,3</sup>.

Saremmo tentati di dire che, a fronte di dolori addominali ricorrenti perduranti da un certo periodo, potrebbe essere giustificato porsi il dubbio di una celiachia paucisintomatica. E in questo senso starebbero i risultati ottenuti in uno studio sul campo da un gruppo di pediatri operanti nel Veneto<sup>4</sup>. In questo studio, 3 su 45 (6,6%) bambini con DAR risulteranno "inaspettatamente" positivi agli anticorpi anti-endomisio (EMA). Un recentissimo lavoro dimostra però come, tra i bambini con DAR "puri" (sempre quelli della stretta definizione di Apley), la prevalenza di celiachia non sia diversa da quella della popolazione generale di coetanei asintomatici (1:92 vs 1:81)<sup>5</sup>.

Il problema celiachia "nascosta" dietro la patologia addominale, classicamente ritenuta di natura funzionale (DAR, sindrome dell'intestino irritabile) è stato riaperto da un recente lavoro pubblicato sul *Lancet*, che ha dimostrato una prevalenza significativamente più elevata di soggetti EMA positivi tra adulti con colon irritabile inviati per accertamenti in Ospedale (1:20) rispetto alla popolazione di controllo (1:128)<sup>6</sup>. È possibile pertanto che ci si trovi ancora una volta davanti a un bias di selezione (studio eseguito su soggetti ricoverati), e di fatto altri studi negano l'associazione tra colon irritabile e celiachia<sup>8,9</sup>. In particolare, nello studio eseguito sul campo da 74 medici di base del Friuli-Venezia Giulia, nessuno dei 207 adulti con diagnosi di colon irritabile è risultato affetto da celiachia<sup>9</sup>.

TERZA RACCOMANDAZIONE

«Prova a fare una diagnosi positiva» cioè tenta di classificare i DAR in sottotipi utili per un approccio terapeutico differenziato

Va precisato che la sindrome dei DAR non rientra nel problema dei sintomi simulati. Si tratta invece di un dolore "vero" che, sempre nella descrizione di Apley, è caratteristicamente periombelicale, mal definito e mal descritto dal bambino. Il dolore non è mai notturno. Spesso la crisi dolorosa è accompagnata da turbe neurovegetative (pallore, arrossamenti al volto, palpazioni) e comitano altre manifestazioni dolorose come la cefalea.

È stata di recente proposta una classificazione dei DAR in alcune varianti correlate ad altrettante sindromi disfunzionali dell'adulto (classificazione che

viene di fatto a negare l'esistenza stessa della sindrome dei DAR come una entità unica e ben definita e che abbiamo provato a riassumere nella *Tabella 1* con alcune estrapolazioni personali)<sup>7</sup>. Riuscire a inquadrare il disturbo del bambino in un modello di "disfunzione" più preciso può aiutare non solo nella spiegazione del problema ai genitori e al bambino stesso, ma anche a trovare l'approccio diagnostico terapeutico più razionale ed efficace.

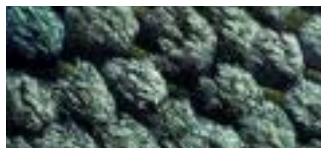
La prima "variante", definita dispepsia funzionale, riguarda i casi con dolore prevalentemente epigastrico e ha due varianti: quella pseudo-ulcerosa (predomina il dolore epigastrico isolato, spesso anche notturno; sono efficaci i farmaci inibitori della secrezione gastrica) e quella con dismotilità (in cui al dolore si associa il senso di ripienezza gastrica e nella quale possono essere utili i procinetici).

Una seconda variante è assimilabile al colon irritabile dell'adulto (dove il dolore si associa alla defecazione o si risolve con questa, spesso con senso di defecazione incompleta, e dove può essere il caso di ricorrere, come nell'adulto, alla terapia con antidepressivi triciclici e/o all'uso di fibre nella dieta in caso sia presente stipsi).

Una terza variante rientra più classicamente nella forma di DAR ben nota ai pediatri (dolore periombelicale, ricorrente in ragione di occasioni sociali particolari, età della scuola elementare) e viene definita come funzionale: puntare sulla consapevolezza del bambino è forse la strategia migliore per questi casi.

