

ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

Alta prevalenza di malattia celiaca in pazienti affetti da morbo di Crohn

High prevalence of coeliac disease among patients affected by Crohn's disease

G.M. GIORGETTI, A. TURSI*, G. BRANDIMARTE**, V. FALANGA, S. RICCI***, M. DE SIMONE****, P.A.M. BARLETTA****, C. QUIRINI****

Reparto di Medicina Interna, Unità Operativa di Nutrizione Clinica, Ospedale "S. Eugenio", Roma;

* Unità Operativa di Endoscopia del Digerente, Ospedale "Lorenzo Bonomo", Andria (BA);

** Reparto di Medicina Interna, Divisione Gastroenterologia, Ospedale "Cristo Re", Roma;

*** U.O.C. Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Roma "La Sapienza", Policlinico "Umberto I"; **** U.O.C. Medicina d'Urgenza, Ospedale "S. Eugenio", Roma

Parole chiave

Malattia celiaca • Morbo di Crohn • Immunopatogenesi

Key words

Coeliac disease • Crohn's disease • Immunopathogenesis

Riassunto

Summary

Introduzione

Recenti dati di letteratura mostrano una correlazione tra morbo di Crohn e malattia celiaca, ma uno studio prospettico non è mai stato eseguito fino ad oggi.

Obiettivo

Scopo del nostro studio è stato valutare la prevalenza di malattia celiaca in una serie di pazienti affetti da morbo di Crohn, a cui è stata fatta diagnosi per la prima volta.

Materiali e metodi

Da gennaio 2003 a dicembre 2005 abbiamo diagnosticato 48 pazienti affetti da morbo di Crohn (23M e 25F, età media 32,3 anni, range di età 16-69). In tutti i pazienti abbiamo eseguito la valutazione degli AGA, EMA, anti-tTG ed il *breath test* al sorbitolo (H2-BT). In caso di positività ad alcuni di questi anticorpi e/o al sorbitolo, si eseguiva una EDGscopia con biopsia della seconda porzione duodenale.

Risultati

Gli AGA, gli EMA e gli anti-tTG sono risultati positivi in 14/48 (29,16%), 7/48 (14,58%) e 8/48 (16,66%) pazienti mentre il H2-BT al sorbitolo è risultato positivo in 19/48 (39,58%): tutti questi sono stati sottoposti a EDGscopia. 15/19 pazienti hanno mostrato segni di alterazioni endoepiteliali duodenali, e 8/15 (53,33%) hanno mostrato un profilo istologico compatibile con la malattia celiaca (16,66% della complessiva popolazione studiata affetta da Crohn), 3 hanno presentato lesioni Marsh IIIc (uno affetto da Crohn ileale e 2 da Crohn ileo-colico), 3 hanno presentato lesioni Marsh IIIB (2 ileo-coliche, 1 ileale), 2 hanno presentato lesioni Marsh IIIA (1 colico e 1 ileo-colico).

Introduction

Recent literature data show a correlation between Crohn's disease (CD) and coeliac disease, but a prospective study has not been performed yet.

Objective

Our aim was to evaluate the prevalence of coeliac disease in a consecutive series of patients affected by CD, in whom the disease was diagnosed for the first time.

Materials and methods

From January 2003 to December 2005 we diagnosed 48 pts affected by CD (23 M and 25 F, mean age 32.3 yrs, range 16-69 yrs). In all pts we performed AGA, EMA, anti-tTG and sorbitol H2 breath test evaluation. In case of antibodies and/or sorbitol positivity, EGDscopy was performed with duodenal biopsy.

Results

AGA, EMA and anti-tTG were positive in 14/48 (29.16%), 7/48 (14.58%) and 8/48 (16.66%) pts respectively, while sorbitol H2-BT was positive in 19/48 (39.58%): all of them underwent EGDscopy. 15/19 pts showed signs of duodenal endoscopic damage, and 8/15 (53.33%) showed histological features according to coeliac disease (16.66% of overall CD population studied): 3 showed Marsh IIIc lesions (one pt affected by ileal CD and two affected by ileo-colonic), 3 showed Marsh IIIB lesions (two affected by ileo-colonic CD and one affected by ileo), 2 showed Marsh IIIA (one affected by colonic CD and one by ileo-colonic).

