

334.1 • GASTROENTERITE EOSINOFILA

Questa entità è costituita da un gruppo di patologie rare e ancora poco conosciute che hanno in comune l'infiltrazione dello stomaco e dell'intestino tenue da parte degli eosinofili e l'eosinofilia periferica. Anche l'esofago e l'intestino crasso possono essere colpiti. L'infiltrazione eosinofila dei tessuti può essere osservata nella mucosa, nella muscolare o nella sierosa. L'interessamento mucoso determina nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, sanguinamento gastrointestinale, enteropatia protidodisperdente o malassorbimento. L'interessamento della muscolare può causare ostruzione (soprattutto del piloro), mentre l'attività sierosa dà luogo all'ascite eosinofila.

Questa condizione clinicamente si sovrappone all'ipersensibilità alle proteine della dieta dell'intestino tenue e del colon (vedi Capitolo 334). Sono di frequente riscontro allergie a molteplici alimenti e le IgE sieriche risultano comunemente elevate. Un'eosinofilia periferica è presente in più del 50% degli individui con questa patologia. La forma mucosa è la più frequente e viene diagnosticata identificando numerosissimi eosinofili sui campioni biotici dell'antro gastrico o dell'intestino tenue.

In genere la patologia assume un andamento cronico e debilitante, con sporadiche esacerbazioni severe. Pochi pazienti traggono beneficio dalla dieta di eliminazione o dall'impiego di disodiocromoglicato, mentre la maggior parte richiede la somministrazione di steroidi sistemici. L'esofagite eosinofila isolata, non responsiva al trattamento del reflusso gastroesofageo, può migliorare con una dieta di eliminazione; in assenza di interessamento dello stomaco o dell'intestino tenue, essa può rappresentare un'entità a sé stante.

Heine RG: Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:221.

Ngo P, Furuta G, Burks W: The pathobiology of eosinophilic gastroenteritis of childhood: Is it really the eosinophil, allergic mediated, or something else? *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:436-440.

Rothenberg ME: Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.

Capitolo 335 ■ Malattie da malassorbimento Manu Sood

Le malattie da malassorbimento costituiscono un ampio spettro di patologie a eziologia multipla e con manifestazioni cliniche varie. Sono tutte associate a un ridotto assorbimento intestinale di una o più sostanze nutritive presenti nella dieta. Il malassorbimento può dipendere sia da un difetto di **digestione** di quel determinato nutriente a livello del lume intestinale, sia da un cattivo **assorbimento** da parte della mucosa. Queste patologie si possono suddividere in anomalie generalizzate della mucosa, che di solito derivano dal malassorbimento di più sostanze nutritive (Tab. 335-1), e fenomeni di malassorbimento di un nutriente specifico (carboidrati, grassi, proteine, vitamine, minerali) (Tab. 335-2).

APPROCCIO CLINICO IN CASO DI SOSPETTO MALASSORBIMENTO IN ETÀ PEDIATRICA

Le caratteristiche cliniche dipendono dalla quantità e dal tipo di sostanza che non viene assorbita, ma le più comuni, specialmente se il malassorbimento interessa bambini da 1 a 3 anni, sono diarrea, distensione addominale, mancato incremento ponderale e quindi una caduta del percentile di crescita. I dati fisici comprendono scomparsa del grasso sottocutaneo, deperimento o ipotrofia

TABELLA 335-1. Malattie da malassorbimento associate a difetto generalizzato della mucosa intestinale

ENTEROPATIA INDOTTA DA ALIMENTI

Enteropatia sensibile al glutine (celiachia)
Enteropatie sensibili al latte vaccino e ad altre proteine
Enteropatia eosinofila

DIFETTI CONGENITI DELLA MUCOSA INTESTINALE

Malattia da inclusione dei microvilli
Enteropatia a ciuffi (*tufting enteropathy*)
Sindrome da difetto della glicosilazione delle glicoproteine
Carenza di eparansolfato negli enterociti
Anendocrinosi enterica (mutazione NEUROG 3)

ENTEROPATIA PROTEINODISPERDENTE

Linfangiectasia (congenita e acquisita)
Patologie che provocano infiammazioni della mucosa intestinale

INFEZIONI INDOTTE

Infezioni da parassiti (per es. *Giardia* e *Cryptosporidium*)
Eccessiva proliferazione batterica
Sprue tropicale
Enteropatia postinfettiva

MALATTIE DA IMMUNODEFICIENZA

Malattie da immunodeficienza congenita
Carenza di IgA selettiva (può essere associata a celiachia)
Immunodeficienza combinata grave
Agammaglobulinemia
Ipogammaglobulinemia legata al cromosoma X
Sindrome di Wiskott-Aldrich
Malattia da immunodeficienza variabile comune
Malattia granulomatosa cronica
Immunodeficienza acquisita
Infezione da HIV
Terapia immunosoppressiva e post-trapianto di midollo osseo

ENTEROPATIA AUTOIMMUNE

VARIE

Malattia immunoproliferativa da intestino corto
Sindrome dell'intestino corto
Malnutrizione cronica
Enterite da radiazioni

muscolare e cute eccessivamente lassa per l'età pediatrica (Fig. 335-1). Nei bambini molto piccoli le conseguenze nutrizionali del malassorbimento sono più drammatiche, a causa delle limitate riserve d'energia e dell'aumentato fabbisogno calorico richiesto per l'aumento ponderale e per la crescita. Nei bambini più grandi la malnutrizione può provocare un ritardo della crescita, come nei pazienti in età pediatrica con diagnosi tardiva di celiachia. Se la malattia non viene curata, la crescita lineare rallenta e, in caso di malnutrizione prolungata, può sopravvenire anche la morte (vedi Capitolo 43), sebbene questo esito estremo di solito sia limitato ai bambini che vivono nei Paesi in via di sviluppo, dove le possibilità di ricorrere alla nutrizione enterale o parenterale possono essere limitate. Riscontri specifici nel corso della visita medica possono essere indicativi del tipo di alterazione; generalmente si verifica un edema, associato a enteropatia proteino-disperdente, ippocratismo digitale con la fibrosi cistica e la celiachia, escoriazione perianale e distensione addominale gassosa con il malassorbimento dei carboidrati, rash perianale e periorale con l'acrodematite enteropatica, anomalie dei capelli con la sindrome di Menkes e le caratteristiche facciali tipiche della sindrome di Johansson-Blizzard.

Molti bambini affetti da problemi di malassorbimento hanno un ottimo appetito e tentano di compensare le perdite fecali di energia e di proteine. Nell'insufficienza pancreatica esogena perdite fecali contenenti fino al 40% delle proteine e delle sostanze energetiche ingerite non provocano malnutrizione, fino a che le perdite sono compensate da un aumento dell'appetito. Nelle patologie associate ad atrofia villosa o a infiammazione (celiachia, enteropatia postinfettiva), le perdite fecali di proteine e carboidrati sono solitamente modeste, ma possono comunque portare a malnutrizione, qualora siano associate ad anoressia o a ridotto assorbimento dei cibi.

TABELLA 335-2. Classificazione delle malattie da malassorbimento in base al principale nutriente non assorbito

MALASSORBIMENTO DEI CARBOIDRATI

Malassorbimento del lattosio
 Carezza congenita di lattasi
 Ipolattasia (tipo adulto)
 Carezza di lattasi secondaria
 Carezza congenita di saccarasi-isomaltasi
 Malassorbimento di glucosio e galattosio

MALASSORBIMENTO DEI LIPIDI

Insufficienza pancreatica esocrina
 Fibrosi cistica
 Sindrome di Shwachman-Diamond
 Pancreatite cronica
 Sindrome di Pearson
 Malnutrizione calorico-proteica
 Patologie epatiche e biliari
 Epatopatia colestatica
 Difetti della sintesi degli acidi biliari
 Malassorbimento degli acidi biliari (malattia ileale terminale)
 Cause che interessano la mucosa intestinale
 Abetalipoproteinemia
 Ipbetalipoproteinemia omozigote
 Malattia da ritenzione di chilomicroni (malattia di Anderson)

MALASSORBIMENTO DEGLI AMINOACIDI

Intolleranza lisinurica alle proteine (difetto del trasporto di aminoacidi dibasici, vedi Capitolo 74.3)
 Malattia di Hartnup (difetto degli aminoacidi liberi neutri)
 Sindrome del pannolino blu (malassorbimento del triptofano isolato)
 Malattia delle urine dall'odore di luppulo (difetto dell'assorbimento di metionina)
 Sindrome di Lowe (malassorbimento di lisina e arginina)

MALASSORBIMENTO DEI MINERALI E DELLE VITAMINE

Diarrea da cloro congenita
 Difetto congenito dell'assorbimento del sodio
 Acrodermatite enteropatica (malassorbimento dello zinco)
 Malattia di Menkes (malassorbimento del rame)
 Rachitismo vitamina D-dipendente
 Malassorbimento dei folati
 Congenito
 Secondario a danneggiamento della mucosa intestinale (celiachia)
 Malassorbimento della vitamina B₁₂
 Anemia perniziosa autoimmune
 Riduzione degli acidi gastrici (H₂-bloccanti o inibitori della pompa protonica)
 Malattia ileale terminale (per es. morbo di Crohn) o resezione
 Errori congeniti del trasporto e del metabolismo della vitamina B₁₂
 Ipomagnesemia primitiva

INDOTTO DA FARMACI

Sulfasalazina: malassorbimento dell'acido folico
 Colestiramina: malassorbimento di calcio e lipidi
 Fenitoina: malassorbimento del calcio



Figura 335-1. Maschio di 18 mesi affetto da celiachia attiva. Si notino le pliche cutanee lasse, il marcato deperimento muscolare prossimale e l'addome globoso. Il bambino ha un aspetto sofferente.

primissima infanzia suggerisce un difetto congenito (Tab. 335-3). Nella cloridorrea congenita e nella malattia da inclusione dei microvilli, le feci sono acquose e possono essere scambiate per urine. L'insorgenza di sintomi in seguito a introduzione di un particolare alimento nella dieta del bambino può fornire alcuni indizi diagnostici, come quelli legati all'assunzione di saccarosio nella carezza di saccarasi-isomaltasi. Un dato utile può essere costituito dalla natura della diarrea: scariche acquose ed esplosive fanno pensare a malassorbimento di carboidrati; feci sciolte e voluminose sono associate alla celiachia; feci pastose, giallastre e fetide sono indicative di insufficienza pancreatica esocrina. Di solito il colore delle feci non aiuta; se sono verdastre con "piselli e carote" indigeriti possono far pensare a un transito intestinale rapido nella diarrea del lattante, una malattia autolimitante che non impedisce la crescita.

La valutazione nutrizionale è parte integrante dell'esame clinico dei bambini affetti da malattie dovute a malassorbimento (vedi Capitolo 43). A lungo termine il malassorbimento di calcio e vitamina D può provocare una riduzione della densità minerale ossea e una malattia del metabolismo osseo con aumentato rischio di fratture. Il malassorbimento della vitamina K può provocare coagulopatia, a prescindere dal meccanismo sottostante (malassorbimento dei grassi, atrofia delle mucose). L'enteropatia grave proteino-disperdente, spesso associata a sindromi da malassorbimento (celiachia, linfangiectasia intestinale), provoca ipoalbuminemia ed edema. Altre carenze di nutrienti comprendono il malassorbimento del ferro, che provoca anemia microcitica e una ridotta conta reticolocitaria, ridotti livelli sierici dei folati in patologie associate ad atrofia delle mucose e inoltre, nel malassorbimento dei grassi, una ridotta concentrazione sierica delle vitamine A ed E.

L'anamnesi da sola può non essere sufficiente a ottenere una diagnosi specifica, ma può guidare il pediatra a un approccio investigativo più strutturato e razionale. La diarrea è la principale espressione clinica del malassorbimento; la sua comparsa nella

TABELLA 335-3. Malattie diarroiche che si manifestano in età neonatale

PATOLOGIA	CARATTERISTICHE CLINICHE
Atrofia congenita dei microvilli	Diarrea acquosa intrattabile
Enteropatia a ciuffi (<i>tufting enteropathy</i>)	Diarrea acquosa intrattabile
Malassorbimento congenito del glucosio-galattosio	Diarrea acida
Carenza di lattasi congenita	Diarrea acida
Diarrea da cloro congenita	Idrammiosi, diarrea acquosa intrattabile
Scambio Na ⁺ /H ⁺ difettoso nel digiuno, congenito	Idrammiosi, diarrea acquosa intrattabile
Malassorbimento congenito degli acidi biliari	Stearorrea
Carenza congenita di enterochinasi	Mancato accrescimento, edema
Anendocrinosi enterica (mutazione NEUROG 3)	Acidosi iperclorêmica, mancato accrescimento

Adattata da Schmitz J: Malnutrition and malabsorption. In Walker WA, Durie PR, Hamilton JR et al (ed): *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 3rd ed. Hamilton, Ontario, BC Decker, 2000, p 55.

335.1 • VALUTAZIONE DEI BAMBINI CON SOSPETTO MALASSORBIMENTO INTESTINALE

Nella scelta delle indagini da effettuare ci si basa in genere sull'anamnesi e sull'esame obiettivo. Se un bambino manifesta diarrea, le prime analisi dovrebbero comprendere la ricerca di sangue occulto e leucociti nelle feci per escludere malattie infiammatorie, l'esame microscopico delle feci e test anticorpali alla ricerca di parassiti come la *Giardia*, il pH fecale e la ricerca di sostanze riducenti per identificare un malassorbimento dei carboidrati e l'esame quantitativo dei grassi fecali per identificare un eventuale malassorbimento lipidico.

Può risultare utile anche un conteggio ematico completo, comprendente uno striscio periferico che evidenzia un'eventuale anemia microcitica, linfopenia (linfangiectasia), neutropenia (sindrome di Shwachman) e acantocitosi (abetalipoproteinemia). Se si sospetta una celiachia, si dovrebbero determinare i livelli sierici di immunoglobulina A (IgA) e della transglutaminasi tissutale. In base ai risultati delle indagini iniziali, si potranno poi pianificare esami più specifici.

INDAGINI PER IL MALASSORBIMENTO DEI CARBOIDRATI. La valutazione dei carboidrati nelle feci, con utilizzo di un reagente Clinitest® in grado di identificare le sostanze riducenti, è un test di screening piuttosto semplice. La presenza di feci acide con sostanze riducenti >2/+ suggerisce un malassorbimento dei carboidrati. Il saccarosio o gli amidi presenti nelle feci non sono considerati sostanze riducenti finché non è avvenuta l'idrolisi con acido cloridrico, che li trasforma in zuccheri riducenti.

Il **breath test all'idrogeno** si usa per scoprire quali carboidrati siano malassorbiti. Al paziente, a digiuno dalla mezzanotte, si somministra lo zucchero sospetto (lattosio o saccarosio) in soluzione orale (carico di carboidrati 1-2 g/kg, massimo 50 g). Nel malassorbimento, lo zucchero non è digerito né assorbito a livello del tenue, ma passa nel colon, dove viene metabolizzato dalla normale flora batterica. Uno dei prodotti di questo processo è l'idrogeno, che viene assorbito dalla mucosa del colon ed escreto nel respiro. Elevate concentrazioni di questo gas in campioni di respiro possono quindi essere indicative di un malassorbimento dei carboidrati. Un suo aumento nel respiro pari a 20 parti per milione (ppm) oltre la *baseline* è considerato un test positivo. Il bambino non dovrebbe essere sottoposto a terapia antibiotica, perché la flora presente nel colon è essenziale per la fermentazione degli zuccheri.