Una quarta variante è quella dell'emigrania addominale (caratterizzata dalla frequente associazione con cefalea e/o con una storia familiare di emigrania, dalla persistenza di dolore per ore, a volte così intenso da essere scambiato per dolore "chirurgico" e dove è a volte riconoscibile un'aura, e che tende ad associarsi a fenomeni neurovegetativi come pallore, nausea, vomito, sudorazione). In questa è utile l'approccio terapeutico con gli antiserotoninergici (pizotifene, ciproptadina).

Infine, bisogna saper riconoscere i bambini che "mangiano aria". Forse per lo stress. Forse perché hanno un disturbo della deglutizione minimo, forse perché masticano le "gomme americane". Hanno distensione gastrica, eruttazioni e meteorismo. Difficile aiutarli se non con consigli generici (respirare lentamente con il naso e mangiare piuttosto lentamente).



CLASSIFICAZIONE " OPERATIVA" DEI DAR (OVVERO DISTRUZIONE E RICOSTRUZIONE DI UN PROBLEMA)		
Categoria clinica	Caratteristiche cliniche	Operatività
<b>DAR 1a</b> <b>Sindrome dispeptica pseudo-ulcerosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DAR localizzati sopra l'ombelico</li> <li>- Nessun segno di organicità</li> <li>- Nessuna associazione con la defecazione</li> <li>- No diarrea/no stipsi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se dolori molto severi è indicata EGDS</li> <li>- Anti-H<sub>2</sub> e inibitori della pompa protonica potrebbero essere utili</li> </ul>
<b>DAR 1b</b> <b>Sindrome dispeptica con dismotilità</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensazione di ripienezza gastrica spesso associata a nausea</li> <li>- Il disturbo è solo raramente riferito come dolore</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EGDS se il problema persiste a lungo (più di 6 mesi) o se indicata da altri elementi clinici</li> <li>- Possibile situazione di "gastroparesi post-virale"</li> <li>- Provare con il procinetico (Metoclopramide, Cisapride)</li> </ul>
<b>DAR 2</b> <b>Sindrome dell'intestino irritabile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DAR risolti dalla defecazione e/o</li> <li>- DAR associati a una modificazione dell'alvo e/o</li> <li>- Escluse malattie organiche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valuta la situazione psico sociale</li> <li>- Intervieni, se puoi, sullo "stress"</li> <li>- Potrebbero essere utili gli antidepressivi triciclici (nell'adulto lo sono)</li> <li>- Aggiungi fibre nella dieta se c'è stipsi</li> </ul>
<b>DAR 3</b> <b>Dolori addominali funzionali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DAR subcontinui in scolaro-preadolescente</li> <li>- Non relazione con l'alvo</li> <li>- Perde occasioni sociali (es. scuola, amici ecc.)</li> <li>- Non evidenza di organicità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stai "vicino" al bambino; "appoggia" il suo rientro a scuola</li> <li>- Fai tenere un diario dei sintomi: può aiutare la consapevolezza del bambino</li> </ul>
<b>DAR 4</b> <b>Eemicrania addominale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DAR di notevole intensità, perduranti anche qualche ora</li> <li>- Periodi intercritici anche lunghi</li> <li>- Concomitano almeno due delle seguenti condizioni: cefalea, fotofobia, familiarità per emicrania, aura (disturbi visivi, motori, della parola ecc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escludi le cause di "addome acuto" ricorrente (invaginazione, pancreatite ecc.)</li> <li>- Metoclopramide i.m. "in crisi"</li> <li>- Prova il Pizotifene o la Ciproptadina (se gli episodi sono così frequenti da poter verificare se il farmaco è utile) nella profilassi</li> </ul>
<b>DAR 5</b> <b>Aerofagia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inghiotte aria</li> <li>- Distensione addominale per aria</li> <li>- Eruttazione frequente/meteorismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puoi fare un breath test (ma una buona crescita esclude l'organicità)</li> <li>- Rassicurazione. Affrontare eventuali "stress". Spiegare cosa succede al bambino</li> <li>- No gomme da masticare/no bibite gassate</li> </ul>

Tabella I

## CELIACHIA

La malattia celiaca viene classicamente identificata come una condizione morbosa, caratterizzata sul piano clinico da una sindrome da malassorbimento (diarrea, dimagrimento, distensione addominale) e sul piano istologico da una enteropatia glutine-dipendente (subatrofia dei villi intestinali e ipertrofia delle cripte con significativo aumento dell'infiltrazione linfocitaria della mucosa).