Conclusioni

La prevalenza della malattia celiaca sembra essere alta tra i pazienti affetti da morbo di Crohn, e questa scoperta dovrebbe essere presa in considerazione al momento della prima diagnosi di morbo di Crohn per iniziare rapidamente una corretta dieta priva di glutine.

Introduzione

Il morbo di Crohn è una malattia infiammatoria cronica dell'intestino che può potenzialmente colpire qualsiasi parte in special modo l'ileo terminale e colon prossimale¹. Istopatologicamente, è caratterizzato da manifestazioni segmentali discontinue e/o coinvolgimento di tutto l'epitelio intestinale, mentre clinicamente è caratterizzato da una tipica sindrome da malassorbimento¹.

Anche la malattia celiaca è un'inflammatione cronica dell'intestino che si manifesta negli individui geneticamente suscettibili dopo ingestione di glutine. È caratterizzata da un appiattimento della mucosa, atrofia dei villi, iperplasia delle cripte del piccolo intestino e dalla classica sindrome da malassorbimento (diarrea, steatorrea, perdita di peso) o da sintomatologia apparentemente non correlata come: anemia sideropenica, osteopenia, amenorrea ed infertilità². L'assenza di glutine nella dieta generalmente porta ad un ritorno alla normalità dei cambiamenti morfologici³. La nostra esperienza più recente⁴ ed alcuni casi recentemente riportati⁵⁻⁷ hanno dimostrato che esiste una sicura relazione tra morbo di Crohn e malattia celiaca, anche se non è stato ancora svolto uno studio prospettico. Scopo del nostro studio era perciò valutare la prevalenza della malattia celiaca in una serie consecutiva di pazienti affetti da morbo di Crohn in cui era stata diagnosticata per la prima volta.

Materiali e metodi

Da gennaio 2003 a dicembre 2005 abbiamo diagnosticato 48 pazienti affetti da morbo di Crohn (23M e 25F, età media 32,3 anni, range 16-69 anni), nei quali questa diagnosi era stata fatta per la prima volta. 22 pazienti hanno mostrato una localizzazione del morbo di Crohn ileo-colica, 10 colica e 16 ileale. In tutti questi il Crohn era stato diagnosticato per la prima volta, ed è stata una diagnosi basata su accertamenti radiologici, endoscopici e, se possibile (in 45 pazienti), su criteri istologici⁸. Su tutti i pazienti è stato eseguito un clisma del tenue ed una colonscopia per accertare la localizzazione della malattia.

In seguito all'accertamento della diagnosi di morbo di Crohn, tutti sono stati valutati per la malattia celiaca. Su tutti i pazienti sono stati eseguiti BT-H2 al sorbitolo, anti-gliadina (AGA), anti-transglutaminasi

Conclusions

Prevalence of coeliac disease seems to be high among patients affected by CD. This should be kept in mind at time of first diagnosis of CD to start promptly correct gluten-free diet.

(anti-tTG) ed anti-endomisio (EMA).

A tutti i pazienti sono stati misurati i livelli sierici di IgA (n.v. 90-45 mg/dl) per escludere una condizione di deficienza sierica di immunoglobulina A. Sono stati poi misurati in tutti i pazienti gli anticorpi anti-gliadina (AGA) IgA e IgG con un esame immunoassorbente enzima-legante (kit Alfa-gliatest, Erosipital, Trieste-Italia); il più basso limite di positività della classe IgA era 0,2 EU/ml e quello della classe IgG era 10,0 EU/ml. Gli anticorpi transglutaminasi anti-tissutali IgA erano misurati con un esame immunoassorbente enzima-legante usando tTg umano ricombinato (kit EutTG, Eurospital, Trista-Italia); il più basso limite di positività di questi anticorpi era 7 AU/ml. Gli anticorpi anti-endomisio (EMA) IgA erano misurati con un metodo indiretto di immunofluorescenza sull'esofago di scimmia (kit antiendomysium, Eurospital, Trieste-Italia).

