

# Il percorso diagnostico nel malassorbimento

■ Il malassorbimento intestinale è una sindrome caratterizzata da un incompleto assorbimento di nutrienti; può essere generalizzato, parziale o selettivo e può essere secondario a patologie del tenue, del pancreas esocrino o epatobiliari. Per definire il percorso diagnostico è essenziale valutare i sintomi e i segni in esame per poter formulare un sospetto di malattia. L'iter diagnostico dipende, infatti, dalla storia clinica del paziente e dai risultati dei test ematochimici. È comunque buona norma iniziare da test non invasivi che possono poi indicare la necessità di procedure invasive.

Il malassorbimento intestinale è una sindrome caratterizzata da un incompleto assorbimento di nutrienti; può essere generalizzato, parziale o selettivo e può essere secondario a patologie del tenue, del pancreas esocrino o a patologie epatobiliari.

Il malassorbimento generalizzato è caratterizzato dalla presenza di steatorrea (*grassi fecali >7gr/die con dieta di 100 gr grassi*) e di diarrea (*con un volume fecale > 250gr/die*). Le forme più gravi di malassorbimento generalizzato sono il più delle volte secondarie a patologie di origine pancreatica, quando è distrutto più del 90% del pancreas acinare, mentre forme meno severe possono essere secondarie a patologie di origine biliare.

Nel malassorbimento parziale i deficit nutrizionali dipendono dalla limitata estensione del danno a carico del tenue, non c'è modificazione dell'alvo e i sintomi sono legati a deficit nutritivi limitati a molecole elettivamente assorbite nel segmento lesso del tenue (ferro, folati, calcio, vitamina B<sub>12</sub>, acidi biliari).

Nei malassorbimenti selettivi (es. deficit lattasi, malattia di Hartnup) c'è uno specifico difetto biochimico enterocitico, come il malfunzionamento o la carenza totale o parziale di un trasportatore.

È possibile differenziare inoltre (tabella 1):

Raffaella Tortora  
Fabiana Zingone  
Carolina Ciacci

Dipartimento di Medicina  
Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi  
"Federico II" di Napoli

- **malassorbimenti da prevalente difetto endoluminale** (propriamente "maldigestioni"): di origine pancreatica (pancreatite cronica, cancro del pancreas, fibrosi cistica); di origine biliare (colestasi mediche o chirurgiche, ileiti o resezioni ileali); da inattivazione enzimatica;
- **malassorbimenti da prevalente difetto parietale** (propriamente "malassorbimenti"): celiachia, malattia di Crohn, giardiasi, linfomi, amiloidosi etc.

Il malassorbimento può essere sospettato in presenza di sintomi intestinali (diarrea cronica e steatorrea) e di sintomi secondari a deficit nutritivi (anemia, osteoporosi, cheilite, neuropatie periferiche, manifestazioni cutanee, astenia).

*Per definire il percorso diagnostico nel malassorbimento è essenziale valutare i sintomi e i segni in esame per poter formulare un sospetto di malattia. L'iter diagnostico dipende infatti dalla storia clinica del paziente e dai risultati dei test ematochimici. È comunque buona norma iniziare da test non invasivi che possono poi indicare la successiva necessità di procedure invasive.*

## Sospetto di celiachia

La **malattia celiaca (MC)** (1) è una malattia autoimmune, multiorgano, caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi e dalla comparsa di danno intestinale in seguito all'ingestione di glutine in soggetti geneticamente determinati. In caso di sospetta malattia celiaca è necessario praticare il dosaggio degli anticorpi specifici (antitransglutaminasi ed antiendomiso) ed in caso di positività di quest'ultimi proseguire con l'accertamento endoscopico (**test I livello**) (2). Data l'elevata prevalenza nella popolazione generale (circa l'1%) della malattia celiachia questa rappresenta una delle principali cause di malassorbimento.

### Test di I livello

#### **Anticorpi antitransglutaminasi tissutale (anti-tTG)**

Oggi è il test di scelta per la facilità di esecuzione (è un ELISA) e i bassi costi. Sono anticorpi IgA contro la transglutaminasi tissutale, (sensibilità 87%, specificità 95%).

#### **Anticorpi antiendomiso (EMA)**

Rappresenta il test di conferma per la diagnosi di celiachia (sensibilità 95%, specificità 99%). Questi anticorpi si evidenziano mediante immunofluorescenza usando soprattutto cordone ombelicale umano.

