



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Validazione cross-culturale del *Celiac Disease-Children's activities report (CD-Chart)* e del *Disease-specific Health-related Quality-of-life Questionnaire for Children with Celiac Disease (CD-DUX)* in bambini e adolescenti italiani affetti da malattia celiaca: studio prospettico osservazionale**

Relatore: Chiar.mo  
Prof. Carlo Catassi

Tesi di Laurea di:  
Mara Barchetti

Correlatore: Chiar.ma  
Prof.ssa Maria Elena Lionetti

A.A. 2019/2020



# SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	5
2. LA CELIACHIA	6
2.1. Introduzione e cenni storici	6
2.2. Dati epidemiologici	8
2.3. Storia naturale	13
2.4. Eziologia	14
2.4.1. Il contributo della genetica	18
2.4.2. Fattori ambientali	20
2.4.3. Risposta immunitaria adattativa ed innata	25
2.5. Presentazione clinica	31
2.6. Diagnosi	41
2.7. Complicanze	53
2.8. Terapia	54
2.9. Qualità della vita	62
3. Disease-specific Health-related Quality of life Questionnaire for Children with Celiac Disease (CD-DUX)	66
4. Celiac Disease-Children's activities report (CD-CHART)	70
5. SCOPO DELLO STUDIO	75
6. MATERIALI E METODI	76

7. RISULTATI	79
7.1. Risultati demografici	79
7.2. Risultati del CD-CHART	81
7.3. Risultati del CD-DUX	85
8. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	88
9. ALLEGATI	93
9.1. CD-DUX	93
9.2. CD-CHART	97
9.3. Scheda per la raccolta dei dati anagrafici	104
10. RINGRAZIAMENTI	106
11. BIBLIOGRAFIA	107

## **1.INTRODUZIONE**

La malattia celiaca è un disordine immunomediato indotto dall'assunzione di glutine in soggetti geneticamente predisposti, che comporta un danneggiamento della mucosa duodenale con conseguente malassorbimento di nutrienti.

Il trattamento di questa patologia consiste nell'effettuare una dieta priva di glutine, che se eseguita correttamente, porta ad una restitutio ad integrum della mucosa intestinale, accompagnata dal miglioramento della qualità della vita e delle complicanze a lungo termine.

La gestione corretta di questa dieta ai fini di realizzare una compliance ottimale non è sempre facile per un bambino o un adolescente. Pertanto, un aspetto importante da indagare è la valutazione di quanto la rigidità e l'osservanza della dieta senza glutine possano influire sulla capacità di relazionarsi con gli altri e di affrontare la vita di tutti i giorni.

Questo studio mira ad approfondire il tema della difficoltà che i pazienti affetti da malattia celiaca, di età compresa tra 8 e 18 anni, incontrano durante le attività e gli impegni quotidiani che coinvolgono il cibo e come questi bambini percepiscono la propria condizione di salute.

Gli obiettivi principali di questa ricerca sono la valutazione di questi aspetti, allo scopo di aiutare i pazienti a gestire meglio la malattia e migliorare la qualità della vita, e l'effettuazione di un confronto cross-culturale con un gruppo di pazienti israeliani affetti da celiachia della stessa fascia di età.

Questo secondo proposito è stato realizzato grazie alla collaborazione con la Dottoressa Sonya Meyer ed il fine è quello di evidenziare le possibili differenze nella gestione individuale della malattia e dei problemi socio-relazionali che essa comporta.

## **2. MALATTIA CELIACA**

### **2.1. Introduzione**

La malattia celiaca (MC) è una malattia sistemica su base immunologica causata dall'intolleranza permanente al glutine e che interessa individui geneticamente predisposti.

Il glutine è una proteina che si trova in alcuni cereali come frumento, orzo, segale e triticale (un misto di grano e segale) [1].

La descrizione clinica classica della malattia celiaca è stata formulata da Samuel Gee nel 1888. Nel 1950 Dicke notò l'associazione tra il glutine e la malattia. Durante la Seconda Guerra Mondiale, quando c'era scarsità di grano in Olanda, l'incidenza di enteropatia da ipersensibilità al glutine si ridusse marcatamente e i bambini affetti migliorarono.

Dopo la guerra, quando i cereali tornarono abbondanti, l'incidenza della malattia si riacutizzò rapidamente, raggiungendo i livelli precedenti al conflitto.

Nel 1954 Paulley, studiando il materiale delle biopsie chirurgiche, fornì la prima descrizione accurata delle lesioni intestinali dei pazienti con enteropatia da ipersensibilità al glutine. Soltanto nel 1968 Rubin e i collaboratori dimostrarono che la sprue non tropicale degli adulti e la malattia celiaca dell'infanzia erano in effetti la stessa cosa.

Il glutine la proteina più rappresentata nella nostra alimentazione, infatti l'intake giornaliero di glutine nella dieta mediterranea è alto (circa 10-20 g/die).

Le frazioni gliadiniche e gluteniniche sono le principali responsabili della reazione nei soggetti predisposti. Esse formano una sorta di colla in soluzione acquosa, un reticolo importante ai fini della panificazione. Il ruolo del glutine non è principalmente quello nutrizionale poiché non contiene aminoacidi essenziali, ma svolge una funzione importante di coesione di alimenti come pane e pasta. Gli alimenti senza glutine, infatti, contengono additivi per legare l'impasto.

L'avena non è un cereale tossico per la maggioranza dei celiaci ma le avenine in alcuni rari casi possono rivestire ruolo patogenetico; invece mais, riso, miglio e sorgo contengono proteine che non hanno effetto tossico nel paziente celiaco.

Dal punto di vista biochimico, le proteine del glutine sono ricche in prolina e glutamina.

L'intestino umano è carente di prolina-endopeptidasi; questo rende le proteine del glutine difficili da digerire nell'intestino umano e ciò comporta la generazione e la liberazione di peptidi piuttosto grandi tra cui il trentatremero, costituito da 33 residui aminoacidici, che gioca ruolo patogenetico importante perché contiene molti epitopi tossici. Il trentatremero è uno dei peptidi più tossici per il celiaco fra quelli che si liberano dalla digestione del

glutine. Molti sono gli epitopi tossici che si liberano durante la digestione; alcuni hanno effetto protettivo ma, nel paziente predisposto, prevale la tossicità data dall'alfa-gliadina e dagli altri peptidi.

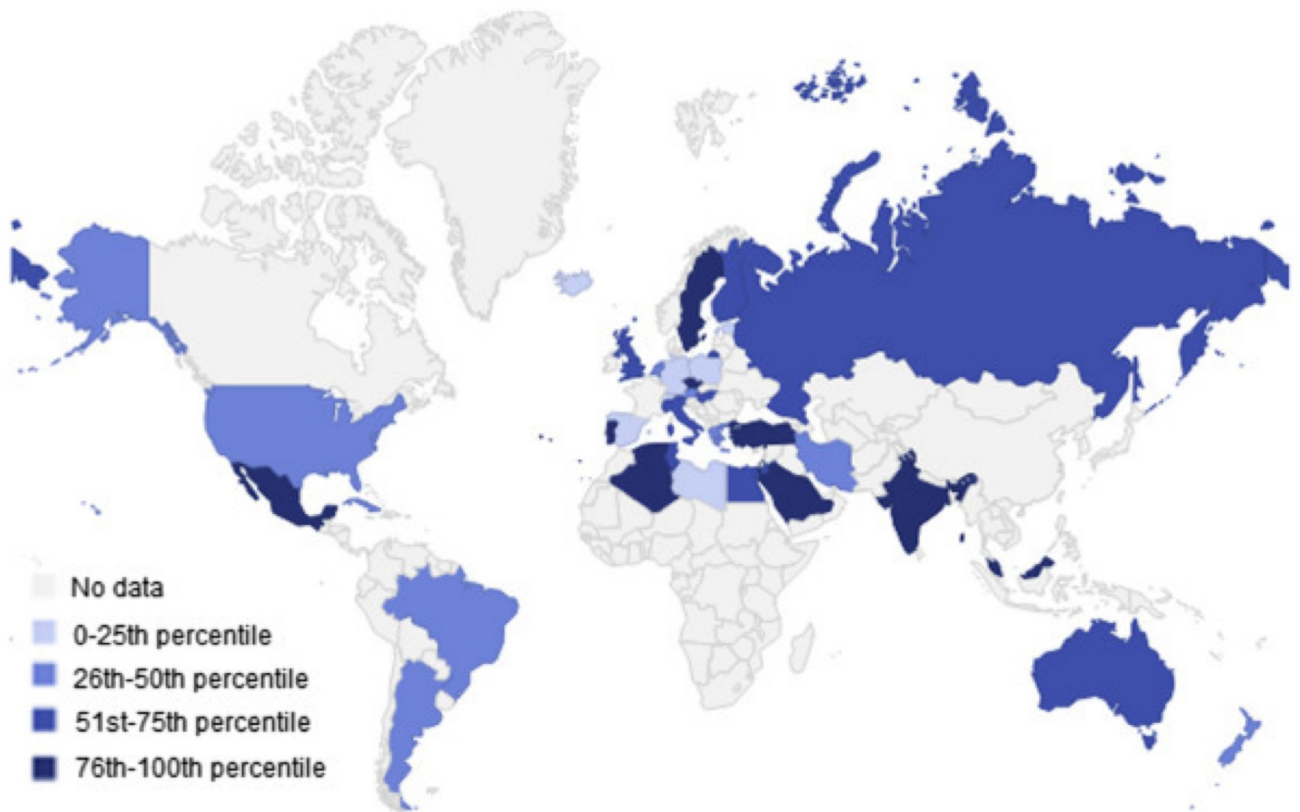
Negli ultimi anni, ci sono stati cambiamenti significativi nella diagnosi, nella patogenesi e nella storia naturale di questa condizione; la MC ha subito una vera "metamorfosi" a causa del costante aumento del numero di diagnosi identificate, anche nei pazienti geriatrici [2]. L'aumento significativo delle diagnosi in tutto il mondo è stato principalmente attribuito alla maggiore disponibilità di test di screening sensibili e specifici, che hanno consentito anche l'identificazione dei gruppi a rischio per MC [3].

## **2.2 Dati epidemiologici**

Fino a circa 50 anni fa, la celiachia era considerata una malattia rara e tipica dell'infanzia. Erano già note fluttuazioni di incidenza per area geografica, in particolare era molto frequente in Irlanda e molto rara in Danimarca. Dagli anni '80 molti di questi assiomi sono caduti nel tempo grazie allo sviluppo di metodiche di ricerca anticorpale; ciò ha permesso, tramite il dosaggio degli Ig anti-gliadina, di eseguire uno screening nelle scuole e di scoprire molti casi di celiachia sfuggiti alla diagnosi clinica perché asintomatici.

Oggi sono disponibili un numero maggiore di indagini diagnostiche tra le quali gioca un ruolo importante il dosaggio di anticorpi anti-TTG, anti-endomisio, anti-gliadina, i test genetici e le nuove metodiche da applicare alla biopsia intestinale come la ricerca dei depositi di IgA. Sono state sviluppate strategie e algoritmi diagnostici avanzati; partendo infatti da un semplice prelievo di una goccia di sangue dal dito, si può oggi ottenere il dosaggio delle TTG.

La celiachia colpisce dallo 0,6 all'1,0% della popolazione mondiale, ad eccezione delle aree che mostrano una bassa frequenza di geni predisponenti alla MC e un basso consumo di glutine (ad es. Africa sahariana e Giappone) [4]. Ci sono ampie differenze regionali in Europa (ad esempio, la prevalenza è dello 0,3% in Germania e del 2,4% in Finlandia) per motivi non chiari. La celiachia è comune anche nei paesi in via di sviluppo, in particolare nel Nord Africa e nel Medio Oriente. In India, la casistica si distribuisce principalmente nella parte nord-occidentale del paese, dove il grano è un alimento base [5]. Casi di celiachia sono stati descritti anche in Cina [6]. La frequenza della celiachia è in aumento in molti paesi in via di sviluppo a causa dell'occidentalizzazione della dieta, dei cambiamenti nella produzione e nella preparazione del grano, della maggiore consapevolezza della malattia o di una combinazione di questi fattori.



*Figura 1. Sieroprevalenza della malattia celiaca nel mondo. I valori di prevalenza sono stati stratificati in 4 gruppi di percentili che vanno dallo 0-25° percentile (grigio chiaro) al 76-100° percentile (blu scuro) [7]*

La MC viene diagnosticata più frequentemente nelle donne con un rapporto femmina-maschio che varia da 2: 1 a 3: 1 [2, 5], in base allo screening sierologico, l'attuale rapporto si attesta intorno a 1,5: 1 [8]. La malattia può manifestarsi a qualsiasi età dalla prima infanzia all'età avanzata e presenta due picchi di insorgenza: uno poco dopo lo svezzamento quando si introduce il glutine nei primi 2 anni di vita e l'altro nel secondo o

terzo decennio di vita. La diagnosi di MC può essere difficile poiché i sintomi possono variare in modo significativo da paziente a paziente [9].

La prevalenza aumenta tra le persone che hanno un parente di primo grado affetto da MC (dal 10 al 15%), diabete di tipo 1 (dal 3 al 16%), tiroidite di Hashimoto (5%) o altre malattie autoimmuni (incluse malattie epatiche autoimmuni, sindrome di Sjögren e nefropatia da IgA), sindrome di Down (5%), sindrome di Turner (3%) e deficit di IgA (9%) [5].

Studi dimostrano che nei paesi in cui il consumo di glutine è maggiore, è più alto il numero di soggetti con i geni predisponenti HLA DQ2 e DQ8; c'è quindi una diretta correlazione tra la frequenza dei geni di predisposizione e il consumo di glutine. Il fatto che non ci sia stata una selezione negativa da parte degli stessi geni, fa pensare che molto probabilmente, nella storia evolutiva dell'uomo, il diffondersi dei geni DQ2 abbia avuto un ruolo non tanto nello sviluppo di celiachia quanto nella prevenzione di altre patologie quali la carie dentaria, malattie infettive come la sifilide, la TBC e la lebbra. La ricerca sta tutt'oggi cercando di chiarire questo aspetto.

La prevalenza della celiachia è in aumento. È stato riscontrato un aumento di 5 volte della frequenza di celiachia dagli anni '60 al 2000; un esempio è il fatto che negli Stati Uniti la

prevalenza di MC tra il 1975 e il 2000 SIA aumentata di 5 volte [10]). Oggi i valori si attestano all' 1,5% nella popolazione pediatrica generale, ma il motivo di questo aumento è ancora sotto studio: si sta valutando quanto influiscano alcune infezioni, l'uso di antibiotici, la fermentazione dell'impasto e le modificazioni precoci del microbioma.

L'epidemiologia della

celiachia può essere

rappresentata come un

iceberg: la parte maggiore

dei casi sfugge alla diagnosi,

sono sommersi e possono essere

individuati con uno screening sulla

popolazione. Quest'ultimo ha mostrato chiaramente che la percentuale di casi diagnosticati

clinicamente (la parte visibile dell'iceberg) è molto più piccola della prevalenza

complessiva della MC [12]. Il decorso e la gravità della malattia in tutti questi casi

comunque non sembrano differire [13]. In alcuni paesi, come India e Cina, l'iceberg

visibile è <5%. Nei paesi che mostrano un alto livello di consapevolezza dello spettro

clinico della MC, ancora il 50-75% dei casi rimane non diagnosticato e pertanto esposto ai

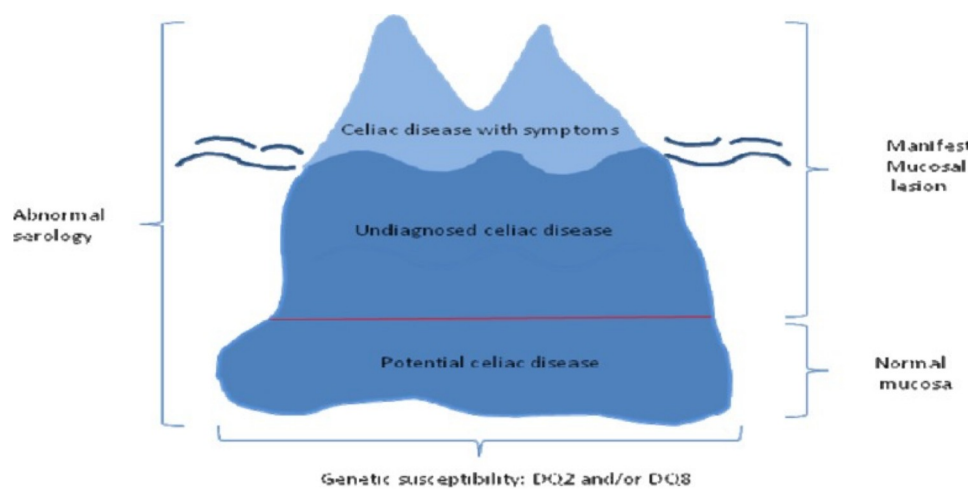


Figura 2. Iceberg della malattia celiaca [11].

rischi di complicanze a lungo termine. Il metodo attraverso il quale aumentare il tasso diagnostico della MC (ad es. mediante screening di massa o ricerca di casi) è tutt'oggi oggetto di discussione [14].

Diverse teorie hanno suggerito che la globalizzazione e la diffusione delle versioni "false" o "estreme" della dieta mediterranea, compreso il consumo di quantità molto elevate di glutine (fino a 20 g / giorno), hanno portato ad un aumento della prevalenza e dell'incidenza di MC.

Inoltre, anche la qualità del glutine stesso potrebbe svolgere un ruolo determinante; la produzione di nuove varianti di grano per ragioni tecnologiche piuttosto che nutrizionali potrebbe aver influenzato l'aumento del numero di diagnosi di MC osservato negli ultimi anni [4]. Queste ipotesi non sono state ancora confermate e la vera causa del rischio di insorgenza di MC rimane sconosciuta. Inoltre, l'osservazione epidemiologica secondo cui simili "epidemie" coinvolgono anche altre malattie autoimmuni nell'emisfero occidentale suggerisce che possano essere in gioco fattori ambientali diversi dal glutine.

### **2.3. Storia naturale**

La storia naturale della MC implica un importante rischio genetico (HLA-DQ2 / DQ8) a cui si aggiunge l'esposizione a fattori di rischio ambientale che fanno venir meno la

tolleranza orale al glutine. La sieroconversione con comparsa di autoanticorpi anti-TTG (autoimmunità CD) è considerata un segno di attivazione dell'immunità adattativa anti-glutine, sostenuta da cellule T specifiche del glutine. Esiste tuttavia una condizione soprannominata 'potenziale MC' in cui il soggetto non sembra progredire ulteriormente verso l'atrofia dei villi e il conseguente malassorbimento; alcuni possono rimanere in questa fase senza danni istologici o con lesioni molto lievi. In alcuni casi gli anticorpi anti-TTG possono fluttuare o addirittura scomparire.

#### **2.4. Eziologia**

Le molecole non digerite della gliadina possono attraversare la barriera intestinale (specialmente in situazioni che aumentano la sua permeabilità) ed arrivare alla lamina propria dove c'è la transglutaminasi che modifica questi peptidi (i residui di glutamina vengono convertiti in acido glutammico e questa conversione aumenta l'affinità dei peptidi derivanti dal glutine per i recettori HLA delle APC). Questo fa scatenare una reazione infiammatoria con reclutamento dei linfociti, produzione di citochine e autoanticorpi (anti-transglutaminasi, anti-endomisio e antigliadina). Le citochine reclutano il sistema immunitario innato con killing degli enterociti e comparsa delle lesioni caratteristiche della celiachia. Accanto al meccanismo adattivo entra in causa anche l'immunità innata che ha

un ruolo importante come trigger e nella distruzione dell'epitelio intestinale fino all'atrofia dei villi.

Nel complesso, la patogenesi nel suo insieme è articolata e prevede una risposta immunitaria in parte di tipo innato e in parte di tipo adattivo.

È colpita la mucosa del duodeno e del digiuno. Il cambiamento istologico più precoce è la comparsa di un infiltrato infiammatorio nella lamina propria, con un aumento dei linfociti T gamma/delta. Più tardi si apprezza l'iperplasia delle cripte e, alla fine, l'atrofia dei villi.

Questa progressione si riflette nel grado di Marsh.