Sono stati eseguiti anche BT-H2 al sorbitolo su tutti i pazienti come accertamento della misurazione del malassorbimento. I pazienti sono stati presi in esame dopo digiuno notturno essendo stati istruiti a consumare un pasto composto da riso e carne; è stato richiesto loro di non fumare nella giornata del test. Il primo campione espirato veniva preso prima che il paziente bevvesse la soluzione del test (5 g di sorbitolo in 150 g di acqua di rubinetto) ed ogni 30 minuti per 4 ore. Le concentrazioni di H₂ espirato di ogni campione raccolto erano misurate con un gas cromatografo (E60 Gastrolyzer Breath Hydrogen Monitor, Bedfont Scientific Ltd, Upchussh-Kent, England [U.K.]). Un aumento della concentrazione di H₂ di minimo 20 ppm oltre la linea del digiuno era considerato positivo al malassorbimento del sorbitolo. Il cut-off per il calcolo della validità del test era spostato ogni 30 minuti, e una risposta operante le caratteristiche (ROC) disegnava una curva sulla base dei risultati ottenuti.

Nei casi di positività degli anticorpi e/o al sorbitolo, e dopo aver ottenuto il consenso informato dal paziente, veniva eseguita una esofagogastroduodenoscopia (EGDscopia) con biopsie (minimo 6) della seconda porzione duodenale che venivano esaminate macchiandole con emotosilina/eosinofili. Venivano poi ottenute ulteriori 4 biopsie dal bulbo duodenale in caso di aspetto endoscopico micronodulare. Ovviamente i campioni biotici per indagare sull'atrofia dei villi erano prelevati non solo dai pazienti con un aspetto endoscopico sospetto per malattia celiaca ma

anche in pazienti con un aspetto endoscopico normale. Il danno endoscopico duodenale era classificato come:

- normale aspetto endoscopico (normale apparenza del duodeno);
- danno endoscopico lieve/medio (bulbo micronodulare, mucosa della seconda porzione duodenale granulare, pliche duodenali dentellate, riduzione delle pliche duodenali);
- danno endoscopico grave (aspetto a “mosaico” della mucosa nella seconda porzione duodenale e perdita di pliche duodenali) secondo le nostre precedenti classificazioni⁹.

La malattia celiaca viene definita come un'enteropatia permanente glutino-sensibile, principalmente espressa dalla presenza di caratteristiche lesioni al piccolo intestino¹⁰. Le biopsie venivano lette da un esperto di istopatologia all'oscuro della sospetta malattia celiaca.

L'istopatologia veniva espressa secondo la classificazione di Marsh modificata da Oberhuber¹¹:

- lesioni “infiltrative” con > 30 linfociti/100 cellule epiteliali sono definite Marsh I;
- lesioni “infiltrative/ipertrofiche” come Marsh II;
- atrofia dei villi (sub)totale (VA) come Marsh III.

Abbiamo suddiviso il Marsh III in:

- parziale VA (Marsh IIIa);
- subtotale VA (Marsh IIIb);
- totale VA (Marsh IIIc);

sono state escluse tutte le altre possibili cause di atrofia dei villi o di danno duodenale, come l'infezione da *Giardia Lambia*, sprue tropicali, sprue collagenosiche, ipersensibilità a proteine alimentari (latte di mucca, pesce, riso, pollo), come anche cause di infiltrazioni infiammatorie del duodeno compatibili per duodeniti croniche di origine peptica.

Risultati

Agli anticorpi AGA erano positivi 14/48 (29,16%) pazienti; agli anti-tTG erano positivi 8/48 (16,66%) pazienti; gli EMA erano presenti in 7/48 (14,58%) pazienti.