Fino a pochi anni or sono la malattia celiaca era considerata piuttosto rara e monomorfa sul piano clinico. L'iter diagnostico era travagliato, e doveva basarsi su tre biopsie intestinali che dimostrassero la tipica lesione mucosa e la sua dipendenza dall'assunzione del glutine. Si riteneva cioè che l'intolleranza al glutine rappresentasse in pratica un "affare" di stretta pertinenza gastroenterologica.

Negli ultimi anni il concetto di malattia celiaca ha subito una tumultuosa evoluzione, in particolare per quel che riguarda lo spettro clinico e la frequenza dell'intolleranza al glutine e le possibili connessioni con le malattie autoimmuni<sup>1,3</sup>.

### PRIMA RACCOMANDAZIONE

**Pensarci (= aver presenti le condizioni che, pur in assenza di sintomatologia gastrointestinale, possono sottendere una intolleranza al glutine)<sup>1,7</sup>**

La "rivoluzione culturale" della malattia celiaca nasce, nei fatti, con la disponibilità di test diagnostici sierologici sensibili e specifici e facilmente proponibili (a differenza della biopsia intestinale) per lo screening della malattia, sia in soggetti in qualche modo sintomatici (con o senza la classica sintomatologia gastrointestinale) sia nella popo-

lazione generale. Questi test (dapprima gli anticorpi anti-glutine, poi gli EMA, e oggi gli anticorpi anti-transglutaminasi umana) hanno permesso di ridefinire l'epidemiologia della malattia (che è frequente e ha prevalenza sostanzialmente uguale (1:100-1:200) in tutti i Paesi del mondo (anche negli Stati Uniti dove si riteneva in passato che la malattia quasi non esistesse), e di dimostrare l'esistenza di una serie molto ampia di condizioni cliniche dipendenti dall'assunzione di glutine<sup>4,6</sup>.

Come schematizzato nella *Tabella II*, si possono riconoscere tre gruppi di manifestazioni cliniche associate alla celiachia:

- quelle secondarie al malassorbimento, strettamente glutine-dipendenti e non necessariamente accompagnate da diarrea o altri disturbi gastroenterologici (ad esempio l'anemia e l'osteopenia);
- quelle immunomediate: si tratta di

una serie molto ampia comprendente quadri clinici molto differenziati. Per alcune di queste condizioni la glutine-dipendenza è obbligatoria (non esistono se non in soggetti celiaci non trattati) - nota da molto tempo (dermatite erpetiforme) o di recente dimostrazione (atassia glutine correlata). Per altre malattie la glutine-dipendenza appare come un fatto statistico (incidenza significativamente più elevata di celiaci tra i malati) o come una dimostrazione ex adjvantibus (guarigione con la sospensione del glutine) oppure come una dimostrazione ex nocentibus (rapporto dose-effetto, cioè incidenza della malattia correlata al tempo di esposizione al glutine). Tutto questo riguarda sia le malattie autoimmuni (alopecia, orticaria cronica, dermatite erpetiforme, piastirinopenia, tiroidite di Hashimoto, diabete, e così via) sia le malattie carenziali (sideropenia, osteopenia, bassa statura) sia i tumori (linfoma intestinale);

- infine, esistono associazioni della malattia celiaca con cromosomopatie (in particolare la sindrome di Turner, la sindrome di Down dove la celiachia è presente in quasi il 10% dei casi) e con malattie geneticamente determinate (ad es. sindrome di Williams), associazioni che potrebbero essere utili per la migliore comprensione della regolazione genetica della malattia.

In ognuno dei tre gruppi prevalgono i casi asintomatici o paucisintomatici dal punto di vista gastroenterologico, ma l'associazione è così forte da giustificare (raccomandare), in tutti questi casi (così come nei familiari di celiaci noti), lo screening sierologico della malattia.