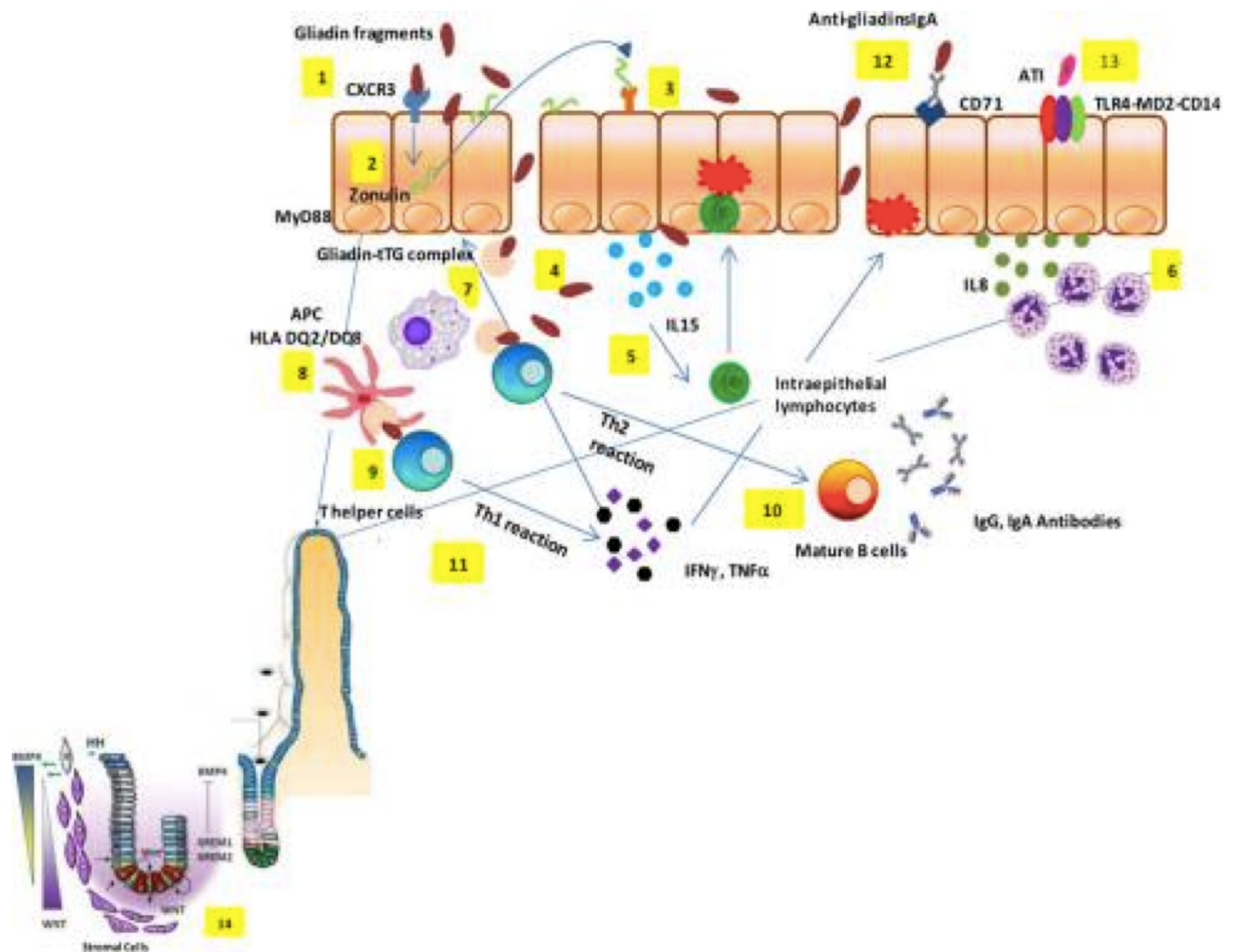


Figura 3. Patogenesi della malattia celiaca [4].

Più nel dettaglio, studi hanno dimostrato che la gliadina può causare un aumento immediato e transitorio della permeabilità della giunzione stretta intercellulare nelle cellule epiteliali intestinali [15,16]. Questo effetto è stato collegato al rilascio di zonulina, una famiglia di molecole che aumenta la permeabilità paracellulare causando un'alterazione della giunzione stretta, indipendentemente dallo stato della malattia [4]. Sono stati identificati anche due motivi dell' alfa-gliadina che possono modulare la funzione di barriera intestinale legandosi al recettore 3 delle chemochine, con conseguente

rilascio di zonulina. Il coinvolgimento del processo paracellulare per il traffico di glutine nella lamina propria è stato anche confermato da studi genetici che hanno identificato un'associazione tra alcuni geni della giunzione stretta e lo sviluppo di MC. Esistono prove concrete del fatto che il glutine può anche attraversare la barriera intestinale attraverso la via transcellulare una volta che la tolleranza al glutine viene meno. Il recettore della transferrina CD71, normalmente espresso sul lato basolaterale degli enterociti, è sovraespresso sul lato luminale dell'epitelio intestinale nei pazienti con MC durante la fase acuta della malattia, portando a una retrotranscitosi apico-basale dei peptidi della gliadina complessata con IgA secretorie [4]. Questa retrotranscitosi dei complessi secretori di IgA-gliadina protegge i frammenti di gliadina dalla degradazione lisosomiale e promuove l'ingresso di peptidi di gliadina dannosi nella lamina propria intestinale perpetuando così l'infiammazione intestinale iniziata dal passaggio paracellulare di questi peptidi (Fig. 3 ). A causa della loro resistenza, i peptidi immunogenici del glutine (GIP) possono attraversare il rivestimento epiteliale difettoso e raggiungere il flusso sanguigno, estendendo così il processo infiammatorio, ed infine essere escreti con l'urina [17]

Una "nuova" classe di proteine scarsamente digeribili del grano, gli inibitori dell'amilasi / tripsina (ATI), ha recentemente ricevuto molta attenzione, ma il loro ruolo potenziale nella patogenesi della MC è ancora sotto studio [4].

#### **2.4.1. Il contributo della genetica**

Come molte altre malattie autoimmuni, anche la MC ha una forte componente ereditaria, come testimoniano la sua elevata ricorrenza familiare (~ 10-15%) e l'elevata concordanza della malattia tra i gemelli monozigoti (75–80%) [18]. Anche in questa malattia un ruolo rilevante è svolto dagli eterodimeri HLA di classe II, in particolare la maggior predisposizione è data dalla presenza degli alleli DQ2 e DQ8. Sono stati identificati anche circa 39 geni non HLA (tra cui B8, DR3, DR4 e DR7) che conferiscono una predisposizione alla malattia, la maggior parte dei quali coinvolti nelle risposte infiammatorie e immunitarie.

HLADQ2/8 codificano per recettori eterodimerici costituiti da proteine alpha e beta che si trovano sulle APC e che si legano in maniera specifica a proteine esogene come quelle derivanti dal glutine. Questa reazione biochimica attiva una risposta immunitaria T-mediata che porta allo sviluppo delle lesioni mucosali tipiche della celiachia.

La presenza di questi alleli è un fattore necessario ma non sufficiente per lo sviluppo della malattia poiché è stato dimostrato che sono presenti nel 40% della popolazione, ma solo un piccolo sottogruppo sviluppa la celiachia. L'assenza dei geni DQ2 e DQ8 invece esclude il rischio di sviluppare la malattia anche nel lungo termine.

I geni che non fanno riferimento al sistema HLA giocano un ruolo minore nella predisposizione alla malattia [5].

Il genotipo DQ2 è formato da 2 geni, DQB1\*02 e DQA1\*05, che

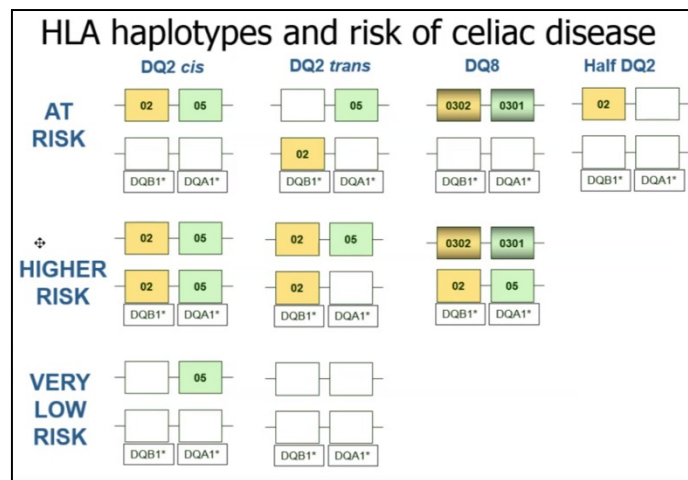


Figura 4. Aplotipi HLA e rischio di MC

possono trovarsi sullo stesso cromosoma (posizione cis) oppure su cromosomi diversi (posizione trans). La predisposizione alla celiachia è la stessa a prescindere dalla posizione. Il DQ8 è formato dal DQB1\*0302 e DQA1\*0301.

L'aplotipo *HLA-DQ2* (*DQA1* \* 0501 / *DQB1* \* 0201) è espresso nella maggior parte dei pazienti con celiachia (90%), mentre è espresso in un terzo della popolazione generale.

L'aplotipo *HLA-DQ8* (*DQA1* \* 0301 / *DQB1* \* 0302) si evidenzia in un 5% dei pazienti

con MC, mentre quasi tutto il restante 5% dei pazienti ha almeno uno dei due geni che codificano DQ2 ( *DQB1* \* 0201 o *DQA1* \* 0501 ) [5].

Studi dimostrano che l'omozigosi HLA-DQ2 implica un rischio molto più elevato (25-30%) di sviluppare MC ad esordio precoce nei neonati che presentano un membro della famiglia di primo grado affetto dalla malattia [4].

La presenza del solo *DQB1*\*02, quindi mezzo eterodimero DQ2, può esercitare un effetto di predisposizione alla celiachia, mentre la presenza del solo *DQA1*\*05 non è predisponente verso la celiachia. Inoltre, possedere una doppia copia del gene *DQB1*\*02 configura una situazione di alto rischio.

Il background genetico quindi gioca un ruolo chiave nella predisposizione alla malattia.

#### **2.4.2. Fattori ambientali ed altri studi in fase di sperimentazione**

Si è assistito negli ultimi anni, come per altre malattie autoimmuni, ad una vera e propria epidemia di MC, mettendo in discussione il precedente paradigma secondo il quale il glutine è l'unico elemento chiave che determina l'insorgenza della malattia in soggetti geneticamente a rischio. Questo forte aumento di malattie autoimmuni nei Paesi industrializzati negli ultimi 40 anni è stato collegato da alcuni studiosi ad un miglioramento dell'igiene e ad una minore esposizione a vari microrganismi.

L'ipotesi igienica sostiene che ci possa essere una correlazione tra questo aumento di incidenza e i cambiamenti avvenuti nello stile di vita e nell'ambiente, i quali hanno ridotto l'esposizione della popolazione ad alcuni agenti patogeni.

La combinazione di studi epidemiologici, clinici e sugli animali suggerisce che un'ampia esposizione a una vasta gamma di microrganismi commensali non patogeni nelle prime fasi della vita, sono associati alla protezione contro la MC e che i fattori ambientali pre, peri- e post-natali possono influenzare fortemente l'ecosistema intestinale [4]. Pertanto, si è fatta strada anche l'ipotesi di 'disbiosi' dipendente dall'ambiente. L'interazione tra la pressione esercitata dall'ambiente e quella esercitata dall'ospite sembra giocare un ruolo importante nell'equilibrio tra salute e malattia. Più nel dettaglio, diversi studi hanno mostrato un'associazione tra MC e un cambiamento nella composizione del microbioma [19]; tuttavia questi studi associativi non implicano necessariamente la causalità tra composizione del microbiota e patogenesi della malattia. Sono stati presi in considerazione anche i fattori ambientali che influenzano la composizione del microbiota intestinale.

A supporto di ciò, studi dimostrano che, rispetto ai neonati di controllo, i neonati con familiarità MC presentano una riduzione della rappresentazione dei Bacteroidetes e una maggiore abbondanza di Firmicutes [20]. Inoltre i bambini che hanno poi sviluppato

l'autoimmunità, è stata trovata una minor presenza di lattato che si associa ad una ridotta rappresentazione delle specie di *Lactobacillus*. Queste modifiche sono state rilevate prima della comparsa della positività anticorpale.

Ci sono tuttavia dati contrastanti a riguardo, infatti in un altro studio non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella composizione del microbiota fecale tra i bambini che successivamente hanno sviluppato CD e i bambini di controllo senza malattia o autoanticorpi associati [21].

Alterazioni precoci del microbiota nei neonati sono state anche suggerite in un recente studio che ha confrontato le comunità microbiche tra DQ2<sup>+</sup> e DQ2<sup>-</sup> [22].

Sono stati effettuati anche studi sperimentali sui topi, utilizzando trapianti fecali di pazienti, essi hanno dimostrato un effetto protettivo di alcuni lattobacilli poiché essi sono stati in grado di degradare i peptidi immunogeni del glutine, alleviando così il danno intestinale di piccole dimensioni [23].

Tuttavia, per passare dall'associazione alla causalità, sono necessari studi longitudinali su larga scala per definire se e in che modo la composizione del microbiota intestinale e i profili metabolomici possano influenzare la perdita di tolleranza al glutine e la successiva insorgenza della MC in soggetti geneticamente sensibili.

Altri studi su pazienti con MC in atto hanno suggerito che il microbiota può ospitare batteri più patogeni o proinfiammatori [24], ma non è ancora stato chiarito se la disbiosi sia un fattore di rischio per MC o una conseguenza del danno e dell'infiammazione della mucosa. Le biopsie duodenali di pazienti con MC hanno mostrato una maggiore attività proteolitica dovuta alla maggiore presenza di proteobatteri che esprimono enzimi degradanti del glutine come l'elastasi (LasB). Ciò ha comportato l'attivazione di una risposta infiammatoria dipendente dall'elastasi, ma indipendente dal glutine mediata dalla via del recettore 2 attivata dalla proteasi. In presenza di geni a rischio di MC, è stato dimostrato un effetto sinergico tra elastasi e glutine, evidenziando così l'importanza del microbiota nel modulare la risposta immunitaria dell'ospite [12].

Le interazioni microbo-ospite sono state recentemente identificate come fattori rilevanti anche nello sviluppo delle sensibilità alimentari.

In Due studi, PreventCD e CeliPrev, si è focalizzata l'attenzione sui tempi di introduzione del glutine nei neonati. Già altri studi osservazionali avevano valutato la relazione tra le pratiche di alimentazione infantile e il rischio di MC (generazione R, studio norvegese di coorte madre e bambino, BabiDiab, TEDDY). In generale, studi prospettici non sono stati in grado di confermare i risultati precedenti, cioè che sia l'età di introduzione del glutine

che l'allattamento al seno influenzino il rischio di MC. Recenti studi epidemiologici hanno riportato una correlazione positiva tra l'incidenza dei casi di MC e la quantità di glutine nella dieta nei primi anni di vita [12], ma ci sono anche studi che mettono in discussione questa relazione [25]. Ulteriori studi immunologici e multicentrici stanno ricercando se una ridotta esposizione al glutine nella prima infanzia possa proteggere dall'insorgenza della MC in soggetti predisposti.

Per quanto riguarda il momento della nascita, un ampio studio di coorte non ha trovato alcuna associazione tra la modalità di parto (taglio cesareo vs. parto vaginale) e il rischio di sviluppo di MC[12]. I dati raccolti dalla stessa coorte hanno indicato inoltre che l'esposizione agli antibiotici sistemici nel primo anno di vita era positivamente associata all'insorgenza di MC, con una relazione dose-dipendente tra un numero crescente di antibiotici e il rischio di MC [12]. Tuttavia, una recente revisione sistematica di due studi prenatali e tre studi sull'esposizione agli antibiotici postnatali ha riportato risultati contraddittori e pertanto ha escluso un'associazione tra l'uso di antibiotici e il rischio di sviluppare MC[26], come già suggerito dallo studio TEDDY [27].

Un'ulteriore ipotesi è quella infettiva.

Studi prospettici longitudinali hanno suggerito un'associazione frequente tra l' infezione da rotavirus e un aumentato rischio di MC [28]. È stato anche riportato un effetto protettivo della vaccinazione contro il rotavirus. Sia reovirus che norovirus hanno dimostrato di essere in grado di rompere la tolleranza orale nei modelli murini e ci sono prove del ruolo del reovirus nella patogenesi della MC [12]. Inoltre, le infezioni di enterovirus A e b contratte durante la prima infanzia, in particolare se di lunga durata e ad alto titolo, sono state associate MC, mentre è risultato improbabile che le infezioni da adenovirus contribuiscano all'insorgenza della malattia [12]. Anche alcune infezioni respiratorie acute sembrano avere un ruolo nel rischio di sviluppo di MC [29], ma questo aspetto è ancora sotto studio.

#### **2.4.3. Disregolazione immunitaria: risposta immunitaria adattativa ed innata**

Per molto tempo si è discusso circa il ruolo del sistema immunitario innato ed adattativo nell'immunogenesi della MC.

L'immunità innata svolge un ruolo fondamentale nell'avvio della MC e citochine come l'interleuchina (IL) -15 e l'interferone  $\alpha$  possono innescare la risposta immunitaria innata polarizzando la funzione delle le cellule dendritiche e dei linfociti intraepiteliali [ 12 ]. Risultati recenti suggeriscono che specifici peptidi di gliadina possano indurre un

fattore di crescita epiteliale e una proliferazione di enterociti dipendente dagli IL-15, modificazioni strutturali, alterazioni del traffico vescicolare, della segnalazione, della proliferazione e dell'attivazione di stress / immunità innata [4]. Gli inibitori dell'alfa-amilasi / tripsina (le molecole che conferiscono resistenza ai parassiti nel grano) sembrano anche svolgere un ruolo chiave nella risposta immunitaria innata coinvolgendo il complesso recettore Toll-like receptor 4 – MD2 – CD14 con successiva up-regolazione dei markers di maturazione e rilascio di citochine pro-infiammatorie [4]. A ciò si aggiunge la presenza di un'alterata funzione della barriera epiteliale dovuta al rilascio di zonulina mediata dalla gliadina, al successivo accesso di peptidi tossici nella lamina propria e alla produzione indotta dalla gliadina di alti livelli della chemochina IL-8 [4]. Tutto questo fa sì che la "tempesta perfetta" avvii l'enteropatia della MC. Studi recenti dimostrano che la gliadina esercita un effetto chemioattrattivo diretto nei confronti dei neutrofili interagendo con il recettore 1 fMet-Leu-Phe [31].

La presenza di una chiara associazione genetica con HLA-DQ2.5 (in misura minore anche con HLA-DQ2.2 e HLA-DQ8) ed il fatto che queste molecole HLA presentino i peptidi del glutine alle cellule T CD4+ della lamina propria, supportano l'ipotesi del ruolo significativo del sistema adattativo. È stato inoltre dimostrato che una maggiore

espressione HLA-DQ2 correla con una maggior risposta specifica contro il glutine mediata dai linfociti T, soprattutto nei soggetti omozigoti per HLA-DQ2.5. Negli eterozigoti i geni DQ2.5 sono anche maggiormente espressi nelle cellule presentanti l'antigene negli eterozigoti rispetto agli alleli non associati a MC.

Questi studi dimostrano quindi che la diversa espressione dei geni di rischio per MC influisce sul livello di molecole HLA presenti sulla superficie cellulare e sulla forza della risposta mediata dalle cellule T.

Una ricerca ha messo in evidenza che la risposta T appare più prominente a seconda della quantità di glutine piuttosto che in relazione all'espressione del gene DQ2.5.

Le cellule T CD4<sup>+</sup> della lamina propria, grazie alla deaminazione effettuata dall'enzima TG2, riconoscono alcuni peptidi provenienti dalle porzioni gliadiniche di tipo  $\alpha / \beta$ -,  $\gamma$ -,  $\omega$  e le subunità ad alto peso molecolare delle porzioni gluteniniche (non tutte le sequenze comunque necessitano della deaminazione per esser riconosciute).

L'interazione altamente specifica tra peptidi di glutine selezionati e cellule T che presentano complessi di istocompatibilità di classe II HLA-DQ2 / 8 svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi della MC. L'attività della TG2 è inoltre influenzata dall'attivazione del sistema immunitario innato attraverso l'up-regolazione IL-15 che

promuove la risposta immunitaria adattativa delle cellule T CD4<sup>+</sup> [4]. La presentazione di glutine alle cellule T CD4<sup>+</sup> effettuata da cellule dendritiche, ma anche da macrofagi, cellule B e persino dagli enterociti che esprimono HLA classe II, può causare il loro ricircolo nella lamina propria. Il contatto delle cellule T CD4<sup>+</sup> nella lamina propria con il glutine induce l'attivazione e la proliferazione, con produzione da parte delle cellule stromali di citochine proinfiammatorie, metalloproteasi e del fattore di crescita dei cheratinociti. Tutto ciò induce iperplasia delle cripte e iniziale atrofizzazione del villo poiché i linfociti intraepiteliali (IEL) inducono la morte delle cellule epiteliali intestinali [4]. Inoltre, vi è una sovraespressione della IL-15 sulla superficie degli enterociti nella MC attiva causando una sovraespressione dei recettori CD94 dei natural killer (NK) e di NKG2D da parte dei CD3<sup>+</sup> IEL [4]. L'iperplasia della cripta è stato ipotizzato essere la conseguenza di uno squilibrio tra il danno continuo ai tessuti causato dall'insulto autoimmune della mucosa descritto sopra e l'incapacità delle cellule staminali di compensare. Di recente è stata fornita una spiegazione più meccanicistica e basata sull'evidenza dimostrando che l'iperplasia è caratterizzata da un'espansione del compartimento delle cellule progenitrici immature e dalla downregulation della cascata di segnalazione di Hedgehog [4]. Questi dati fanno luce sui meccanismi molecolari alla base

dell'istopatologia della MC e chiariscono il motivo della mancanza di enteropatia nei modelli murini. In effetti, la mancanza di enteropatia simile a quella causata dalla MC nei topi umanizzati supporta il concetto secondo cui il danno agli enterociti, secondario all'insulto adattivo delle cellule T CD4<sup>+</sup>, non può spiegare completamente la patogenesi della MC, supportando l'idea che un difetto intrinseco del compartimento delle cellule staminali in soggetti a rischio di MC è un elemento chiave di enteropatia da MC [4].

Le cellule T specifiche per il glutine possono essere dimostrate mediante coltura *in vitro* di biopsie da pazienti con MC, come mostrato per la prima volta nei primi anni '90 [32]. Possono anche essere dimostrati mediante colorazione diretta usando i cosiddetti tetrameri HLA-DQ:peptidi di glutine; cioè i tetrameri di molecole HLA-DQ ai quali sono legati peptidi di glutine [33].

È stato dimostrato che l'effettuazione di un breve challenge del glutine mobilita cellule T specifiche del glutine nel sangue periferico e tali cellule possono essere quantificate con ELISpot o con i tetrameri HLA-DQ: glutine [12]. Tali cellule T esprimono marcatori di homing per l'intestino, ma se effettivamente esse vengano mobilitate dall'intestino rimane ancora incerto. La procedura può essere utilizzata a fini diagnostici dopo il challenge del glutine e può essere migliore rispetto all'attuale challenge di 2 settimane con successiva

biopsia endoscopica poiché la rilevazione di cellule alterate è precoce e, anche senza un challenge prolungato, risulta subito chiara la distinzione tra pazienti MC e soggetti sani [12]. Associando la tecnologia CyTof, si è scoperto che queste cellule portano un fenotipo sorprendentemente raro con un profilo che suggerisce che esse possano aiutare le cellule plasmatiche. Un dato emerso molto significativo è che il profilo è simile a quello delle cellule T presenti in molte altre patologie di tipo autoimmune dove la specificità dell'antigene non è nota [12].