Il BT-H2 al sorbitolo ha evidenziato segni di malassorbimento in 19/48 (39,58%): seguendo le indicazioni, i 19 pazienti che hanno dimostrato malassorbimento al sorbitolo sono stati sottoposti a EGDscopia. 15/19 pazienti hanno presentato segni di danno endoscopico (5 lievi, 8 moderati e 2 gravi). 8 pazienti che hanno subito l'EGDscopia hanno mostrato un aspetto compatibile con la malattia celiaca (16,66% della complessiva popolazione con morbo di Crohn studiata): 3 hanno presentato lesioni di tipo Marsh IIIc (2 affetti da Crohn ileo-colico e 1 affetto da Crohn ileale). 3 hanno mostrato lesioni di tipo Marsh IIIb (2 affetti da Crohn ileo-colico e 1 ileale), 2 hanno presentato le-

sioni di tipo Marsh IIIa (1 colico e 1 ileo-colico).

2/15 pazienti (4,16% della complessiva popolazione con morbo di Crohn presa in esame) hanno presentato una riduzione delle pliche duodenali ma non avevano né l'aspetto istologico della malattia celiaca né delle localizzazioni duodenali del morbo di Crohn. Le scoperte cliniche, sierologiche, endoscopiche ed istologiche sui pazienti affetti da morbo di Crohn sono descritte nella Tabella I.

Alla luce di questi risultati abbiamo notato che 6/48 (12,5%) pazienti AGA positivi erano affetti solo da morbo di Crohn.

Discussione

Alcuni lavori della letteratura (ed anche la nostra esperienza) riportano una correlazione tra morbo di Crohn e malattia celiaca. Tuttavia, in molti casi questa associazione era incidentale (per esempio, una diagnosi di celiachia fatta a causa di una diarrea irreversibile da morbo di Crohn dopo aver iniziato una terapia antinfiammatoria)⁴⁻⁷.

Questo è il primo studio prospettico che valuta la prevalenza di malattia celiaca in una serie consecutiva di pazienti affetti da morbo di Crohn, e conduce a diversi ed interessanti argomenti di discussione.

Primo di tutti, i risultati degli esami sierologici ottenuti da questo studio confermano alcuni dati della letteratura:

- 1) gli AGA hanno poca specificità poiché circa il 12,5% dei pazienti affetti solamente da morbo di Crohn presenta anche positività agli AGA (di classe IgG). Questi risultati confermano il recente studio di Datele et al., che riporta una positività agli AGA di circa il 16% dei pazienti affetti da morbo di Crohn¹²;
- 2) malgrado i recenti dati riportati da Datele et al. e da Bizzarro et al., questo studio smentisce una positività anti-tTG nei pazienti affetti da morbo di Crohn. Infatti entrambi avevano riportato una positività anti-tTG in circa il 12% dei pazienti affetti da morbo di Crohn^{12 13}. Tuttavia, in questi studi erano stati usati anti-tTG del fegato di maiale di Guinea mentre noi abbiamo usato anti-tTG umano ricombinato: questo esame diagnostico avanzato sembra essere molto più sensibile e specifico dell'anti-tTG del fegato del maiale di Guinea, e può spiegare i nostri risultati¹⁴;
- 3) pazienti affetti da morbo di Crohn e malattia celiaca possono essere sieronegativi per AGA, EMA ed anti-tTG (Tab. I). Questo è particolarmente vero per quei pazienti che presentano danno duodenale istologico lieve/medio (lesioni tipo Marsh II-IIIa), e ciò conferma i recenti dati di letteratura^{9 15 16}.

Il secondo punto di interesse è rappresentato dall'ef-

Tab. I. Caratteristiche dei pazienti affetti da Crohn e celiachia.