La differenza tra gli EMA e gli anti-tTG è data dal fatto che i primi sono un complesso in cui sono compresi anche gli anti-muscolo liscio e gli anti-nucleo, mentre i secondi sono specifici per l'antigene transglutaminasi. Per entrambi gli autoanticorpi i falsi negativi sono soprattutto dovuti a deficit congenito totale o parziale di IgA.

#### **Anticorpi antiglutine (AGA)**

Sono anticorpi contro l' $\alpha$ -gliadina del glutine perciò non autoanticorpi. Gli AGA di classe IgA hanno una sensibilità del 60% ed una specificità dell' 80%, mentre gli AGA di classe IgG hanno una sensibilità del 70% ed una specificità del 60%.

Attualmente non sono in uso per la diagnosi di celiachia dell'adulto perché il numero di falsi negativi e positivi è troppo alto, ma sono ancora importanti per la diagnosi di MC nella prima infanzia, periodo in cui sembra che abbiano maggiore potere predittivo di malattia.

#### **Anticorpi anti gliadina deamidata (AGA II o a-GDP)**

Si tratta di anticorpi contro la forma deamidata della gliadina, cioè dopo l'azione enzimatica della transglu-

tab. 1: cause di malassorbimento

| Maldigestione (insufficienza digestiva)  | Malassorbimento (insufficienza assorbitiva)  |
|--|--|
| Di origine pancreatica (pancreatite cronica, cancro del pancreas, fibrosi cistica) | Riduzione superficie assorbitiva: resezioni estese   |
| Di origine biliare (colestasi mediche o chirurgiche, ileiti o resezioni ileali)    | Alterazione della superficie assorbitiva: celiachia, malattia di Crohn, giardiasi, linfomi |
| Da inattivazione enzimatica: ipericloridria  | Insufficiente apporto di sangue  |
| Deconiugazione sali biliari: contaminazione batterica del tenue                    | Ostacolato deflusso di linfa   |
| Difetto di mixing bilio-pancreatico (post-chirurgico)                              | Difetti selettivi del trasporto intracellulare   |

taminasi tissutale, che deamindando i peptidi tossici della gliadina li rende stechiometricamente adatti al legame con il recettore HLA sulla membrana della cellula APC, cosa che favorisce il legame con il linfocita T. Questi anticorpi sembrano avere, sia quelli di classe IgA che quelli di classe IgG, una sensibilità e specificità simile agli anti-tTG. Inoltre gli AGA II IgG sono frequentemente positivi nei casi di deficit di IgA e nei pazienti sieronegativi.

Recenti segnalazioni hanno dimostrato la presenza in pazienti celiaci di anticorpi IgA contro i filamenti di actina (IgAAA) con una sensibilità del 42-48% e una specificità del 96-100%. Tali anticorpi risultano più frequentemente positivi in presenza di una totale atrofia dei villi, per tale motivo non possono sostituire gli anti-tTG e gli EMA nel work-up della diagnosi, ma possono essere utili quando non è possibile eseguire la biopsia o se la biopsia è di difficile interpretazione.

### **Esofagogastroduodenoscopia con biopsie duodenali**

I quadri macroscopici che è possibile riscontrare sono:

- mucosa duodenale con aspetto a mosaico, nodulare;
- margine delle pliche duodenali inciso (scalloped duodenal folds);
- perdita del disegno plicare (duodenal fold less);
- trama vascolare visibile;
- multiple erosioni in seconda porzione duodenale.

Questi quadri sono ben evidenti in seconda porzione duodenale, ma ci sono segnalazioni della presenza di tali quadri anche nel bulbo duodenale.

Durante l'endoscopia la tecnica di immersione in acqua permette la valutazione dei villi aumentando la sensibilità dell'esame endoscopico.

I prelievi biotici in corso di endoscopia sono effettuati a livello della II porzione duodenale, indipendentemente dall'aspetto della mucosa. Si consiglia di effettuare almeno quattro prelievi biotici dalla seconda porzione duodenale orientandoli su carta bibula: infatti prelevare le biopsie in più punti del duodeno permette di superare il problema delle lesioni "a chiazze" (presenza contemporanea di aree di atrofia villare con aree con alterazioni lievi o addirittura normali).