Più di recente, il signor Hlke et al. hanno dimostrato che dopo il challenge del glutine, le cellule con i tetrameri HLA-DQ:glutine mostrano caratteristiche interessanti: (1) la cinetica dell'aspetto raggiunge il picco tra il sesto e l'ottavo giorno, (2) ci sono grandi differenze inter-individuali nel numero di cellule, (3) anche solo dopo un giorno, un challenge con glutine mobilita un numero di cellule rilevabile, (4) anche se il numero di cellule varia tra gli individui, l'espressione dell'attivazione del marker CD38 presente sulle cellule con tetramero HLA-DQ: glutine è un parametro molto specifico e sensibile [12]. Pertanto, i tetrameri HLA-DQ:glutine possono essere un potente strumento diagnostico per CD, ma non sono ancora disponibili al di fuori dell'ambiente di ricerca e non sono ancora approvati da alcuna linea guida .

L'importanza del sistema immunitario adattivo è stata recentemente sostenuta anche dalla ricerca della citochina cellulare IL-2 rilasciata dalle cellule T dette 'in buona fede' fino a 4 h dopo l'ingestione del glutine. Questo è stato mostrato per la prima volta dopo l'iniezione intradermica di peptidi del glutine, ma lo stesso è stato osservato dopo l'esposizione al glutine assunto oralmente [34]. Non si osserva una risposta simile dopo l'assunzione di glutine da soggetti non celiaci. È possibile che sia i tetrameri HLA-DQ: glutine che la risposta IL-2 possano essere utilizzati come marker surrogati per testare le terapie per MC; questo è il focus della ricerca in corso [12].

## **2.5. Presentazione clinica**

L'età più comune di esordio in età pediatrica è compresa tra 6 mesi-2 anni, cioè dopo l'inizio dell'assunzione di glutine. La malattia può manifestarsi a qualsiasi età, con una varietà di sintomi / manifestazioni. Questa presentazione clinica poliedrica porta a diversi fenotipi: classico o gastrointestinale, non classico o extraintestinale, subclinico, potenziale, sieronegativo, non reattivo e refrattario [4].

I sintomi possono essere principalmente classificati in due gruppi:

- Manifestazioni classiche. È più comunemente rilevata nella popolazione pediatrica e nei bambini di età inferiore ai 3 anni ed è dovuta a malassorbimento. Essi di solito

presentano distensione e dolore addominale, diarrea con feci voluminose, pastose e maleodoranti (anche se possono esserci casi di stipsi), anoressia, irritabilità, segni di malnutrizione e ritardo staturale-ponderale. Il bambino cresce normalmente fino agli 8-9 mesi poi la curva di crescita diventa “a parabola” fino all’arresto della crescita e al calo di peso. Questo è un elemento suggestivo di celiachia ad esordio precoce.

Una presentazione simile alla sindrome dell'intestino irritabile (IBS) con costipazione o alterazione dell'intestino e / o sintomi simili alla dispepsia, come nausea e talvolta vomito, è più frequente mentre è molto raro il ricovero per cachessia, sarcopenia, ipoalbuminemia significativa e anomalie degli elettroliti

- Manifestazioni extraintestinali. C'è una quota sostanziale di casi atipici, in cui prevalgono le manifestazioni extraintestinali, oppure possono esserci anche casi silenti. Ciò è comune sia nei bambini che negli adulti [35].

La MC non sempre si associa a malnutrizione, si può trovare anche associata a peso normale.

Le manifestazioni sono:

- Lesioni cutanee: dermatite erpetiforme e afte recidivanti. La prima è caratterizzata da lesioni eritemato-pomfoidi che diventano vescicole e croste, a distribuzione asimmetrica, accompagnate da prurito intenso. Nel 90% dei casi sono assenti significative manifestazioni gastrointestinali. Per fare diagnosi di dermatite erpetiforme è fondamentale eseguire biopsie cutanee in sede

perilesionale;

- Deficit

nutrizionali:

anemia ferropenica

(talvolta refrattaria

al trattamento con

ferro),

stomatite aftosa ricorrente, deficit di calcio e osteopenia, deficit di vitamina

K, alterazioni dello smalto dentario;

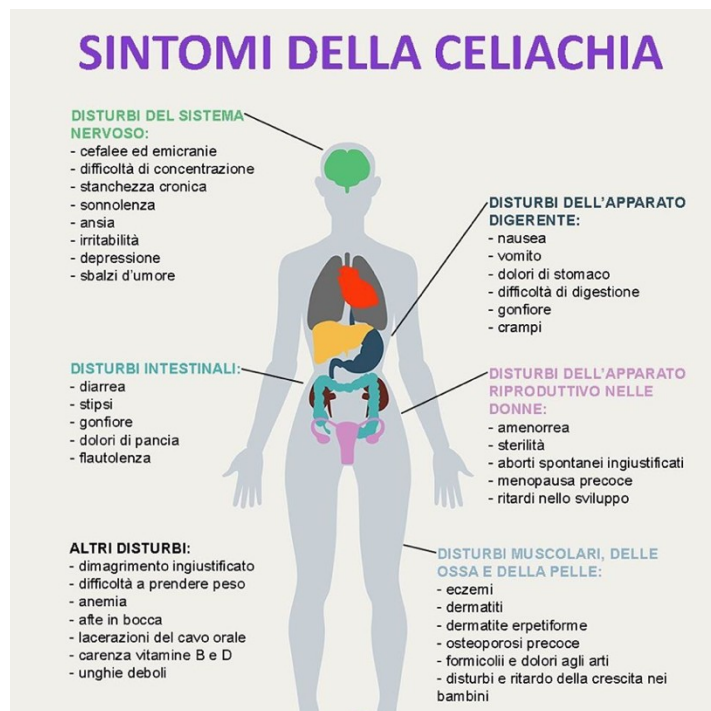


Figura 5. Lo spettro sintomatologico della MC

- Interessamento epatico: ipertransaminasemia. Può essere una spia di celiachia e può dipendere o da una epatite celiaca, cioè da una minima flogosi del parenchima epatico che regredisce dopo l'avvio del trattamento, oppure da epatite di tipo autoimmune che può associarsi alla celiachia ;
- Alterazioni riproduttive: ritardo puberale, amenorrea, ecc.;
- Alterazioni neurologiche: in particolare atassia e neuropatia periferica, ma possono presentarsi anche turbe depressive, schizofrenia e una sindrome neurologica caratterizzata da calcificazioni occipitali ed epilessia che causa danni spesso irreversibili, che non regrediscono cioè con la dieta aglutinata.

La forma subclinica comprende pazienti con sintomi / segni al di sotto della soglia di identificazione clinica e sono spesso riconoscibili solo dopo l'apprezzamento degli effetti benefici indotti dalla GFD. Un tipico esempio di casi subclinici sono quei pazienti sottoposti a screening anticorpale a causa di parenti con MC o casi identificati a seguito di una strategia di screening nella popolazione generale.

La prevalenza di vari fenotipi clinici osservati nella nostra esperienza è riportata in Fig. 6 .

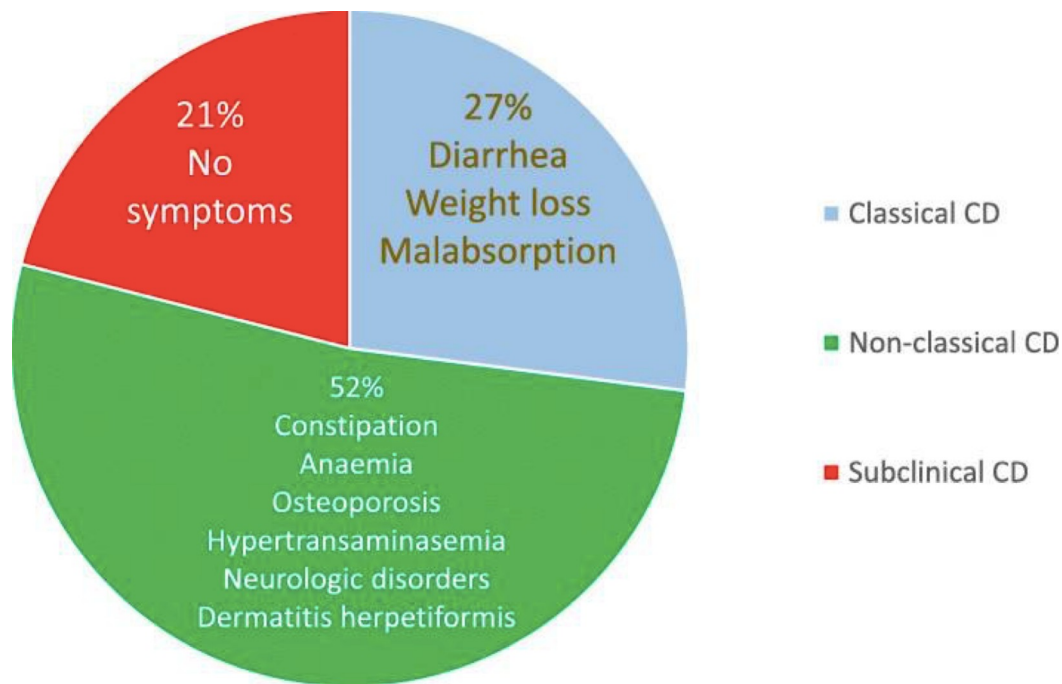


Figura 6. Prevalenza dei vari fenotipi nei pazienti celiaci[4].

### Forma potenziale

La MC potenziale è definita dalla presenza di sierologia positiva (TTG ed EMA positivi) ed esame istologico normale o con lesioni minime (Marsh 0-1); la storia naturale di questa condizione è poco conosciuta e la necessità di iniziare una dieta senza glutine è controversa[4].

I pazienti con la forma potenziale possono manifestare sintomi classici e non classici o essere completamente asintomatici. In alcuni casi è stata riportata una progressione verso una malattia celiaca conclamata con atrofia dei villi, in altri è stata dimostrata una

spontanea negativizzazione degli anticorpi associati alla malattia celiaca. In virtù di questa incertezza, è possibile lasciare il paziente a dieta libera e controllarlo nel tempo.

Ci sono fattori predittivi di rischio di sviluppo di malattia conclamata:

- persistente positività anticorpale
- TTG > 3 volte i limiti di normalità
- età pediatrica avanzata
- Marsh 1
- specifico assetto genetico non-HLA

### **MC Refrattaria**

La malattia celiaca refrattaria o RCD rappresenta circa l'1–1,5% del totale dei casi di MC [36]. Questa condizione è caratterizzata da sintomi di malassorbimento, perdita di peso e diarrea associati ad atrofia persistente dei villi dopo almeno 1 anno di rigida dieta aglutinata, confermata da sierologia MC negativa [4]. Essa rimane principalmente una diagnosi di esclusione, cioè i medici devono escludere altre cause più frequenti di queste manifestazioni. Il MC refrattario è a sua volta suddiviso in due categorie, primario e secondario, a seconda che i pazienti abbiano avuto una risposta sintomatica dall'inizio della

dieta o che abbiano avuto una ricorrenza di sintomi dopo un periodo di miglioramento più o meno lungo.

Esistono due sottotipi di RCD - tipo 1 a seconda del fenotipo della popolazione IEL. Nel primo sottotipo si ha un normale fenotipo  $CD3^+ CD8^+$  mentre nel secondo c'è una presentazione clonale dei  $CD3^+$  ed un riarrangiamento monoclonale della catena gamma di il recettore delle cellule T [4]. Questa distinzione in due sottotipi è fondamentale per la gestione terapeutica e la prognosi; infatti, il tipo 2 mostra un tasso di mortalità a 5 anni del 55% contro il 7% per il tipo 1. La mortalità dei pazienti con RCD di tipo 2 è principalmente dovuta allo sviluppo del linfoma intestinale, che sembra verificarsi più spesso nei pazienti di sesso maschile. Una diagnosi di RCD deve essere sempre sospettata in presenza di atrofia dei villi persistenti nonostante una seria dieta aglutinata a 1 anno, sierologia negativa (alcuni casi possono mostrare la persistenza di anticorpi correlati alla MC a basso titolo), l'esclusione di altre cause di atrofia dei villi persistenti e fenotipizzazione della popolazione linfocitaria intestinale mirata a confermare la presenza (tipo 2) o l'assenza (tipo 1) di un riarrangiamento monoclonale del recettore delle cellule T. In tutti i casi di RCD di tipo 2, è essenziale eseguire, alla diagnosi, una tomografia computerizzata (TC) e / o risonanza magnetica (RM) seguita da tomografia ad emissione di positroni (PET),

videocapsula ed enteroscopia ai fini di valutare l'eventuale presenza di linfoma intestinale

[4]. A causa di questo rischio, nel follow-up dei soggetti con diagnosi di RCD di tipo 2, è

raccomandato effettuare una videocapsula una volta all'anno. Da un punto di vista

terapeutico, la gestione dell'RCD di tipo 1 si basa sulla terapia immunosoppressiva

contenente steroidi, azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato, mentre la terapia di tipo

2 si basa su ulteriori farmaci, tra cui ciclosporina e chemioterapia come cladribina e

fludarabina associate ad anti-CD52 anticorpi monoclonali (alemtuzumab). Risultati

promettenti sono stati recentemente riportati nel trattamento di pazienti con anticorpi anti-

IL-15 (AMG-714). In alcuni casi, è stato tentato un trapianto autologo di cellule staminali

con risultati promettenti [4].

Negli ultimi anni, nella pratica clinica sono state identificate altre forme di MC (non

incluse nella Classificazione di Oslo [37]), vale a dire, MC sieronegativa e MC non

reattiva. La forma sieronegativa è caratterizzata dalla mancanza di marcatori sierologici

dimostrabili insieme a segni clinici di grave malassorbimento e atrofia della mucosa

intestinale. Il termine di MC non reattiva indica sintomi gastrointestinali che persistono

nonostante una dieta aglutinata di oltre 12 mesi; tuttavia, non distingue tra MC attiva e

condizioni associate, che possono essere responsabili della persistenza dei sintomi.

## MC Sieronegativa

Sebbene gli anticorpi specifici per MC possano essere rilevati nella stragrande maggioranza dei pazienti, un piccolo numero di pazienti con MC (circa il 2-3%) risulta negativo per i marker sierologici. In questi casi, la diagnosi è strettamente connessa alla rilevazione di atrofia dei villi sull'istologia duodenale [4]. L'esecuzione di un test genetico per MC rimane un passo fondamentale poiché il suo risultato negativo esclude definitivamente la malattia e spinge i medici a cercare altre cause di atrofia dei villi. Una MC sieronegativa può essere confermata 1 anno dopo l'inizio di una dieta aglutinata, un momento utile per dimostrare un miglioramento sia dei sintomi che dell'istologia. La complessità diagnostica di questa particolare variante della MC è dovuta alla diagnosi differenziale con altre condizioni che determinano l'atrofia dei villi, come infezioni parassitarie (*Giardia lamblia*), enteropatia autoimmune, contaminazione batterica dell'intestino tenue, immunodeficienza comune variabile, gastroenterite eosinofila, farmaco- enteropatia indotta (antagonisti del recettore dell'angiotensina II, ovvero olmesartan e altri sartani, farmaci antinfiammatori non steroidei e micofenolato), linfoma intestinale, morbo di Crohn, sprue tropicale, enteropatia da HIV e malattia di Whipple [4]. Di tutte le vere atrofie prive di anticorpi MC, il 28–45% è dovuto a una MC

sieronegativa sottostante. I pazienti con MC sieronegativa presentano un fenotipo clinico classico, caratterizzato da diarrea e malassorbimento, una chiara prevalenza di genere femminile e presentano un rischio più elevato di morbilità e mortalità rispetto ai pazienti con anticorpi positivi. Inoltre, rispetto alla MC classica, i pazienti sieronegativi hanno una maggiore associazione con malattie autoimmuni e un rischio maggiore di sviluppare malattie refrattarie. Questa maggiore morbilità potrebbe essere in parte dovuta alla diagnosi tardiva di questa condizione [4].

Vi è una maggiore prevalenza della malattia celiaca nei bambini con malattie autoimmuni o alcune altre anomalie cromosomiche, come il deficit selettivo di IgA, il diabete mellito di tipo I, l'artrite idiopatica giovanile, la tiroide autoimmune, l'epatite autoimmune, la psoriasi, il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome di Turner, la sindrome di Williams o la sindrome di Down.

Da quanto detto sopra si evince che i soggetti da sottoporre a screening per rischio aumentato di sviluppare la patologia stessa sono:

1. familiari primo grado di celiaci
2. disturbi intestinali persistenti (dolori addominali, diarrea cronica, stipsi, colon irritabile)

3. anemia
4. osteoporosi
5. malattie autoimmuni (DM1 e tiroidite, in particolare)
6. epatite
7. epilessia o altri disturbi neurologici
8. Sindrome di Down (si associa nel 10% dei casi a malattia celiaca)
9. sindrome di Turner
10. Stanchezza cronica
11. Infertilità

## **2.6. Diagnosi**

Negli ultimi anni, la diagnosi di celiachia è stata revisionata. I protocolli diagnostici dell'età evolutiva e dell'età adulta si sono differenziati. I principali pilastri della diagnosi sono:

### **1. Anticorpi**

All'inizio degli anni '80, gli anticorpi anti-gliadina sono stati i primi marcatori sierologici utilizzati per lo screening dei pazienti a rischio di MC. Tuttavia, a causa della loro scarsa specificità, questo test sierologico è oggi poco utilizzato e il suo ruolo è ora limitato alla

possibile identificazione di un sottogruppo di casi con sensibilità non celiaca al glutine / grano. Attualmente, la diagnosi sierologica di MC si basa su test altamente predittivi e ampiamente validati, tra cui EmA, anti-tTG e DGP [39]. Gli anticorpi correlati al CD appartengono alle classi IgA e IgG, ma solo quelli della classe IgA possono essere considerati altamente sensibili e specifici per il CD.

- IgA – antitransglutaminasi. Presentano un'alta sensibilità (vicino al 100%) e specificità, quindi sono il marcatore sierologico di elezione. È necessario richiedere inoltre il dosaggio totale delle IgA sieriche per escludere un possibile deficit di IgA associato. In quest'ultimo caso infatti le IgA-TG non hanno alcun valore e verranno richieste le IgG. False positività isolate sono possibili in soggetti con infezioni, tumori, malattie epatiche, ma in genere è una positività basso titolo, a volte fluttuanti e rare.

La SE di questo test è altissima se il soggetto fa dieta libera, mentre diventa molto più bassa in dieta aglutinata, quindi una volta avviata la

terapia questo test non sarà più in grado di evidenziare un'eventuale introduzione accidentale di glutine.

Importante nell'iter diagnostico è la determinazione del titolo anticorpale: se il titolo è alto ( $> 30$  U/ml) la diagnosi finale confermata dalla biopsia è sempre quella di celiachia; se il titolo è più basso, ci sono casi in cui la diagnosi finale istologica non è di celiachia. I soggetti con alto titolo TTG-IgA hanno una probabilità vicina al 100% di avere una celiachia in fase florida. Questo ha portato alla modifica dei criteri diagnostici di celiachia.

E' utile a volte vedere l'andamento nel tempo del test. Un soggetto con valori limite di TTG-IgA infatti potrà:

- avere un aumento del titolo e ciò consentirà la conferma della diagnosi di MC
- mantenere il valore invariato o modicamente alterato, in questo caso per la conferma della diagnosi si renderà necessaria la biopsia intestinale
- normalizzarsi e in questo caso si opterà per una sorveglianza

E' disponibile un test rapido che consente la diagnosi dopo il prelievo di una goccia di sangue dal dito (se positivo ci sarà la comparsa di una banda). E' un test attendibile ma a volte la banda ha un'intensità modesta e l'interpretazione può quindi non essere semplice.

- Antiendomiso. Sono i più specifici, ma meno sensibili e la loro determinazione non è automatizzata per le caratteristiche di laboratorio.

Il suo costo è più elevato ed è spesso usato per confermare una sierologia positiva per altri anticorpi o nei casi dubbi. E' un test che si pratica in immunofluorescenza indiretta e nel caso tipico si ha un'immunofluorescenza "a nido d'ape". Il substrato è l'esofago di scimmia, che è scarsamente disponibile. La sensibilità delle IgA anti-tTG è superiore a quella delle IgA EmA (97% vs. 94%), mentre la specificità delle IgA tTG è sicuramente inferiore a quella dell'emA (91 e 99%, rispettivamente) [40]. Essendo operatore-dipendente non può essere considerato un test di primo livello ma è importantissimo come test di conferma.

- Antigliadina. Sono anticorpi di tipo IgG e sono poco specifici, in quanto possono incrementare anche in altre situazioni. Più recentemente, sono

stati scoperti gli anticorpi anti-peptide deamidato della gliadina, sono migliori dell'antigliadina e sono utili nella diagnosi nei bambini sotto i 2 anni (in cui altri anticorpi possono essere negativi).

## **2. Studio genetico**

Il 90% dei pazienti con malattia celiaca sono HLA-DQ2 positivi, e il resto HLA-DQ8. La presenza di HLA compatibile indica solo la predisposizione genetica, ma non è diagnostico di malattia. È utile soprattutto per escludere la malattia, perché se il test genetico è negativo è molto raro che l'individuo sviluppi nel tempo la malattia celiaca (si tratta di un fattore necessario, anche se non sufficiente). Il test genetico è raccomandato nei pazienti con clinica altamente suggestiva ma con sierologia negativa, per confermare la diagnosi senza biopsia nei bambini. Inoltre è indicato nei familiari di primo grado di pazienti celiaci e in individui appartenenti a gruppi di rischio (malattie autoimmuni o anomalie cromosomiche che si associano alla malattia celiaca), perché decisivo nella scelta se programmare follow-up periodici o meno.