Sesso	Età	Localizzazione Crohn	Aspetto endoscopico duodenale	Lesioni Marsh	AGA	EMA	Anti-tTG	BT-H2 sorbitolo
F	43	Ileale	Assenza di pliche	IIIc	+	+	+	+
M	53	Ileo-colico	Assenza di pliche	IIIc	+	+	+	+
F	45	Ileo-colico	Assenza di pliche	IIIc	+	+	+	+
F	53	Ileo-colico	Riduzione delle pliche	IIIb	+	+	+	+
M	33	Ileo-colico	Granulare II porzione	IIIb	+	+	+	+
F	35	Ileale	Riduzione delle pliche	IIIb	+	+	+	+
F	20	Colico	Pliche duodenali dentellate	IIIa	+	-	+	+
M	35	Ileo-colico	Pliche duodenali dentellate	IIIa	+	+/-	+	+

ficacia del BT-H2 al sorbitolo nella localizzazione del malassorbimento nel piccolo intestino. Il sorbitolo, un alcol idrosolubile usato come sostituto dello zucchero in molti alimenti e come veicolo farmacologico, è stato recentemente usato per diagnosticare pazienti celiaci, poiché la sua somministrazione per os a piccole dosi e concentrazioni a pazienti con malattia celiaca determina un aumento dell'escrezione di idrogeno rispetto ai controlli¹⁷. Allo stesso tempo, è stato recentemente dimostrato che questo test può essere usato come strumento per segnalare pazienti con malattia celiaca¹⁸, come dimostrato da noi recentemente rilevando anche lievi lesioni istologiche nei pazienti affetti da forme di celiachia subcliniche/silenti¹⁹. Questo studio conferma altresì l'efficacia del BT-H2 al sorbitolo e l'alta sensibilità nel rilevare danni istologici nel piccolo intestino (positivo in tutti i pazienti che risultavano affetti da morbo di Crohn e malattia celiaca), ma anche positivo in 7/36 (19,44%) pazienti affetti solo da morbo di Crohn (5 pazienti con localizzazione ileale e 2 ileo-colica) confermando però anche la bassa specificità di questo test nel distinguere danni istologici da malattia celiaca e morbo di Crohn²⁰.

Il terzo punto è rappresentato dai risultati endoscopici. Questo studio conferma che i markers endoscopici dimostrano un'alta predittività positiva nel valutare la diagnosi di malattia celiaca⁹⁻²¹. Tuttavia, un recente studio di Culliford et al. ha descritto alcuni casi di morbo di Crohn duodenale che emulavano nell'aspetto endoscopico la malattia celiaca²². Il nostro studio ha fallito nel dimostrare che il danno endoscopico duodenale è associato al morbo di Crohn e non alla malattia celiaca: i dati di Culliford et al. dovrebbero tuttavia essere presi in considerazione poiché la sola apparenza endoscopica duodenale potrebbe essere un dato che può confondere un endoscopista esperto. Ma il dato più interessante fuori da questo studio è rappresentato dalla prevalenza molto alta di malattia celiaca nei pazienti affetti da morbo di Crohn. Perché c'è una così alta correlazione tra queste due malattie?

Noi non possiamo infatti dimenticare che la letteratura ha descritto sia casi di morbo di Crohn associato con la malattia celiaca sia casi di ricorrenza familiare di malattia infiammatoria intestinale nella malattia celiaca²³.