In pratica, per fare qualche esempio concreto, andrà ricordato che una celiachia "nascosta" potrà essere svelata con gli opportuni test sierologici mediamente nel 5% (1:20!) dei soggetti con malattie autoimmuni, anemia sideropenica, bassa statura isolata, ipertransaminasemia criptogenetica, o in donne con storia di gravidanze a cattivo esito (poliabortività, parti prematuri, neonati di basso peso ecc.), o ancora in bambini con sindrome di Down o sindrome di Turner, così come in parenti di I e II grado di soggetti celiaci. Una probabi-

lità ancora maggiore di essere celiaci "senza saperlo" hanno i soggetti con anemia sideropenica che non hanno risposto in maniera adeguata a un trattamento marziale (fino al 20%), i soggetti con patologia autoimmune che siano parenti di un celiaco (24%), che siano affetti da patologie autoimmuni multiple (11%).

Della nostra esperienza personale più recente ci sembrano interessanti i dati preliminari ottenuti nell'orticaria cronica (3 casi di celiachia su 32 indagati consecutivamente con dosaggio degli anticorpi antitransglutaminasi) (Figura 1) e dell'alopecia (3 celiaci su 19 casi di alopecia universale, un solo celiaco in 96 casi di alopecia areata). La dieta senza glutine è sembrata efficace a risolvere o migliorare significativamente il problema in tutti i casi sia di orticaria cronica che di alopecia (sempre già sottoposti inutilmente, anche in centri ad alta specializzazione, a terapie di tutti i tipi). In un caso l'alopecia è comparsa immediatamente dopo la riesposizione al glutine (prescritta in altra sede per conferma diagnostica), mentre si erano già positivamente gli anticorpi anti-transglutaminasi ma non si era ancora instaurata alcuna alterazione morfologicamente apprezzabile della mucosa intestinale, a conferma quindi che le malattie autoimmuni nel soggetto celiaco possono comparire in maniera glutine-dipendente anche in assenza del danno istologico ritenuto classico della malattia e indispensabile per la diagnosi.

Infine, di valore non solo speculativo, ci sembra il dato che il 5% dei soggetti affetti da miocardiopatia dilatativa (e dei loro familiari asintomatici ma con segni elettrocardiografici e/o ecocardiografici di malattia) siano risultati celiaci in uno studio eseguito su larga casistica. In questo studio (i cui dati preliminari sono stati presentati al Congresso della Società Italiana di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica nell'ottobre di questo anno<sup>8</sup>) si è data anche evidenza della concordanza tra la presenza di celiachia e di altri marcatori di autoimmunità (come gli anticorpi anti-actina), fatto che lascia supporre che esista effettivamente un sottogruppo di pazienti in cui la miocardiopatia dilatativa riconosce una patogenesi autoimmune e che, in questi casi, sia spesso (se non di regola) presente una intolleranza al glutine non riconosciuta.

#### SECONDA RACCOMANDAZIONE

«Usa il test migliore» (cioè anticorpi anti-transglutaminasi umana hTTGA) e «Razionalizza l'approccio nei casi a rischio» (cioè ricordati degli HLA)

Molto in sintesi, gli studi che si sono succeduti in questi anni permettono di concludere che gli anticorpi anti-transglutaminasi umana rappresentano, a oggi, il test sierologico più affidabile per la diagnosi di malattia celiaca. Gli anticorpi anti-glutine, cui va riconosciuto il merito storico di aver aperto la strada al riconoscimento della parte sommersa dell'iceberg dell'intolleranza al glutine, rappresentano oggi un test inaccettabilmente meno sensibile e specifico rispetto agli altri test sierologici (EMA, anti-TTGA) e, probabilmente, sono più frequentemente causa di confusione che strumento di chiarimento diagnostico.

Gli anticorpi anti-endomisio (EMA) vanno considerati uno strumento diagnostico di sensibilità e specificità quasi ottimale ma, considerato il tipo di test immunofluorescenza, inevitabilmente dipendente dall'esperienza dell'operatore. Come noto, poi, il test perde di significato nei casi con difetto assoluto di IgA.

Gli anticorpi anti-transglutaminasi (TTGA) di guinea pig hanno sensibilità e specificità sovrapponibile agli EMA, con il vantaggio di essere dosati con tecnica ELISA (minori costi, interpretazione NON operatore-dipendente) ma, specie in alcune situazioni, come la presenza di epatopatie di varia natura, si registra un numero considerevole di falsi positivi.