### Istologia

L'esame istologico dovrebbe descrivere i seguenti elementi:

**Numero dei linfociti intraepiteliali (IEL)** - La presenza di più di 25/30 IEL per 100 EC è indicatore di una attivazione immunologica. L'incremento degli IEL non è assolutamente specifico di MC.

**Iperplasia delle cripte** - Inizialmente le cripte appaiono allungate ma contengono villi istologicamente normali, successivamente, quando le lesioni sono più avanzate, i villi sono più corti fino a scomparire del tutto in caso di mucosa piatta.

**Atrofia villare** - Marsh ha proposto uno schema di diagnosi istologica di MC che parte dalla mucosa normale e termina con l'atrofia totale della mucosa intestinale. Oberhuber nel 2000 ha suggerito di classificare l'atrofia villare come lieve, marcata e totale con mucosa appiattita man mano che i villi si presentano sempre più accorciati (tabella 2).

La presenza del solo infiltrato linfocitario nella mucosa intestinale in presenza della positività degli anticorpi è un dato a favore della diagnosi di celiachia.

Uno dei principali problemi della biopsia intestinale è rappresentato dalla interpretazione del dato istologico che può avvenire solo in presenza di un corretto orientamento del pezzo biotico sia in sede di prelievo che di fissazione in paraffina (3).

### Test di II livello HLA DQ2/DQ8

La funzione degli HLA è innanzitutto quella di escludere con elevata probabilità la diagnosi di celiachia quando non vi è presenza né di DQ2 né di DQ8 (alto valore predittivo negativo). La positività per DQ2 o DQ8 in soggetti definiti a rischio di celiachia (quadro clinico suggestivo di malattia ma laboratorio negativo e/o biopsia non diagnostici) e nei familiari di I grado, deve indurci a un'attenta sorveglianza e monitoraggio.

Recentemente nuove regioni non-HLA sono stati associati alla celiachia e sono responsabili del 3-4% di suscettibilità genetica della malattia.

È stato recentemente proposto che **la diagnosi di celiachia si basi sostanzialmente sulla presenza di almeno 4 criteri su 5 tra questi: sintomi, sierologia positiva, HLA, biopsia e risposta alla dieta senza glutine (4).**

Un ulteriore contributo può essere chiesto all'endoscopia capsulare con la quale è possibile studiare in maniera più estesa l'intestino tenue permettendo di evidenziare markers endoscopici di celiachia anche in pazienti con mucosa duodenale normale e sierologia compatibile con celiachia (la sensibilità è del 83% e la specificità del 98%) (5), ma anche la presenza di eventuali complicanze.

Alcuni studi propongono l'uso dell'endomicroscopia confocale per facilitare la diagnosi di celiachia nei casi di lesioni "patchy" indicando una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 100% e del 80% (6).

### Sospetto Giardiasi

L'infezione cronica da *Giardia lamblia* può essere causa di malassorbimento secondario alla parziale atrofia dei villi. La diagnosi si basa sull'esame parassitologico delle feci (ELISA o Immunofluorescenza diretta) o sulla ricerca del parassita su biopsie duodenali o su secreto duodenale (7).

tab. 2: classificazione di Marsh modificata secondo Oberhuber (16)

|        |  |
|--------|--|
| Tipo 0 | Mucosa normale e < 30 IEL/100 enterociti   |
| Tipo 1 | Mucosa normale e > 30 IEL/100 enterociti   |
| Tipo 2 | Villi normali, iperplasia cripte e > 30 IEL/ 100 enterociti  |
| Tipo 3 | a) atrofia media dei villi, iperplasie cripte e > 30 IEL/100 enterociti<br>b) marcata atrofia dei villi, iperplasie cripte e > 30 IEL/100 enterociti<br>c) atrofia totale dei villi, iperplasie cripte e > 30 IEL/100 enterociti |
| Tipo 4 | Atrofia totale dei villi con normali cripte e IEL (no celiachia, bambini malnutriti)   |