Pensiamo che l'immunopatogenesi di entrambe le malattie possa spiegare ciò, in particolare le cellule T intraepiteliali possano essere la chiave per spiegare questo. Il tratto gastrointestinale umano possiede un complesso ecosistema in cui c'è un corretto bilancio tra stimoli antigenici e risposta immunitaria. Le malattie intestinali infiammatorie croniche sono caratterizzate da un *up-regulation* della risposta immunologica, che può essere *T helper 1* (Th1: stimolazione immunitaria di tipo 1, che è caratterizzata da un'intensa attività fagocitaria, ma anche da una stimolazione di livello moderato degli anticorpi) o di tipo 2 (Th2: stimolazione immunitaria di tipo 2 che è caratterizzata dalla repressione delle attività fagocitarie e da un alto livello di anticorpi). Sia il Crohn che la malattia celiaca sono associate alla via Th1²⁴, e sia il morbo di Crohn che la malattia celiaca sono caratterizzate da una diminuzione dell'apoptosi cellulare, la quale provoca un'inflammatione cronica specialmente nella lamina propria²⁵. Questa alterazione è confermata da una riduzione della caspasi 8²⁶ e da una ipo-espressione del BAX che favorisce la resistenza apoptotica delle cellule T intraepiteliali, come descritto sia nel morbo di Crohn sia nella malattia celiaca^{27,28}. Queste scoperte sembrano essere associate all'azione della IL-15. Questa citochina partecipa ad attività biologiche ma non ha una significativa omologia con l'IL-2; questa induce il reclutamento delle cellule T verso il sito dell'inflammatione, la proliferazione delle cellule T, la produzione delle citochine e la salvaguardia dall'apoptosi. È stata dimostrata sia nel morbo di Crohn che nella malattia celiaca un'iper-espressione dell'IL-15²⁹⁻³¹. Inoltre, sono coinvolte altre citochine nell'immunopatogenesi cellulo-mediata (come TNF- α , INF- γ o IL-8) che sono aumentate in entrambe le malattie²⁴⁻³², e tutti questi dati

confermano la possibile immunopatogenesi comune di entrambe le malattie.

Altresì vi sarebbe nel morbo di Crohn un polimorfismo CARD15 e TLR4 che dovrebbe avere una probabile suscettibilità per l'attivazione dei linfociti CD45RD che diventerebbero attivi e con memoria forse maggiormente attivati dall'LPS dei batteri. Si è visto altresì che un nuovo gruppo di linfociti (TH3) svolgerebbe una positiva riduzione del TNF- α specie con una citochina ad azione inibente chiamata TGF- β 1. Studi sperimentali dimostrano che i linfociti dei pazienti affetti da morbo di Crohn avrebbero una riduzione dei recettori per il TGF- β 1 e che questi siano modulati all'interno della cellula da 2 sostanze: SMAD7 e SMAD3. Queste 2 sostanze regolerebbero la formazione in superficie dei recettori del TGF- β 1 che risultano come abbiamo già detto carenti nei linfociti di questi pazienti. Un'altra correlazione genetica tra morbo celiaco e malattia di Crohn potrebbe essere evidenziata dallo studio effettuato da Greco et al. su 110 famiglie di pazienti celiaci (*Genome Search in Coeliac Disease*. Am J Hum Genet 1998;62:669-7) in cui si dimostrava un aumentato fattore di rischio genetico nel braccio lungo del cromosoma 5q31 e 33. Questo segmento sarebbe sede di geni regolatori quali il CD14, recettore che lega LPS e LBP e che tanta importanza sembrerebbe avere nel morbo di Crohn così come il TMP1 gene che controlla la risposta dell'IL12.

Ma perché non tutti i pazienti col morbo di Crohn sviluppano malattia celiaca? La prima ipotesi è che queste malattie presentino una suscettibilità ad HLA differenti. Conosciamo bene la stretta relazione tra malattia celiaca e HLA-DQ2 e HLA-DQ8³³, mentre una relazione tra morbo di Crohn ed i geni dell'HLA

sembra ancora mancare³⁴. Così, solo i pazienti con morbo di Crohn che presentano HLA-DQ2 o -DQ8 possono sviluppare in seguito anche celiachia. Ma un'altra ipotesi (per noi più curiosa) è associata all'aumento della permeabilità intestinale in queste malattie. Sappiamo che il morbo di Crohn è caratterizzato da un aumento della permeabilità intestinale, la quale potrebbe essere associata all'azione del TNF- α ³⁵, e potrebbe provocare una traslocazione batterica come conseguenza dell'over-crescita dei batteri³⁶. Anche la malattia celiaca presenta una permeabilità intestinale aumentata, dovuta alla riduzione di zonulina, una proteina che regola la permeabilità intestinale tra le *tight-junctions*³⁷. L'ipotesi che spiega questa associazione potrebbe essere la seguente: l'aumento della permeabilità nel morbo di Crohn può esporre diversi batteri che mimano la sequenza della gliadina 57-68 e/o 62-75 e abili quindi, grazie all'aumentata rete di citochine (IL-15, IL-2, TNF- α , INF- γ), a causare una reazione immunologica Th1 con sviluppo di lesioni da malattia celiaca. Questa ipotesi sembra confermata dalla recente dimostrazione di un'alta sieropositività contro i *Saccharomyces cerevisiae* (il lievito del pane) non solo nel morbo di Crohn ma anche nella malattia celiaca³⁸. È poi possibile che specifici alimenti e/o antigeni batterici possano causare malattia celiaca in pazienti affetti da morbo di Crohn grazie alla via del Th1.