Gli anticorpi anti-transglutaminasi umana (hTTGA) sono risultati nella nostra esperienza i più sensibili e specifici nelle diverse situazioni in cui sono stati valutati sul campo in maniera comparata rispetto agli altri test: nello screening di popolazione asintomatica<sup>9</sup>, nella diagnosi di casi in qualche modo sintomatici<sup>10</sup>, nella identificazione dei soggetti celiaci con difetto assoluto di IgA<sup>11</sup>. In una esperienza su larga casistica che abbiamo avuto modo di fare grazie alla collaborazione con il Centro delle Immunodeficienze della Clinica Pediatrica di Brescia, lo screening con anticorpi anti-transglutaminasi umana di tipo IgG ha permesso di definire una prevalenza dell'11% della malattia celiaca nei soggetti con difetto di IgA (mentre solo la metà dei casi sarebbero stati identificati limitandosi al "classico" screening con gli AGA IgG).





MANIFESTAZIONI CLINICHE CHE POSSONO SOTTENDERE UNA MALATTIA CELIACA ANCHE IN ASSENZA DELLA CLASSICA SINTOMATOLOGIA GASTROINTESTINALE

Effetto di malassorbimento	Glutine-dipendenza per meccanismi $\infty$ * diversi dal malassorbimento (es. autoimmunità)	Associazioni
Anemia ferropriva Anemia mista normocitica (compenso tra difetto di ferro e di folati) Ritardo isolato di crescita Osteopenia Poliabortività Steatosi epatica Dolore addominale/meteorismo	Dermatite erpetiforme $\infty$ IDDM* Tiroidopatie autoimmuni* Atassia cerebellare con anticorpi anti cellule di Purkinje ("atassia da glutine") $\infty$ Displasia dello smalto dentario $\infty$ Infertilità/poliabortività $\infty$ Alopecia $\infty$ Epilessia con calcificazioni endocraniche $\infty$ Ipertransaminasemia isolata $\infty$ Epatite autoimmune* Cirrosi biliare primitiva* Connettiviti* $\infty$ Sindrome di Sjogren* Poli neuropatie* $\infty$ Vasculiti* $\infty$ Emocitopenie autoimmuni* Stomatite aftosa recidivante* Pericarditi recidivanti° Miastenia grave° Morbo di Addison° Ipo/iperparatiroidismo autoimmune° Miocardiopatia dilatativa*	Difetto di IgA (?)* Linfoma intestinale Sindrome di Down Sindrome di Turner Sindrome di Williams FCP Difetto di IgA $\infty$

$\infty$ Dimostrata nella totalità o in un certo numero di casi la dipendenza dall'assunzione di glutine;

\*Presenza di elementi epidemiologici suggestivi per l'ipotesi che una lunga esposizione al glutine causa di una intolleranza non riconosciuta e quindi non trattata) favorisca l'insorgenza della malattia;

°Evidenza di correlazione con l'assunzione di glutine mal documentata

Tabella II

I test sierologici (EMA, anti-TTGA) non vanno però considerati sensibili in maniera assoluta. Si sa bene oggi che, in soggetti a rischio (quelli definiti dalla presenza di una condizione clinica frequentemente associata alla celiachia, come una malattia autoimmune o la sindrome di Down o ancora il semplice fatto di essere ad esempio figli o fratelli di soggetti celiaci), gli EMA o gli anti-TTGA possono positivizzarsi anche tardivamente e, pertanto, che in questo tipo di soggetti, almeno nella giovane età, nessuna conclusione definitiva può essere presa sulla base di una singola negatività del test. Si dovrebbe quindi consigliare una ripetizione dei test nel tempo.

In questi casi sospetti o "non ancora T", nei casi cioè in cui la probabilità di essere o di diventare glutine-sensibili, ovvero di essere celiaci "latenti", è notoriamente alta (come nella s. di Down, o nel diabete tipo 1, o in una malattia autoimmune), si può sapere da subito se questa possibilità ha o non ha una reale probabilità di attualizzarsi. Infatti questi

"viraggi tardivi" per EMA o per hTTGA si verificano soltanto quando sono presenti i marcatori HLA (DQ2, DQ8, DR4). Sembra così ragionevole predisporre un follow up con controllo sierologico (anti-TTG/EMA) solo nei casi a rischio (per fare un esempio pratico: un neonato fratellino di celiaco) in cui questi marcatori siano presenti.