## **3. Biopsia intestinale**

L'istologia rimane il "gold standard" per la diagnosi di MC [4]. Mostra caratteristiche alterazioni istologiche (anche se non patognomoniche) e si classifica nei gradi di Marsh; si

considerano compatibili con la malattia i gradi 2 e 3. Per la diagnosi è necessario un materiale adeguato: occorrono biopsie multiple e rappresentative del duodeno; la patologia infatti può essere non omogenea nel duodeno. Senza il campionamento multiplo potremmo avere falsi negativi a causa della focalità della malattia. Le raccomandazioni attuali riguardano quattro biopsie sulla seconda porzione duodenale e due biopsie sul bulbo [41].

Classicamente, per la diagnosi erano richieste almeno 3 biopsie intestinali: la prima, senza esclusione di glutine (dimostrazione dell'atrofia); la seconda, dopo l'esclusione del glutine (recupero della mucosa); e la terza, dopo la prova di provocazione (nuovamente dimostrazione dell'atrofia). Nel corso del tempo, è andato diminuendo il numero di biopsie necessario per la diagnosi. È un esame invasivo, richiede gastroscopia ed è costoso.

Il ruolo della biopsia è oggi ridimensionato perché la SP nel caso di lesioni minime è modesta, il danno può non essere distribuito uniformemente, a volte una mucosa normale può apparire atrofica perché il frammento bioptico può essere sezionato non in modo longitudinale e questo complica ulteriormente l'interpretazione del risultato. Un principio fondamentale per la corretta valutazione è l'orientamento dei campioni di biopsia utilizzando i filtri Millipore in acetato di cellulosa.

Negli ultimi anni i criteri istologici per la MC sono cambiati radicalmente con l'inclusione di lieve atrofia dei villi e lesioni minime (caratterizzate da un aumento isolato degli IEL) come possibile espressione del danno intestinale correlato al glutine. Lesioni di tipo 1 e di tipo 2, caratterizzate da un aumento degli IEL (con o senza iperplasia della cripta) e villi normali, sono compatibili ma non specifici per la MC [19]. Solamente se associate a anti-tTG ed EmA positivi, possono indicare la presenza di una MC potenziale. Nella maggior parte dei casi, le lesioni minime sono attribuibili ad altre cause, tra cui allergie alimentari (ad es. Proteine del latte vaccino), morbo di Crohn, colite linfocitaria, infezioni batteriche e parassitarie intestinali, come Giardia, immunodeficienza variabile comune, crescita eccessiva batterica intestinale, farmaci antinfiammatori non steroidei e infezione da Helicobacter pylori.

La biopsia resta però fondamentale nei casi dubbi per confermare la diagnosi. Sul frammento bioptico si possono aggiungere specifiche indagini come la ricerca dei depositi intestinali di TTG-IGA. E' un esame che richiede doppia immunofluorescenza ed è utile nei casi con valori sierologici borderline.

## Classificazione di Marsh modificata da Oberhuber

La classificazione di Marsh modificata da Oberhuber individua 4 differenti categorie di

rischio. Distinguiamo i seguenti quadri istologici di celiachia:

- Grado 0: mucosa normale,
- Grado 1: variante infiltrativa o linfocitosi intraepiteliale. Aumentano i linfociti intraepiteliali ( $> 25/100$ ), villi e cripte sono normali. E' tipica di pazienti che non osservano la dieta in maniera rigorosa, oppure hanno una familiarità senza manifestare i sintomi,
- Grado 2: variante iperplastica. Aumentano i linfociti intraepiteliali ( $> 25/100$ ), i villi hanno morfologia normale, c'è iperplasia delle cripte. E' tipica di pazienti con scarsi sintomi oppure che seguono la dieta priva di glutine e in cui le alterazioni morfologiche ancora non sono regredite,
- Grado 3: variante distruttiva. Aumentano i linfociti intraepiteliali ( $> 25/100$ ), c'è un'atrofia dei villi di vario grado, associata ad iperplasia delle cripte. In relazione alla atrofia distinguiamo: 3a: atrofia lieve, 3b: atrofia subtotale, 3c: atrofia totale. È la

variante più frequente tra i pazienti che presentano i sintomi: è piuttosto semplice

da individuare; è la variante che si riscontra solitamente alla prima diagnosi.

- Grado 4: variante atrofica. Atrofia totale dei villi, <30 linfociti per 100 enterociti,

assenza di iperplasia delle cripte

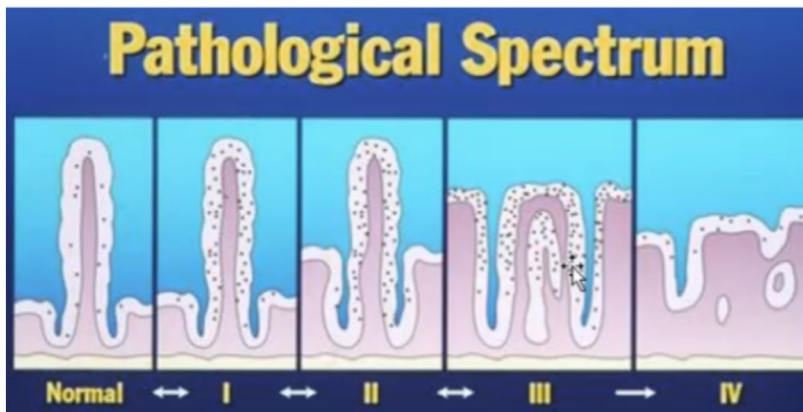


Figura 7. Classificazione di Marsh modificata da Oberhuber.

La provocazione con glutine non si considera necessaria, eccetto se esistono dubbi nella diagnosi iniziale. Si consiglia durante i periodi di maggiore crescita (prima dei 5 anni e della pubertà).

L'attuale standard di cura si basa sulla "regola quattro su cinque" [42], che indica che quattro su cinque dei seguenti criteri sono sufficienti per stabilire la diagnosi di MC:

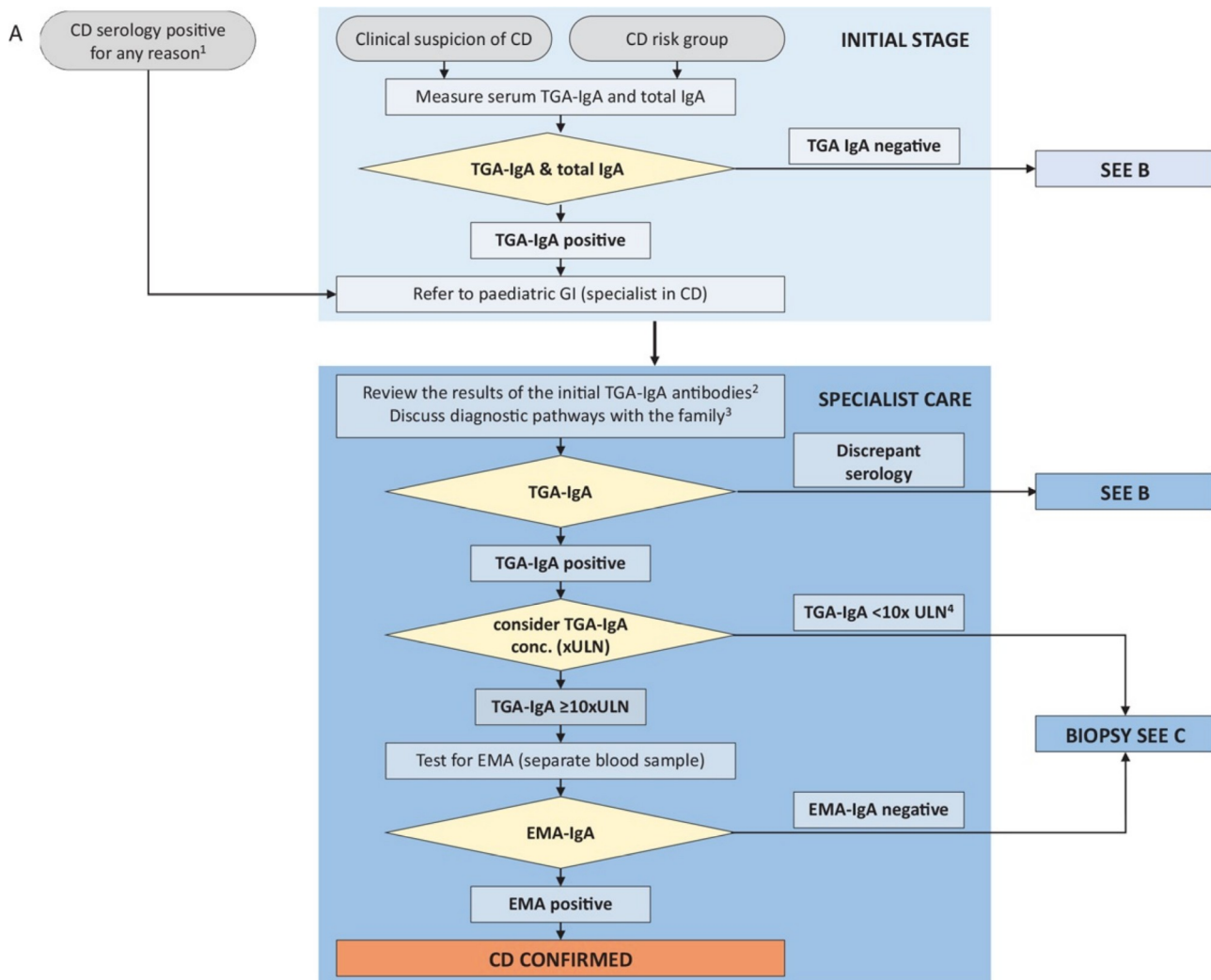
- (1) segni e sintomi tipici (diarrea e malassorbimento);

- (2) positività anticorpale;
- (3) positività HLA-DQ2 e / o HLA-DQ8;
- (4) danno intestinale (cioè atrofia dei villi e lesioni minori);
- (5) risposta clinica alla GFD.

Inoltre, questa regola aiuta i medici a identificare i vari sottotipi di MC, ovvero MC sieronegativa (assenza del punto 2), MC potenziale (assenza del punto 4), MC non classica (assenza del punto 1) e MC non responsiva (assenza del punto 5).

Quindi, alla luce delle scoperte degli ultimi anni, la società europea di gastroenterologia pediatrica ha generato un nuovo algoritmo diagnostico: nel bambino con sintomi in cui si ha il sospetto di celiachia, si esegue il dosaggio TTG-IgA e IgA totali. Se i test di screening sono positivi si valuta il titolo, se esso è superiore di 10 volte rispetto ai valori di normalità, si eseguono gli anti endomisio e il test per confermare la predisposizione HLA.

Se i TTG sono alti e gli EMA positivi, si arriva alla diagnosi di celiachia anche senza biopsia. La biopsia rimane fondamentale in tutti i casi in cui il titolo anticorpale non è alto.



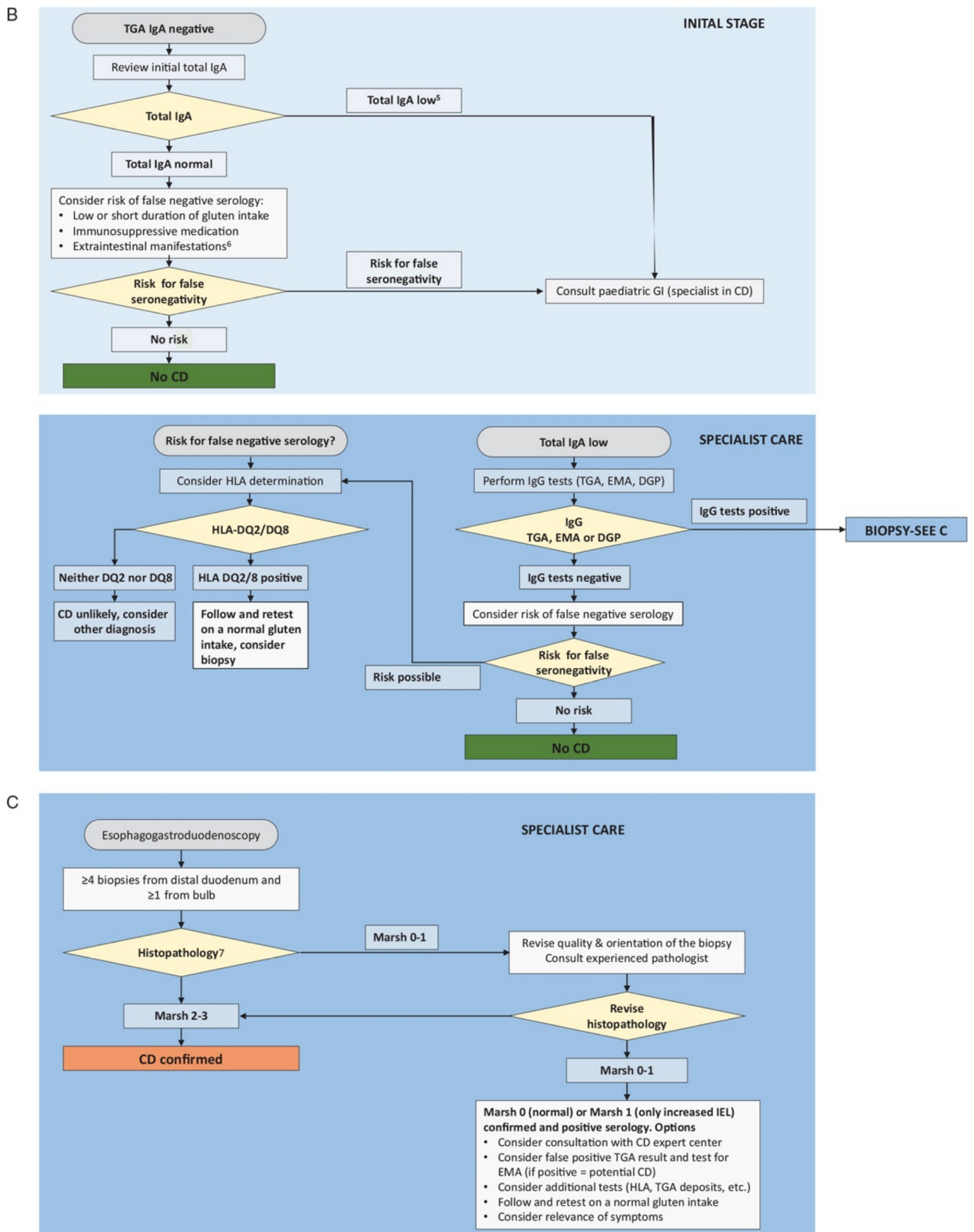


Figura 8. Algoritmi per la diagnosi di MC [43].

I dati più recenti sostengono che:

- il protocollo potrebbe essere utile anche nell'adulto,
- lo stesso algoritmo può essere applicato anche nel paziente asintomatico,
- si può anche evitare di ricorrere all'esame genetico perché se TTG+ e EMA+ è praticamente certa la presenza di DQ2 e DQ8.

Questo nuovo algoritmo ESPGHAN ha portato a risparmio di biopsie intestinali almeno del 40% nel bambino con sospetta celiachia.

Ad oggi tuttavia nell'adulto la biopsia è sempre necessaria e si realizzerà nel sospetto di celiachia quando i titoli anticorpali sono compatibili (IgA-TG molto elevate, o IgA-TG con Anti-endomisio positivi). Tale differenza è dovuta alla più alta incidenza di patologie potenzialmente gravi in diagnosi differenziale nell'età adulta.

## **2.7. Complicanze**

È stato ampiamente dimostrato che una diagnosi tardiva di MC (dopo i 50 anni di età) e / o una non stretta aderenza alla dieta senza glutine può portare a una mortalità più elevata rispetto a quella della popolazione generale . Le complicanze sono rare, interessano circa l'1% dei pazienti con diagnosi di MC [38] e comprendono iposplenismo, RCD, linfoma intestinale, adenocarcinoma dell'intestino tenue e digiunoileite ulcerosa [4].Dovrebbero

essere sospettate complicazioni in tutti i pazienti che, nonostante l'adesione a una dieta aglutinata, lamentano una persistenza inspiegabile o una riacutizzazione dei sintomi (diarrea, subocclusione intestinale, dolore addominale, perdita di peso, febbre e astenia grave). Queste complicanze si verificano più comunemente quando è stata stabilita una diagnosi di MC nei pazienti anziani e / o in quelli omozigoti per DQ2 che non osservano una dieta aglutinata rigorosa.

Tra le complicanze della celiachia si annovera anche la patologia neoplastica e in particolare il linfoma intestinale definito EATL (*Enteropathy associated T cell lymphoma*).

E' particolarmente raro ma molto grave. La diagnosi di celiachia in questa fase può essere poco utile nei confronti del trattamento del linfoma che ha una prognosi severa. E' un linfoma intestinale non Hodgkin a cellule T che si presenta soprattutto dopo i 40 anni con emorragia, perforazione o ostruzione.

## **2.8. Trattamento**

Sebbene non esista una cura, il trattamento attraverso una dieta priva di glutine (GFD), rigorosa e su base permanente, è molto efficace [1].

Tra gli alimenti privi di glutine si ricorda: soia, riso, grano saraceno, miglio, mais.

La corretta esecuzione della dieta porta a miglioramento sintomatico dopo qualche settimana, con normalizzazione sierologica tra i 6-12 mesi e il recupero dei villi intestinali completo in circa 2 anni [4]. Inoltre previene l'insorgenza di complicanze come la celiachia refrattaria, la digiunoileite ulcerosa, l'adenocarcinoma e il linfoma dell'intestino tenue.

Un sana dieta senza glutine prevede l'eliminazione di tutti i derivati del frumento (anche il kamut, farro), segale e orzo e l'assunzione di una varietà di alimenti amidacei naturalmente gluten free (mais, riso, avena, grano saraceno, quinoa, amaranto, miglio, marioca/tapioca).

Inoltre è necessario evitare fonti di contaminazione perché anche una minima assunzione, da 10 a 50 mg al giorno di glutine può essere deleteria nel lungo termine. L'autogestione è raccomandata nei bambini più grandi.

I prodotti sicuri per il celiaco sono commercialmente marcati con la spiga barrata o sono indicati nel prontuario AIC. Non contengono glutine il glutammato, gli sciroppi di glucosio, le maltodestrine, i superalcolici.

L'avena in passato veniva esclusa dalla dieta del celiaco; oggi moltissimi studi hanno dimostrato che anche l'introduzione per periodi lunghi di prodotti a base di avena non comporta rischio per il paziente. E' un cereale valido sul piano nutrizionale e può far parte della dieta, l'importante è che non sia contaminata da glutine, cosa che può avvenire

frequentemente. Ha elevato valore nutrizionale. Esistono casi eccezionali di intolleranza all'avena.

La piramide alimentare per il celiaco è la stessa del soggetto sano.

Occorre suggerire al paziente di mantenere una certa varietà nell'uso dei cereali e non minimizzare la dieta a riso e mais, ma integrare con grano saraceno, avena e miglio. Una dieta senza glutine in linea di massima non comporta problematiche nel lungo termine, ma l'apporto di alcuni nutrienti potrebbe non essere ottimale, in particolare ferro, calcio, fibre e alcune vitamine.

E' una dieta che comporta un consumo maggiore di lipidi e zuccheri semplici ma in misura insufficiente a causare una predisposizione verso patologie metaboliche. Una dieta senza glutine non comporta il rischio di aumento significativo del colesterolo LDL, anzi i valori di HDL tendono a migliorare e non aumenta il rischio di obesità.

L'impatto della dieta sul versante psico-sociale è notevole[44].

Il problema che incide maggiormente sulla qualità di vita nel celiaco è quello di dover pensare sempre alle possibili fonti di contaminazione degli alimenti. Alcuni alimenti sono a rischio maggiore di contaminazione, in particolare alimenti quali minestre pronte, alcuni

salumi, maionese ed altri. Il rischio di contaminazione però oggi viene segnalato nell'etichettatura dei prodotti e il paziente celiaco può avvalersi dei prontuari dell'AIC.

Il celiaco è sensibile a dosi minime di glutine. La quantità più bassa di glutine giornaliero che provoca danni alla mucosa intestinale celiaca nel tempo (la soglia del glutine) è compresa tra 10 e 50 mg al giorno (una fetta di pane da 25 g contiene circa 1,6 g di glutine). Il nuovo regolamento Codex Alimentarius approva una contaminazione massima del glutine di 20 ppm nei prodotti senza glutine; questa è una soglia sicura anche per i pazienti che assumono grandi quantità di sostituti del grano. La Food and Drug Administration sta definendo soglie di glutine sicure.

La sensibilità alle dosi minime varia comunque tra i pazienti e sembra essere particolarmente pericolosa l'ingestione di quantità minime di glutine protratte nel tempo perché può causare un'incompleta normalizzazione della mucosa dopo l'avvio della dieta.

SI tratta di una situazione spesso non sintomatica e le indagini anticorpali non sono sufficientemente sensibili da mettere in evidenza minime trasgressione dietetiche.

A causa del rilevante onere indotto dalla sospensione del glutine con conseguente peggioramento della qualità della vita, circa il 40% dei pazienti con MC non è soddisfatto del proprio regime alimentare e vorrebbe esplorare trattamenti alternativi. Negli ultimi

anni, i ricercatori hanno tentato di soddisfare le richieste dei pazienti con MC che cercano terapie diverse dalla dieta. Sono attualmente in corso studi clinici, ma solo pochi hanno raggiunto le fasi successive degli studi clinici, in particolare quelli con larazotide acetato e proteasi specifiche per il glutine [4].

Il larazotide acetato è un antagonista della zonulina che blocca l'alterazione della giunzione stretta, limitando così il passaggio del glutine attraverso la barriera intestinale[45]. Larazotide ha dimostrato efficacia nel controllo dei sintomi correlati al glutine piuttosto che nel ripristinare l'integrità epiteliale completa ed impedire al glutine di attraversare la mucosa [4]. Nel loro insieme, i dati finora pubblicati indicano che il larazotide può essere utile nel consentire ai pazienti di tollerare quantità minime di glutine come quelle derivate da ingestione involontaria o probabilmente per "vacanze senza glutine", vale a dire un breve periodo durante il quale ai pazienti è permesso assumere una minima quantità di glutine. ALV003 degrada il glutine e lo degrada in piccoli frammenti nello stomaco prima che passino nel duodeno [46]. Esso comunque è in grado di agire solo contro piccole quantità di glutine e quindi risulta efficace solo in caso di contaminazione, ma non protegge i pazienti dagli effetti provocati da grandi quantità di glutine. Tuttavia, un recente studio di fase 2b di Murray et al. [47] ha mostrato che ALV003 (o latiglutenasi)

non ha migliorato i punteggi istologici e i sintomi in 494 pazienti con CD con sintomi da moderati a gravi rispetto al placebo.