IEL: linfociti intraepiteliali

## Sospetta insufficienza pancreatica

Un danno superiore del 90% del parenchima pancreatica è causa di un malassorbimento generalizzato caratterizzato da steatorrea e diarrea. La secrezione pancreatica esocrina può essere valutata mediante l'utilizzo di test diretti ed indiretti (8). La valutazione del secreto pancreatico su aspirato duodenale, ottenuto mediante l'apposizione del sondino naso gastrico o durante l'esame endoscopico, in seguito ad iniezione continua di secretina e CCK, presenta una sensibilità e specificità del 90% ma a causa della sua invasività è poco utilizzato nella pratica clinica (9). Tra i test diretti un importante ruolo è riservato alla **colangio-risonanza magnetica** in corso di stimolazione con secretina che consente di valutare l'entità della secrezione a livello dei dotti pancreatici (10). Il dosaggio dei grassi fecali e il breath test con mix di trigliceridi marcati con Carbonio13 sono test non invasivi che valutano indirettamente l'attività enzimatica della lipasi. La quantificazione dell'escrezione dei lipidi nelle feci delle 24 ore (metodo di *van de Kamer*) è considerato il **gold standard** per la valutazione dell'insufficienza pancreatica con malassorbimento dei grassi. L'escrezione fecale dei grassi superiore a 7g/24 ore in un individuo che consumi circa 100 g di lipidi al giorno è considerata patologica ed indicativa di malassorbimento lipidico. Va considerato che la steatorrea è suggestiva di malassorbimento generalizzato ma non è indicativa di danno pancreatico. Si deve però segnalare che questo test si esegue oramai in pochissimi centri ad alta specializzazione e quindi è poco utile nella pratica clinica. Il <sup>13</sup>C breath test valuta l'escrezione nell'area espirata di CO<sub>2</sub> marcato dopo ingestione di un mix di trigliceridi marcati. Un'escrezione inferiore al 58% di <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, a 6 ore dall'ingestione del substrato, indica la presenza di maldigestione con una sensibilità e una specificità superiore al 90% (11). La ridotta secrezione di elastina (sensibilità 70% e specificità 85%) su un isolato campione di feci è espressione di una compromessa secrezione pancreatica, ma la sua sensibilità è troppo bassa per essere considerato un test diagnostico per la pancreatite cronica (8). Per i costi e per la tecnica di esecuzione (lunga e piuttosto indaginosa) l'NBT-PABA e il Pancreolauryl Test non sono più utilizzati nella pratica clinica.

## Sospetto overgrowth

L'equilibrio tra flora intestinale e microrganismi ospiti può essere alterato da molteplici fattori. I più importanti meccanismi di controllo sono l'acidità gastrica, l'integrità anatomica del tratto digestivo, l'attività peristaltica, la se-

crezione delle immunoglobuline IgA, e in misura minore, le secrezioni pancreatiche, salivari e biliari.

La SIBO (Small intestinal bacterial overgrowth) è definita dalla presenza di batteri >10<sup>5</sup> CFU/mL nell'aspirato digiunale.

Clinicamente determina meteorismo, distensione addominale, flatulenza e, meno frequentemente, malassorbimento generalizzato, perdita di peso e diarrea. Il malassorbimento nella colonizzazione batterica del tenue è sostanzialmente legato alla deconiugazione dei sali biliari e, quindi, alla riduzione del pool degli acidi biliari funzionalmente efficaci. Il **gold standard** per la diagnosi è rappresentato dall'esame colturale del secreto digiunale ottenuto mediante intubazione del paziente. Questo test è poco utilizzato nella pratica clinica a causa della sua invasività e per il possibile risultato falsamente negativo in caso di una contaminazione distale. Test non invasivi per la diagnosi della SIBO sono gli **H<sub>2</sub>breath test** che misurano la concentrazione di idrogeno nell'aria espirata dal soggetto dopo assunzione di carboidrati fermentati dai batteri intraluminali. I substrati più frequentemente utilizzati sono il glucosio e il lattulosio (glucosio brath test, GBT e lattulosio breath test, LBT). Il glucosio è rapidamente assorbito prossimalmente nel piccolo intestino e non raggiunge il colon. Il lattulosio, invece, raggiunge normalmente il colon dove viene metabolizzato dai batteri ivi presenti.

Negli individui con SIBO, il GBT mostra un singolo picco precoce di idrogeno dovuto alla fermentazione del glucosio da parte dei batteri presenti nel piccolo intestino; nel LBT invece, si hanno due picchi di idrogeno, il primo da attribuire all'overgrowth batterico e il secondo dovuto al fisiologico metabolismo del diasaccaride nel colon. Molti fattori contribuiscono all'accuratezza di questi due test che possono risultare falsamente positivi in caso di un coesistente malassorbimento di carboidrati, per la presenza di flora batterica orale, o anche di una dieta ad alto contenuto di fibre. Si può avere invece una falsa negatività in seguito a recenti terapie con antibiotici o con inibitori di pompa protonica, o in caso di deficit nella produzione di H<sub>2</sub> da parte dei batteri (3-25%).