Tramite una **biopsia della mucosa dell'intestino tenue** si può ottenere una misurazione diretta della concentrazione di disaccaridasi nella mucosa (lattasi, saccarasi, maltasi, palatinasi). Nelle carenze enzimatiche primitive, i livelli enzimatici nelle mucose sono bassi, mentre la morfologia della mucosa intestinale è normale. L'atrofia totale o parziale dei villi può provocare una carenza di disaccaridasi secondaria e un'intolleranza transitoria al lattosio in presenza di celiachia o successiva gastroenterite da rotavirus. Una volta guarita la mucosa, i livelli di disaccaridasi ritornano nella norma.

INDAGINI PER IL MALASSORBIMENTO DEI LIPIDI. La presenza di globuli di grasso nelle feci suggerisce un malassorbimento dei lipidi. La capacità di assimilare i grassi varia con l'età; un neonato prematuro può assorbire solo il 65-75% dei grassi presenti nella dieta, mentre un neonato a termine ne assorbe quasi il 90% e un bambino più grande >95% di quelli contenuti in una dieta tipica. Pertanto, può essere normale trovare globuli lipidici nelle feci di un neonato o di un lattante nato prematuro, mentre questo reperto è piuttosto insolito in un bambino più grande. Per poter effettuare una diagnosi definitiva di malassorbimento lipidico le feci andranno raccolte per 3 giorni, in modo da valutare l'escrezione quantitativa dei lipidi e determinare il coefficiente di assorbimento lipidico (coefficiente di assorbimento lipidico [%] = [assunzione lipidi (g) - perdite lipidiche nelle feci (g) / assunzione di grassi (g)] × 100). Poiché le indagini sul bilancio fecale dei lipidi sono pesanti, costose e spiacevoli, di solito si preferiscono analisi

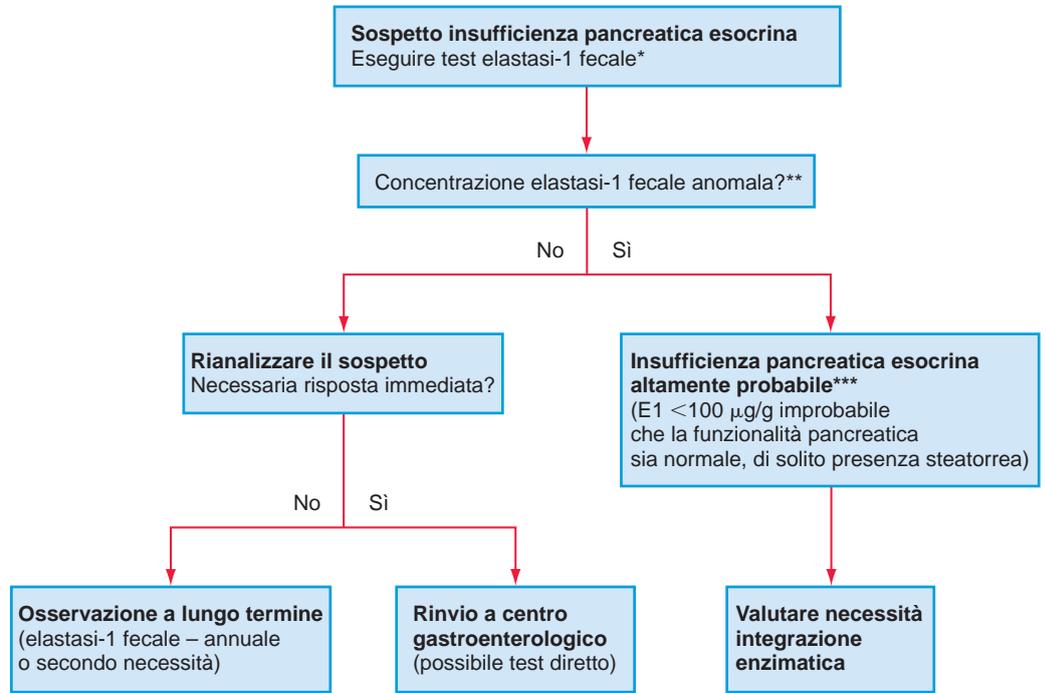
più semplici. Di questi test fecali il più affidabile è lo steatocrito acido. Anche l'aspirato duodenale può essere utile per valutare i livelli di acidi biliari nei rari casi in cui il malassorbimento lipidico è causato da una carenza di acidi biliari.

Il malassorbimento lipidico e l'insufficienza pancreatica esocrina sono generalmente associati a carenze delle vitamine liposolubili A, D, E e K. Le concentrazioni sieriche delle vitamine A, D ed E sono misurabili. Un tempo di protrombina prolungato è un test indiretto per la valutazione di un'eventuale carenza di vitamina K.

INDAGINI PER LA PERDITA DI PROTEINE NEL TRATTO GASTROINTESTINALE. Le proteine alimentari ed endogene secrete nel tratto gastrointestinale vengono assorbite completamente; <1 g di proteine provenienti da queste fonti passa nel colon. La maggior parte dell'azoto fecale deriva da proteine batteriche presenti nell'intestino. Un'eccessiva perdita di proteine intestinali si manifesta generalmente sotto forma di **ipoalbuminemia**. Le nefropatie sono la causa più comune di ipoalbuminemia nei bambini; pertanto, sarà utile determinare l'escrezione di proteine nelle urine. Altre potenziali cause includono le epatopatie (produzione ridotta) e un'assunzione di proteine inadeguata. La concentrazione di α_1 -**antitripsina** nelle feci è uno screening dell'enteropatia proteinodisperdente. Questa proteina sierica ha un peso molecolare simile all'albumina ma, al contrario dell'albumina, resiste alla digestione nel tratto intestinale. Un'eccessiva escrezione di α_1 -antitripsina nelle feci dovrebbe indurre a eseguire ulteriori indagini per identificare la causa specifica di questa perdita proteica intestinale.

INDAGINI PER LA FUNZIONE PANCREATICA ESOCRINA (FIG. 335-2). La fibrosi cistica è la causa più comune d'insufficienza pancreatica esocrina nei bambini; perciò, per valutare un'eventuale insufficienza esocrina, prima di intraprendere test invasivi deve essere eseguito il test del sudore. Molti casi di fibrosi cistica vengono individuati tramite programmi di screening neonatale comprendenti test genetici; le rare mutazioni occasionali non vengono individuate. La valutazione dell'**elastasi-1 fecale** è un test sensibile atto ad analizzare la funzione pancreatica esocrina nella pancreatite cronica e nella fibrosi cistica. L'elastasi-1 è un'endoproteasi specifica sia dell'organismo umano in generale sia del pancreas in particolare. È stabile nelle patologie da transito intestinale anomalo e non si altera con la supplementazione di enzimi pancreatici. L'unico svantaggio del test dell'elastasi-1 nelle feci è l'impossibilità di differenziare completamente l'insufficienza pancreatica esocrina primitiva dalla disfunzione pancreatica esocrina secondaria ad atrofia dei villi intestinali. Questo test può inoltre dare un falso positivo negli episodi di diarrea acuta. Anche la concentrazione di **tripsinogeno sierico** può essere usata come screening dell'insufficienza pancreatica. Nella fibrosi cistica, i livelli sono molto elevati nelle prime fasi della vita per poi calare gradualmente, cosicché a 5-7 anni la maggior parte dei pazienti affetti da fibrosi cistica e da insufficienza pancreatica presenta livelli inferiori alla norma. Per monitorare la funzione pancreatica esocrina di questi pazienti può essere utile osservare il trend del tripsinogeno sierico seriale. Nella sindrome di Shwachman, un'altra patologia associata a insufficienza pancreatica esocrina, il livello di tripsinogeno sierico è basso. Altre analisi per individuare un'insufficienza pancreatica (test NBT-PABA e test al dilaurato di fluorescina [Pancreolauril test®]) misurano la concentrazione nelle urine o nel respiro di sostanze rilasciate e assorbite attraverso la superficie della mucosa in seguito alla digestione pancreatica. Questi test mancano di specificità e raramente si usano nella pratica clinica. Il gold standard della funzionalità pancreatica esocrina è l'analisi diretta dell'**aspirato duodenale** per il bicarbonato, il tripsinogeno e la lipasi in seguito a stimolazione con secretina e colecistochinina. Questo test richiede l'intubazione duodenale: negli Stati Uniti i centri in grado di effettuarlo sono pochi (per i particolari, vedi Capitolo 345).

Figura 335-2. Algoritmo di valutazione della funzionalità pancreatica esocrina. *Se non disponibile, ricorrere a un altro tipo di test. Eseguire appropriati studi di imaging del pancreas. **In caso di valori borderline, prendere in esame la ripetizione del test con tre campioni indipendenti. ***Considerare la diagnosi differenziale (in particolare l'atrofia villosa e l'effetto di diluizione da parte delle feci acquose). (Adattata da Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, et al: Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:107-114.)



INDAGINI PER LE PATOLOGIE DELLA MUCOSA INTESTINALE. La formulazione di una diagnosi specifica del malassorbimento richiede spesso un esame istologico della biopsia della mucosa dell'intestino tenue. I campioni si ottengono tramite endoscopia, che permette un prelievo multiplo, in quanto la mucosa può essere interessata in modo irregolare, soprattutto nella celiachia. Le lesioni della mucosa intestinale possono anche essere segmentali, in caso di linfangiectasia intestinale. In queste situazioni una sequenza di radiografie dell'intestino tenue può identificare una regione ispessita responsabile di una perdita proteica. Nel corso dell'endoscopia, si possono prelevare campioni biotici della mucosa anche per misurare l'attività dei disaccaridi nella mucosa stessa ed eseguire aspirati duodenali per misurare la concentrazione degli enzimi pancreatici e per effettuare culture batteriche quantitative. Possono essere utili anche degli aspirati che valutino infezioni diverse, per esempio quella da *Giardia*.

PROCEDURE DI IMAGING. Tramite radiografie e il contrasto con bario si possono individuare il sito e la causa di una stasi intestinale. Sebbene la flocculazione del bario e la dilatazione dell'intestino con ispessimento delle pliche mucose siano state attribuite a lesioni diffuse da malassorbimento, come nel caso della celiachia, queste anomalie sono aspecifiche.

335.2 • ENTEROPATIA DA SENSIBILITÀ AL GLUTINE (CELIACHIA)

La celiachia è un'enteropatia immunomediata provocata da sensibilità permanente al glutine in individui geneticamente predisposti. Sebbene gli studi epidemiologici condotti in Europa e negli Stati Uniti suggeriscano che si tratti di un'affezione comune che può interessare lo 0,5-1,0% della popolazione generale, spesso tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi intercorre un intervallo di tempo piuttosto lungo. Sulla scorta di un gran numero di studi effettuati negli Stati Uniti e in Europa, si stima che la prevalenza della celiachia in età pediatrica, tra i 2,5 e i 15 anni nella popolazione generale, vada da 3 a 13/1000 bambini, ovvero da $\approx 1/300$ a 1/80 bambini. Pertanto, su 1500 bambini seguiti da un pediatra, è probabile che da 5 a 20 siano affetti da celiachia, che sia stata o meno diagnosticata. Negli Stati Uniti si stima che per ogni paziente celiaco ci siano 53 soggetti non diagnosticati, a causa del quadro clinico multiforme.

PATOGENESI. La celiachia esordisce solo dopo l'introduzione nella dieta del glutine, una proteina presente nel frumento, nella segale e nell'orzo. L'attività del glutine risiede nella frazione gliadinica, che contiene determinate sequenze ripetute di aminoacidi (motif), i quali causano sensibilizzazione dei linfociti della lamina propria. Il principale elemento scatenante della risposta infiammatoria in individui suscettibili può essere un peptide 33-mer, che reagisce con la transglutaminasi ed è un potente induttore delle linee T-linfocitiche derivate dall'intestino. Si può pensare a una predisposizione genetica quando, in gemelli omozigoti, esiste una concordanza prossima al 100%. Dal 2 al 5% dei parenti di primo grado manifesta un'enteropatia sintomatica da sensibilità al glutine e fino al 10% dei parenti di primo grado presenta un danno asintomatico alla mucosa dell'intestino tenue compatibile con questa patologia. Questa malattia è associata a un aumento degli alleli DQA1*0501 e DQB1*0201 del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, *Major Histocompatibility Complex*) di classe II. Questa combinazione allelica HLA-DQ2 si riscontra nel 98% dei celiaci del Nord Europa. Nel Sud dell'Europa il DQ2 è presente nel 92% dei pazienti con celiachia conclamata. La celiachia è associata a determinati tipi (B8, DR7, DR3, e DQw2) dell'antigene leucocitario umano (HLA, *Human Leucocyte Antigen*). Perché la malattia si sviluppi, possono essere necessarie altre influenze genetiche, non legate all'HLA, dato che, secondo le stime, il tasso di discordanza in fratelli HLA-identici è pari al 30-50%. Si stima che quasi il 30% della popolazione generale del Nord America sia positivo per il DQ2. Sono stati riferiti altri loci genici che possono essere associati alla celiachia. Anche se lo sviluppo di questa patologia è multigenico, il DQ2 e il DQ8 sono i componenti essenziali. Nel diabete di tipo 1, un test sierologico positivo per la celiachia si riscontra per lo più nei soggetti con genotipo HLA DQ2 o DQ8. Negli individui affetti da sindrome di Down la celiachia è per lo più legata all'eterodimero HLA DQ2, con una percentuale di *carriage* di circa il 100%. Un ulteriore allele è risultato implicato nel 20% dei pazienti affetti da sindrome di Down. La celiachia si verifica con maggiore frequenza nei bambini affetti da diabete di tipo 1 ed è 50 volte più comune in quelli affetti da sindrome di Down. Un aumento della frequenza si riscontra anche nei bambini con sindrome di Turner, sindrome di William, tiroidite e carenza selettiva di IgA.

Anche i fattori ambientali come i virus possono svolgere un ruolo nell'espressione di questa predisposizione genetica. Un alto grado di omologia nelle sequenze di aminoacidi si riscontra tra la

gliadina e l'adenovirus di tipo 12 e 7, la rosolia e l'herpesvirus 1 umano. La risposta immunologica della mucosa intestinale comprende l'attivazione dei linfociti Th1/Th0 CD4+ sensibili al glutine. La risposta infiammatoria provoca atrofia dei villi e iperplasia delle cripte e danneggia l'epitelio superficiale dell'intestino tenue. Le alterazioni sono maggiori nell'intestino tenue prossimale per poi estendersi distalmente su una distanza variabile; quest'ultima osservazione spiega la variabilità dei sintomi e degli esiti del malassorbimento tra i soggetti affetti da enteropatia sensibile al glutine. L'enteropatia indotta dal glutine riduce la capacità di digestione e di assorbimento dell'area superficiale dell'intestino tenue e produce un relativo aumento delle cellule epiteliali immature. La secrezione pancreatica diminuisce in seguito a una diminuzione dei livelli sierici di colecistochinina e secretina.