TERZA RACCOMANDAZIONE  
«Glutine "tanto e subito"»

Più di qualche evidenza suggerisce che l'introduzione precoce del glutine (4-5 mesi) in quantità significativa favorisca l'insorgenza del quadro clinico tipico (e quindi più facilmente riconoscibile) della malattia nei primi due-tre anni di vita<sup>13</sup>. Una "politica del glutine" del tipo "tanto e subito" potrebbe essere quindi una valida ed economica strategia per il riconoscimento (e la cura) precoce dei casi, in alternativa a uno screening di massa (il cui vantaggio in termini costi/benefici appare oggi messo in crisi principalmente dall'assenza di un

test di specificità e sensibilità assoluta "una volta per tutte", e dalla conseguente difficoltà di identificare l'età ideale per lo screening stesso).

Molte e importanti riflessioni ci vengono stimolate a questo proposito dall'esperienza svedese. Una vera "epidemia" di malattia celiaca riconosciuta clinicamente prima dei due anni è stata registrata in questo Paese tra la metà degli anni Ottanta e la metà degli anni Novanta, fino a una prevalenza di diagnosi cliniche di 1:250 nati<sup>14</sup>. Numerose evidenze<sup>12,14</sup> sono state date sul fatto che questa "epidemia" poteva essere messa in correlazione alla precoce e rilevante quantità di glutine assunta dai bambini svedesi (ad esempio aggiunto nei lattini di seguito) così come è apparso chiaro che l'eliminazione del sovraccarico di glutine (una gastroenterite particolarmente grave nel figlio celiaco di un Ministro svedese ha portato a una campagna di stampa contro la somministrazione precoce di glutine) ha nuovamente riportato la prevalenza della diagnosi clinica di

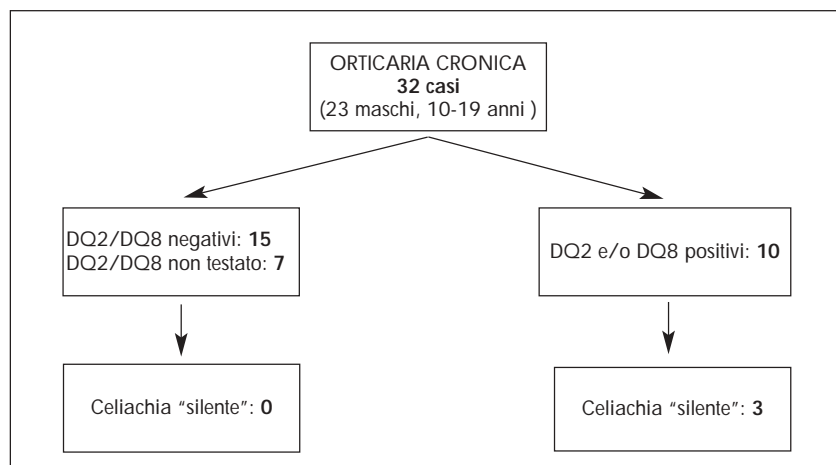


Figura 1. Prevalenza della celiachia nella orticaria cronica: relazione con la presenza degli HLA DQ2/DQ8 (Clinica Pediatrica di Trieste, 1997-2001).

celiachia alla media europea (1:1000). Hanno prevenuto la celiachia? Niente affatto: proprio su questa nuova coorte di bambini che aveva mangiato "poco glutine e tardi" è stata data dimostrazione che la celiachia (EMA più biopsia nei casi positivi) era stata semplicemente sommersa e resa irriconoscibile ma comunque presente in 1 caso su 50<sup>15</sup>, tanto da far concludere gli Autori del lavoro che la celiachia è la malattia cronica più frequente.

E allora, cosa dobbiamo fare? Nulla di diverso che agire con buon senso: svezzare all'età che sappiamo (5 mesi) con pappe contenenti glutine, in particolare se c'è una familiarità che mette a rischio il bambino, avendo ben presente che è assolutamente irragionevole pensare di poter prevenire la celiachia con la somministrazione timida e ritardata del glutine nella dieta del lattante.