Il VVP e il VPN nel caso del GBT sono del 80% e 65.5% rispettivamente; mentre per il LBT si ha un VPP e un VPN del 61.5% e 53.6% rispettivamente (12).

*Gasbarrini et al* nella consensus del 2009 "*H<sub>2</sub>-Breath testing in GI diseases*" hanno definito il GBT come il test non invasivo più accurato. Per la sua realizzazione si somministra oralmente 50 gr di glucosio disciolte in 200-400 ml di acqua e l'idrogeno espirato si valuta ogni 15 min per 3 ore. In assenza di malattia non si manifesta alcun picco di idrogeno, mentre un incremento ≥ 12 ppm a 120 min è considerato diagnostico.



## Sospetto malassorbimento da acidi biliari

Il pool di acidi biliari raggiunge il tratto distale dell'ileo dove la maggior parte è riassorbita mediante un sistema di trasportatori ritornando al fegato mediante il circolo portale, mentre solo una minima parte raggiunge il colon e viene metabolizzata dai batteri intestinali (deconiugazione e deidrossilazione). Di questi una parte raggiunge il fegato ed il resto viene escreto con le feci. La quantità di acidi biliari persa con le feci (400 mg) è ricostituita dalla costante risintesi epatica. Nel sospetto di malassorbimento da acidi biliari è molto utile un'anamnesi dettagliata del paziente che è di aiuto per differenziare i **3 tipi di malassorbimento** (13):

- **tipo 1:** secondario a resezione o malattia dell'ileo terminale (malattia di Crohn, enterite attinica). Se il tratto ileale interessato è < 1 m il malassorbimento ed i suoi sintomi saranno lievi o del tutto assenti perché la perdita di sali biliari è efficacemente compensata da una maggiore sintesi epatica; se il tratto ileale interessato è > 1 m si ha sia diarrea che steatorrea per mancato compenso epatico e quindi per un ridotto pool biliare disponibile;
- **tipo 2:** malassorbimento idiopatico di acidi biliari: l'etiologia è poco conosciuta, si ipotizzano alterazioni genetiche nel funzionamento del sistema di trasporto degli acidi biliari. Un recente studio descrive una prevalenza del 10% di tale forma nell'IBS a variante diarroica (14);
- **tipo 3:** post colecistectomia (10-20% dei casi), vagotomia ad eziologia non ben definita.

La misurazione diretta degli acidi biliari sulle feci delle 24 ore è un test poco utilizzato nella pratica clinica. Di più semplice esecuzione per la diagnosi di malassorbimento degli acidi biliari è la scintigrafia seriata dopo somministrazione di Se<sup>75</sup>-HCAT (acido omotauricolico marcato con selenio 75). Questo composto viene fatto assumere oralmente e il paziente è sottoposto a scintigrafia seriata dopo 7 giorni per misurare la ritenzione del Se<sup>75</sup>-HCAT all'interno dell'organismo. Una ritenzione inferiore al 10% dopo 7 giorni è considerata indicativa di malassorbimento. Un test di semplice applicazione è rappresentato dalla risposta empirica alla colestiramina che legando gli acidi biliari impedisce l'effetto a livello colonico. Non ci sono trial clinici sull'utilizzo della colestiramina nel malassorbimento dei sali biliari e bisogna considerare anche che la colestiramina ha un possibile effetto costipante anche in soggetti normali e in pazienti con altre cause di diarrea. Nessun altro test è stato valutato nella letteratura degli ultimi anni per la diagnosi del malassorbimento da acidi biliari.

## Sospetta intolleranza al lattosio

Si differenziano tre tipi di sindrome da **intolleranza al lattosio: congenita, primaria e secondaria**. La forma **congenita** è una sindrome autosomica dominante estremamente rara con completa assenza dell'enzima lattasi dalla nascita. La forma **primaria** invece è geneticamente determinata ed è caratterizzata da una progressiva riduzione dell'enzima con l'età (non persistenza della lattasi) ed interessa il 70% della popolazione mondiale (5% nord Europa, 60-80% popolazioni ispaniche e asiatiche), senza determinare necessariamente una sintomatologia clinica. Recentemente *Enattah N.S. et al* hanno correlato il polimorfismo C/T 13910 sul cromosoma 2q21 con l'attività della lattasi (C-13910T è legato alla lattasi persistenza; C13910C con la lattasi non persistenza).