PRESENTAZIONE CLINICA. Le modalità di presentazione della celiachia possono essere molto varie (Tab. 335-4), ma, grazie alla disponibilità di test sierologici, è ora possibile diagnosticare anche pazienti con sintomi addominali lievi. La **presentazione tipica** con diarrea, distensione addominale e mancato accrescimento sta diventando sempre meno comune nei bambini molto piccoli. La diarrea è ancora il sintomo più comune; all'inizio può essere acuta o insidiosa. Le feci sono caratteristicamente chiare, sciolte e sgradevoli. Il bambino può presentare anche attacchi ricorrenti di diarrea più grave, talvolta con feci acquose. L'incremento ponderale e/o l'accrescimento lineare possono essere scarsi, a causa del malassorbimento o di una diminuzione dell'appetito (Fig. 335-3). Sono presenti anche sintomi neurologici; molti bambini sono introversi, irritabili e stizzosi. Altre manifestazioni e associazioni non gastrointestinali della celiachia sono riportate nella Tabella 335-5. Spesso si ha un'anamnesi di distensione addominale e alcuni bambini lamentano dolori addominali, che tuttavia di solito non sono severi. Possono essere presenti deperimento e perdita di forza muscolare con ipotonia e il bambino può acquisire tardivamente le attività motorie più importanti.

Molti adolescenti e giovani adulti sono affetti da celiachia in forma latente e non presentano perdite né diarrea. In questi pazienti le manifestazioni includono affaticamento, dolori addominali, meteorismo e anemia.

SCREENING E DIAGNOSI. Lo screening della celiachia viene raccomandato per i fattori di rischio specifici (Fig. 335-4). I test per gli anticorpi IgA antiendomio e per gli anticorpi IgA anti-transglutaminasi tissutale sono molto sensibili e specifici nell'identificare i soggetti affetti da questa malattia. Il test per l'anticorpo IgA antiendomio è una tecnica d'immunofluorescenza relativamente costosa; l'interpretazione dipende dall'operatore ed è passibile d'errore, per cui questo esame è

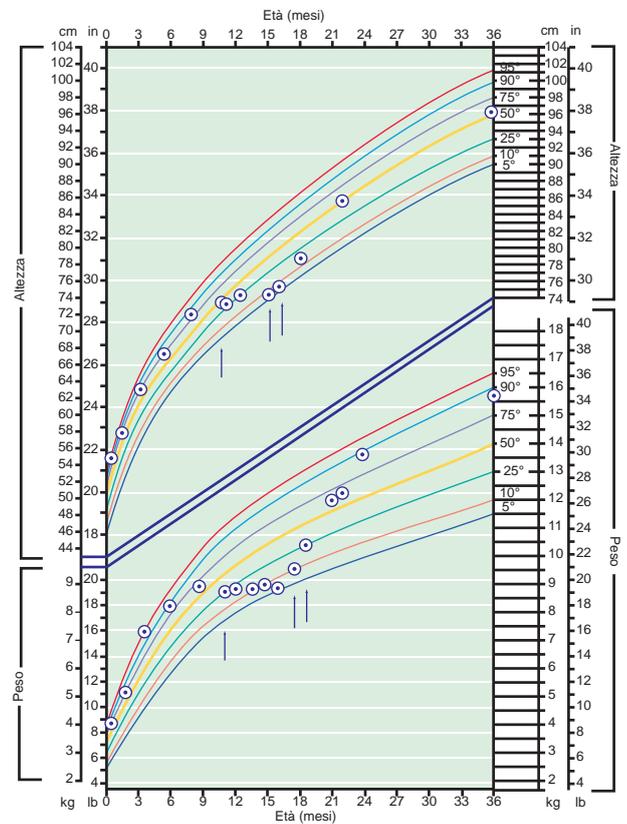


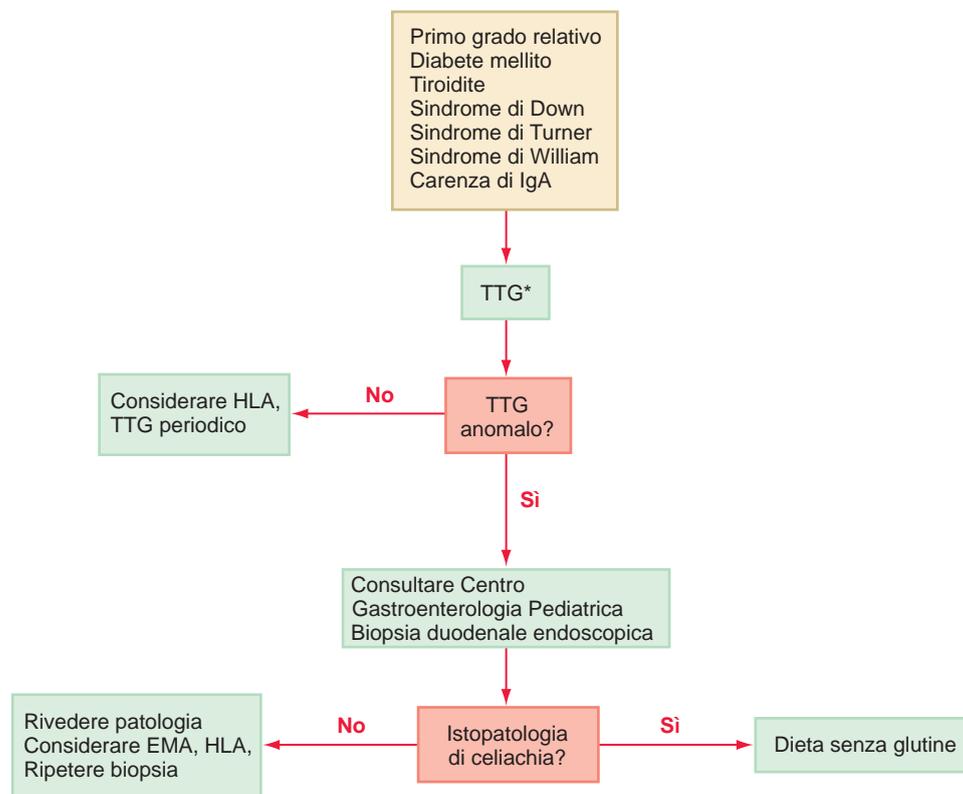
Figura 335-3. Enteropatia sensibile al glutine. La curva di crescita mostra una crescita inizialmente normale, da 0 a 9 mesi, seguita da scarso appetito con vomito e diarrea intermittenti, con l'avvio di una dieta contenente glutine (*freccia singola*). Una volta ottenuta la conferma della diagnosi mediante biopsia, il trattamento con dieta priva di glutine (*freccia doppia*) migliora la crescita.

stato ampiamente sostituito dai test per gli anticorpi IgA anti-transglutaminasi tissutale, che sono di più semplice esecuzione pur avendo sensibilità e specificità analoghe. I test per gli anticorpi IgA e IgG anti gliadina e per gli anticorpi IgA antireticulina non sono più raccomandati, in quanto privi di specificità. I test

TABELLA 335-4. Celiachia attiva dell'infanzia: 42 casi	
SINTOMI	N. DI PAZIENTI
Mancato accrescimento	36
Diarrea	30
Irritabilità	30
Vomito	24
Anoressia	24
Feci maleodoranti	21
Dolore addominale	8
Eccesso di appetito	6
Prolasso rettale	3
SEGNI	
Altezza <25° percentile	30
Peso corporeo <25° percentile	37
Wasting muscolare	40
Distensione addominale	33
Edema	14
Ippocratismo digitale	11

TABELLA 335-5. Manifestazioni non intestinali e associazione con la celiachia	
Ippoplasia dello smalto dei denti permanenti	
Osteopenia/osteoporosi	
Bassa statura	
Pubertà ritardata	
Anemia da carenza di ferro che non risponde alla somministrazione orale di ferro	
Epatite (enzimi epatici elevati)	
Artrite	
Epilessia con calcificazione occipitale	
Cefalea	
Depressione	
Atassia	
Mielopatia	
Autoimmunità	
Diabete mellito di tipo 1	
Tiroidite	
Cirrosi biliare primitiva	
Malattia di Addison	
Dermatite erpetiforme	
Sindromi	
Turner	
Down	
William	
Tumori maligni	

Figura 335-4. Test sierologici come il test anticorpale IgA antiendomizio (EMA), il test anticorpale IgA antitransglutaminasi tissutale (TTG) e il test dei genotipi HLA DQ2 o DQ8 sono utili per valutare i soggetti asintomatici affetti da diabete mellito, tiroidite, sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di William o carenza di IgA, patologie che presentano un'alta incidenza di celiachia, e per esaminare anche i parenti di primo grado dei pazienti affetti da celiachia. (Adattata da Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al: Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendation of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology e Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.)



*TTG IgG raccomandata per individui con carenza IgA nota.

per gli anticorpi IgA antiendomizio e per gli anticorpi IgA antitransglutaminasi tissutale possono dare falsi negativi in presenza di carenza di IgA, che è associata a un aumento dell'incidenza della celiachia. La misurazione della concentrazione sierica di IgA è necessaria per poter escludere con sicurezza i falsi negativi negli individui con carenza di IgA. Se si sospetta una celiachia in pazienti affetti da carenza di IgA, può essere necessaria una biopsia intestinale. Poiché uno screening degli anticorpi può identificare pazienti senza celiachia documentata alla biopsia, è importante stabilire un limite inferiore dei titoli anticorpali abbastanza alto da evitare falsi positivi.

Biopsia dell'intestino tenue. La **diagnosi definitiva** di celiachia richiede una biopsia dell'intestino tenue, poiché nessuno dei test sierologici disponibili è affidabile al 100%. I cambiamenti istologici caratteristici comprendono atrofia totale o parziale dei villi, allungamento delle cripte e riduzione del rapporto villi/cripte, aumento del numero di linfociti intraepiteliali, indice mitotico dei linfociti intraepiteliali >0,2%, riduzione dell'altezza delle cellule epiteliali e perdita della polarità nucleare. Poiché la mucosa può essere interessata in modo discontinuo, è necessario effettuare più di una biopsia. I criteri per la diagnosi di celiachia basati sulla biopsia intestinale sono stati pubblicati dall'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology e Nutrition e rivisti nel 1990. In base ai criteri revisionati, nei bambini che presentano caratteristiche istologiche tipiche e una risposta clinica inequivocabile alla sospensione del glutine si può prendere in considerazione una diagnosi definitiva di celiachia. La normalizzazione dei test sierologici positivi in seguito alla sospensione del glutine è considerato una prova di conferma. Nei bambini di età <2 anni, l'enteropatia da sensibilità alle proteine del latte può produrre mutamenti simili a quelli dati dalla celiachia; talvolta può essere necessario confermare la diagnosi con un test di challenge per il glutine. Ciò richiede tre biopsie: una iniziale, alla presentazione, la seconda per documentare la guarigione in seguito a sospensione del glutine e la terza per evidenziare un danno ricorrente dopo reintroduzione del glutine.

TRATTAMENTO. L'unico trattamento della celiachia è l'esclusione del glutine per tutta la vita, ovvero l'adozione di una dieta priva di frumento, orzo e segale. In passato anche l'avena era considerata responsabile dell'enteropatia indotta da glutine; nonostante si abbiano le prove che questo cereale non dà problemi nei celiaci, rimane la preoccupazione che si possa verificare una sua contaminazione con il glutine durante la mietitura o la macinazione. A meno di non poter garantirne l'assoluta purezza, la sicurezza dell'avena rimane opinabile. In seguito a sospensione del glutine si ha una rapida remissione dei sintomi, un miglioramento della mineralizzazione ossea e l'inversione dell'insufficienza di crescita e delle carenze nutrizionali. Nei pazienti asintomatici diagnosticati in seguito ai test di screening, dopo la sospensione del glutine migliora il benessere tanto fisico quanto psicologico. Ci sono prove che anche una piccola quantità di glutine ingerita a intervalli regolari possa provocare danni alla mucosa. In passato, i prodotti contenenti <200 ppm erano considerati privi di glutine, ma attualmente le linee guida del Codex Alimentarius definiscono "privo di glutine" un valore <20 ppm e la National Food Authority ha ridefinito le diciture "privo di glutine" e "a basso tenore di glutine" indicando nel primo caso l'assenza di glutine e nel secondo livelli <200 ppm. È importante che un dietologo esperto con competenze specifiche nel campo della celiachia educi la famiglia e il bambino stesso sulle restrizioni alla dieta alle quali occorre attenersi. Adottare un'alimentazione priva di glutine può essere difficile, specialmente per i bambini più grandi. Si raccomanda di seguire i bambini affetti da celiachia con visite periodiche, in modo da poter valutare i sintomi e la crescita, effettuare un esame fisico e controllare l'aderenza alla dieta priva di glutine: è stata riferita la totale mancanza di compliance nel 6-37% dei pazienti. Misurare i livelli di transglutaminasi tissutale 6 mesi dopo la sospensione del glutine, in modo da documentare la riduzione dei titoli anticorpali, può risultare utile come prova indiretta dell'aderenza a una dieta priva di glutine. Nei pazienti asintomatici si controllano annualmente gli anticorpi; la loro ricomparsa fa ipotizzare una mancata compliance, che può non essere intenzionale, ma dovuta a errori nella dieta.

PROGNOSI. La risposta clinica alla dieta priva di glutine di solito comporta un miglioramento dell'umore, dell'appetito e una riduzione della diarrea entro una settimana. In seguito all'esclusione del glutine, di solito anche la demineralizzazione ossea si riduce. Non è stata riconosciuta alcuna complicità a lungo termine legata a questo regime dietetico. La celiachia è associata a linfoma intestinale e ad altre forme di cancro, in particolare l'adenocarcinoma dell'intestino tenue, della faringe e dell'esofago. Il linfoma T-linfocitico associato a enteropatia è una forma rara di linfoma linfocitico non Hodgkin di alto grado, che insorge in pazienti a cui in precedenza o in concomitanza è stata diagnosticata anche la celiachia. Vari studi di follow-up fanno ritenere che una dieta priva di glutine protegga dallo sviluppo del cancro, in particolare se viene iniziata nei primi anni di vita. Pertanto, una diagnosi precoce e strette restrizioni dietetiche sembrano essere l'unica possibilità per prevenire il rischio di forme neoplastiche associate alla celiachia, rare ma aggressive.

335.3 • ALTRE SINDROMI DA MALASSORBIMENTO

DIFETTI CONGENITI DELLA MUCOSA INTESTINALE

Malattia da inclusione dei microvilli (atrofia congenita dei microvilli). La malattia da inclusione dei microvilli è una patologia autosomica recessiva che si manifesta alla nascita con **diarrea secretiva acquosa profusa**. Si tratta della causa più comunemente riconosciuta di diarrea congenita. La microscopia ottica mostra un diffuso assottigliamento della mucosa dell'intestino tenue con atrofia ipoplastica dei villi, ma senza infiltrato infiammatorio. La microscopia elettronica rivela la presenza di enterociti con microvilli sparsi o assenti. Il citoplasma apicale degli enterociti contiene granuli secretori elettrondensi; un reperto caratteristico è la presenza di microvilli all'interno delle involuzioni della membrana apicale. Di solito le ecografie prenatali evidenziano la presenza di molte anse intestinali dilatate e ripiene di liquido e polidramnios. I neonati di solito presentano disidratazione e insufficienza della crescita. Nonostante il ricorso all'alimentazione parenterale, la diarrea prosegue e inizialmente è difficile gestire i liquidi. In assenza di alimentazione parenterale a lungo termine, la patologia è letale e comunque la maggior parte dei bambini muore nei primi mesi di vita o nella primissima infanzia. Come **trattamento** è stato utilizzato l'octreotide, un analogo della somatostatina che, in alcuni lattanti, è in grado di ridurre il volume delle feci. Il trapianto intestinale è l'unica terapia definitiva di questa rara patologia (vedi Capitolo 336).