Gli anticorpi monoclonali IL-15 (AMG 714) sono in fase di studio negli studi di fase 2 sia su pazienti affetti da MC che su pazienti con RCD di tipo II, ma sono necessari ulteriori studi sulla sicurezza per l'acquisizione e il rilascio della licenza.

Attualmente, numerosi enzimi proteolitici di origine microbica o vegetale hanno dimostrato un'elevata efficienza per degradare rapidamente le proteine del glutine a pH molto basso, cioè per esempio a livello gastrico[4]. Queste glutenasi, grazie alla loro efficacia nel troncamento delle sequenze di glutine ricche di prolina e glutammina, sono farmaci promettenti per abolire il potenziale immunogenico del glutine dietetico. Sia gli studi *in vitro* che quelli preclinici hanno dimostrato che il trattamento con glutenasi determina una marcata riduzione della quantità di epitopi di glutine negli alimenti contenenti grano. La possibilità di impedire che i peptidi immunogenici del glutine raggiungano la mucosa duodenale suggerisce fortemente il possibile uso di glutenasi nel trattamento enzimatico orale della MC[4]. L'AN-PEP, una prolil endopeptidasi dell'*Aspergillus niger*, si è dimostrato un buon candidato così come l'endopeptidasi E40 di *Actinobolus A8* che è una *glutenasi ad* azione rapida e fortemente efficiente, e quindi potenzialmente utile come

coadiuvante enzimatico ad un GFD per la gestione dietetica della MC. La glutenasi può anche essere indotta nel grano dalla germinazione, ma l'attività non è abbastanza elevata da essere utile come integratore alimentare orale. Tuttavia, questa strategia può, ad esempio, essere utilizzata per eliminare il glutine residuo da alimenti come la birra. Recentemente sono state sviluppate speciali linee di grano che esprimono sia l'endoproteasi dell'orzo B2 che una prolil-endopeptidasi di *Flavobacterium meningosepticum* o *Pyrococcus furiosus*; questa associazione ha ridotto significativamente la quantità di peptidi di glutine indigeribili [4].

Infine, la vaccinazione (Nexvax2) è un'altra possibile strategia terapeutica volta a desensibilizzare i pazienti con MC ai peptidi di gliadina. Sebbene il dolore addominale e il vomito siano stati gli effetti collaterali principali, lo studio ha superato la fase 1. I vaccini potrebbero rappresentare una cura definitiva per la MC se i dati mostrassero l'efficacia effettiva [4].

Una strategia di follow-up ben definita dovrebbe essere concordata da medici e pazienti una volta diagnosticata la MC. Di solito, la prima visita di follow-up è pianificata entro 6 mesi dalla diagnosi per poi proseguire con controlli ogni 12-24 mesi o ogni 3-6 mesi in caso di complicanze. L'obiettivo è quello di controllare e confermare l'aderenza alla dieta,

escludere l'insorgenza di malattie autoimmuni e metaboliche e, soprattutto, di consentire una diagnosi precoce di eventuali complicanze. I pazienti devono sottoporsi a un consulto con un dietista e eseguire ulteriori esami del sangue che includano emocromo completo, IgA anti-tTG (o IgG in caso di carenza di IgA), ormone stimolante la tiroide, anti-tiroidperossidasi, anti-tireoglobulina, ferritina, acido folico, vitamina D3, transaminasi, profilo lipidico e glicemia[4]. Il primo follow-up dovrebbe includere uno screening degli anticorpi antinucleari e degli autoanticorpi non specifici per organo al fine di escludere la presenza di marcatori predittivi di malattie autoimmuni associate a MC. Se il test degli anticorpi antinucleari rivela un titolo elevato ed una positività degli anticorpi antigene nucleare estraibile, queste informazioni potrebbero essere utili per indagare su altri disturbi autoimmuni associati a MC, ad esempio colangite biliare primaria e sindrome di Sjogren [2].

L'aumento di peso corporeo può verificarsi a seguito di un consumo eccessivo di prodotti dietetici ricchi di grassi vegetali presenti nella GFD [48]. Quindi si consiglia una consulenza nutrizionale per prevenire complicanze metaboliche, inclusa la steatosi epatica.

In caso di complicanze legate alla MC, le visite di follow-up dovrebbero essere più frequenti, ovvero ogni 3-6 mesi [4]. In queste circostanze, oltre ai test standard, dovrebbero

essere inclusi i test di elettroforesi proteica, lattato deidrogenasi e beta-2 microglobulina.

Dovrebbero essere eseguite un'ecografia addominale ed una EGDS con l'acquisizione di nuove biopsie intestinali; se necessario si può ricorrere poi alla TC / RM, alla PET, alla videocapsula o alla colonscopia[4].

Infine, la valutazione GIP, un controverso test ancora in attesa di ulteriore convalida, può essere eseguita su campioni di feci e può essere utile per monitorare l'adesione alla dieta aglutinata[17].

## **2.9 Qualità della vita**

La perfetta adesione ad una dieta priva di glutine è indispensabile per ottenere il miglioramento della sintomatologia e prevenire le complicanze, ciò implica un'attenzione particolare nell'evitare l'assunzione di alimenti contenenti glutine. Questo aspetto è spesso fonte di preoccupazione per il paziente, esso può riscontrare difficoltà a causa dell'alto costo del cibo oppure nella ricerca di ristoranti certificati. Altre attività legate all'alimentazione, come il pranzo a scuola, le merende e i compleanni con gli amici, richiedono spesso una preparazione da parte del soggetto non indifferente [49].

Man mano che i bambini con MC crescono inoltre, si trovano ad affrontare nuove sfide, come la pressione sociale, la responsabilità nel rispettare la dieta nelle varie attività

quotidiane e la ricerca di indipendenza dai genitori. Queste sfide possono creare difficoltà al bambino/adolescente tanto da poter compromettere la sua qualità della vita.

Quest'ultima è molto importante da valutare perché una buona qualità di vita si associa ad un migliore out come nei confronti del trattamento. Negli ultimi anni si è posta molta attenzione alla redazione di questionari che aiutino l'operatore sanitario a capire le problematiche che inficiano la qualità della vita del paziente non solo dal punto di vista fisico, ma anche psicologico e sociale. Ai fini di una buona aderenza alla terapia è importante essere a conoscenza della percezione che ha il bambino nei confronti della malattia e del trattamento, ma anche di quella del genitore, per avere un quadro più completo.

Alcuni studi indicano che i principali fattori che influenzano l'adesione alla GFD sono la presenza di sintomi gastrointestinali, l'età del bambino e l'etnia (per esempio è stato riscontrato un alto tasso di aderenza nelle popolazioni non caucasiche)[50]. Sicuramente sono da prendere in considerazione anche gli aspetti socio-demografici e socio-economici della popolazione.

Inoltre numerosi studi hanno dimostrato che l'adattamento alla dieta può comportare l'insorgenza di disturbi psicologici come conseguenza della compromissione delle relazioni sociali.

Uno studio che ha seguito nove adolescenti con MC di età compresa tra 12 e 16 anni per sei mesi e ha dimostrato l'insorgenza di patologie come disturbi depressivi, difficoltà di apprendimento e comportamento distruttivo in alcuni di questi [44].

È stata posta l'attenzione ai livelli di triptofano, essi sono bassi nel paziente non in trattamento, diminuiscono in caso di insorgenza di un disturbo psichiatrico e si elevano dopo l'inizio della dieta.

Sebbene l'eziopatogenesi non sia ancora chiara, un'ipotesi potrebbe essere che la carenza di triptofano, dovuta al malassorbimento presente nel paziente celiaco non aderente alla dieta, possa causare uno stato ipo-serotoninergico a livello del sistema nervoso centrale [44].

I risultati di Pynnönen et al. indicano che il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di una patologia psicologica è la bassa aderenza alla dieta priva di glutine [44].

Studi dimostrano che gli adolescenti che non aderiscono alla dieta spesso presentano una qualità di vita peggiore, percepiscono in modo negativo la malattia, hanno una maggiore

incidenza di problemi psicologici, sono più tendenti all'isolamento e hanno maggiori difficoltà a scuola.

L'adesione alla dieta si è dimostrato essere quindi il fattore principale per una buona qualità della vita [51].

### **3. Disease-specific Health-related Quality of life Questionnaire for Children with Celiac Disease (CD-DUX)**

Seguire rigorosamente la GFD implica difficoltà per il paziente e modifica la sua vita quotidiana, in quanto vengono sconvolte le sue abitudini alimentari, si devono adattare le preferenze culturali alla disponibilità sul mercato, si richiede un'attenzione particolare nella ricerca di alimenti sicuri e privi di glutine per i quali le informazioni sono spesso insufficienti e anche molto costose. La mancata osservanza adeguata della GFD espone il paziente a complicanze mediche, aumenta la morbilità e la mortalità e può deteriorare la qualità della vita del paziente. Sebbene ci siano iniziative che cercano attivamente altre terapie non dietetiche, ad oggi, questa dieta è l'unico trattamento disponibile e richiede che un aspetto importante della gestione a lungo termine si concentri sulla supervisione e la promozione dell'aderenza alla dieta.

Il Disease-specific Health-related Quality of life Questionnaire for Children with Celiac Disease (CDDUX) [52] è un questionario specifico per bambini affetti da celiachia di età compresa tra gli 8 e i 18 anni e il suo obiettivo è valutare la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) [53].

Quest'ultimo è un concetto multidimensionale che, in termini generali, si riferisce all'impatto che la malattia e / o il suo trattamento ha sulla qualità della vita dal punto di vista del paziente.

Questo questionario è stato sviluppato per pediatri, dietologi e altri operatori sanitari per offrire loro una visione migliore di come il bambino vive la sua vita e ha ricevuto crescente attenzione in ambito medico e sanitario.

Ciò che conta in HRQoL è il modo in cui i pazienti percepiscono la malattia, non lo stato della malattia in quanto tale. Il HRQoL può essere misurato con strumenti generici, generici di malattia e specifici della malattia [52].

I questionari generici sulle malattie possono essere somministrati a bambini con qualsiasi malattia. Gli strumenti specifici di malattia sono caratteristici per le loro proprietà discriminanti e la loro sensibilità a piccole differenze e cambiamenti. I questionari QoL sono generalmente progettati come strumenti così detti top-down, ciò significa che sono sviluppati da ricercatori e medici che hanno utilizzato la propria esperienza come linea guida ottenendo le informazioni di base per la costruzione delle domande direttamente dai bambini e dalle loro famiglie. L'interesse per questo tipo di questionari è in aumento nelle strutture di assistenza sanitaria medica. Tale questionario utilizza un approccio basato su un focus group che ci consente di percepire la situazione dal punto di vista del bambino. Può essere visto come un metodo incentrato sul bambino, progettato per garantire che egli, piuttosto che i suoi genitori o operatori sanitari, stabiliscano le priorità e spieghino le questioni di loro interesse. Può produrre dati che investigatori adulti e persino genitori non hanno mai preso in considerazione.

Il CDDUX, sviluppato nei Paesi Bassi, è uno strumento top-down "incentrato sui bambini" ed è progettato per consentire ai bambini e ai loro genitori / caregiver esporre tutti i loro dubbi, i loro stati d'animo e le loro problematiche ottenendo così dati che potrebbero anche non essere stati notati in precedenza.

Come metodologia, non mira a qualificare lo stato di salute o l'adesione alla dieta priva di glutine, ma a valutare la percezione del paziente del loro livello di benessere [54]. Il design è identico a quello del precedente questionario generico DUX 25 e comprende due versioni, una per bambini e una per genitori / caregiver. Lo strumento misura la qualità della vita attraverso l'identificazione di diverse emozioni espresse in cinque espressioni

facciali; queste categorie "smiley answer" hanno il vantaggio di essere brevi, semplici, sia di facile comprensione per l'esecutore che di facile interpretazione per l'operatore sanitario [52].

Sia per i bambini / adolescenti che per i genitori / i caregiver, è stata utilizzata la versione auto-somministrata.

Raccoglie informazioni in tre aree, riassunte nelle seguenti tre sottoscale [53]:

1. avere MC: come si sente il bambino quando gli viene offerto cibo contenente glutine o quando pensa a cibo contenente glutine;
2. comunicare con gli altri (come si sente il bambino quando parla della celiachia con gli altri e / o spiegandolo ad altri);
3. la dieta (come si sente il bambino riguardo all'adesione e alle restrizioni sulla dieta, e tutti gli aspetti della sua vita

Nel caso del caregiver, le domande valutano la percezione che egli ha rispetto lo stato d'animo del bambino in ciascuna delle situazioni affrontate. Le 5 opzioni delle espressioni facciali sono interpretate come molto cattive, cattive, neutre, buone e molto buone e la persona deve contrassegnare quello che meglio rappresenta i propri sentimenti di fronte alla situazione posta dalla domanda.

Ogni sottoscala contiene 4 domini e a ciascuna "faccia" si assegna da 1 a 5 punti, dal più triste (1 punto) al più felice (5 punti) utilizzando la scala Liker a cinque punti. La somma delle risposte fornisce un punteggio finale, su una scala da 1 a 100.

I punteggi più alti indicano una migliore qualità della vita: da 1 a 20 viene considerata pessima, da 21 a 40 cattiva, da 41 a 60 neutra, da 61 a 80 buona, 81 a 100 molto buona [54].

Il CDDUX non contiene elementi che indagano il senso di colpa riguardanti la consumazione di alimenti "proibiti" perché i sentimenti di colpa non sono stati espressi durante i focus group utilizzati per sviluppare il questionario, ma si concentra sulle conseguenze del MC e come i bambini vivono nel lungo termine la loro malattia e il trattamento [52].

Le informazioni acquisite con l'uso del CDDUX possono consentire quindi a ricercatori e clinici che si occupano di bambini con MC di valutare gli effetti che la malattia e il suo trattamento hanno sui diversi aspetti della loro vita quotidiana. La conoscenza di questi aspetti è importante ai fini di impostare una corretta comunicazione con il paziente durante il consulto ambulatoriale e di ridurre l'impatto della malattia sulla qualità della vita del bambino.

#### 4. Celiac Disease-Children's activities report (CD-CHART)

Il Celiac Disease-Children's activities report (CD-Chart) è un questionario il cui obiettivo è quello di acquisire informazioni sul grado di coinvolgimento dei bambini ed adolescenti celiaci nelle attività quotidiane riguardanti il cibo, i disagi e le sfide che essi affrontano tutti i giorni effettuando una dieta priva di glutine [55]. Valutare il livello di aderenza non esprime pienamente l'impatto negativo della gestione di una GFD sulla qualità della vita o Quality of life (QoL), perché non rivela le reali problematiche quotidiane che questa comporta [56]. Comprendere invece queste caratteristiche, oltre a promuovere l'adesione alle linee guida di gestione medica e nutrizionale della MC, può contribuire a migliorare l'autogestione di GFD, la salute e la qualità della vita del bambino. Il CD-Chart risponde quindi agli aspetti della vita quotidiana che non sono stati ancora affrontati da altri strumenti disponibili.

La classificazione internazionale dell'Organizzazione mondiale della sanità per il funzionamento, la disabilità e la salute - versione per bambini e giovani (ICF-CY) [57] è un modello completo che descrive le interazioni tra *attività e partecipazione, funzioni e strutture del corpo* tenendo conto sia *dell'ambiente che dei fattori personali* [58]. Questo modello può essere utile per comprendere le prestazioni quotidiane delle persone con una condizione di salute come MC .

La ricerca rivolta ai bambini che affrontano la MC, le loro difficoltà e sfide è aumentata negli ultimi anni . Tuttavia, è ancora necessaria una comprensione più profonda di come la MC influenzi la loro qualità di vita e il loro benessere, quindi in CD-CHART è un ulteriore strumento utile per capire il grado di coinvolgimento quotidiano in varie attività, i limiti di partecipazione e le strategie adattive richieste durante la partecipazione ad attività legate all'alimentazione.

La letteratura precedente ha sottolineato l'importante ruolo di ambienti specifici come la casa, la scuola, gli spazi ricreativi dove si gioca con gli amici e altri; sono state descritte diverse esperienze di bambini e adolescenti con MC in questi diversi ambienti [59, 60, 61, 62]. Tuttavia, il CD-Chart può differenziare non solo le attività in relazione agli ambienti, ma rivolge una particolare attenzione anche al rapporto con le persone coinvolte.

Secondo l'ICF-CY, le interazioni interpersonali e le relazioni con le persone appaiono come dei componenti che devono essere presi in considerazione con riferimento alle attività e alla partecipazione [57]. Questo tipo di relazioni sono in linea con il fattore 'ambiente familiare stretto' presente nel CD-CHART ed è un parametro importante per esaminare le caratteristiche dello sviluppo dei bambini e l'influenza dell'ambiente [55].

Nel CD-CHART un focus particolare è rivolto al grado di partecipazione del bambino/adolescente. La partecipazione è definita come il coinvolgimento di una persona nelle situazioni di vita ed è inclusa anche nei parametri dell'ICF-CY, si prende in considerazione in questo caso non un modello biomedico, ma un modello sociale di disabilità in cui l'ambiente svolge un ruolo importante [63]. È ormai noto che la partecipazione ad occupazioni significative ha un impatto diretto sulla salute e sulla qualità della vita [64]. Ricerche precedenti hanno trovato correlazioni tra QoL correlata alla salute e gli aspetti sociali che riguardano la partecipazione a specifiche attività legate all'alimentazione nei bambini con MC [53]. Un ulteriore esame della letteratura, prendendo come riferimento l'ICF-CY, ha rivelato lacune nella comprensione delle attività e delle caratteristiche di partecipazione alle attività della vita quotidiana con MC e la necessità di considerare le loro capacità di autogestione come un fattore che contribuisce al loro QoL[55].L'autogestione in un paziente con un patologia cronica è un requisito fondamentale per una partecipazione attiva [65,66].L'autogestione comprende cinque

abilità cognitive fondamentali: risoluzione dei problemi, processo decisionale, utilizzo delle risorse, formazione del caregiver / fornitore di servizi sanitari e azione [65].

Nel CD-CHART gli aspetti che vengono valutati sono nove:

- (1) preparare uno spuntino a casa (es. panino, insalata);
- (2) partecipare ai pasti in vacanza con la famiglia, in Italia o all'estero (es. ristorante, hotel);
- (3) partecipare a pasti o eventi estesi a tutta la famiglia;
- (4) mangiare fuori con gli amici (es. ristorante, caffè, pizzeria, piscina);
- (5) mangiare spuntini insieme (es. a casa di amici, a una festa, ad un compleanno);
- (6) partecipare ai pasti durante gite o campeggio che includono dormire fuori;
- (7) mangiare spuntini portati a scuola per festeggiare il compleanno di un compagno;
- (8) partecipare ad occasioni speciali in cui viene offerto cibo in classe (es. festività, scambi di regali);
- (9) partecipare a pranzi/cene durante gite scolastiche o escursioni che includono dormire fuori casa.

*L'attività* definisce se il bambino o l'adolescente si impegna nell'attività e può essere valutato come segue: 1 = partecipa o 0 = non partecipa.

*La frequenza* definisce la frequenza con cui il bambino o l'adolescente partecipa all'attività ed è stato misurato su una scala Likert a 4 punti; 1 = una volta all'anno / ogni pochi mesi, 2 = una volta o due volte al mese, 3 = una o due volte a settimana e 4 = ogni giorno.

*La preferenza* misura quanto piace al bambino o all'adolescente partecipare all'attività e viene valutata con una scala che va da 1 (per nulla) a 10 (molto).

*La Preparazione* definisce se la partecipazione all'attività richiede una preparazione preliminare speciale e viene valutata come segue: 0 = non richiede preparazione o 1 = richiede preparazione.

Nel caso la preparazione venga considerata necessaria, vengono poste le seguenti domande:

*Chi?* Una domanda di follow-up include una descrizione di chi aiuta nella preparazione (ad es. genitori, altri membri della famiglia, amici, guida, allenatore, scuola, insegnante).

*Il Coinvolgimento* indica il livello di *coinvolgimento* del bambino o dell'adolescente nel processo di preparazione valutato su una scala Likert a 5 punti; 5 = è indipendente, 4 = è coinvolto con l'aiuto di qualcun altro, 3 = riceve aiuto, 2 = è informato ma non esegue autonomamente e 1 = è dipendente.

*Che cosa?* Una domanda di follow-up che descrive quale tipo di aiuto viene ricevuto (ad esempio, riceve istruzioni su come e cosa fare, chiede a qualcuno di leggere gli ingredienti, chiede a qualcuno di controllare il suo operato, chiede a qualcuno di controllare su Internet, chiede a qualcuno di partecipare alla preparazione).

*L'autodeterminazione* esprime quanto sia importante per il bambino esibirsi in modo indipendente ed è segnato su una scala Likert a tre punti; 3 = È importante per me fare tutto da solo; 2 = Non è un problema ricevere aiuto da qualcun altro e 1 = Preferisco che qualcuno lo faccia per me.

Un limite di questo questionario è quello di rivolgersi ad un'ampia fascia di età che va dagli 8 ai 18 anni senza identificare i sottili cambiamenti che si verificano quando i bambini passano dall'infanzia all'adolescenza; questo aspetto invece potrebbe essere significativo allo scopo di promuovere il senso di responsabilità nell'autogestione della dieta, soprattutto nei bambini più grandi [55].