Possiamo concludere che il morbo di Crohn presenta una stretta correlazione con la malattia celiaca e questa associazione dovrebbe essere presa in considerazione quando diagnosticiamo un nuovo caso di morbo di Crohn. Studi immunopatologici più accurati dovrebbero essere avviati per spiegare se esiste un'immunopatogenesi comune in queste malattie.

Bibliografia

- 1 Keighley MR, Stockbrugger RW. *Inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther 2003;18(Suppl 3):66-70.
- 2 Martucci S, Biagi F, Di Sabatino A, Corazza GR. *Coeliac disease*. Dig Liver Dis 2002;34(Suppl 2):S150-3.
- 3 Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. *Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg*. Lancet 1994;343:200-3.
- 4 Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. *Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent coeliac disease in adults: an analysis on a 12-year observation*. Hepato-gastroenterol 2001;39:462-4.
- 5 Cheikh I, Maamouri N, Couaib S, Chaabouni H, Ben Ammar A. *Association of celiac disease and Crohn's disease. A case report*. Tunis Med 2003;81:969-71.
- 6 Chakraborty A, Bremner AR, Moore I, Beattie RM. *Coeliac disease and Crohn's disease: an association not to be forgotten*. Hosp Med 2003;64:684-5.
- 7 Schedel J, Rockmann F, Bongartz T, Woenckhaus M, Scholmetich E, Kullmann F. *Association of Crohn's disease and latent celiac disease: a case report and review of the literature*. Int J Colorectal Dis 2004.
- 8 Kornbluth A, Salomon P, Sachard DB. *Crohn's Disease*. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease, 5th Ed*. Philadelphia: WB Saunders 1993, p. 1270-304.
- 9 Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Gigliobianco A. *Endoscopic features of coeliac disease in adults and its correlation with age, histological damage and clinical form of the disease*. Endoscopy 2002;34:787-92.
- 10 Feighery C, Weir DG, Whelan A, Willoughby R, Youngprapakorn S, Lynch S, et al. *Diagnosis of gluten-sensitive enteropathy: is exclusively reliance on histology appropriate?* Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:919-25.
- 11 Oberhuber G, Grandisch G, Vogelsang H. *The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185-94.
- 12 Datele AVM, Aldhous MC, Humphreys K, Ghosh S. *Serum tissue anti-transglutaminase antibodies in celiac disease and other gastrointestinal disease*. Q J Med 2001;94:195-205.