Displasia epiteliale intestinale. L'enteropatia epiteliale intestinale o enteropatia *tufting* insorge nelle prime settimane di vita con **diarrea acquosa persistente** e interessa una piccola percentuale di lattanti affetti da diarrea. Tipicamente i sintomi non si manifestano subito dopo la nascita, bensì nella primissima infanzia. La caratteristica distintiva che si evidenzia all'esame bioptico della mucosa dell'intestino tenue è la presenza di "ciuffi" epiteliali focali (gruppi "a forma di lacrima" di enterociti strettamente associati tra loro con arrotondamento apicale della membrana plasmatica), che si presentano nell'80-90% della superficie epiteliale. In altre enteropatie note, questi "ciuffi" interessano <15% della superficie epiteliale. L'epitelio del colon risulta normale. Al microscopio elettronico si evidenzia un accorciamento ma non l'assenza dei microvilli. Non si conosce la patogenesi della malattia, che potrebbe essere dovuta a un'alterazione delle interazioni tra cellula e cellula e della matrice cellulare, a causa di una distribuzione anomala di $\alpha_2\text{-}\beta_1$ -integrina lungo l'asse villo-crypta, un'aumentata espressione di desmogleina e mutamenti ultrastrutturali dei desmosomi. Al momento nessun **trattamento** si è dimostrato efficace e di conseguenza gli unici interventi possibili rimangono l'alimentazione parenterale permanente ed eventualmente il trapianto dell'intestino (vedi Capitolo 336).

Anendocrinosi enterica. Mutazioni del gene *NEUROG3* producono un malassorbimento generalizzato della mucosa, vomito, diarrea, insufficienza della crescita, disidratazione e acidosi

metabolica ipercloremica. L'alimentazione orale con qualunque alimento che non sia acqua provoca diarrea. Il trattamento quindi può essere rappresentato soltanto dall'alimentazione parenterale totale e dal trapianto dell'intestino tenue, oppure sia del fegato sia dell'intestino tenue.

SINDROME DA DIFETTO DELLA GLICOSILAZIONE DELLE GLICOPROTEINE E DEFICIT DI EPARANSOLFATO NEGLI ENTEROCITI. Il **disordine congenito della glicosilazione (CDG, Congenital Disorder of Glycosylation)** è un'alterazione genetica dell'assemblaggio degli N-glicani nel reticolo citosolico ed endoplasmatico che provoca una serie di manifestazioni (vedi Capitolo 87.6). Tutti i sottotipi di CDG I sono associati a **enteropatia proteino-disperdente**. La **diagnosi** si può determinare tramite focusing isoelettrico della transferrina sierica, analisi enzimatica e/o analisi del DNA. Dal momento che il mannosio orale può rappresentare un **trattamento** efficace in caso di CDG Ib, si dimostra utile l'identificazione precoce dei bambini che presentano ipoglicemia, ipotiroidismo e/o carenza di globulina legante gli ormoni tiroidei.

La **carenza congenita di eparansolfato negli enterociti** è una causa rara di diarrea non trattabile associata a enteropatia proteino-disperdente e che può essere una manifestazione insolita della sindrome da difetto della glicosilazione delle glicoproteine (CDGS, *Carbohydrate-Deficient Glycoprotein Syndrome*) di tipo 1 (nota anche come sindrome di Jaeken) (vedi Capitolo 87.6). L'eparansolfato è un glicosaminoglicano che svolge molteplici ruoli nell'intestino, tra cui la restrizione delle macromolecole elettricamente cariche, quali l'albumina, nel lume vascolare.

LINFANGIECTASIA INTESTINALE. L'ostruzione del drenaggio linfatico dell'intestino può essere dovuta a difetti congeniti della formazione del dotto linfatico oppure a cause secondarie (Tab. 335-6). La forma **congenita** è spesso associata ad anomalie linfatiche in altri distretti del corpo, come avviene nelle sindromi di Turner, Noonan e Klippel-Trenaunay-Weber. Le cause della **linfangiectasia secondaria** includono pericardite ostruttiva, insufficienza cardiaca, fibrosi retroperitoneale, tubercolosi addominale e tumori maligni retroperitoneali. La linfa, ricca di proteine e

TABELLA 335-6. Cause dell'enteropatia proteino-disperdente

Linfangiectasia intestinale primitiva
Linfangiectasia intestinale secondaria
Pericardite costrittiva
Insufficienza cardiaca congestizia
Successiva a procedura di Fontan
Malrotazione
Linfoma
Sarcoidosi
Radioterapia
Infiammazioni della mucosa intestinale
Infezioni
Cytomegalovirus (CMV)
Eccessiva proliferazione batterica
Infezioni batteriche invasive
Infiammazioni gastriche
Malattia di Menetrier
Gastroenterite eosinofila
Infiammazioni intestinali
Celiachia
Morbo di Crohn
Enteropatia proteinosensibile
Sprue tropicale
Enterite da radiazioni
Infiammazioni del colon
Malattie infiammatorie dell'intestino
Enterocolite necrotizzante
Malattie congenite della glicosilazione

linfociti, passa nel lume intestinale provocando enteropatia proteino-disperdente e deplezione linfocitaria. Spesso si verificano ipoalbuminemia, ipogammaglobulinemia, edema, linfoctopenia, malassorbimento dei lipidi e delle vitamine liposolubili e ascite chiloso. Anche la linfangiectasia intestinale si può presentare con ascite, edema periferico e ridotti livelli di albumina sierica.

La **diagnosi** è suggerita dai riscontri tipici in associazione con elevati livelli fecali di α_1 -antitripsina. Un reperto caratteristico all'esame radiologico è l'ispessimento simmetrico e uniforme delle pliche mucose. La biopsia della mucosa intestinale mostra vasi chiliferi dilatati con distorsione dei villi in assenza di infiltrato infiammatorio. Il **trattamento** della linfangiectasia prevede una restrizione della quantità di grassi a catena lunga ingeriti tramite somministrazione di un latte artificiale contenente proteine e trigliceridi a catena media (MCT, *Medium-Chain Triglycerides*). L'integrazione di una dieta povera di grassi con olio di MCT, da utilizzarsi per cuocere, si applica nel trattamento dei bambini più grandi affetti da linfangiectasia. Raramente è necessario ricorrere all'alimentazione parenterale. Se è interessata soltanto una parte dell'intestino si può prendere in considerazione la resezione chirurgica.

ENTEROPATIA AUTOIMMUNE. I sintomi dell'enteropatia autoimmune si manifestano solitamente dopo i primi 6 mesi di vita. Spesso la prima diagnosi è quella di celiachia, ma la mancata risposta a una dieta priva di glutine porta a un'ulteriore valutazione. I reperti istologici nell'intestino tenue includono atrofia parziale o totale dei villi, iperplasia delle cripte e aumento delle cellule infiammatorie croniche nella lamina propria. Specifici anticorpi sierici antienterociti si possono individuare in $\geq 50\%$ dei pazienti tramite colorazione all'immunofluorescenza indiretta delle mucose normali dell'intestino tenue e del rene. Può essere interessato anche il colon. Frequenti sono le **malattie autoimmuni extraintestinali** tra cui artrite, glomerulonefrite membranosa, diabete insulinoindipendente, trombocitopenia, epatite autoimmune, ipotiroidismo e anemia emolitica. Il **trattamento** consiste nella somministrazione di prednisone, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina o tacrolimus, oltre che nel trapianto di midollo osseo.

MALASSORBIMENTO DEGLI ACIDI BILIARI. Nel malassorbimento primitivo degli acidi biliari, la mutazione del gene cotrasportatore degli acidi biliari/Na1/bile nell'ileo, l'*SLC10A2*, provoca diarrea congenita, steatorrea, interruzione della circolazione enteroepatica degli acidi biliari e ridotti livelli plasmatici di colesterolo. Gli acidi biliari sono sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo e poi secreti nell'intestino tenue, dove facilitano l'assorbimento dei grassi, delle vitamine liposolubili e del colesterolo. Gli acidi biliari, una volta riassorbiti dall'intestino, ritornano al fegato tramite la circolazione portale e vengono di nuovo secreti nella bile. Normalmente, la circolazione enteroepatica degli acidi biliari è un processo quanto mai efficiente; il 10% degli acidi biliari intestinali sfugge al riassorbimento ed è eliminato tramite le feci. La secrezione di acidi biliari è ampiamente autoregolata, ma esiste soltanto una capacità limitata di aumentare la secrezione di acidi biliari. La riduzione della quantità di acidi biliari a causa del loro malassorbimento provoca steatorrea, che richiede una dieta povera di grassi. Gli acidi biliari non assorbiti stimolano l'escrezione di cloruro nel colon, con conseguente diarrea, la quale risponde alla colestiramina, una resina legante gli anioni. Il malassorbimento degli acidi biliari secondario può dipendere da un'affezione a carico dell'ileo, come il morbo di Crohn, oppure da una resezione ileale.

ABETALIPOPROTEINEMIA (VEDI CAPITOLO 86). Questa rara malattia autosomica recessiva del metabolismo delle lipoproteine è associata a grave malassorbimento lipidico a partire dalla nascita. In tutto il primo anno di vita i lattanti vanno incontro a un arresto di accrescimento, mentre le feci sono chiare, maleodoranti e voluminose. L'addome è disteso e i riflessi tendinei profondi sono assenti in seguito a neuropatia periferica, secondaria a carenza di

vitamina E. Lo sviluppo intellettuale tende a essere lento. Dopo i 10 anni, i sintomi intestinali sono meno gravi, si sviluppa atassia e vi è una perdita della sensibilità di posizione e vibrazione con esordi di tremore intenzionale. Questi ultimi sintomi riflettono il coinvolgimento delle colonne posteriori, del cervelletto e dei gangli basali. Nell'adolescenza si sviluppa retinite pigmentosa atipica.

La **diagnosi** si basa sulla presenza di acantociti nel sangue periferico e su livelli di colesterolo plasmatico estremamente bassi (< 50 mg/dL); i trigliceridi sono estremamente ridotti (< 20 mg/dL). Non si riscontrano chilomicroni né lipoproteine a bassissima densità e la frazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL, *Low Density Lipoproteins*) è praticamente assente dal circolo sanguigno; nella mucosa duodenale a digiuno si forma un marcato accumulo di trigliceridi negli enterociti dei villi. Nei pazienti più piccoli si manifesta steatorrea, ma permangono gli altri processi di assimilazione. Il rachitismo può essere un'insolita manifestazione iniziale dell'abetalipoproteinemia e dell'ipobetalipoproteinemia. Il rachitismo è provocato da perdite di calcio indotte dalla steatorrea. I pazienti presentano mutazioni del gene della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP, *Microsomal Triglyceride transfer Protein*), con conseguente mancata funzionalità dell'MTP nel tenue. Questa proteina è necessaria per un normale assemblaggio e una normale secrezione delle lipoproteine a bassissima densità e dei chilomicroni. Non è disponibile alcun **trattamento** specifico. Occorre somministrare dosi elevate di vitamine liposolubili A, D, E e K. Le vitamine E (100-200 mg/kg/24 h) e A (10 000-25 000 UI/die) possono arrestare la degenerazione neurologica e retinica. Per alleviare i sintomi intestinali si può limitare l'assunzione di grassi a catena lunga, mentre i trigliceridi a catena media possono servire a integrare l'apporto di grassi.

IPOBETALIPOPROTEINEMIA OMOZIGOTE (VEDI CAPITOLO 86). Questa malattia si trasmette come carattere autosomico dominante. La forma omozigote è indistinguibile dall'abetalipoproteinemia. I genitori di questi pazienti, in quanto eterozigoti, presentano concentrazioni ridotte di LDL e di apoproteina β nel sangue, mentre quelli dei pazienti con abetalipoproteinemia presentano livelli normali. Esaminando al microscopio elettronico le biopsie dell'intestino tenue, si nota che nelle due forme (abetalipoproteinemia e ipobetalipoproteinemia) i vacuoli lipidici hanno dimensioni diverse: nell'ipobetalipoproteinemia sono molti e piccoli, mentre nell'abetalipoproteinemia sono di grandi dimensioni.

MALATTIA DA RITENZIONE DI CHILOMICRONI (MALATTIA DI ANDERSON). In questa rara malattia recessiva si ha un difetto dell'esocitosi dei chilomicroni da parte degli enterociti. La Sar1-GTP promuove la formazione di reticolo endoplasmatico per l'apparato del Golgi; nella malattia di Anderson la Sar1-b risulta carente. Questi pazienti presentano sintomi intestinali gravi con steatorrea, diarrea cronica e arresto della crescita. L'acantocitosi è rara e le sue manifestazioni neurologiche sono meno gravi di quelle osservate nell'abetalipoproteinemia. I livelli di colesterolo plasmatico sono moderatamente ridotti (< 75 mg/dL); i trigliceridi a digiuno sono normali, ma i livelli di vitamine liposolubili, in particolare la A e la E, sono molto ridotti. Il trattamento consiste in una terapia aggressiva precoce con vitamine liposolubili e nella modifica dell'assunzione di grassi tramite la dieta, come nell'abetalipoproteinemia.

MALATTIA DI WOLMAN. Questa rara malattia dell'immagazzinamento dei grassi porta ad accumulo di lipidi in molti organi, tra cui l'intestino tenue. Oltre a vomito, diarrea grave ed epatosplenomegalia, i pazienti possono presentare steatorrea da ostruzione linfatica. Questa malattia è causata da una carenza di lipasi lisosomiale acida (vedi Capitolo 86). Il successo a lungo termine dei trapianti di midollo osseo ha portato alla normalizzazione dell'attività della lipasi lisosomiale acida nei leucociti periferici, con conseguente risoluzione della diarrea e ripresa delle tappe fondamentali dello sviluppo.

335.4 • INFEZIONI INTESTINALI ASSOCIATE AL MALASSORBIMENTO

Il malassorbimento, pur manifestandosi raramente nei bambini immunocompetenti in seguito a infezioni intestinali primitive, si può verificare in conseguenza di infezioni da *Giardia*, rotavirus, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* e coccidioidosi. Queste cause infettive sono più comuni nei bambini immunocompromessi.