Quando si diventa adolescenti il valore dei coetanei diventa sempre più importante e il desiderio di appartenenza aumenta. Si mettono in atto strategie di adattamento per promuovere l'integrazione sociale, il senso di appartenenza e di accettazione. I punteggi del CD-CHART possono mettere in evidenza i limiti che i pazienti con MC incontrano quando si relazione con gli altri coetanei e che possono portare alla scelta di evitare la partecipazione ad alcune attività legate all'alimentazione. Inoltre il questionario valuta anche quanto gli oneri aggiuntivi che il paziente con MC incontra quando si mangia fuori, si viaggia, si socializza con gli amici e a scuola influiscano sulla partecipazione a queste attività. L'ultimo punto molto importante indagato e già menzionato in precedenza, è il grado di autogestione del bambino o dell'adolescente perché anche questo aspetto è strettamente correlato alla sfera relazionale e alla qualità della vita.

Il questionario può quindi essere un valido strumento per i ricercatori e per i clinici per determinare gli effetti che la patologia celiaca e l'aderenza alla dieta aglutinata hanno sui diversi aspetti della vita quotidiana.

## **5.SCOPO DELLO STUDIO**

L'obiettivo dello studio è la validazione cross-culturale del CD-CHART e del CD-DUX in bambini ed adolescenti italiani affetti da patologia celiaca attraverso il confronto con un campione di eguale dimensione di pazienti israeliani appartenenti alla stessa fascia di età.

Attraverso la somministrazione di questi questionari si vuole valutare le problematiche che il bambino/adolescente incontra nella vita di tutti i giorni, la percezione che lui ha della malattia e del trattamento, ma anche quella del genitore, per capire se ci sono discordanze.

Mettere a confronto i risultati italiani con quelli israeliani ha lo scopo di indagare come la diversa cultura e i differenti fattori ambientali possano influire sulla partecipazione del bambino alle attività che riguardano il cibo e il grado di autosufficienza nella sua preparazione.

## 6. MATERIALI E METODI

Il presente progetto di ricerca è uno studio prospettico osservazionale. Il calcolo della dimensione campionaria prevedeva l'arruolamento di 120 bambini e adolescenti affetti da malattia celiaca. La dimensione del campione è stata calcolata con il programma statistico G\*Power ( $\alpha < 0,05$ ; potenza = 0,90) [67]. Il campione di partecipanti italiani doveva essere confrontato con un campione esistente di 126 partecipanti israeliani. Secondo il calcolo G\*Power, basato su 17 variabili di risposta derivanti dalle scale dei tre questionari, erano richiesti almeno 120 partecipanti per effettuare correlazioni tra i risultati dei due gruppi. Si doveva inoltre porre attenzione affinché il campione italiano fosse simile al campione israeliano per quanto riguarda il sesso e l'età [55].

Sono stati, pertanto, arruolati nel periodo compreso tra gennaio 2019 e febbraio 2020, tutti i bambini consecutivi di età compresa tra 8 e 18 anni, seguiti presso il centro di riferimento per la diagnosi e il follow-up della malattia celiaca dell'Università Politecnica delle Marche, a cui era stata posta diagnosi di malattia celiaca secondo i criteri ESPGHAN raccomandati da almeno 1 anno. Sono stati esclusi tutti i pazienti con severe disabilità neurologiche. È stato richiesto un consenso informato ai genitori dei bambini per la partecipazione allo studio. Il protocollo dello studio è stato redatto in conformità alle norme di buona pratica clinica ed è stato approvato dal Comitato Etico Regionale.

La Dottoressa Sonya Meyer si è occupata della raccolta dei dati dei pazienti israeliani presso l'Università di AIFA, Israele.

Tutti i bambini sono stati sottoposti a due questionari (presenti nel capitolo 'Allegati'), il Celiac Disease-Children's activities report (**CD-CHART**) e il Disease-specific Health-related Quality of life Questionnaire for Children with Celiac Disease (**CD-DUX**) mentre

ai genitori è stato chiesto di compilare due questionari, il CD-DUX parent proxy version e una scheda per la raccolta dei dati anagrafici (presenti anch'essi nel capitolo 'Allegati').

La scheda per la raccolta dei dati anagrafici consiste in una serie di domande riguardanti l'ambiente familiare, i dati inerenti alla diagnosi, lo stato di attività ed il follow-up della malattia celiaca del figlio, lo stato di salute sia dei genitori che del figlio.

Il CD-Chart è stato tradotto dalla versione originale.

Il CD-Chart è stato sviluppato per esaminare le caratteristiche di partecipazione nelle attività connesse al cibo dei bambini ed adolescenti con MC. Il CD-Chart viene somministrato attraverso un'intervista e comprende nove attività connesse al cibo misurate in sei unità principali: frequenza, preferenza, preparazione, coinvolgimento, aiuto e autodeterminazione. Il CDDUX è stato tradotto dalla versione originale. Il CDDUX è un questionario auto-somministrato che riguarda la HRQoL, è rivolto ai bambini con MC di età compresa tra 8 e 18 anni e fornisce informazioni sulla percezione dei bambini della loro condizione. Il CDDUX è accompagnato da una versione per il genitore. Le 12 domande sono valutate su una scala di Likert di 5 punti attraverso facce esprimenti lo stato d'animo. Un punteggio superiore si associa ad un migliore HRQoL. I risultati costituiscono un punteggio totale e tre punteggi associati alle 3 scale: (1) dieta — come si sente il bambino riguardo all'aderenza ad una dieta permanente, (2) comunicazione — come si sente il bambino quando parla della MC e (3) avere MC — i sentimenti del bambino quando gli viene offerto o pensa al cibo contenente glutine.

I questionari sono stati somministrati separatamente per evitare eventuali influenze del genitore sulle risposte del bambino e viceversa. I pazienti sono stati rassicurati circa l'anonimato delle risposte per stimolare una risposta il più possibile sincera e non condizionata dal giudizio esterno.

La compilazione dei questionari ha richiesto circa un'ora di tempo per ogni paziente.

Ad ognuno dei bambini è stato assegnato un codice numerico per mantenere la Sua Identità riservata nello studio.

### **Analisi statistica**

I dati sono stati analizzati con il software IBM SPSS Statistics version 23 (IBM Corp, Armonk, NY). I dati demografici dei partecipanti sono stati descritti mediante i parametri di statistica descrittiva (medie e deviazioni standard). L'affidabilità interna delle versioni tradotte in italiano dei questionari CD-Chart e CDDUX è stata stabilita con il coefficiente alfa di Cronbach. L'analisi della varianza multivariata (MANOVA) è stata effettuata per testare le diversità delle scale di punteggio dei questionari CD-Chart e CDDUX tra i due gruppi culturali. L'analisi della varianza univariata (ANOVA) è stata effettuata per esaminare le significatività. La MANOVA per misure ripetute è stata utilizzata per testare differenze tra il self-report dei bambini e il report dei propri genitori nel questionario CDDUX. Il T-test è stato utilizzato per comparare i punteggi totali dei CDDUX. Il livello di significatività è stato fissato a 0,05. Il test di Wilcoxon è stato utilizzato per analizzare le differenze tra ciascuna delle 12 voci del CDDUX.

## 7. RISULTATI

### 7.1. Risultati Demografici

Lo studio è attualmente ancora in corso al fine di raggiungere la dimensione campionaria calcolata. Sono stati finora arruolati ottanta bambini di età compresa tra 7,10 e 15,50 anni (età media  $11,47 \pm 1,24$ ), con diagnosi di malattia celiaca da almeno 6 mesi. Il campione di bambini è costituito da due gruppi culturali, Italiani ( $n=40$ ) e Israeliani ( $n=40$ ), matchati tra loro per età e sesso (72,5% sesso femminile).

I genitori hanno riferito la modalità della diagnosi della patologia, quindi se essa è stata effettuata mediante test di laboratorio e biopsia (65%) o solo test di laboratorio (35%). I risultati mostrano che la diagnosi è stata posta tra i 2 e i 13 anni con un picco tra i 6 e gli 11 anni (55%).

Il confronto delle variabili demografiche tra i due gruppi è riportato nella Tabella 1. Non abbiamo osservato differenze significative tra i due gruppi per le principali caratteristiche basali.

**Tabella 1. Confronto delle variabili demografiche**

Variabili	Italia <i>n=40</i>	Israele <i>n=40</i>	$\chi^2$	<i>p</i>
Sesso				
Femmine	29 (72.5%)	23 (72.5%)	.000	1.000
Maschi	11 (27.5%)	11 (27.5%)		
Luogo di residenza				
Città	32 (80.0%)	29(72.5%)	1.74	.419
Campagna	8 (20.0%)	11 (27.5%)		
Scuola				
Elementare	16 (40.0%)	23 (57.5%)	2.45	.117

Media-Superiore	24 (60.0%)	17 (42.5%)		
Stato di salute generale del bambino				
Buono	40 (100.0%)	37 (92.5%)	3.12	.077
Accettabile	0	3 (7.5%)		
Tipo di diagnosi				
Test di laboratorio e biopsia	16 (40.0%)	36 (90.0%)	21.98	.000
Solo test di laboratorio	24 (60.0%)	4 (10.0%)		
N°anni dalla diagnosi				
6 -12 mesi	9 (22.5%)	1 (2.5%)	8.00	.018
1-3 anni	15 (37.5%)	15 (37.5%)		
Più di 3 anni	16 (40.0%)	24 (60.0%)		
Luogo della diagnosi				
Ospedale	40 (100%)	32 (80.0%)	8.89	.003
Dottore di famiglia	0.0	8 (20.0%)		
Stato attuale della malattia celiaca				
Anticorpi negativi	25 (62.5%)	30 (75.0%)	5.34	.147
Anticorpi in declino	12 (30.0%)	5 (12.5)		
Anticorpi positive	3 (7.5%)	3 (7.5%)		
Livello di aderenza				
Sempre	38 (95.0%)	39 (97.5%)	.346	.556
Spesso	2 (5.0%)	1 (2.5%)		
Frequenza del follow-up				
Una volta ogni 6 mesi	20 (50.0%)	14 (35.0%)	3.67	.299
Una volta all'anno	17 (42.5%)	19 (47.5%)		
Una volta ogni tot anni	3 (7.5%)	5 (12.5%)		
No follow-up	0.0	2 (5.0%)		
Professione di chi esegue il follow-up				
Irrelevante	0.0	2 (5.0%)	5.46	.243
Gastroenterologo	33 (84.6%)	30 (75.0%)		
Medico di famiglia/pediatra	4 (10.3%)	8 (20.0%)		

Dietista	1 (2.6%)	0.0		
Altri	1 (2.6%)	0.0		
Problemi sanitari aggiuntivi				
No	29(72.5%)	31 (77.5%)	.267	.6906
Si	9 (22.5%)	11 (27.5%)		
Uso regolare di medicine				
No	34 (85.0%)	35 (87.5%)	.105	.745
Si	6 (15.0%)	5 (12.5%)		
Ulteriori familiari con MC				
No	37 (92.5%)	26 (65.0%)	9.04	.003
Si	3 7.5%)	14 (35.0%)		
Stato di salute generale della madre				
Buono	34 (85.0%)	38 (95.0%)	2.22	.136
Accettabile	6 (15.0%)	2 (5.0%)		
Cattivo	0.0	0.0		
Stato di salute generale del padre				
Buono	34 (85.0%)	35 (89.7%)	1.11	.573
Accettabile	5 (12.5%)	4 (10.3%)		
Cattivo	1(2.5%)	0.0		
Stato civile dei genitori				
Sposati	34 (85.0%)	36 (90.0%)	2.06	.561
Separati	2 (5.0%)	0.0		
Divorziati	2 (5.0%)	2 (5.0%)		
Altri	2 (5.0%)	2 (5.0%)		
<i>t</i> <i>p</i>				
Età del bambino	11.48±2.23	11.48±2.20	.040	.97
Età alla diagnosi	7.05±3.23	6.60±3.07	-	.525
Età della madre	42.74±4.99	44.43±4.89	1.51	.132
Istruzione materna (a)	14.15±3.37	16.53±2.95	3.33	.001
Età del padre	47.15±5.94	45.85±4.96	-	.295
Istruzione del padre (a)	12.33±3.50	15.49±2.00	1.06	.000
			4.89	.000

## 7.2. Risultati del CD-Chart

### *Affidabilità interna*

L'affidabilità interna del CD-Chart è stata determinata calcolando il coefficiente  $\alpha$  di

Cronbach ( $\alpha = 0,72$ ) per tutte le nove voci, in base alla preferenza di partecipazione alle

attività di tutto il campione (N=80) e separatamente in ciascun gruppo culturale (Italia:  $\alpha = 0,82$ ; Israele:  $\alpha = 0,74$ ).

*Differenze tra gruppi culturali nei risultati del questionario CD-Chart*

I punteggi medi delle sei unità del CD-Chart sono stati calcolati in tutti i nove punti e i risultati della MANOVA hanno evidenziato differenze significative tra i gruppi culturali ( $F(6,73) = 11,38, p < .001$ , (parziale effetto dovuto alla dimensione del campione  $\eta^2 = ,48$ ).

L'ANOVA ha mostrato significative differenze interculturali nel numero delle attività a cui partecipano i bambini, nella frequenza della partecipazione o nella necessità di una preparazione.

Ai bambini italiani piace partecipare alle attività molto più dei bambini israeliani, tuttavia essi sono significativamente meno coinvolti nella preparazione del cibo, necessaria prima della partecipazione alle varie attività e hanno mostrato un'autodeterminazione significativamente inferiore rispetto ai bambini israeliani (tabella 2).

**Tabella 2: Confronto della medie e deviazioni standard delle unità del CD-CHART tra i bambini italiani ed israeliani**

	<b>Italia (n=40)</b>	<b>Israele (n=40)</b>			
<b>Aspetti del CD-Chart</b>	M (SD)	M (SD)	$F_{(1,78)}$	$p$	$\eta_p^2$
Preferenza (scala = 0-1)	0.85 (.11)	0.84 (.11)	0.05	.824	
Frequenza (scala = 1-4)	1.63 (0.21)	1.51 (0.35)	3.49	.065	
Preferenza (scala = 1-10)	8.68 (0.97)	7.36 (1.32)	26.07	.000	.250
Preparazione (scala = 0-1)	1.00 (0.00)	.99 (0.03)	2.02	.159	

Coinvolgimento (scala = 1–5)	2.34 (0.75)	3.17 (0.58)	30.81	.000	.283
Autodeterminazione (scala= 1-3)	1.57 (.35)	2.0 (.30)	29.30	.000	.273

È stato effettuato un ulteriore confronto interculturale per le attività nel ‘contesto sociale’, nell’ambiente familiare e nelle ‘gite fuori porta’.

**Tabella 3: Confronto tra i bambini italiani e israeliani delle sei unità del CD-Chart (MANOVA)**

	Italia (n=40)	Israele(n=40)	F (1,78)	p	$\eta^2$
Fattori/Componenti e Aspetti	M (SD)	M (SD)			
<b>Contesto sociale</b>					
Partecipazione	.87 (.17)	.94 (.11)	4.83	.031	.58
Frequenza	1.44 (.31)	1.72 (.49)	9.60	.003	.11
Preferenza	8.54 (1.25)	7.36 (1.53)	14.14	.000	.15
Preparazione	1.00 (0.00)	.99 (.044)	2.05	.156	
Coinvolgimento	2.13 (.87)	3.16 (.74)	32.16	.000	.29
Autodeterminazione	1.54 (.38)	1.98 (.38)	26.05	.000	.25
<b>Ambiente familiare</b>					
Partecipazione	.99 (.08)	.98 (.11)	.34	.560	.004
Frequenza	2.56 (.55)	1.92 (.53)	20.06	.000	.21
Preferenza	8.78 (.97)	7.94 (1.23)	8.35	.005	.10
Preparazione	1.00 (.00)	1.00 (.00)			
Coinvolgimento	2.85 (1.04)	3.25 (.77)	3.20	.054	.047
Autodeterminazione	1.70 (.54)	2.10 (.41)	11.72	.001	.13
<b>Gite fuori porta</b>					
Partecipazione	.77 (.25)	.75 (.25)	.11	.745	
Frequenza	1.00 (.00)	.83 (.31)	10.67	.002	.15
Preferenza	9.03 (1.21)	6.27 (2.48)	32.92	.000	.36
Preparazione	1.00 (.00)	1.00 (.00)			

Coinvolgimento	2.27 (1.00).	3.21 (1.09)	12.30	.001	.17
Autodeterminazione	1.49 (.49)	1.77 (.51)	4.76	.03	.08

### *Contesto sociale*

I risultati della MANOVA hanno evidenziato una differenza significativa nelle caratteristiche di partecipazione tra i due gruppi culturali ( $F(6,73)=9,74$ ,  $p=001$ ,  $\eta^2=45$ ). L'esame di ciascuna unità ha indicato che ai bambini italiani è piaciuto partecipare a queste attività molto di più rispetto ai bambini israeliani. Tuttavia, i bambini israeliani hanno partecipato alle attività significativamente più frequentemente, sono stati più coinvolti nel processo di preparazione e hanno mostrato un'autodeterminazione significativamente più elevata rispetto ai bambini italiani (tabella 3).

### *Ambiente familiare e gite fuori porta*

I risultati della MANOVA hanno evidenziato differenze significative tra i gruppi anche nel contesto familiare ( $F(5, 74)=9,16$ ,  $p<.001$ ,  $\eta^2=38$ ) e nel contesto di viaggio ( $F(5, 55)=9,72$ ,  $p=001$ ,  $\eta^2= 47$ ). Come indicato nella tabella 3, mentre i bambini italiani hanno partecipato più spesso alle attività e lo hanno gradito di più in modo significativo rispetto ai bambini israeliani, questi ultimi però sono stati più coinvolti nel processo di preparazione e hanno mostrato un'autodeterminazione significativamente più elevata rispetto ai bambini italiani (tabella 3).

### 7.3. Risultati del CD-DUX

#### *Affidabilità interna*

L'affidabilità interna del CD-DUX per l'intero campione (N=80) è stata ritenuta accettabile per il punteggio totale dei moduli per il bambino (coefficiente di Cronbach  $\alpha = 0,88$ ) e dei moduli per il genitore (coefficiente di Cronbach  $\alpha = 0,90$ ).

L'affidabilità interna delle versioni tradotte in italiano e in ebraico utilizzate in ciascuno dei gruppi culturali è riportata nella tabella 4.

**Tabella 4. Affidabilità interna del CDDUX**

	Modulo per il bambino (n=80)		Modulo per il genitore (n=80)	
	Italia $\alpha=$	Israele $\alpha=$	Italia $\alpha=$	Israele $\alpha=$
CDDUX Dieta (6 voci)	.82	.91	.91	.86
CDDUX Avere la MC (3 voci)	.72	.70	.60	.70
CDDUX Comunicazione (3 voci)	.87	.92	.82	.91
CDDUX Totale (12 voci)	.86	.91	.91	.89

#### *Differenze del punteggio del CDDUX tra i due gruppo culturali*

In primo luogo, a causa dell'ampio range di età dei bambini, sono state esaminate le correlazioni tra variabili HRQoL e l'età e non sono state riscontrate significative. In aggiunta, non sono state osservate correlazioni significative tra variabili HRQoL e il sesso. I punteggi medi delle tre scale CDDUX sono stati calcolati per i self-reports dei bambini e

i reports dei genitori ed è stato fatto il confronto tra i due gruppi culturali. I risultati della MANOVA non hanno evidenziato differenze significative tra i gruppi culturali nei self-reports dei bambini ( $F(3,76) = .97, p = ns$ ). Tuttavia, una differenza significativa è stata riscontrata nei reports dei genitori riguardo la qualità della vita correlata alla salute ( $F(3,75) = 4,27, p < .01 = \eta^2 = .146$ ). L'ANOVA ha indicato che la causa è stata la tendenza non significativa a dare una risposta differente nella scala "avere la MC", infatti i genitori italiani hanno valutato superiore l'HRQOL dei loro figli rispetto ai genitori israeliani ( $F(1,78) = 3,53, p = .06 = \eta^2 = .044$ ).

*Confronto tra il punteggio CDDUX di bambini e genitori in Italia e in Israele*

E' stata effettuata una MANOVA per misure ripetute tra figlio-genitore e tra Italia-Israele e non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i self-reports dei bambini e i reports dei genitori riguardanti i propri figli nell'intero campione, ( $F(3,75) = 1,07, p = .37, \eta^2 = .041$ ). Inoltre, questo test non ha mostrato alcun effetto di interazione significativo ( $F(3,75) = .73, p = .54, \eta^2 = .03$ ).

I punteggi medi e le deviazioni standard delle tre scale CDDUX e i punteggi totali di ciascuno dei due gruppi culturali sono presentati nella tabella 5.

**Tabella 5. Punteggio del CDDUX in Italia e in Israele**

	Bambini ( $n=80$ )		Genitori ( $n=80$ )	
	$M (SD)$		$M (SD)$	
CDDUX	Italia	Israele	Italia	Israele
Variabili	( $n=40$ )	( $n=40$ )	( $n=40$ )	( $n=40$ )
Dieta	55.64 (16.33)	54.67	53.59	49.91
		(18.22)	(15.40)	(12.41)

Avere la	51.97 (14.84)	47.33	52.87	46.67
MC		(13.89)	(14.68)	(12.81)
Comunicazi	68.89 (17.92)	70.50	64.62	69.67
one		(20.53)	(14.28)	(14.24)
Punteggio	58.00 (12.93)	56.79	56.10	54.04
tot		(15.02)	(12.92)	(11.37)

*Nota.* 1-20=molto male, 21-40=male, 41-60=neutrale, 61-80=bene, 81-100=molto bene.