## Bibliografia

### DIARREA ACUTA

1. Armon K, Stephenson T, Mac Faul R, et al. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhoea management. *Arch Dis Child* 2001;85:132-42.
2. Murphy MS. Guidelines for managing acute gastroenteritis based on a systemic review of published research. *Arch Dis Child* 1998; 70:279-84.
3. AAA Provisional Committee on quality improvement Subcommittee on acute gastroenteritis. Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1996;97:424-36.
4. Gavin N, Merrick N, Davidson B. Efficacy of glucose based oral rehydration therapy. *Pediatrics* 1996;98:45-51.
5. Fontaine O. Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution.

- International Study Group on reduced osmolarity ORS solution. *Lancet* 1995; 345:282-5.
6. Gore SM, Fontaine O, Pierce NF. Impact of rice based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhoea: meta-analysis of 13 clinical trials. *BMJ* 1992; 304:287-91.
7. Ramakrishna BS, et al. Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *NEJM* 2000;342(5):308-13.
8. Sandhu B, Isolauri E, Walker Ssmith J, et al. Early feeding in childhood gastroenteritis. A multicentre study on behalf of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition working group on acute diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:522-7.
9. Faruque ASG, et al. Breast feeding and oral rehydration at home during diarrhoea to prevent dehydration. *Arch Dis Child* 1992; 67:1027-29.
10. Brown KH, et al. Use non human milk in the dietary management of young children with acute diarrhoea: a metanalysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994;93:17-27.
11. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *E coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-6.

### DOLORI ADDOMINALI RICORRENTI

1. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995;273:729-34.
2. Franc F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:424-7.
3. Ozen H, Dinler G, Akyon Y, et al. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001;6:234-8.
4. Andreotti F, Baggiani A, Fusco F, et al. Searching for coeliac disease in general pediatric practice. *Clinical Pediatrics* 2001. In press.
5. Fitzpatrick KP, Sherman P, Ipp M, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;233:250-2.
6. Sanders D, Carter MJ, Hurlstone DP, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in

- patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001;358:1504-8.
7. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hymans JS, Milla PJ, Staiano AM. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; suppl 2:II60-8.
8. Holt R, Darnely S, Kennedy T, Jones R. Screening for coeliac disease in patients with clinical diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120(suppl):A757 (abstr 4064).
9. Martelossi S, Della Vedova R, Devetta M, e Gruppo di studio FVG. Celiac disease screening among symptomatic children and adults in Friuli-Venezia Giulia. *Dig and Liver Dis* 2001;33,638:A57.

### CELIACHIA

1. Maki M, Collin P. Coeliac Disease. *Lancet* 1997;349:1755-9.
2. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-3.
3. Ventura A, Greco L, Magazzù G. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
4. Kiren V, Not T, Tommasini A, et al. Human tissue transglutaminase ELISA: a powerful diagnostic assay for screening of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31 S(3):24.
5. Berti I, Horvath K, Green P, Sblattero D, Not T, et al. Prevalence of coeliac disease in USA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31 S(2):276.
6. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti gliadin antibodies screening for coeliac disease in school age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29-35.
7. Tommasini A, Not T, Marzari R, Ventura A. Malattia celiaca: tra passato e futuro. *Prospettive in Pediatria* 1999;29:181-96.
8. Faleschini E, Ventura A, Arbustini E, et al. Coeliac disease risk in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Dig Liv Dis* 2001;33:623,A11.
9. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: a innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 1253-7.
10. Trevisiol C, Ventura A, Baldas V, et al. A reliable screening procedure for coeliac disease in clinical practice. *Scand J Gastroenterol* 2001. In press.
11. Lenhardt A, Plebani A, Insalaco A, Not T, et al. Coeliac disease in misdiagnosed children with total IgA deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 32,383 (A 71).
12. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2000;137(6):756-61.
13. Asher H, Holm K, Kristiansson B, Maki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch Dis Child* 1993;69:375-80.
14. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom I, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:166-71.
15. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, et al. Serological Screening for coeliac disease in healthy 2.5-years old children in Sweden. *Pediatrics* 2001;107:42-5.