ECESSIVA PROLIFERAZIONE BATTERICA. I batteri sono normalmente presenti in gran numero nel colon e hanno un rapporto simbiotico con l'ospite, a cui forniscono sostanze nutritive e che proteggono dai microrganismi patogeni. Tuttavia, una loro eccessiva quantità nell'intestino tenue o nello stomaco è dannosa. Di solito, essi sono presenti soltanto in numero ridotto sia nello stomaco sia nell'intestino tenue. Il pH degli acidi gastrici impedisce ai microrganismi ingeriti di colonizzare il tenue, che grazie alla motilità di cui è dotato e al complesso motorio migrante viene ripulito tra un pasto e l'altro e durante la notte; la valvola ileocecale impedisce ai batteri di passare dal colon all'ileo; le difese delle mucose, quali le mucine e le immunoglobuline, prevengono l'eccessiva proliferazione batterica nell'intestino tenue. Tuttavia tale proliferazione può dipendere da determinate condizioni cliniche in grado di alterare il pH gastrico o la motilità dell'intestino tenue, tra cui alterazioni come ostruzione parziale dell'intestino, presenza di diverticoli, ridotte dimensioni intestinali, duplicazioni intestinali, diabete mellito e sclerodermia. Nascita prematura, immunodeficienza e malnutrizione sono altri fattori associati a eccessiva proliferazione batterica dell'intestino tenue.

La **diagnosi** si può effettuare tramite colture di aspirato dell'intestino tenue o il breath test al lattulosio; quest'ultimo è un disaccaride sintetico che non viene digerito dagli enzimi dell'orletto a spazzola mucoso, ma può essere fermentato dai batteri. Alti livelli basali di idrogeno e un rapido aumento di questo gas nei campioni di aria espirata vanno a sostegno di tale diagnosi, anche se i falsi positivi sono comuni.

L'eccessiva proliferazione batterica comporta un'inefficiente trasformazione intraluminale dei grassi introdotti con la dieta e conseguente steatorrea, provocata da deconiugazione batterica dei sali biliari, malassorbimento della vitamina B₁₂ e danneggiamento dell'orletto a spazzola dei microvilli che presentano malassorbimento. L'eccessiva produzione di D-lattato (l'enantiomero dell'L-lattato) può causare intontimento, disfunzione neurologica e shock dovuto ad acidosi D-lattica. Si dovrebbe sospettare una diagnosi di acidosi lattica nei bambini a rischio di eccessiva proliferazione batterica con deterioramento neurologico e acidosi metabolica con alto gap anionico non spiegabile con gli acidi misurabili, come l'L-lattato. È necessario misurare l'enantiomero del D-lattato poiché l'analisi standard del lattato misura solo l'L-enantiomero.

Il **trattamento** è incentrato sulla correzione delle cause sottostanti, come per esempio l'ostruzione parziale. La somministrazione orale di antibiotici è la terapia d'elezione. Un ciclo iniziale di metronidazolo, assunto per 2-4 settimane, può dare sollievo per molti mesi. Sono necessari cicli ripetuti di antibiotici, tra cui azitromicina, trimetoprim/sulfametoxazolo, ciprofloxacina e metronidazolo. In alternativa si possono somministrare antibiotici non assorbibili, come gli aminoglicosidi. Occasionalmente può essere necessario ricorrere a una terapia antifungina, per controllare l'eccessiva proliferazione fungina nell'intestino.

SPRUE TROPICALE. I nativi di alcune regioni tropicali, anche se risiedono all'estero, possono presentare lesioni diffuse alla mucosa del tenue, dovute a sprue tropicale, anche molto tempo dopo essersi trasferiti. Le regioni endemiche sono l'India meridionale, le Filippine e alcune isole dei Caraibi; la malattia è invece poco comune in Africa, Giamaica e nel Sudest asiatico. L'eziologia non è chiara; si sospetta un'origine infettiva perché la sprue compare in seguito ad attacchi diarroici acuti e migliora con la terapia antibiotica. L'incidenza sembra in diminuzione, forse grazie all'uso frequente di antibiotici per curare le gastroenteriti nei Paesi in via di sviluppo.

I sintomi clinici includono febbre e malessere, seguiti da diarrea acquosa. Dopo circa una settimana le caratteristiche acute diminuiscono; in compenso, il malassorbimento, la diarrea intermittente e l'anoressia provocano una grave malnutrizione caratterizzata da glossite, stomatite, cheilosi, cecità notturna, iperpigmentazione ed edema. Spesso il deperimento o ipotrofia muscolare (wasting) è marcato e l'addome disteso. L'anemia megaloblastica è dovuta alle carenze di folati e di vitamina B₁₂. La **diagnosi** si ottiene tramite una biopsia dell'intestino tenue che evidenzia appiattimento dei villi, iperplasia delle cripte e un infiltrato cellulare infiammatorio cronico della lamina propria, con adiacente accumulo lipidico nell'epitelio superficiale.

Il **trattamento** consiste nell'integrazione delle sostanze nutritive carenti, come i folati e la vitamina B₁₂. Per prevenire la ricomparsa periodica, si raccomanda di somministrare acido folico orale (5 mg) e tetraciclina o sulfamidici per 6 mesi. Il 10-20% dei pazienti che ancora risiedono nella regione tropicale endemica è soggetto a recidive; possono essere necessari ulteriori cicli di antibiotici.

335.5 • DISORDINI DA IMMUNODEFICIENZA

Il malassorbimento si può manifestare anche in caso di malattie da **immunodeficienza congenita**, tra cui carenza selettiva di IgA, grave immunodeficienza combinata, agammaglobulinemia, sindrome di Wiskott-Aldrich, malattia da immunodeficienza variabile comune e malattia granulomatosa cronica. Anche se di norma la carenza selettiva di IgA è asintomatica, si possono verificare malassorbimento causato da giardiasi, enteropatia aspecifica con eccessiva proliferazione batterica e carenza di disaccaridasi. Si dovrebbe innanzitutto escludere la celiachia, in quanto questa patologia è molto comune nei pazienti affetti da carenza di IgA. L'infezione cronica da rotavirus, la giardiasi, la proliferazione batterica e l'enteropatia proteinodipendente sono complicanze facilmente riconoscibili dell'agammaglobulinemia legata all'X che provocano malassorbimento. Il malassorbimento si verifica nel 10% circa dei pazienti affetti da ipogammaglobulinemia comune variabile a insorgenza tardiva, spesso secondaria a giardiasi. Nella malattia granulomatosa cronica, la funzionalità fagocitica è spesso compromessa, per cui in tutto il tratto gastrointestinale si sviluppano granulomi, che mimano il morbo di Crohn. Sono stati riferiti anche diarrea, steatorrea e malassorbimento della vitamina B₁₂.

Malnutrizione, diarrea e arresto dell'accrescimento sono comuni nei bambini affetti da **infezione da HIV** non trattata. Il rischio d'infezione gastrointestinale è legato alla riduzione del conteggio di CD4. Le infezioni opportunistiche includono *Cryptosporidium parvum*, Cytomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Isospora belli*, *Enterocytozoon bienersi*, *Candida albicans*, astrovirus, calcivirus, adenovirus e i normali enteropatogeni batterici. In questi pazienti il *Cryptosporidium* può provocare una diarrea secretoria cronica.

La **chemioterapia antineoplastica** può causare un danno alla mucosa intestinale con conseguente malassorbimento secondario del lattosio. In seguito a trapianto di midollo osseo, il danneggiamento della mucosa dovuto a GvHD (**Graft vs Host Disease**, reazione del trapianto contro l'ospite) può provocare diarrea e malassorbimento. L'esame biptico dell'intestino tenue mostra una lieve atrofia aspecifica dei villi, infiltrato cellulare infiammatorio misto e apoptosi. La chemioterapia antineoplastica e il trapianto di midollo osseo sono stati entrambi associati a danno pancreatico con conseguente insufficienza pancreatica.

335.6 • MALATTIA IMMUNOPROLIFERATIVA DELL'INTESTINO TENUE

La malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue (**linfoma mediterraneo**) colpisce soprattutto bambini tra i 10 e i 13 anni d'età che vivono nel bacino del Mediterraneo, nel Medio e nell'Estremo Oriente e in Africa. È una patologia linfoproliferativa da IgA che può esitare in un linfoma dei linfociti B.

La povertà ed episodi frequenti di gastroenterite nella prima infanzia costituiscono fattori di rischio antecedenti. In alcune aree l'incidenza di questa malattia è diminuita grazie al miglioramento delle condizioni socioeconomiche. Casi sporadici sono stati riferiti in Europa e in America, per lo più in immigrati provenienti da Paesi in via di sviluppo. Una patologia simile è stata descritta in pazienti affetti da AIDS. Inizialmente la malattia si presenta con diarrea intermittente e dolori addominali; in seguito subentrano diarrea cronica persistente, malassorbimento, enteropatia proteinodisperdente, calo ponderale, ippocraticismo digitale e arresto dell'accrescimento. La **diagnosi** richiede biopsie multiple della mucosa del duodeno e del digiuno, volte a dimostrare la presenza di linfomi del tessuto linfoide associati alle mucose. Nella maggior parte dei casi si riscontra la presenza di un marker sierico dell'IgA (α -paraproteina a catena pesante). In alcuni pazienti con malattia precoce, un **trattamento** prolungato (circa 6 mesi) con tetracicline o metronidazolo può alleviare i sintomi. Lo stadio prelinfomatoso e i linfomi necessitano di chemioterapia.

335.7 • SINDROME DELL'INTESTINO CORTO

La sindrome dell'intestino corto deriva da malformazioni congenite o dalla resezione dell'intestino tenue. Le cause di questa sindrome sono elencate nella Tabella 335-7. La perdita di >50% dell'intestino tenue, con o senza una porzione del colon, può provocare i sintomi di una patologia da malassorbimento generalizzato o la carenza di una sostanza nutritiva specifica, a seconda della regione dell'intestino resecata. Alla nascita, l'intestino tenue è lungo da 200 a 250 cm; in età adulta esso raggiunge i 300-800 cm. La resezione dell'intestino ha una prognosi migliore nel lattante che nell'adulto, a causa del potenziale di crescita dell'intestino stesso. Un lattante a cui sia rimasta una porzione di tenue di non meno di 15 cm in presenza di valvola ileocecale, oppure una porzione di non meno di 20 cm in assenza della valvola, può sopravvivere ed essere portato allo

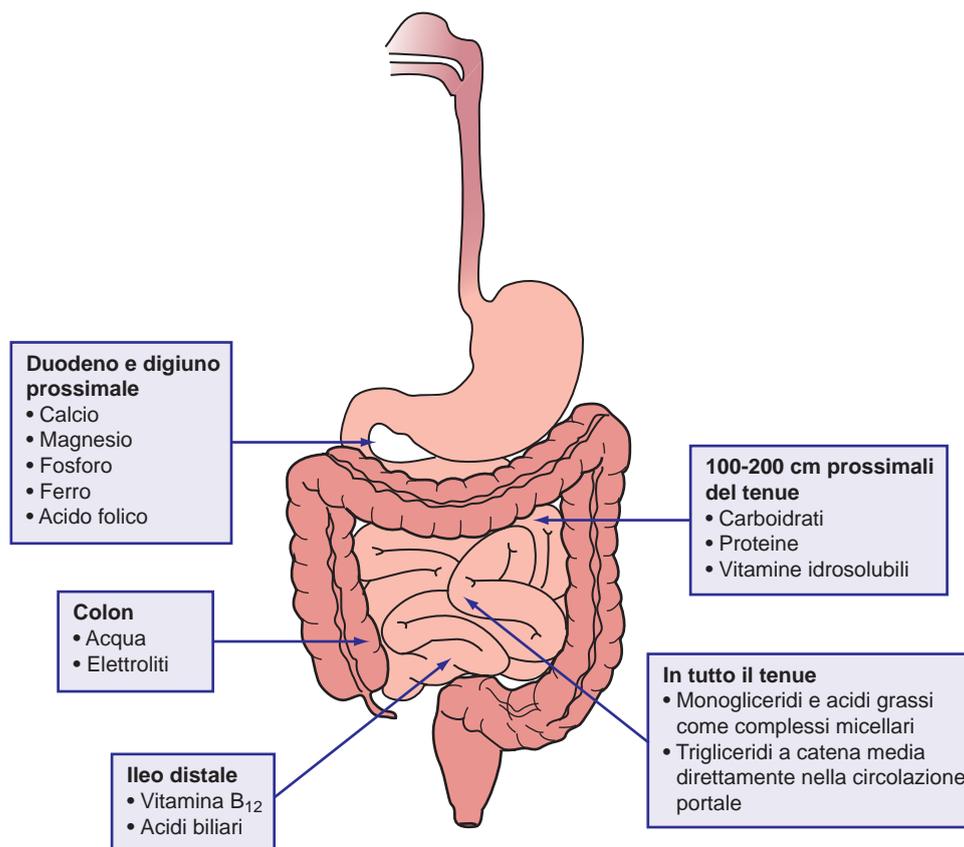
TABELLA 335-7. Cause della sindrome dell'intestino corto

Congenite	
•	Sindrome dell'intestino corto congenita
•	Atresie multiple
•	Gastroschisi
Resezione dell'intestino	
•	Enterocolite necrotizzante
•	Volvolo con o senza malrotazione
•	Malattia di Hirschsprung a segmento lungo
•	Peritonite da meconio
•	Morbo di Crohn
•	Trauma

svezamento tramite nutrizione parenterale totale (TPN, *Total Parenteral Nutrition*).

Oltre alla lunghezza dell'intestino, è importante anche la collocazione anatomica della resezione. Il digiuno ha un numero maggiore di pliche circolari e villi più lunghi. Il tratto prossimale del digiuno (100-200 cm) costituisce il sito principale di assorbimento di carboidrati, proteine, ferro e vitamine liposolubili, mentre l'assorbimento dei grassi avviene su un tratto di tenue più lungo. A seconda della regione intestinale resecata, si può verificare il malassorbimento di una sostanza nutritiva specifica. La vitamina B₁₂ e i sali biliari vengono assorbiti soltanto nell'ileo distale (Fig. 335-5). Le resezioni del digiuno sono generalmente meglio tollerate della resezione dell'ileo, perché quest'ultimo può subire adattamenti al fine di assorbire nutrienti e liquidi. L'assorbimento netto di sodio e acqua è relativamente molto più alto a livello ileale. Di conseguenza, la resezione dell'ileo ha un effetto profondo sull'assorbimento dei liquidi e degli elettroliti a causa del malassorbimento di sodio e acqua nella porzione ileale residua; il malassorbimento ileale dei sali biliari stimola l'aumento della secrezione di liquidi ed elettroliti in corrispondenza del colon.

Figura 335-5. L'assorbimento delle sostanze nutritive nell'intestino tenue varia a seconda della regione interessata.