Per approfondire ulteriormente la comprensione delle somiglianze e delle differenze nella percezione dell'HRQOL, le voci del CDDUX sono state confrontate in ciascuno dei due gruppi culturali. Il test di Wilcoxon ha indicato che non ci sono differenze significative nella percezione dell'HRQOL in nessuna delle voci tra i bambini e i genitori italiani. Tuttavia, tra i partecipanti israeliani, i bambini hanno valutato la loro HRQOL in modo significativamente maggiore rispetto alla valutazione dei genitori, nello specifico nelle due voci CDDUX, "Sapendo di dover seguire una dieta per tutta la vita, mi sento..." (Bambini: media = 52.00, SD = 16.82; Genitori: media = 63.50, SD = 23.92;  $Z = -3,25$ ,  $p = 001$ ). e "Essere celiaco è..." (Bambini: media = 56.50, SD = 24.76; Genitori: media = 48.00, SD = 48.00;  $Z = -2,18$ ,  $p < 05$ ).

## 8. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sebbene una GFD rigorosa rimanga l'unico trattamento efficace per la MC, l'aderenza alla dieta può variare dal 40% al 92% con particolari difficoltà nell'adolescente. Essa di solito risulta più alta nei bambini e, in generale, in coloro che hanno ricevuto diagnosi nella prima infanzia. L'esecuzione e il mantenimento a lungo termine di una GFD comportano sfide giornaliere. È richiesta la gestione e la riorganizzazione delle attività quotidiane di bambini e adolescenti con MC insieme a quella delle loro famiglie. Le madri in particolare hanno un ruolo importante come sorveglianti primari dell'assunzione di cibo e della gestione delle abitudini familiari. Anche i fattori socioeconomici, il sesso e l'accesso alle strutture sanitarie influenzano il livello di aderenza alla dieta.

Il presente studio ha utilizzato dei questionari di valutazione della qualità della vita, il CD-CHART e il CD-DUX, in passato già utilizzati in un contesto culturale differente da quello italiano. I nostri risultati confermano la buona affidabilità interna di entrambi i questionari sia nel campione complessivo di bambini italiani e israeliani studiati, sia nei due campioni culturali separati, indicando che questi questionari possono essere utilizzati in diversi contesti culturali con una buona affidabilità.

Dai risultati del presente studio emergono tuttavia numerose differenze tra il campione italiano ed israeliano di bambini affetti da MC. In particolare, nelle unità del questionario CD-CHART che indagano le attività svolte in un contesto sociale, in ambito familiare e nelle gite fuori porta, i bambini italiani hanno ottenuto dei punteggi differenti rispetto ai bambini israeliani. Appare evidente che ai bambini italiani piacciono molto tutte le varie attività sociali e familiari, così come le gite fuori porta, con un indice di gradimento superiore rispetto ai bambini israeliani e maggiore partecipazione nelle attività che si svolgono in un ambiente familiare. Tuttavia, i bambini israeliani mostrano maggiore

coinvolgimento in generale nella preparazione dei pasti e pongono maggiore attenzione nei confronti dell'autogestione; a parità di età, essi si mostrano più coinvolti nella preparazione del cibo e forse anche per questo motivo è maggiore il loro grado di autogestione. Nei contesti sociali e nelle gite fuori porta è maggiore la loro partecipazione rispetto agli italiani, probabilmente come conseguenza della maggiore capacità di autogestione. Su questo aspetto probabilmente bisognerebbe lavorare con le famiglie al fine di migliorare il processo graduale di autogestione del bambino affetto da MC: Infatti, diversi studi dimostrano che la partecipazione agli eventi sociali è considerata un importante indicatore di salute e benessere [68].

La HRQOL è strettamente legata all'impegno e alla partecipazione nelle attività quotidiane che si svolgono nell'ambiente domestico, nelle scuole, nel lavoro e nel sociale. Inoltre, il tempo libero svolge un ruolo centrale nella costruzione della competenza e responsabilizzazione dei bambini, dello sviluppo sociale e della personalità soprattutto se si tratta di attività ricreative strutturate, quali sport, hobby e arte [69].

Il CD-CHART ed il CD-DUX sono stati utilizzati nello studio per valutare questi aspetti. Entrambi i gruppi culturali, hanno mostrato un punteggio HRQOL medio-alto, senza differenze significative tra i due gruppi. Tale dato indica una buona capacità del bambino ad affrontare le situazioni e a sviluppare strategie efficienti per gestire in modo indipendente la condizione cronica mentre partecipa alle attività ricreative connesse al cibo, insieme agli amici e fuori dall'ambiente domestico. Il paziente celiaco spesso si trova a vivere situazioni in cui non trova una grande scelta di prodotti al ristorante, in pizzeria o in pasticceria, dove la stragrande maggioranza dei prodotti contiene glutine. E' stato quindi preso in considerazione il problema di ricadute negative sul piano psico-affettivo della dieta senza glutine. In realtà, in età pediatrica e soprattutto in pazienti che hanno avviato la

terapia da piccoli, questo problema sembra essere più contenuto, come dimostrato dai nostri risultati.

Un altro dato molto importante evidenziato dall'analisi del CD-DUX è che, al contrario dei risultati israeliani e di molti altri studi svolti in altri Paesi [53,70,71,72], in Italia la concordanza tra la percezione del HRQOL del bambino e quella del genitore è maggiore.

Infatti, non è stata riscontrata alcuna discordanza tra la HRQOL riportata dal bambino rispetto a quella riportata dal genitore nel campione di studio italiano; al contrario, nel campione di studio israeliano la HRQOL riportata dal bambino era migliore rispetto a quella riportata dal genitore. Questo risultato può indicare una maggiore attenzione e presenza dei genitori italiani nel comprendere le esigenze e i sentimenti del bambino e questo rappresenta un'ottima partenza sia dal punto di vista terapeutico che gestazionale.

Una minor concordanza indica che la percezione dei caregiver non rispecchia l'opinione del paziente, e questo è rilevante poiché i genitori sono quelli che di solito forniscono le informazioni durante le visite di follow-up dei bambini celiaci. Questo possibile divario indica che è necessario un modello di assistenza globale che comprenda la famiglia e la scuola, al fine di migliorare la comprensione, il supporto, la comunicazione e, di conseguenza, la HRQOL di bambini e adolescenti con MC.

Infine, i genitori israeliani riportano una HRQOL più bassa rispetto a i genitori italiani. Tale dato può essere spiegato con le differenze culturali tra i due paesi, che possono influenzare la gestione di una patologia come la MC.

La MC è una malattia esternamente invisibile, ma la sua gestione quotidiana richiede cooperazione e comunicazione con l'ambiente circostante [73]. Diversi studi dimostrano che l'ignoranza generale della società su cosa significhi essere affetto da celiachia è un altro importante ostacolo alla conformità dietetica e alla HRQOL. Il paziente deve porre massima attenzione quando mangia fuori casa perché il livello di conoscenza dei gestori

del locali non è sempre soddisfacente. In Italia la diffusione della conoscenza della MC, grazie alle attività di sensibilizzazione portate avanti negli anni dalla Associazione Italiana Celiachia e dalla classe medica, hanno portato nel tempo a semplificare la gestione dei pasti fuori casa e a ridurre le criticità gestionali dell'alimentazione senza glutine nel contesto sociale. Grazie a questo, probabilmente, i genitori italiani riportano una migliore HRQOL rispetto ai genitori israeliani. Inoltre i genitori possono trovare difficoltà nell'instaurare una buona cooperazione con il personale educativo, gli amici e i familiari riguardo alle esigenze alimentari dei figli. Tali situazioni possono essere alla base delle differenze riscontrate tra le risposte dei genitori italiani e israeliani, che hanno portato alla bassa percezione dei genitori israeliani dell'HRQOL del figlio.

La fascia di età presa in considerazione (8-18 anni) comprende sia il periodo dell'infanzia che quello dell'adolescenza. Mentre i bambini crescono dall'infanzia alla prima adolescenza, la loro partecipazione alle attività della vita quotidiana si svolge in ambienti più ampi, diversificati e fuori casa. Il processo di transizione del bambino dalla dipendenza nell'infanzia alla maturità e all'indipendenza fisica, sociale e psicologica nell'adolescenza è dinamico. In generale, i bambini piccoli richiedono maggiore mediazione e supervisione durante la partecipazione alle attività quotidiane di base. Tuttavia, man mano che si sviluppano, hanno bisogno di raffinare la gestione e il mantenimento di uno stile di vita sano. Durante la transizione critica verso l'adolescenza, si verificano diverse principali esperienze di sviluppo come: ricerca dell'indipendenza, acquisizione del controllo, sviluppo dell'identità, ricerca di consensi da parte dei coetanei per sentirsi accettati, acquisizione delle competenze necessarie per svolgere relazioni e ruoli negli adulti e capacità di ragionamento astratto.

Un limite di questo studio è la ridotta dimensione dei campioni e per questo motivo non è stato possibile effettuare una distinzione più specifica dei risultati considerando range più piccoli di età e confrontarli tra loro.

Identificare i sottili cambiamenti che si verificano quando i bambini passano dall'infanzia all'adolescenza è importante al fine di facilitare adeguatamente l'incoraggiamento alla responsabilità e all' autogestione delle condizioni di salute, quindi studi futuri potrebbero porre più attenzione su questo aspetto.

Sono necessari ulteriori studi da effettuare su campioni più grandi e coinvolgendo anche altri Paesi a livello mondiale, per comprendere meglio i fattori culturali (livello micro-sociale) insieme alle politiche pubbliche (livello macro-sociale) che possono influenzare la HRQOL dei pazienti celiaci.

Inoltre l' utilizzo del CD-Chart potrebbe essere valutato anche per altre condizioni di salute croniche legate all'alimentazione che richiedono strategie di autogestione. La validazione del CD-CHART e del CD-DUX nella gestione della MC è importante perché risultano strumenti molto utili per il professionista sanitario per approcciarsi in modo appropriato sia al bambino/adolescente che al caregiver, comprendere le loro problematiche e in questo modo sviluppare interventi mirati a migliorare la loro HRQoL.

## 9. ALLEGATI

### 9.1. CD-DUX







## CDDUX - Bambini/Ragazzi







Ci piacerebbe sapere come ti senti.

Potresti indicarci come ti senti in varie situazioni?

Puoi farlo rispondendo alle seguenti domande cercando l'espressione delle faccine che lo esprime meglio.

Non ci sono risposte giuste o sbagliate, riguarda solo ciò che senti.

Indica come ti sei sentito ultimamente.	
1.	Quando penso al cibo contenente glutine, mi sento... 
2.	Quando a scuola mi offrono cibo contenente glutine, mi sento... 
3.	Quando parlo della malattia celiaca con i compagni della mia età, mi sento... 
4.	Non potendo mangiare proprio tutto, mi sento... 
5.	Quando qualcuno mi offre cibo che non posso mangiare, mi sento... 
6.	Quando devo spiegare a qualcuno cosa sia la malattia celiaca, mi sento... 

Indica come ti sei sentito ultimamente.	
7.	Quando parlo della malattia celiaca, mi sento... 
8.	Sapendo di dover seguire una dieta per tutta la vita, mi sento... 
9.	Sapendo di dover fare attenzione a cosa mangio, mi sento... 
10.	Essere celiaco è... 
11.	Non potendo mangiare tutto ciò che voglio come le altre persone, mi sento... 
12.	Dover seguire una dieta a causa della malattia celiaca è... 

Grazie per aver compilato il nostro questionario!







## CDDUX - Genitori







Ci piacerebbe sapere come si sente suo figlio/a.

Potrebbe indicarci come si sente suo/a figlio/a in varie situazioni?

Può farlo rispondendo alle seguenti domande cercando l'espressione delle faccine che lo esprime meglio.

Non ci sono risposte giuste o sbagliate, riguarda solo ciò che prova suo/a figlio/a.

Indichi come si è sentito suo figlio ultimamente.	
1.	Quando suo/a figlio/a pensa al cibo contenente glutine, si sente... 
2.	Quando a scuola gli viene offerto cibo contenente glutine, suo/a figlio/a si sente... 
3.	Quando suo/a figlio/a parla della malattia celiaca con i compagni della sua età, si sente... 
4.	Non potendo mangiare proprio tutto, suo/a figlio/a si sente... 
5.	Quando qualcuno gli offre cibo che non può mangiare, suo/a figlio/a si sente... 
6.	Quando devo spiegare a qualcuno cosa sia la malattia celiaca, suo/a figlio/a si sente... 

Indichi come si è sentito suo figlio ultimamente.	
7.	Quando suo/a figlio/a parla della malattia celiaca, si sente... 
8.	Sapendo di dover seguire una dieta per tutta la vita, suo/a figlio/a si sente... 
9.	Sapendo di dover fare attenzione a cosa mangia, suo/a figlio/a si sente... 
10.	Per suo/a figlio/a essere celiaco è... 
11.	Non potendo mangiare tutto ciò che vuole come le altre persone, suo/a figlio/a si sente... 
12.	Per suo/a figlio/a dover seguire una dieta a causa della malattia celiaca è... 

Grazie per aver compilato il nostro questionario!

## 9.2. CD-CHART

# CDCHART

Celiac disease - Children's activities report

(Meyer & Rosenblum, 2017 – versione italiana 2018)

ID N° \_\_\_\_\_ Nome del bambino \_\_\_\_\_ Sesso: M / F Età \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_  
Diagnosi \_\_\_\_\_ Data della diagnosi \_\_\_\_\_ Tempo dalla diagnosi \_\_\_\_\_  
Nome del medico/biologo compilatore \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

### Linee guida:

- Il questionario è rivolto a bambini e ragazzi di età compresa tra 8 e 18 anni.
- Il questionario va compilato durante l'intervista eseguita da un terapeuta occupazionale o una figura professionale che abbia ricevuto un'adeguata formazione.
- Spiegare al bambino/ragazzo che gli verranno poste domande riguardo alle attività quotidiane legate al cibo.
- Seleziona o compila le risposte che rappresentano meglio le situazioni descritte dal bambino.

	Attività 1	Attività 2	Attività 3
Di solito, quanto spesso partecipi a questa attività?	Preparare uno spuntino a casa (es. un panino, insalata)	Partecipare ai pasti in vacanza con la famiglia, in Italia o all'estero (es. ristorante, hotel)	Partecipazione a pasti o eventi estesi a tutta la famiglia
	<input type="checkbox"/> Ogni giorno <input type="checkbox"/> Una o due volte a settimana <input type="checkbox"/> Una o due volte al mese <input type="checkbox"/> Una volta all'anno/poche volte all'anno <input type="checkbox"/> Non lo faccio mai	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Quanto ti piace questa attività?	Da 1 a 10 1=non mi piace affatto 10= Mi piace molto	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Perché?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Perché?
Hai bisogno di preparativi per partecipare a questa attività?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì
Se sì, chi si occupa della preparazione? (es. tu, tua madre, tuo padre, tua nonna, tuo nonno, tuo fratello, tua sorella, un amico, altro)			
Note aggiuntive:			

Se hai risposto **SÌ** all'ultima domanda, continua alla pagina seguente



	Attività 1 Uno spuntino a casa	Attività 2 Pasti in vacanza con la famiglia	Attività 3 Pasti/eventi in famiglia
Come sei coinvolto nei preparativi in vista della partecipazione a queste attività?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indipendente (preparare tutto da solo senza alcun aiuto)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono coinvolto nei preparativi con qualcun'altro (con chi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ricevo qualche aiuto (preparare da solo ma ho bisogno di qualche aiuto o direttiva)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono informato ma non lo preparo da solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non faccio niente da solo (altri lo fanno per me ho bisogno di parecchio aiuto)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Che tipo di aiuto ricevi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ricevo istruzioni su cosa e come farlo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualcuno mi legge gli ingredienti (puoi scegliere più di una risposta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualcuno mi chiede	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualcuno mi chiama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualcuno controlla su internet per me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualcuno prepara per me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualcuno prepara con me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quanto è importante per te essere coinvolto nei preparativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per me è importante fare tutto da solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non è un problema ricevere aiuto da qualcun'altro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preferisco che qualcuno lo faccia per me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Attività 4	Attività 5	Attività 6
Di solito quanto spesso partecipi a questa attività?	Mangiare fuori con gli amici (es. ristorante, caffè, pizzeria, piscina)	Mangiare spuntini insieme (es. a casa di amici, a una festa, ad un compleanno)	Pasti durante gite o campeggio che includono dormire fuori casa
Tutti i giorni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Una o due volte a settimana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Una o due volte al mese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Una/più volte volte all'anno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non partecipo mai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Da 1 a 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Quanto ti piace questa attività?	Perchè?	Perchè?	Perchè?
1=non mi piace affatto 10=mi piace molto			
Hai bisogno di preparativi per partecipare a questa attività?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì
Se sì, chi si occupa della preparazione? (es. tu, tua madre, tuo padre, tua nonna, tuo nonno, tuo fratello, tua sorella, un amico, altro)			
Note:			

Se hai risposto **Sì** all'ultima domanda, continua alla pagina seguente



## Attività 6

Pasti durante gite o campeggio che includono dormire fuori casa

## Attività 5

Mangiare spuntini insieme (es. a casa di amici, a una festa, ad un compleanno)

## Attività 4

Mangiare fuori con gli amici (es. ristorante, caffè, pizzeria, piscina)

Come sei coinvolto ni preparative in vista della partecipazione a queste attività?	Sono indipendente (preparo tutto da solo senza alcun aiuto)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sono coinvolto nei preparative con qualcun'altro (con chi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ricevo qualche aiuto (preparo da solo ma ho bisogno di qualche aiuto o direttiva)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sono informato ma non lo preparo da solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Non faccio niente da solo (altri lo fanno per me ho bisogno di parecchio aiuto)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Che tipo di aiuto ricevo?	Ricevo istruzioni su cosa e come fare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(puoi scegliere più di una risposta)	Qualcuno mi legge gli ingredienti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Qualcuno mi chiede	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Qualcuno mi chiama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Qualcuno controlla su internet per me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Qualcuno prepara per me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Qualcuno prepara con me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quanto è importante per te essere coinvolto nei preparativi?	Per me è importante fare tutto da solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Non è un problema ricevere aiuto da qualcun'altro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Preferisco che qualcuno lo faccia per me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Attività 7

Mangiare spuntini portati a scuola per festeggiare il compleanno di un compagno

## Attività 8

Partecipare ad occasioni speciali in cui viene offerto cibo in classe (es. festività, scambi di regali)

## Attività 9

Partecipare a pranzi/cene durante gite scolastiche o escursioni che includono dormire fuori casa

Di solito, quanto spesso partecipi a questa attività?	Tutti i giorni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Una o due volte a settimana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Una o due volte al mese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Una/più volte all'anno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Non partecipo mai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quanto ti piace questa attività?	Da 1 a 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1=non mi piace affatto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	10=mi piace molto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hai bisogno di preparativi per partecipare a questa attività?

No  Sì

No  Sì

No  Sì

**Se sì, chi si occupa della preparazione?**  
 (es. tu, tua madre, tuo padre, tua nonna, tuo nonno, tuo fratello, tua sorella, un amico, altro)

**Note:**

---



---



---



---

Se hai risposto **SÌ** all'ultima domanda, continua alla pagina seguente



<p>Come sei coinvolto nei preparativi in vista della partecipazione a queste attività?</p> <p>Sono indipendente (preparo tutto da solo senza alcun aiuto) <input type="checkbox"/></p> <p>Sono coinvolto nei preparativi con qualcun'altro (con chi?) <input type="checkbox"/></p> <p>Ricevo qualche aiuto (preparo da solo ma ho bisogno di qualche aiuto o direttiva) <input type="checkbox"/></p> <p>Sono informato ma non lo preparo da solo <input type="checkbox"/></p> <p>Non faccio niente da solo (altri lo fanno per me ho bisogno di parecchio aiuto) <input type="checkbox"/></p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Che tipo di aiuto ricevi?</p> <p>(puoi scegliere più di una risposta)</p> <p>Ricevo istruzioni su cosa e come fare <input type="checkbox"/></p> <p>Qualcuno mi legge gli ingredienti <input type="checkbox"/></p> <p>Qualcuno mi chiede <input type="checkbox"/></p> <p>Qualcuno mi chiama <input type="checkbox"/></p> <p>Qualcuno controlla su internet per me <input type="checkbox"/></p> <p>Qualcuno prepara per me <input type="checkbox"/></p> <p>Qualcuno prepara con me <input type="checkbox"/></p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Quanto è importante per te essere coinvolto nei preparativi?</p> <p>Per me è importante fare tutto da solo <input type="checkbox"/></p> <p>Non è un problema ricevere aiuto da qualcun'altro <input type="checkbox"/></p> <p>Preferisco che qualcuno lo faccia per me <input type="checkbox"/></p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

### 9.3. Scheda per la raccolta dei dati anagrafici

#### Questionario INFORMAZIONI DEMOGRAFICHE

ID paziente: _____		
1	Persona che compila il questionario:	1. Madre; 2. Padre; 3. Altro _____
2	Data:	_____
3	Data di nascita:	_____
4	Sesso del bambino/adolescente:	1. Maschio 2. Femmina
5	Luogo di nascita:	1. Italia 2. Altro _____
6	Nazionalità:	
7	Luogo di residenza:	1. Città 2. Campagna
8	N° di persone che vivono in casa:	_____
9	N° di fratelli:	1 2 3 4 5 6 Altro _____
11	Scuola:	1. Elementare 2. Media 3. Superiori
12	Classe:	E: 1 2 3 4 5 M: 1 2 3 S: 1 2 3 4 5
13	Il bambino/adolescente è mai stato sottoposto a qualche visita dal fisioterapista, logopedista o psicologico?	1. Sì 2. No Se sì, quale _____
14	Se sì, quale era stata la diagnosi?	1. Difficoltà di apprendimento 2. Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività 3. Difficoltà motorie 4. Altro
15	Il bambino riceve un'assistenza speciale a scuola?	1. Sì 2. No Se sì, quale _____
16	Il bambino partecipa a progetti extracurricolari? (musica, sport, scout..)	1. Sì 2. No Se sì, quale _____
17	Il bambino partecipa regolarmente ad altre attività dopo l'orario scolastico?	1. Sì 2. No Se sì, quale _____
18	Qual è lo stato di salute generale del bambino?	1. Eccellente 2. Buono 3. Accettabile 4. Cattivo 5. Pessimo
19	Data della diagnosi	_____
20	Tipo di diagnosi	1. Biopsia 2. Esami del sangue 3. Sintomi clinici
21	Luogo della diagnosi	_____

CD-Chart validation versione 1.0 del 01-02-2018

22	Stato attuale della malattia celiaca	1. Anticorpi negativi 2. In declino 3. Anticorpi positivi 4. Discordante
23	Quanto spesso tuo figlio segue una dieta senza glutine?	1. Sempre 2. Spesso 3. A volte 4. Raramente 5. Mai
27	Con quale frequenza tuo figlio si sottopone a visite di follow up per la celiachia?	1. Una volta ogni 6 mesi 2. Una volta all'anno 3. Una volta ogni tot anni 4. Mai
24	Dove viene eseguito il follow up?	1. Ospedale 2. Servizio di assistenza sanitaria 3. Clinica privata 4. Altro _____
25	Chi esegue il follow up?	1. Un gastroenterologo 2. Un pediatra 3. Un dietista 4. Altro _____
26	Tuo figlio ha alter patologie oltre alla malattia celiaca?	Se sì, quali _____
27	Il bambino assume le medicine regolarmente?	Se sì, quali _____
28	Qualche altro componente della famiglia è celiaco?	Se sì, chi _____
29	Anno di nascita della mamma	
30	Luogo di nascita della mamma	1. Italia 2. Altro _____
31	Numero di anni di istruzione della madre	
32	Stato di salute generale della mamma	1. Ottimo 2. Buono 3. Accettabile 4. Cattivo 5. Pessimo
33	Anno di nascita del papà	
34	Luogo di nascita del papà	1. Italia 2. Altro _____
35	Numero di anni di istruzione del padre	
36	Stato di salute generale del padre	1. Ottimo 2. Buono 3. Accettabile 4. Cattivo 5. Pessimo
37	Stato civile dei genitori	1. Sposati 2. Separati 3. Divorziati 4. Single 5. Altro
38	Lavoro dei genitori	

## 10. RINGRAZIAMENTI

La prima persona che sento di dover ringraziare è mio padre, è stato e sarà sempre un faro nella mia vita, mi ha insegnato che grandi traguardi richiedono grandi sacrifici, ma che se c'è passione e amore per quello che si fa, nulla appare impossibile. È stato sempre un esempio da seguire e se oggi amo così tanto la medicina, lo devo anche lui perché incarna il Dottore che un giorno io vorrei essere.