- ¹³ Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Doria A, Tampoia M, Bassetti D, et al. *IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue disease, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis*. *Dig Dis Sci* 2003;48:2360-5.
- ¹⁴ Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, et al. *Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease*. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1253-7.
- ¹⁵ Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Gigliobianco G, Lombardi D, Gasbarrini G. *Low prevalence of anti gliadin (AGA) and anti-endomysium (EMA) antibodies in subclinical/silent celiac disease*. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1507-10.
- ¹⁶ Abrams JA, Diamone B, Rotterdam H, Green PHR. *Sero-negative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy*. *Dig Dis Sci* 2004;49:546-50.
- ¹⁷ Corazza GR, Strocchi A, Rossi R, Sirola D, Gasbarrini G. *Sorbitol malabsorption in normal volunteers and in patient with coeliac disease*. *Gut* 1988;29:44-8.
- ¹⁸ Pelli MA, Capodicasa E, De Angelis V, Morelli A, Bassotti G. *Sorbitol H2-breath test in celiac disease. Importance of early positivity*. *Gastroenterol Int* 1998;11:65-8.
- ¹⁹ Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. *Sorbitol H2-breath test versus anti-endomysium (EMA) antibodies for the diagnosis of subclinical/silent coeliac disease*. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1170-2.
- ²⁰ Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. *H2 breath test for the diagnosis of celiac disease*. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2679-80.
- ²¹ Brocchi E, Tomassetti P, Misitano B, Epifanio G, Corinaldesi R, Bonvicini F, et al. *Endoscopic markers in adults coeliac disease*. *Dig Liver Dis* 2002;34:177-82.
- ²² Culliford A, Markowitz, Rotterdam H, Green PH. *Scalloping of duodenal mucosa in Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:270-3.
- ²³ Cottone M, Marrone C, Casa A, Oliva L, Orlando A, Calabrese E, et al. *Familial occurrence of inflammatory bowel disease in celiac disease*. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:321-3.
- ²⁴ Cominelli F. *Cytokine-based therapies for Crohn's disease – new paradigms*. *N Eng J Med* 2004;351:2045-8.
- ²⁵ Levine AD, Fiocchi C. *Regulation of life and death in lamina propria cells*. *Immunology* 2001;13:195-9.
- ²⁶ Sturm A, Mohr S, Fiocchi C. *Critical role of caspases in the regulation of apoptosis and proliferation of mucosal T cells*. *Gastroenterology* 2002;122:1334-45.
- ²⁷ Itoh J, De La Motte C, Strong SA, Levine AD, Fiocchi C. *Decreased BAX expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease*. *Gut* 2001;49:35-41.
- ²⁸ Chernavsky AC, Rubio AE, Vanzulli S, Rubinstein N, de Rosa S, Fainboim L. *Evidences of the involvement of BAX, a member of the Bcl-2 family proteins, in active celiac disease*. *Autoimmunity* 2002;35:29-37.
- ²⁹ Liu Z, Geboes K, Colpaert S, D'Haens GR, Rutgeers P, Ceuppens JL. *IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production*. *J Immunol* 2000;164:3608-15.
- ³⁰ Maiuri L, Ciacci C, Vacca L, Ricciardelli I, Auricchio S, Quarantino S, et al. *IL-15 drives the specific migration of CD94+ and TCR-gammadelta+ intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated celiac patients*. *Am J Gastroenterol* 2001;96:150-6.
- ³¹ Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. *Coordinated induction by IL-15 of a TCR-independent NKG2D signalling pathway converts CTL into lymphokine-activated K cells in celiac disease*. *Immunity* 2004;21:357-66.
- ³² Jelinkova L, Tuckova L, Cinova J, Flegelova Z, Tlaskalova-Hogenova H. *Gliadin stimulates human monocytes to production of IL-8 and TNF-alpha through a mechanism involving NF-kappaB*. *FEBS Lett* 2004;571:81-5.
- ³³ Tursi A. *The genetic puzzle of coeliac disease*. *Gastroenterology* 2004;126:1216-7.
- ³⁴ Yap LM, Ahmad T, Jewell DP. *The contribution of HLA genes to IBD susceptibility and phenotype*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:577-96.
- ³⁵ Gibson PR. *Increased gut permeability in Crohn's disease: is TNF the link?* *Gut* 2001;53:1724-5.
- ³⁶ Tursi A. *Clinical implication of delayed oro-cecal transit and bacterial overgrowth in adult patients with Crohn's disease*. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:274-5.
- ³⁷ Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. *Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability and its expression in celiac disease*. *Lancet* 2000;335:1518-9.
- ³⁸ Barta Z, Csì Po I, Szabò GG, Szeegedi G. *Seroreactivity against *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and celiac disease*. *World J Gastroenterol* 2003;9:2308-12.