TRATTAMENTO. Dopo la resezione dell'intestino, la terapia della sindrome dell'intestino corto si concentra inizialmente sulla sostituzione delle massicce perdite di liquidi e di elettroliti, man mano che l'intestino si adatta ad assorbire queste perdite. Di norma l'alimentazione è fornita per via parenterale; a tal fine, si dovrebbe inserire un catetere venoso centrale. Si raccomanda di misurare la stomia addominale e valutare la produzione di feci in modo da fornire un'adeguata compensazione delle perdite di liquidi ed elettroliti. La misurazione dell' Na^+ nelle urine, che consente di valutare le sue riserve nell'organismo, è utile per impedirne la deplezione. Per assicurarsi un adeguato apporto di Na^+ bisogna assicurarsi che i suoi livelli urinari si mantengano più alti di quelli del K^+ . L'uso di soluzioni gluco-elettrolitiche orali migliora il riassorbimento del sodio, in particolare in pazienti a cui è stato resecato il colon. Dopo le prime settimane post-resezione, le perdite di liquidi ed elettroliti si stabilizzano e la terapia si concentra sulla riabilitazione dell'intestino con reintroduzione graduale della nutrizione enterale. Al momento di iniziare la reintroduzione continuativa di piccoli volumi di sostanze nutritive enterali trofiche, si dovrebbero utilizzare un idrolisato proteico e un latte formulato arricchito con trigliceridi a catena media, per stimolare gli ormoni intestinali e promuovere la crescita della mucosa. L'alimentazione enterale aumenta anche il flusso pancreaticobiliare e riduce l'epatotossicità indotta dall'alimentazione parenterale. Appena possibile, si dovrebbe somministrare al lattante una piccola quantità d'acqua, poi latte formulato per os in modo da mantenere l'interesse per l'alimentazione orale e ridurre al minimo o evitare lo sviluppo di **avversione orale**. Gli acidi grassi essenziali devono essere somministrati per via parenterale o enterale. Man mano che prosegue l'adattamento dell'intestino, l'alimentazione enterale aumenta e l'integrazione parenterale diminuisce. Con la crescita, la mucosa intestinale prolifera e l'intestino stesso si allunga. Una volta raggiunta la massima capacità di assorbimento dell'intestino, bisognerà provvedere al trattamento delle carenze di un micronutriente o una vitamina specifici e curare i problemi transitori dovuti a malassorbimento della mucosa imputabile a infezione. Le infezioni gastrointestinali come quella da rotavirus o l'eccessiva proliferazione batterica nell'intestino tenue possono provocare difficoltà al raggiungimento dell'alimentazione enterale completa in pazienti con funzionalità assorbitiva marginale. In caso di marcato aumento della produzione di feci oppure evidenze di malassorbimento dei carboidrati (feci con $\text{pH} < 5,5$ e presenza di sostanze riducenti) è controindicato aumentare ulteriormente l'alimentazione enterale. Si raccomanda invece di aumentare lentamente i tassi di nutrizione enterale continua fino a riuscire a somministrare per via enterale tutte le sostanze nutritive, dopodiché si potrà cambiare l'alimentazione aumentando gradualmente i volumi per os o per bolo. Se il paziente ha un'abbondante emissione di feci, può essere utile aggiungere fibre solubili e agenti antidiarroici come la loperamide e gli anticolinergici, anche se questi farmaci possono aumentare il rischio di eccessiva proliferazione batterica. La colestiramina può essere utile nei pazienti che hanno subito una resezione ileale distale, anche se in questo caso la potenziale deplezione degli acidi biliari può aumentare la steatorrea. L'eccessiva proliferazione batterica, comune nei lattanti con l'intestino corto, può ritardare i progressi dell'alimentazione enterale. La terapia empirica con metronidazolo o con antibiotici non assorbibili si dimostra spesso utile.

Le **complicanze a lungo termine** della sindrome dell'intestino corto sono le stesse dell'alimentazione parenterale: infezione da catetere centrale, trombosi, colestasi e cirrosi epatica, oltre ai calcoli biliari. È estremamente importante aver cura della linea venosa centrale, per prevenire l'infezione e il blocco del catetere. Poiché alcuni di questi pazienti potrebbero aver bisogno del sostegno di una nutrizione parenterale a lungo termine, l'impossibilità di accedere alla linea centrale può metterla a rischio la vita e costituire quindi un'indicazione al trapianto dell'intestino tenue. Nel periodo neonatale si dovrebbero evitare rimozioni o cambiamenti inopportuni delle linee centrali. Altre complicanze della resezione dell'ileo terminale comprendono carenza di vitamina B_{12} , che può rimanere latente fino a 1-2 anni dopo la con-

clusione della nutrizione parenterale. È importante effettuare un monitoraggio a lungo termine per individuare eventuali carenze di vitamina B_{12} , folati, ferro, vitamine liposolubili e oligoelementi come zinco e rame. I **calcoli renali** si possono manifestare in conseguenza dell'iperossaluria secondaria a steatorrea (il calcio si lega ai grassi in eccesso ma non agli ossalati, che quindi vengono riassorbiti ed eliminati con le urine in quantità maggiore). La trombosi venosa e la carenza di vitamine sono state associate a iperomocistinemia nella sindrome dell'intestino corto. Con il progredire dell'alimentazione enterale si può manifestare diarrea sanguinolenta, secondaria a una lieve colite con disposizione a chiazze. Questa "colite da alimentazione", la cui patogenesi è ignota, di solito è benigna e può migliorare con una dieta ipoallergenica o somministrando sulfasalazina.

Nei pazienti che non sono in grado di raggiungere l'alimentazione enterale completa dopo vari anni di riabilitazione nutrizionale, si può prendere in considerazione un intervento chirurgico di allungamento dell'intestino. In alcuni bambini che mostrano complicanze o che hanno un accesso venoso marginale a causa dell'alimentazione parenterale continua, si può prendere in esame il trapianto d'intestino tenue (vedi Capitolo 336).

335.8 • MALNUTRIZIONE CRONICA

Nei Paesi avanzati la malnutrizione primitiva è rara. La maggior parte dei bambini affetti da malnutrizione presenta anche una malattia digestiva cronica sottostante. Se il piccolo è trascurato o se non si rispettano le corrette modalità di preparazione del latte artificiale si possono manifestare problemi di malnutrizione anche grave. La malnutrizione primitiva rimane comune nei paesi in via di sviluppo ed è una causa frequente di mortalità (vedi Capitolo 43). A essere danneggiati dalla malnutrizione proteico-energetica sono la struttura intestinale, la digestione e l'assorbimento dei nutrienti, come pure la funzionalità della barriera immunologica e della mucosa intestinale. In età pediatrica ne consegue un ciclo di diarrea protratta, probabilmente imputabile a un'eccessiva proliferazione batterica nel tenue. Nel kwashiorkor può essere presente una grave atrofia dei villi, simile a quella che si riscontra nella celiachia. L'attività di disaccaridasi della mucosa è ridotta, anche se tipicamente non si osserva intolleranza grave al lattosio. Nel marasma la struttura dei villi è relativamente ben conservata, nonostante al microscopio elettronico si apprezzino cambiamenti dei microvilli e anomalie intracellulari. Anche la funzionalità pancreatica esocrina è compromessa e ciò contribuisce a peggiorare il malassorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili.

Le carenze cliniche e subcliniche di micronutrienti hanno un notevole impatto sulla risposta del tratto intestinale ai patogeni intestinali. La riabilitazione nutrizionale corregge le anomalie dell'assorbimento gastrointestinale. L'integrazione di vitamina A riduce la mortalità e la gravità della diarrea nei Paesi in via di sviluppo. Analogamente, l'integrazione di zinco in corso di malattia diarroica abbrevia la durata della patologia. La riabilitazione nutrizionale nei bambini affetti da malnutrizione è stata trattata nel Capitolo 43.

335.9 • CARENZE ENZIMATICHE

MALASSORBIMENTO DEI CARBOIDRATI. I sintomi di un malassorbimento dei carboidrati includono diarrea sciolta e acquosa, flatulenza, distensione addominale e dolore. Alcuni bambini sono asintomatici a meno che i carboidrati malassorbiti non vengano assunti in grande quantità. Sulla membrana con orletto a spazzola dell'intestino tenue sono presenti le disaccaridasi: una carenza di questi enzimi può essere dovuta a un difetto genetico oppure a un danneggiamento dell'epitelio del tenue, come avviene nelle infezioni o nelle malattie infiammatorie.

I carboidrati non assorbiti penetrano nel colon e vengono fermentati dai batteri intestinali, con produzione di acidi organici e idrogeno. Il gas può provocare disagio, mentre i carboidrati non assorbiti e gli acidi organici provocano diarrea osmotica,

caratterizzata da pH acido e da presenza di zuccheri (riducenti o non riducenti) nelle feci.

CARENZA DI LATTASI. La carenza di lattasi congenita è rara ed è associata agli stessi sintomi che si manifestano in seguito a esposizione al lattosio del latte. In tutto il mondo sono stati riferiti meno di 50 casi. L'ipolattasia primitiva dell'adulto è provocata da una diminuzione fisiologica della lattasi che si verifica con l'età nella maggior parte dei mammiferi. A livello dell'orletto a spazzola la lattasi è ridotta per tutta la vita fetale; la sua attività aumenta alla fine del periodo fetale e presenta un picco dalla nascita a termine fino ai 3 anni d'età, dopodiché i livelli cominciano a calare gradualmente. Questa riduzione dei livelli di lattasi varia a seconda del gruppo etnico di appartenenza, cosicché nella popolazione adulta degli Stati Uniti la carenza di questo enzima si manifesta in circa il 15% dei bianchi, nel 40% degli asiatici e nell'85% dei neri. La lattasi è codificata da un solo gene (*LCT*) di circa 50 kb situato sul cromosoma 2q21. La *down-regulation* del gene della lattasi è identificabile in età pediatrica fin dal 2° anno di vita. La persistenza della lattasi nelle popolazioni bianche discendenti da ceppi dell'Europa settentrionale e centrale e in alcune tribù nomadi dell'Africa è probabilmente dovuta al fatto che la presenza di questo enzima costituiva un vantaggio per quelle popolazioni, la cui dieta si basava principalmente su latte e prodotti caseari. L'intolleranza al lattosio secondaria deriva da un danneggiamento della mucosa del tenue (celiachia, infezione da rotavirus) e di solito è transitoria, in quanto si supera con la guarigione della mucosa.

Per la diagnosi ci si avvale del breath test all'idrogeno oppure si misura la concentrazione di lattasi nella mucosa previa biopsia dell'intestino tenue. Questi test diagnostici non sono però d'obbligo e spesso, per ottenere il sollievo dei sintomi, è sufficiente apportare piccoli cambiamenti dietetici che riducano o eliminino il lattosio dalla dieta.

Il trattamento per la carenza di lattasi consiste in una dieta priva di latte. Nei lattanti si può ricorrere a un latte artificiale privo di lattosio (a base di soia o di latte vaccino). I bambini più grandi possono bere latte con lattosio predigerito con lattasi, il che permette loro di assumere modeste quantità di latte. Inoltre è possibile somministrare durante i pasti una compressa che favorisca l'attività della lattasi. Sul mercato è disponibile un latte preconfezionato con un preparato a base di lattasi e con lattosio predigerito al 100%. Lo yogurt con fermenti vivi contiene batteri produttori di lattasi e di conseguenza è tollerato anche dai pazienti affetti da carenza di questo enzima. I formaggi duri, che contengono una percentuale ridotta di lattosio, sono in genere ben tollerati.

SINDROME DA INGESTIONE DI SUCCHI. I bambini che consumano grandi quantità di succhi contenenti sciroppo di amido ricco di fruttosio possono manifestare diarrea, distensione addominale e basso incremento ponderale; questi sintomi talvolta mimano le alterazioni da malassorbimento dei carboidrati. Ridurre la quantità di succo ingerito con la dieta è sufficiente a risolvere i sintomi e permette di evitare indagini non necessarie.

CARENZA DI SACCARASI-ISOMALTASI. Si tratta di una rara malattia autosomica recessiva, caratterizzata da carenza totale di saccarasi e ridotta attività digestiva della maltasi. Il complesso saccarasi-isomaltasi è composto da 1927 aminoacidi, codificati da un mRNA di 3364 bp. Il locus genico sul cromosoma 3 ha 30 esoni intorno a 106,6 kb. La maggior parte delle mutazioni della saccarasi-isomaltasi impedisce la sintesi della proteina enzimatica (mutazione null). Sono stati identificati anche difetti di elaborazione post-traslazionale. Circa il 2% degli americani di origine europea è eterozigote mutante. La carenza di saccarasi è particolarmente comune negli abitanti della Groenlandia (circa il 5%), in cui questo problema è spesso associato a carenza di lattasi.

I sintomi della carenza di saccarasi-isomaltasi si manifestano in genere quando il lattante viene sottoposto a una dieta conte-

nente saccarosio o polimeri di glucosio; ciò si può verificare con l'ingestione di latte artificiale per neonati privo di lattosio oppure in seguito all'introduzione di alimenti in purea, in particolare la frutta e le sostanze dolci. Si osservano diarrea, dolore addominale e rallentamento della crescita. Alcuni pazienti possono giungere all'attenzione del medico durante la tarda adolescenza o addirittura in età adulta, ma un'anamnesi accurata appurerà che in realtà questi sintomi si erano già manifestati in precedenza. La diagnosi richiede l'idrolisi acida delle feci per le sostanze riducenti, in quanto la saccarasi è uno zucchero non riducente. In alternativa, si può procedere al breath test all'idrogeno o alla valutazione enzimatica di un campione biotico del tenue.

Il fulcro del trattamento è una dieta di restrizione che escluda in via definitiva tutti gli alimenti contenenti saccarosio. La sostituzione enzimatica con un enzima di lievito purificato, la saccarosidasi, costituisce un'integrazione molto utile.

MALASSORBIMENTO DI GLUCOSIO-GALATTOSIO. Sono state identificate più di 30 mutazioni differenti del gene cotrasportatore del sodio/glucosio (*SGLT1*). Queste mutazioni causano una rara malattia autosomica recessiva del sistema di cotrasporto intestinale del glucosio e galattosio/ Na^+ , che provoca diarrea osmotica. Poiché la maggior parte degli zuccheri presenti nella dieta è polisaccaride o disaccaride con frazioni di glucosio o galattosio, la diarrea deriva dall'ingestione di glucosio, latte materno o anche latte formulati tradizionali. La disidratazione e l'acidosi possono essere gravi e addirittura letali. Le feci sono acide e contengono zuccheri. I soggetti che presentano questo difetto hanno un assorbimento del fruttosio normale e anche la struttura e la funzionalità dell'intestino tenue sono normali sotto tutti gli altri aspetti. La glicosuria intermittente o permanente dopo un digiuno o in seguito a un carico di glucosio è un dato frequente, causato dalla presenza di un difetto del trasporto anche a livello renale. Il reperto di sostanze riducenti positive nelle feci acquose e di una leggera glicosuria, nonostante i livelli degli zuccheri ematici siano bassi, è un indice fortemente indicativo di un malassorbimento di glucosio-galattosio. Quest'ultimo può essere identificato facilmente per mezzo del breath test all'idrogeno. È opportuno effettuare il primo test con una dose di 0,5 g/kg di glucosio; se necessario, si potrà eseguire un secondo test somministrandone 2 g/kg. L'idrogeno nel respiro aumenterà di più di 20 ppm. Una biopsia dell'intestino tenue può essere utile per appurare se l'architettura dei villi e le attività della disaccaridasi sono normali. L'identificazione di mutazioni dell'*SGLT1* rende possibile l'esecuzione di uno screening prenatale nelle famiglie a rischio di questa malattia.

Il trattamento consiste in una rigorosa restrizione del glucosio e del galattosio. Il fruttosio, l'unico carboidrato che si può assumere in sicurezza, andrebbe aggiunto al latte formulato privo di carboidrati a una concentrazione del 6-8%. L'assunzione di questo tipo di latte fa sì che la diarrea cessi immediatamente. Sebbene il difetto sia permanente, in un periodo successivo della vita il paziente riuscirà a tollerare quantità limitate di glucosio (negli amidi) o di saccarosio.