Ringrazio il mio relatore, il Prof. Catassi e la mia correlatrice, la Prof.ssa Lionetti, per i loro preziosi consigli e per avermi permesso di svolgere questo lavoro, è stata un'esperienza che sarà preziosa per il mio futuro.

Ringrazio la mia famiglia, sempre presente e sempre pronta a fare il tifo per me, supporto fondamentale nella mia vita.

Ringrazio i miei amici con cui ho condiviso questo percorso universitario, senza di loro sicuramente non sarei la persona che sono oggi e questo percorso non sarebbe stato così bello per me.

Grazie ai miei amici di sempre, il mio porto sicuro dove rifugiarmi quando il mare è in tempesta: grazie per volermi bene per quella che sono e per essere sempre al mio fianco.

## 11. BIBLIOGRAFIA

- [1] Marcdante, K., & Kliegman, R. (2019). *Nelson. Manuale di Pediatria. Ottava edizione*. Milano: Aloï, M; Baldassarre, M.E.; Barbi, E.; Berni Canani, R.; Bravaccio, C.; Cassio, A.; Catassi, C.; Guarino, A.; Lionetti, E; Midulla, F; Perilongo, G.; Plebani, A.; Schiavetti, A.
- [2] Volta, U., Caio, G., Stanghellini, V., & De Giorgio, R. (2014). The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC gastroenterology*, 14, 194.
- [3] van den Broeck, H. C., de Jong, H. C., Salentijn, E. M., Dekking, L., Bosch, D., Hamer, R. J., Gilissen, L. J., van der Meer, I. M., & Smulders, M. J. (2010). Presence of celiac disease epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may have contributed to increased prevalence of celiac disease. *TAG. Theoretical and applied genetics. Theoretische und angewandte Genetik*, 121(8), 1527–1539.
- [4] Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine*, 17(1), 142.
- [5] Fasano, A., & Catassi, C. (2012). Clinical practice. Celiac disease. *The New England journal of medicine*, 367(25), 2419–2426.
- [6] Xin-qiong, W., Wei, L., Chun-di, X., Hong, M., Yuan, G., Han-ming, P., ... Jun-jie, X. (2011). *Celiac Disease in Children with Diarrhea in four cities of China. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1.
- [7] Singh, Prashant et al., *Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 16, Issue 6, 823 - 836.e2.
- [8] Choung, R. S., Ditah, I. C., Nadeau, A. M., Rubio-Tapia, A., Marietta, E. V., Brantner, T. L., Camilleri, M. J., Rajkumar, S. V., Landgren, O., Everhart, J. E., & Murray, J. A.

- (2015). Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *The American journal of gastroenterology*, *110*(3), 455–461.
- [9] Fasano, A. (2003). *Celiac Disease — How to Handle a Clinical Chameleon*. *New England Journal of Medicine*, *348*(25), 2568–2570.
- [10] Rubio-Tapia, A., Kyle, R. A., Kaplan, E. L., Johnson, D. R., Page, W., Erdtmann, F., Brantner, T. L., Kim, W. R., Phelps, T. K., Lahr, B. D., Zinsmeister, A. R., Melton, L. J., 3rd, & Murray, J. A. (2009). Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*, *137*(1), 88–93.
- [11] D'Silva, K., Brown, S., Hunninghake, G. M., Vivero, M., & Loscalzo, J. (2019). Gasping for a Diagnosis. *The New England journal of medicine*, *380*(10), 961–967.
- [12] Scherf, K. A., Catassi, C., Chirido, F., Ciclitira, P. J., Feighery, C., Gianfrani, C., Koning, F., Lundin, K., Schuppan, D., Smulders, M., Tranquet, O., Troncone, R., & Koehler, P. (2020). Recent Progress and Recommendations on Celiac Disease From the Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity. *Frontiers in nutrition*, *7*, 29.
- [13] Kivelä, L., Kaukinen, K., Huhtala, H., Lähdeaho, M.-L., Mäki, M., & Kurppa, K. (2017). *At-Risk Screened Children with Celiac Disease are Comparable in Disease Severity and Dietary Adherence to Those Found because of Clinical Suspicion: A Large Cohort Study*. *The Journal of Pediatrics*, *183*, 115–121.e2.
- [14] Catassi, C., & Lionetti, E. (2013). Case finding for celiac disease is okay, but is it enough?. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *57*(4), 415–417.
- [15] Dieli-Crimi, R., Cénit, M. C., & Núñez, C. (2015). The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *Journal of autoimmunity*, *64*, 26–41.

- [16] Silano, M., Vincentini, O., & De Vincenzi, M. (2009). Toxic, immunostimulatory and antagonist gluten peptides in celiac disease. *Current medicinal chemistry*, *16*(12), 1489–1498.
- [17] Moreno, M. L., Cebolla, Á., Muñoz-Suano, A., Carrillo-Carrion, C., Comino, I., Pizarro, Á., León, F., Rodríguez-Herrera, A., & Sousa, C. (2017). Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*, *66*(2), 250–257.
- [18] Lundin, K. E., & Wijmenga, C. (2015). Coeliac disease and autoimmune disease—genetic overlap and screening. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, *12*(9), 507–515.
- [19] Olivares, M., Benítez-Páez, A., de Palma, G., Capilla, A., Nova, E., Castillejo, G., Varea, V., Marcos, A., Garrote, J. A., Polanco, I., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calvo, C., Ortigosa, L., Palau, F., & Sanz, Y. (2018). Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut microbes*, *9*(6), 551–558.
- [20] Olivares, M., Walker, A. W., Capilla, A., Benítez-Páez, A., Palau, F., Parkhill, J., Castillejo, G., & Sanz, Y. (2018). Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. *Microbiome*, *6*(1), 36.
- [21] Rintala, A., Riikonen, I., Toivonen, A., Pietilä, S., Munukka, E., Pursiheimo, J. P., Elo, L. L., Arikoski, P., Luopajarvi, K., Schwab, U., Uusitupa, M., Heinonen, S., Savilahti, E., Eerola, E., & Ilonen, J. (2018). Early fecal microbiota composition in children who later develop celiac disease and associated autoimmunity. *Scandinavian journal of gastroenterology*, *53*(4), 403–409.
- [22] Olivares, M., Neef, A., Castillejo, G., Palma, G. D., Varea, V., Capilla, A., Palau, F., Nova, E., Marcos, A., Polanco, I., Ribes-Koninckx, C., Ortigosa, L., Izquierdo, L., & Sanz,

- Y. (2015). The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*, *64*(3), 406–417.
- [23] Sellitto, M., Bai, G., Serena, G., Fricke, W. F., Sturgeon, C., Gajer, P., White, J. R., Koenig, S. S., Sakamoto, J., Boothe, D., Gicquelais, R., Kryszak, D., Puppa, E., Catassi, C., Ravel, J., & Fasano, A. (2012). Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PloS one*, *7*(3), e33387.
- [24] Pozo-Rubio, T., Olivares, M., Nova, E., De Palma, G., Mujico, J. R., Ferrer, M. D., Marcos, A., & Sanz, Y. (2012). Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clinical & developmental immunology*, *2012*, 654143.
- [25] Crespo-Escobar, P., Mearin, M. L., Hervás, D., Auricchio, R., Castillejo, G., Gyimesi, J., Martinez-Ojinaga, E., Werkstetter, K., Vriezinga, S. L., Korponay-Szabo, I. R., Polanco, I., Troncone, R., Stoopman, E., Kolaček, S., Shamir, R., Szajewska, H., Koletzko, S., & Ribes-Koninckx, C. (2017). The role of gluten consumption at an early age in celiac disease development: a further analysis of the prospective PreventCD cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, *105*(4), 890–896.
- [26] Kołodziej, M., Patro-Gołąb, B., Gieruszczak-Białek, D., Skórka, A., Pieścik-Lech, M., Baron, R., Szajewska, H., & behalf of the SAWANTI Working Group (2019). Association between early life (prenatal and postnatal) antibiotic administration and coeliac disease: a systematic review. *Archives of disease in childhood*, *104*(11), 1083–1089.
- [27] Kempainen, K. M., Vehik, K., Lynch, K. F., Larsson, H. E., Canepa, R. J., Simell, V., Koletzko, S., Liu, E., Simell, O. G., Toppari, J., Ziegler, A. G., Rewers, M. J., Lernmark, Å., Hagopian, W. A., She, J. X., Akolkar, B., Schatz, D. A., Atkinson, M. A., Blaser, M. J., Krischer, J. P., ... Environmental Determinants of Diabetes in the Young

(TEDDY) Study Group (2017). Association Between Early-Life Antibiotic Use and the Risk of Islet or Celiac Disease Autoimmunity. *JAMA pediatrics*, *171*(12), 1217–1225.

[28] Stene, L. C., Honeyman, M. C., Hoffenberg, E. J., Haas, J. E., Sokol, R. J., Emery, L., Taki, I., Norris, J. M., Erlich, H. A., Eisenbarth, G. S., & Rewers, M. (2006). Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *The American journal of gastroenterology*, *101*(10), 2333–2340.

[29] Auricchio, R., Cielo, D., de Falco, R., Galatola, M., Bruno, V., Malamisura, B., Limongelli, M. G., Troncone, R., & Greco, L. (2017). Respiratory Infections and the Risk of Celiac Disease. *Pediatrics*, *140*(4), e20164102.

[30] Matysiak-Budnik, T., Moura, I. C., Arcos-Fajardo, M., Lebreton, C., Ménard, S., Candalh, C., Ben-Khalifa, K., Dugave, C., Tamouza, H., van Niel, G., Bouhnik, Y., Lamarque, D., Chaussade, S., Malamut, G., Cellier, C., Cerf-Bensussan, N., Monteiro, R. C., & Heyman, M. (2008). Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *The Journal of experimental medicine*, *205*(1), 143–154.

[31] Cinova, J., Palová-Jelínková, L., Smythies, L. E., Cerná, M., Pecharová, B., Dvorák, M., Fruhauf, P., Tlaskalová-Hogenová, H., Smith, P. D., & Tucková, L. (2007). Gliadin peptides activate blood monocytes from patients with celiac disease. *Journal of clinical immunology*, *27*(2), 201–209.

[32] Lundin, K. E., Scott, H., Fausa, O., Thorsby, E., & Sollid, L. M. (1994). T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Human immunology*, *41*(4), 285–291.

[33] Quarsten, H., McAdam, S. N., Jensen, T., Arentz-Hansen, H., Molberg Ø, Lundin, K. E., & Sollid, L. M. (2001). Staining of celiac disease-relevant T cells by peptide-DQ2 multimers. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *167*(9), 4861–4868.

- [34] Goel, G., Tye-Din, J. A., Qiao, S. W., Russell, A. K., Mayassi, T., Ciszewski, C., Sarna, V. K., Wang, S., Goldstein, K. E., Dzuris, J. L., Williams, L. J., Xavier, R. J., Lundin, K., Jabri, B., Sollid, L. M., & Anderson, R. P. (2019). Cytokine release and gastrointestinal symptoms after gluten challenge in celiac disease. *Science advances*, 5(8), eaaw7756.
- [35] Reilly, N. R., Aguilar, K., Hassid, B. G., Cheng, J., Defelice, A. R., Kazlow, P., Bhagat, G., & Green, P. H. (2011). Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 53(5), 528–531.
- [36] Roshan, B., Leffler, D. A., Jamma, S., Dennis, M., Sheth, S., Falchuk, K., Najarian, R., Goldsmith, J., Tariq, S., Schuppan, D., & Kelly, C. P. (2011). The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *The American journal of gastroenterology*, 106(5), 923–928.
- [37] Ludvigsson, J. F., Leffler, D. A., Bai, J. C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Kelly, C. P., Leonard, J. N., Lundin, K. E., Murray, J. A., Sanders, D. S., Walker, M. M., Zingone, F., & Ciacci, C. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 62(1), 43–52.
- [38] Biagi, F., Gobbi, P., Marchese, A., Borsotti, E., Zingone, F., Ciacci, C., Volta, U., Caio, G., Carroccio, A., Ambrosiano, G., Mansueto, P., & Corazza, G. R. (2014). Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 46(3), 227–230.
- [39] Volta, U., Granito, A., Fiorini, E., Parisi, C., Piscaglia, M., Pappas, G., Muratori, P., & Bianchi, F. B. (2008). Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Digestive diseases and sciences*, 53(6), 1582–1588.

- [40] Volta, U., Granito, A., Fiorini, E., Parisi, C., Piscaglia, M., Pappas, G., Muratori, P., & Bianchi, F. B. (2008). Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Digestive diseases and sciences*, 53(6), 1582–1588.
- [41] Oxentenko, A. S., & Murray, J. A. (2015). Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 13(8), 1396–e129.
- [42] Catassi, C., & Fasano, A. (2010). Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *The American journal of medicine*, 123(8), 691–693.
- [43] . Husby, Steffen; Koletzko, Sibylle; Korponay-Szabó, Ilma; Kurppa, Kalle; Mearin, Maria Luisa; Ribes-Koninckx, Carmen; Shamir, Raanan; Troncone, Riccardo; Auricchio, Renata; Castillejo, Gemma; Christensen, Robin; Dolinsek, Jernej; Gillett, Peter; Hróbjartsson, Asbjørn; Koltai, Tunde; Maki, Markku; Nielsen, Sabrina Mai; Popp, Alina; Størdal, Ketil; Werkstetter, Katharina<sup>†</sup>; Wessels, Margreet European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: January 2020 - Volume 70 - Issue 1 - p 141-156
- [44] Sevinç, E., Çetin, F. H., & Coşkun, B. D. (2017). Psychopathology, quality of life, and related factors in children with celiac disease. *Jornal de Pediatria*, 93(3), 267–273.
- [45] Leffler, D. A., Kelly, C. P., Green, P. H., Fedorak, R. N., DiMarino, A., Perrow, W., Rasmussen, H., Wang, C., Bercik, P., Bachir, N. M., & Murray, J. A. (2015). Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 148(7), 1311–9.e6.
- [46] Lähdeaho, M. L., Kaukinen, K., Laurila, K., Vuotikka, P., Koivurova, O. P., Kärjä-Lahdensuu, T., Marcantonio, A., Adelman, D. C., & Mäki, M. (2014). Glutenase ALV003

attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*, 146(7),1649–1658.

[47] Murray, J. A., Kelly, C. P., Green, P., Marcantonio, A., Wu, T. T., Mäki, M., Adelman, D. C., & CeliAction Study Group of Investigators (2017). No Difference Between Latiglutenase and Placebo in Reducing Villous Atrophy or Improving Symptoms in Patients With Symptomatic Celiac Disease. *Gastroenterology*, 152(4), 787–798.e2.

[48] Tortora, R., Capone, P., De Stefano, G., Imperatore, N., Gerbino, N., Donetto, S., Monaco, V., Caporaso, N., & Rispo, A. (2015). Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(4), 352–359.

[49] Meyer, S., & Rosenblum, S. (2017). Activities, Participation and Quality of Life Concepts in Children and Adolescents with Celiac Disease: A Scoping Review. *Nutrients*, 9(9), 929.

[50] Mager, D. R., Marcon, M., Brill, H., Liu, A., Radmanovich, K., Mileski, H., Nasser, R., Alzaben, A., Carroll, M. W., Yap, J., Persad, R., & Turner, J. M. (2018). Adherence to the Gluten-free Diet and Health-related Quality of Life in an Ethnically Diverse Pediatric Population With Celiac Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 66(6), 941–948.

[51] Casellas, F., Rodrigo, L., Lucendo, A. J., Fernández-Bañares, F., Molina-Infante, J., Vivas, S., Rosinach, M., Dueñas, C., & López-Vivancos, J. (2015). Benefit on health-related quality of life of adherence to gluten-free diet in adult patients with celiac disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 107(4), 196–201.

[52] van Doorn, R. K., Winkler, L. M., Zwinderman, K. H., Mearin, M. L., & Koopman, H. M. (2008). CDDUX: A disease- specific health-related quality-of-life questionnaire for

children with celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 47, 147-152.

[53] Meyer, S., & Roseblum, S. (2016). Children With Celiac Disease: Health-Related Quality of Life and Leisure Participation. *The American Journal of Occupational Therapy*, 70(6).

[54] Rojas, M., Oyarzún, A., Ayala, J., & Araya, M. (2019). Health related quality of life in celiac children and adolescents. *Revista chilena de pediatría*, 90(6), 632-641.

[55] Meyer, S., & Rosenblum, S. (2017). Development and Validation of the Celiac Disease-Children's Activities Report (CD-Chart) for Promoting Self-Management among Children and Adolescents. *Nutrients*, 9(10), 1130.

[56] Barratt, S., Leeds, J., & D.S, S. (2011). Quality of life in coeliac disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 20, 241-245.

[57] World Health Organization. (2007). *Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: Children & Youth Version: ICF-CY*. Geneva: World Health Organization.

[58] World Health Organization. (2001). *International Classification of Functioning, Disability, and Health: ICF*. Geneva: World Health Organization.

[59] Bongiovanni, T., Clark, A., Garnett, E., Wojcicki, J., & Heyman, M. (2010). Impact of gluten-free camp on quality of life of children and adolescents with celiac disease. *Pediatrics*, 125, e525–e529.

[60] Olsson, C., Lyon, P., Hornell, A., Ivarsson, A., & Sydner, Y. (2009). Food that makes you different: The stigma experienced by adolescents with celiac disease. *Qual. Health Res.*, 19, 976–984.

- [61] Biagetti, C., Naspi, G., & Catassi, C. (2013). Health-related quality of life in children with celiac disease: A study based on the critical incident technique. *Nutrients*, *5*, 4476–4485.
- [62] Cederborg, A., Hultman, E., & Magnusson, K. (2012). Living with children who have coeliac disease: A parental perspective. *Child Care Health Dev.*, *38*, 484–489.
- [63] Anaby, D., & Law, M. (2013). The role of participation in the lives of children and young people with neurological and developmental conditions. In G. Ronen, & P. Rosenbaum, *Life Quality Outcomes in Children and Young People with Neurological and Developmental Conditions*. London: Mac Keith Press.
- [64] Lamb, A. (2016). The power of authenticity. *Am. J. Occup. Ther.*, *70*, 7006130010p1–7006130010p8.
- [65] Lorig, K., & Holman, H. (2003). Self-management education: History, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann. Behav. Med.*, *26*, 1-7.
- [66] Modi, A., Pai, A., Hommel, K., Hood, K., Cortina, S., Hilliard, M., . . . Drotar, D. (2012). Pediatric self-management: A framework for research, practice, and policy. *Pediatrics*, *129*, e473–e485.
- [67] Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A. G. (2009). Statistical power analyses using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behavior research methods*, *41*(4), 1149–1160.
- [68] Piškur, B. (2014). Social participation: Redesign of education, research, and practice in occupational therapy. *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*, *21*(Suppl. 1), 89–95. Reprinted from *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*, 2013, *20*, 2–8.
- [69] American Occupational Therapy Association. (2014). Occupational therapy practice framework: Domain and process (3rd ed.). *American Journal of Occupational Therapy*, *68*(Suppl. 1), S1–S48.

- [70] Bystrom, I. M., Holle'n, E., Falth-Magnusson, K., & Johansson, A. (2012). Health-related quality of life in children and adolescents with celiac disease: From the perspectives of children and parents. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012, 986475.
- [71] Kurppa, K., Collin, P., Maki, M., & Kaukinen, K. (2011). Celiac disease and health-related quality of life. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 5, 83–90.
- [72] Upton, P., Lawford, J., & Eiser, C. (2008). Parent–child agreement across child health-related quality of life instruments: A review of the literature. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 17, 895–913.
- [73] Olsson, C., Lyon, P., Hornell, A., Ivarsson, A., & Sydner, Y. M. (2009). Food that makes you different: The stigma experienced by adolescents with celiac disease. *Qualitative Health Research*, 19, 976–984.