INSUFFICIENZA PANCREATICA ESOCRINA. Le patologie associate a insufficienza pancreatica esocrina saranno discusse nel Capitolo 346. La fibrosi cistica è la più comune malattia congenita associata all'insufficienza pancreatica esocrina. La seconda causa di insufficienza pancreatica in età pediatrica è la sindrome di Shwachman, peraltro rara. Altre malattie rare che provocano insufficienza pancreatica esocrina sono la sindrome di Johanson-Blizzard (steatorrea grave, aplasia delle pinne nasali, sordità, ipotiroidismo, difetti del cuoio capelluto), la sindrome di Pearson, che colpisce il midollo osseo (anemia sideroblastica, neutropenia di grado variabile, trombocitopenia), e la carenza di enzimi pancreatici isolati (lipasi, colipasi, tripsinogeno, amilasi, lipasi-colipasi).

L'APECED (*Autoimmune PolyEndocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy*, poliendocrinopatia autoimmune-candidosi-distrofia ectodermica) è una rara malattia autosomica re-

cessiva. La candidosi mucocutanea cronica è associata a insufficienza delle paratiroidi, della corteccia surrenale, delle cellule β pancreatiche, delle gonadi, delle cellule parietali gastriche e della tiroide. A questa patologia sono state associate anche insufficienza pancreatica e steatorrea.

335.10 • PATOLOGIE EPATICHE E BILIARI CHE PROVOCANO MALASSORBIMENTO

Nell'epatopatia colestatica il malassorbimento lipidico deriva da una ridotta concentrazione di acidi biliari nel duodeno a cui può essere associata una disfunzione pancreatica esocrina. Oltre a presentare steatorrea, i pazienti affetti da queste malattie presentano carenze di vitamine liposolubili (A, D, E e K). Nella maggior parte dei casi i bambini affetti da epatopatia cronica hanno un aumentato fabbisogno energetico cui non possono tuttavia far fronte a causa dell'anoressia associata alla malattia. Scopo del trattamento nutrizionale di questi piccoli pazienti è fornire un adeguato apporto di calorie e azoto tramite l'integrazione di sostanze liposolubili. Può inoltre essere necessario somministrare integratori anche per via enterale o mediante PEG (*Percutaneous Endoscopic Gastrostomy*, gastrostomia endoscopica percutanea).

La **carenza di vitamina E** in pazienti affetti da colestiti epatica cronica è associata a sindrome neurologica progressiva con neuropatia periferica (sotto forma di perdita dei riflessi tendinei profondi e oftalmoplegia), atassia cerebellare e disfunzione posteriore della colonna. Se si interviene precocemente la patologia è almeno in parte reversibile, mentre può risultare irreversibile in caso di intervento tardivo. Può essere difficile identificare la carenza di vitamina E perché la presenza di elevati livelli ematici di lipidi, nell'epatopatia colestatica, può tradursi in livelli falsamente elevati di vitamina E sierica. Di conseguenza, è importante misurare il rapporto tra vitamina E sierica e lipidi sierici totali; i valori normali per i pazienti di età <12 anni sono >0,6, e per i pazienti di età ≥ 12 anni, <0,8. La malattia neurologica si può prevenire somministrando per os un preparato di vitamina E idrosolubile ([TPGS, *d*- α -Tocopherol Polyethylene Glycol 1000 Succinate, D- α tocoferil polietilenglicole 1000 succinato) in dosi da 25-50 UI/die nei neonati e 1 UI/kg/die nei bambini.

La **malattia ossea metabolica** si può sviluppare in seguito a carenza di vitamina D. La somministrazione contemporanea di vitamina D e un preparato di vitamina E idrosolubile (TPGS) potenzia l'assorbimento di vitamina D. Nella prima infanzia si somministra vitamina D₃ per os alla dose di 1000 UI/kg/24 h. Dopo un mese, se i livelli sierici di 25-idrossivitamina D dovessero risultare bassi, si mescola la stessa dose di vitamina D per via orale con TPGS. In seguito bisognerà monitorare la 25-idrossivitamina D ogni 3 mesi, adattando le dosi al bisogno.

La **carenza di vitamina K** si può verificare in conseguenza di colestiti epatica e scarso assorbimento dei grassi. Il primo segno può essere costituito da facilità alle ecchimosi. Nella colestiti epatica del neonato si può manifestare coagulopatia dovuta a carenza di vitamina K. Sarà quindi opportuno determinare di routine il tempo di protrombina (un test più sensibile) e il tempo di tromboplastina parziale, in modo da monitorare la carenza di vitamina K. La somministrazione di integratori di vitamina K dovrebbe essere una terapia di routine in tutti i casi di colestiti epatica in età pediatrica.

La **carenza di vitamina A** è associata a cecità notturna, xerofthalmia e aumentata mortalità in caso di morbillo. Occorre monitorare i livelli sierici di vitamina A e valutare se ricorrere o meno a una supplementazione.

335.11 • DIFETTI DI ASSORBIMENTO O DI TRASPORTO

DIFETTI DEL TRASPORTO DI AMINOACIDI. In molte alterazioni congenite specifiche del trasporto di aminoacidi si può manifestare un difetto del trasporto intestinale di queste sostanze. Almeno tre

vettori specifici dell'intestino tenue sembrano essere coinvolti nel trasporto attivo di aminoacidi. L'assorbimento degli aminoacidi nella mucosa intestinale risulta difettoso nella **cistinuria**, anche se questi pazienti non presentano sintomi gastrointestinali. Nella **malattia di Hartnup**, il malassorbimento degli aminoacidi neutri, tra cui il triptofano, provoca atassia, deterioramento cellulare, un'eruzione simile alla pellagra e talvolta diarrea. Le manifestazioni cliniche sono dovute al malassorbimento del triptofano con conseguente carenza di nicotinamide. La somministrazione orale di nicotinamide produce un notevole miglioramento clinico. Il **malassorbimento della metionina** è associato a episodi diarroici nei bambini ritardati di cagnone chiara che presentano urine di odore dolciastro e contenenti un eccesso di acido β -idrossibutirrico. Nella **sindrome del pannolino blu** è invece difettoso l'assorbimento del triptofano.

MALATTIE DELL'ASSORBIMENTO DI VITAMINE E MINERALI.

Malassorbimento di vitamina B₁₂. La carenza di vitamina B₁₂ può dipendere da diminuita assunzione (lattanti allattati al seno da madri con carenza non diagnosticata di vitamina B₁₂ a causa di diete vegetariane strette), anomalie dell'assorbimento (resezione gastrica, anemia perniziosa autoimmune con diminuzione del fattore intrinseco), competizione per la vitamina B₁₂ nell'intestino (eccessiva proliferazione batterica), disturbo dell'assorbimento in tutta la superficie ileale (morbo di Crohn, sprue tropicale), oppure da errori innati del trasporto e del metabolismo della vitamina B₁₂.

Diversi difetti congeniti rari possono influire sull'assimilazione della vitamina B₁₂. Queste patologie sono molto meno comuni della carenza di vitamina B₁₂ nella dieta o del malassorbimento secondario a resezione ileale terminale o dovuto a una disfunzione. Nell'**anemia perniziosa giovanile**, la produzione di fattore intrinseco nello stomaco è carente: ne consegue un malassorbimento di vitamina B₁₂, che a sua volta provoca un'anemia megaloblastica e insufficienza di crescita. La struttura e la funzionalità gastrica sono per altri versi normali. La **carenza di transcobalamina II** è un difetto ereditario di una proteina necessaria per il trasporto intestinale di vitamina B₁₂, che dà luogo ad anemia megaloblastica grave, diarrea e vomito. La **sindrome di Imerslund** si verifica in pazienti con assorbimento ileale di vitamina B₁₂ difettoso; per altri versi la struttura e la funzionalità ileali sono normali. L'anemia megaloblastica, che si sviluppa verso la fine del primo anno, di norma è associata a proteinuria.

Il **trattamento** di queste malattie consiste nella somministrazione di vitamina B₁₂ tramite iniezione: 1000 μ g due volte alla settimana per le carenze di transcobalamina II e 100 μ g al mese per le altre. Quando i pazienti sono in remissione ematologica in seguito a terapia intramuscolare con vitamina B₁₂, si può passare alla vitamina B₁₂ **intranasale** (500 μ g a dosi fisse una volta alla settimana).

Malassorbimento congenito dell'acido folico. Il malassorbimento congenito isolato dei folati è stato descritto in meno di 20 pazienti. Può essere conseguenza di un difetto selettivo del vettore dei folati nella barriera intestinale ed ematoencefalica. Gli studi sull'ereditarietà fanno pensare a malattia autosomica recessiva. L'anemia megaloblastica grave si osserva a partire dal 3° mese. I sintomi neurologici comprendono atassia, convulsioni, ritardo mentale e calcificazioni intracraniche, mentre quelli gastrointestinali, che si possono presentare nella prima settimana di vita, includono ulcerazioni orali, diarrea e mancato accrescimento. La diagnosi si desume da un mancato aumento dei folati nel liquido cerebrospinale o nel siero in seguito a test da carico con acido folico orale (5 mg). Un **trattamento** precoce e aggressivo con acido folinico parenterale è fondamentale e dovrebbe essere guidato da una documentazione di miglioramento dei livelli di folati nel liquor. La terapia successiva, volta a mantenere stabili i livelli di folati nel siero, negli eritrociti nel liquido cerebrospinale, richiede la somministrazione di forti dosi orali (fino a 100 mg/die) di acido folico, folinico o metiltetraidrofolico.

Rachitismo dipendente dalla vitamina D. In questa malattia autosomica recessiva, un difetto specifico del metabolismo della

vitamina D causa malassorbimento di calcio. La funzionalità intestinale è per altri versi normale (vedi Capitolo 48).

Diarrea clorodisperdente. Si tratta di una rara malattia ereditaria recessiva, provocata da mutazioni di un gene posto sul cromosoma 7, principalmente nota come adenoma *DRA* (*DownRegulated in Adenoma*). Il meccanismo del trasporto del cloruro/bicarbonato nell'ileo distale e nel colon è difettoso, il che provoca grave diarrea acquosa, a partire dalla nascita. È normale riscontrare un polidramnios materno. La diarrea acquosa porta a disidratazione e a gravi squilibri elettrolitici consistente in ipokaliemia, ipocloremia e alcalosi, un quadro quanto mai insolito nei bambini affetti da diarrea cronica. Gli altri aspetti dell'assorbimento intestinale sono normali. Le feci hanno un contenuto di cloruro superiore alla somma di sodio/potassio (125-150 mEq/L). Il **trattamento** non ha effetto sulla diarrea, ma riduce le complicanze. La modalità migliore per compensare tutte le perdite di elettroliti e acqua è per via endovenosa, mentre le soluzioni orali sono tollerate in genere dopo il primo mese di vita. Se si effettua una diagnosi precoce nel periodo neonatale e si inizia immediatamente una terapia adeguata il bambino affetto da questa patologia avrà una crescita e uno sviluppo perfetti.

Diarrea da sodio congenita. La base evidente di questa rara sindrome è un difetto dello scambio sodio-idrogeno nell'intestino tenue e nel colon. Come avviene nella diarrea da cloro congenita, il paziente fin dalla nascita presenta una diarrea secretiva acquosa profusa e un'anamnesi di polidramnios materno. Al contrario della diarrea da cloro congenita, tuttavia, questa patologia è caratterizzata da acidosi e una concentrazione di cloro nelle feci inferiore rispetto a quella di sodio (addirittura 145 mEq/L). Il **trattamento** con soluzione da idratazione orale è efficace per garantire una crescita normale.

Ipomagnesiemia primitiva. Questo difetto specifico del trasporto intestinale del magnesio provoca grave ipomagnesiemia e tetano ipocalcemic secondario nel periodo neonatale. Gli altri aspetti della funzionalità intestinale sono normali. Questi esiti si compensano con forti integrazioni di magnesio, che dovranno proseguire indefinitamente.

ACRODERMATITE ENTEROPATICA (VEDI CAPITOLO 670). Nei primi mesi di vita questa forma si presenta con eruzioni attorno alle giunzioni mucocutanee e alle estremità, alopecia, diarrea cronica e talvolta steatorrea. La concentrazione sierica di zinco e l'attività della fosfatasi alcalina sono basse. La carenza di zinco acquisita si presenta in modo analogo. I campioni biopsici della mucosa intestinale mostrano inclusioni di cellule di Paneth che scompaiono con la terapia. L'analisi delle concentrazioni di zinco nel latte materno può contribuire a differenziare l'acrodermatite enteropatica dalla carenza di zinco acquisita, in cui tali valori sono bassi. Il **trattamento** con solfato di zinco orale, 1-2 mg di zinco elementare/kg/24 h, porta a una rapida guarigione delle lesioni cutanee e a miglioramento della diarrea nell'acrodermatite enteropatica.

SINDROME DI MENKES (CAPELLI TORTI) (VEDI CAPITOLO 661). La malattia di Menkes è una patologia del metabolismo del rame, letale, multisistemica, legata al cromosoma X, dominata da sintomi neurodegenerativi e problemi del tessuto connettivo. Il gene di Menkes si trova sul braccio lungo del cromosoma X in Xq13.3 e il suo prodotto è un'adenosintrifosfatasi alcalina tipo P (ATPasi). È presente un diffuso difetto del trasporto cellulare del rame a carico sia dell'intestino sia di altri tessuti. Il rame ingerito si accumula nell'intestino e il suo assorbimento è difettoso. La malattia di Menkes è caratterizzata da ritardo di crescita, anomalie dei capelli, degenerazione cerebellare, grave vasculopatia, fratture e morte precoce. I livelli sierici di rame e ceruloplasmina sono bassi, mentre aumenta il contenuto di rame nelle cellule. Il **trattamento** attualmente accettato consiste nella somministrazione di rame parenterale; sono pochi i pazienti privi di complicanze neurologiche.

DIFETTI DELL'ASSORBIMENTO INDOTTI DA FARMACI. Alcuni farmaci hanno un impatto diffuso sull'epitelio del tenue. Il **metotrexato** può

provocare un arresto della mitosi degli enterociti e di conseguenza lesioni della mucosa; anche forti dosi di neomicina influiscono sulla struttura della mucosa. La **sulfasalazina** interferisce con l'assorbimento dell'acido folico. La **colestiramina** si lega ai sali biliari e al calcio nel lume intestinale causando ipocalcemia e steatorrea. La **fenitoina** interferisce con l'assorbimento del calcio e può causare rachitismo.

Sindromi da malassorbimento

- Branski D, Lerner A, Lebenthal E: Chronic diarrhea and malabsorption. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:307-331.
- Couper R, Oliver M: Pancreatic function tests. In Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (editors): *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Hamilton, Ontario, BC, Decker, 2004, pp 1816-1829.
- Khouri M, Huang G, Shiao Y: Sudan stain of fecal fat: New insight into an old test. *Gastroenterology* 1989;96:421-427.
- Kleinman RE, Klish W, Lebenthal E, et al: Role of juice carbohydrate malabsorption in chronic nonspecific diarrhea in children. *J Pediatr* 1992;120:825-829.
- Riby JE, Fujisawa T, Kretchmer N: Fructose absorption. *Am J Clin Nutr* 1993;58:748S-753S.
- Riddlesberger MM: Evaluation of the gastrointestinal tract in the child: CT, MRI, and isotopic studies. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:281-310.
- Tabrez S, Roberts IM: Malabsorption and malnutrition. *Prim Care* 2001;28:505-522.
- Wang J, Cortina G, Wu SV, et al: Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med* 2006;355:270-280.
- Weaver LT, Amari S, Swart GR: 13C mixed triglyceride breath test. *Gut* 1998;43:S13-S19.

Celiachia

- Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T: Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics* 2005;115:1341-1346.
- Bibley PJ, Williams AJK, Norcross AJ, et al: Undiagnosed coeliac disease at age seven: Population based prospective birth cohort study. *Br Med J* 2004;328:322-324.
- Bostwick H, Berezin S, Halata M, et al: Celiac disease presenting with microcephaly. *J Pediatr* 2001;138:589-592.
- Branski D, Fasano A, Troncone R: Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J Pediatr* 2006;149:295-300.
- Catassi C, Bearzi I, Holmes GK: Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79-S86.
- Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS: AGA technical review on celiac sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001;120:1526-1540.
- Farrell R, Kelly C: Current concepts: Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-188.
- Green PHR, Fleischauer AT, Bhagat G, et al: Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191-195.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al: Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendation of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
- Hoffenberg E, Haas J, Drescher A, et al: A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:361-366.
- Labate A, Gambardella A, Messina D, et al: Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001;42:1153-1155.
- Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, et al: Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001;139:738-740.
- Liu E, Li M, Bao F, et al: Need for quantitative assessment of transglutaminase autoantibodies for celiac disease in screening-identified children. *J Pediatr* 2005;146:494-499.
- [No authors listed]: Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911.
- Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al: Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293:2342-2351.
- Pellechia M: Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: Lack of distinctive neurological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:32-35.

- Pueschel S, Romano C, Failla P, et al: A prevalence study of celiac disease in persons with Down's syndrome residing in the United States of America. *Acta Paediatr* 1999;88:953-956.
- Swigonski NL, Kuhlenschmidt HL, Bull MJ, et al: Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics* 2006;118:594-602.
- Van Rijn JCW, Grate FK, Oostdijk W, et al: Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004;9:882-883.
- Watson PGP: Diagnosis of coeliac disease. *Br Med J* 2005;330:739-740.
- Zachor DA, Mroczek-Musulman E, Brown P: Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:275-279.
- Zelnick N, Pacht A, Obeid R, Lerner A: Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004;113:1672-1676.

Difetti congeniti della mucosa intestinale

- Damen G, de Klerk H, Huijman J, et al: Gastrointestinal and other clinical manifestations in 17 children with congenital disorders of glycosylation type Ia, Ib, and Ic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:282-287.
- Kennea N, Norbury R, Anderson G, Tekay A: Congenital microvillous inclusion disease presenting as antenatal bowel obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:172-174.
- Murch SH, Winyard PJ, Koletko S, et al: Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhea, and malnutrition. *Lancet* 1996;347:1299-1301.
- Patey N, Scoazec JY, Cuenod-Jabri B, et al: Distribution of cell adhesion molecules in infants with intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Gastroenterology* 1997;113:833-843.
- Reifen RM, Cutz E, Griffiths AM, et al: Tufting enteropathy: A newly recognized clinicopathological entity associated with refractory diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:379-385.
- Walker-Smith J, Murch S: Miscellaneous disorders of the small intestine. In Walker-Smith J and Murch S (editors): *Diseases of the Small Intestine in Childhood*, 4th ed. Oxford, Isis Medical Media, 1999, pp 380-381.

Enteropatia proteinodisperdente

- Cheong JL, Cowan FM, Modi N: Gastrointestinal manifestations of postnatal cytomegalovirus infection in infants admitted to a neonatal intensive care unit over a five-year period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F367-F369.
- Salvia G, Cascioli C, Ciccimarra F, et al: A case of protein losing enteropathy caused by intestinal lymphangiectasia in a preterm infant. *Pediatrics* 2001;107:416-417.
- Schmider A, Henrich W, Reles A, et al: Isolated fetal ascites caused by primary lymphangiectasia: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:227-228.
- Vardy PA, Leberthal E, Shwachman H: Intestinal lymphangiectasis: A reappraisal. *Pediatrics* 1975;55:842-851.

Infezioni che provocano malassorbimento

- Farthing MJG: The molecular pathogenesis of giardiasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:79-88.
- Liebman WM, Thaler MM, Dehorimier A, et al: Intractable diarrhea of infancy due to intestinal coccidiosis. *Gastroenterology* 1980;78:579-584.
- Sood M, Booth I: Is prolonged rotavirus infection a common cause of protracted diarrhoea? *Arch Dis Child* 1999;80:309-310.

Eccessiva proliferazione batterica

- Lichtman S: Bacterial overgrowth. In Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (editors): *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Hamilton, Ontario, BC, Decker, 2004, pp 691-701.
- Ruckebusch Y: Development of digestive motor patterns during perinatal life: Mechanism and significance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:523-536.

Sprue tropicale

- Gray G: Tropical sprue: Chronic intestinal malabsorption in the tropics. In Blaser M, Smith P, Pavdin J, et al (editors): *Infections of the Gastrointestinal Tract*. New York, Raven Press, 1995, pp 333-341.

Malattie da immunodeficienza

- Kotler DP, Francisco A, Clayton F, et al: Small intestinal injury and parasitic diseases in AIDS. *Ann Intern Med* 1990;113:444-449.

- Weikel CS, Gaynes BN, Roche JK: Diarrheal disease in the immunocompromised host. In Guerrant R (editor): *Baillière's Clinical Tropical Medicine and Communicable Diseases*, vol 3. London, Baillière Tindall, 1988, p 401.
- Winter H, Chang TI: Gastrointestinal and nutritional problems in children with immunodeficiency and AIDS. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:573-590.
- Wroniecka M, Ballow M: Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1211-1224.
- Yolken RH, Hart W, Oung I, et al: Gastrointestinal dysfunction and disaccharide intolerance in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1991;118:359-363.

Enteropatia autoimmune

- Bousvaros A, Leichtner AM, Book L, et al: Treatment of pediatric autoimmune enteropathy with tacrolimus (FK506). *Gastroenterology* 1996;111:237-243.
- Russo PA, Brochu P, Seidman EG, Roy CC: Autoimmune enteropathy. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:65-71.

Malattia immunoproliferativa da intestino corto

- Akbulut H, Soykan I, Yakaryilmaz F, et al: Five-year results of the treatment of 23 patients with immunoproliferative small intestinal disease: A Turkish experience. *Cancer* 1997;80:8-14.

Sindrome dell'intestino corto

- Andorsky D, Lund D, Lillehei C, et al: Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with outcomes. *J Pediatr* 2001;139:27-31.
- Bines J, Francis D, Hill D, et al: Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: Impact of an amino acid-based complete infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:123-128.
- Fishbein TM, Matsumoto CS: Intestinal replacement therapy: timing and indications for referral of patients to an intestinal rehabilitation and transplant program. *Gastroenterology* 2006;130:5147-5151.
- Kauffman SS, Atkinson JB, Bianchi A, et al: Indications for pediatric intestinal transplantation: A position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;5:80-87.
- Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, et al: Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 1997;131:356-361.
- Kocoshis S: Evolving concepts and improving prospects for neonates with short bowel syndrome. *J Pediatr* 2001;139:5-7.
- Sigalet DL: Short bowel syndrome in infants and children: An overview. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:49-55.
- Taylor SF, Sondheimer JM, Sokol RJ, et al: Noninfectious colitis associated with short gut syndrome in infants. *J Pediatr* 1991;119:24-28.
- Vanderhoof JA, Young RJ, Thompson JS: New and emerging therapies for short bowel syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2003;5:525-531.

Apparato digerente in condizioni di malnutrizione cronica

- Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, et al: Elevated serum immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in acute malnutrition: Evidence of pancreatic damage. *J Pediatr* 1985;106:233-238.
- Romer H, Urbach R, Gomez MA, et al: Moderate and severe protein-energy malnutrition in childhood: Effects on jejunal mucosal morphology and disaccharidase activities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2:459-464.

Carenze di disaccaridasi

- Ament ME, Perera DR, Esther L: Sucrase-isomaltase deficiency: A frequently misdiagnosed disease. *J Pediatr* 1973;83:721-727.
- Flatz G: The genetics of lactose digestion in humans. *Adv Hum Genet* 1987;16:1-77.
- Heyman MB, Committee on Nutrition: Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1279-1286.
- Newton T, Murphy MS, Booth IW: Glucose polymer as a cause of protracted diarrhea in infants with unsuspected congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr* 1996;128:753-756.
- Ouwendijk J, Moolenaar CE, Peters WJ, et al: Congenital sucrase-isomaltase deficiency: Identification of a glutamine to proline substitution that leads to a transport block of sucrase-isomaltase in a pre-Golgi compartment. *J Clin Invest* 1996;97:633-641.

Treem WR: Congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:1-14.

Treem WR, McAdams L, Stanford L, et al: Sacrosidase therapy for congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:137-142.

Sindrome da ingestione di succhi

Hourihane JO, Rolles CJ: Morbidity from excessive intake of high energy fluids: The "squash drinking syndrome." *Arch Dis Child* 1995;72:141-143.

Malassorbimento di glucosio-galattosio

Evans L, Grasset E, Heyman M, et al: Congenital selective malabsorption of glucose and galactose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:878-886.

Fairclough PD, Clark ML, Dawson AM, et al: Absorption of glucose and maltose in congenital glucose-galactose malabsorption. *Pediatr Res* 1978;12:1112-1114.

Martin MG, Turk E, Lostao MP: Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nat Genet* 1996;12:216-220.

Patologie epatiche e biliari

Argao EA, Heubi JE: Fat-soluble vitamin deficiency in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 1993;5:562-566.

Hadorn B, Hess J, Troesch V, et al: Role of bile acids in the activation of trypsinogen by enterokinase: Disturbance of trypsinogen activation in patients with intrahepatic biliary atresia. *Gastroenterology* 1974;66:548-555.

Kooh SW, Jones G, Reilly BJ, et al: Pathogenesis of rickets in chronic hepatobiliary disease in children. *J Pediatr* 1979;94:870-874.

Malassorbimento primitivo degli acidi biliari

Heubi JE, Balistreri WF, Fondacaro JD, et al: Primary bile acid malabsorption: Defective in vitro ileal active bile acid transport. *Gastroenterology* 1982;83:804-811.

Oelkers P, Kirby LC, Heubi JE, et al: Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene (SLC10A2). *J Clin Invest* 1997;99:1880-1887.

Abetalipoproteinemia, ipobetalipoproteinemia e malattia di Anderson

Levy E, Chouraqui JP, Ray CC: Steatorrhea and disorders of chylomicron synthesis and secretion. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:53-67.

Narchi H, Amr SS, Mathew PM, El Jamil MR: Rickets as an unusual initial presentation of abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:329-333.

Rader DJ, Brewer B: Abetalipoproteinemia: New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. *JAMA* 1993;270:865-869.

Scott BB, Miller JP, Losowsky MS: Hypobetalipoproteinemia: A variant of the Bassen-Kornzweig syndrome. *Gut* 1979;20:163-168.

Malassorbimento della vitamina B₁₂

Hall CA: Congenital disorders of vitamin B12 transport and their contribution to concepts. *Gastroenterology* 1973;65:684-686.

Hitzig WH, Dohmann V, Pluss HJ, et al: Hereditary transcobalamin II deficiency: Clinical findings in a new family. *J Pediatr* 1974;85:622-628.

Imerslund O: Idiopathic chronic megaloblastic anaemia in children. *Acta Paediatr Suppl* 1960;49:1-115.

MacKenzie IL, Donaldson RM, Trier JS, et al: Ileal mucosa in familial selective vitamin B12 malabsorption. *N Engl J Med* 1972;286:1021-1025.

Malassorbimento dei folati

Malatack J, Moran M, Moughan B: Isolated congenital malabsorption of folic acid in a male infant: Insights into treatment and mechanism of defect. *Pediatrics* 1999;104:1133-1137.

Urbach J, Abrahamov A, Grossowicz N: Congenital isolated folic acid malabsorption. *Arch Dis Child* 1987;62:78-80.

Diarrea cloro-disperdente

Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K, et al: Congenital chloride diarrhea. *Arch Dis Child* 1977;52:255-267.

Kere J, Lohi H, Höglund P: Genetic disorders of membrane transport III. Congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999;276:G7-G13.

Diarrea congenita da sodio

Booth IW, Murer H, Strange G, et al: Defective jejunal brush border Na⁺/H⁺ exchange: A cause of congenital secretory diarrhea. *Lancet* 1985;1:1066-1069.

Holmberg C, Perheentupa J: Congenital Na⁺ diarrhea: A new type of secretory diarrhea. *J Pediatr* 1985;106:56-61.

Ipokaliemia primitiva

Romero R, Meacham LR, Winn KT: Isolated magnesium malabsorption in a 10-year-old boy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:611-613.

Stromme JH, Nesbakken R, Normann T, et al: Familial hypomagnesemia. *Acta Paediatr Scand* 1969;58:433-444.

Acrodermatite enteropatica

Bohane TD, Cutz E, Hamilton JR, et al: Acrodermatitis enteropathica, zinc and the Paneth cell. *Gastroenterology* 1977;73:587-592.

Moynahan EJ: Acrodermatitis enteropathica: A lethal inherited human zinc-deficiency disorder. *Lancet* 1974;2:399-400.

Sindrome di Menkes

Danks DM: Of mice and men, metals and mutations. *J Med Genet* 1986;23:99-106.

Jankov RP, Boerkoel CF, Hellman J, et al: Lethal neonatal Menkes' disease with severe vasculopathy and fractures. *Acta Paediatr* 1998;87:1297-1300.

Kodama H, Murata Y, Kobayashi M: Clinical manifestation and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int* 1999;41:423-429.

Malassorbimento indotto da farmaci

Franklin JL, Rosenberg HH: Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: Effects of salicylazosulfapyridine (Azulfidine). *Gastroenterology* 1973;64:517-525.

Morijiri Y, Sato T: Factors causing rickets in institutionalised handicapped children on anticonvulsant therapy. *Arch Dis Child* 1981;56:446-449.

Rogers AL, Vloedman DA, Bloom EC, et al: Neomycin-induced steatorrhea. *JAMA* 1966;197:185-190.

Trier JS: Morphologic alterations induced by methotrexate in the mucosa of human proximal intestine: I. Serial observations by light microscopy. *Gastroenterology* 1962;42:295-305.

Capitolo 336 ■ Trapianto dell'intestino in età pediatrica Jorge Reyes

La pratica del trapianto intestinale è stata incentivata dall'introduzione del **tacrolimus** nel 1989, che ha portato a una sopravvivenza significativamente migliore sia del paziente sia dell'organo trapiantato nei casi di trapianto epatico in età pediatrica. Il successo di questo farmaco è dovuto non soltanto al controllo del rigetto, ma anche alla possibilità di sospendere la terapia immunosoppressiva a lungo termine riducendo quindi le infezioni e la tossicità da farmaci. L'evoluzione delle tecniche di **espianto multiorgano** ha reso possibile trapiantare l'intestino in associazione con altri organi intraddominali, in particolare il fegato. Il fatto che il fegato possa proteggere l'intestino da rigetto è stata suggerita da precedenti combinazioni di utilizzo contemporaneo di fegato e di altri organi, come il rene. Queste