La forma **secondaria** è determinata dalla coesistenza di patologie del piccolo intestino che alterano la mucosa intestinale compromettendo l'assorbimento del disaccaride. L'ingestione di lattosio in soggetti intolleranti provoca: dolore addominale, diarrea, nausea, gonfiore e flatulenza.

Il **gold standard** per la diagnosi è la valutazione dell'attività della lattasi su biopsie digiunali, ma tale test è troppo invasivo e i suoi risultati possono essere influenzati dalla disseminazione irregolare della lattasi sulla parete intestinale. Per questo motivo nella pratica clinica è utilizzato il breath test al lattosio, un test economico e non invasivo con una sensibilità del 77.5% e una specificità del 97.6%; falsi negativi possono essere dovuti all'incapacità della flora batterica a produrre H<sub>2</sub> dopo l'ingestione di carboidrati non assorbibili o per un recente utilizzo di antibiotici, mentre falsi positivi sono meno frequenti e possono essere dovuti alla contaminazione batterica intestinale. Inoltre, la dose di lattosio o di latte che viene somministrata durante il test è talora largamente superiore alla quantità di lattosio che il soggetto potrebbe voler assumere quotidianamente. I sintomi che compaiono dopo il test o anche il sapere della positività del test spesso impedisce al paziente di assumere alimenti contenenti sia pure una piccola quantità di latte e naturalmente ciò riduce la qualità della vita. Nella maggior parte dei casi una dettagliata anamnesi rappresenta il più semplice approccio al paziente con deficit di lattasi, infatti la correlazione dei sintomi con l'assunzione del latte e la risposta ad una dieta d'esclusione rappresentano un ottimo test diagnostico (15). In uno studio del 2008 *Castiglione et al* hanno proposto l'utilizzo di un breve questionario con una sensibilità e una specificità del 91 e 94% che correla i sintomi intestinali con l'assunzione di latticini.

Tuttavia il breath test al lattosio è considerato un va-

lido strumento diagnostico per dimostrare una falsa attribuzione dei sintomi da parte del paziente all'assunzione del latte. Per questa ragione la consensus romana del 2009 "*H<sub>2</sub>-Breath testing in GI diseases*" (12) ha considerato il Lattosio BT più affidabile della storia clinica del paziente e suggerisce l'utilizzo di 25 gr di lattosio, con una durata complessiva del test di 4 ore, con un risultato positivo per un incremento di 20 ppm di idrogeno espirato.

## Altri test

Nella pratica clinica poco rilievo è riservato ai test che valutano la permeabilità intestinale (test allo xilosio, mannitolo/lattulosio test), in quanto pur indicativi di alterata permeabilità non indirizzano su nessuna patologia. In caso invece di deficit selettivi esistono test specifici come per il deficit di Vit B12 (test di Schilling) o per quello di proteine (dosaggio dell'alfa1-antitripsina fecale) che sono ancora in uso nella pratica clinica.

## Corrispondenza

Carolina Ciacci  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Responsabile dell'Ambulatorio  
per le Intolleranze Alimentari  
Università degli Studi "Federico II" di Napoli  
Via Pansini, 5 - 80131 Napoli  
Tel. e fax + 39 081 7464270  
e-mail: ciacci@unina.it

## Bibliografia

1. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009 **25**;373(9673):1480-93.
2. Volta U, Fabbri A, Parisi C, Piscaglia M, Caio G, Tovoli F, Fiorini E. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 Feb;4(1):31-5.
3. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010 Jun;134(6):826-36.
4. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010 Aug;123(8):691-3.
5. El-Matary W, Huynh H, Vandermeer B. Diagnostic characteristics of given video capsule endoscopy in diagnosis of celiac disease: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009 Dec;19(6):815-20.
6. Venkatesh K, Abou-Taleb A, Cohen M, Evans C, Thomas S, Oliver P, Taylor C, Thomson M. role of confocal endomicroscopy in the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Sep;51(3):274-9.
7. Wahnschaffe U, Ignatius R, Loddenkemper C, Liesenfeld O, Muehlen M, Jelinek T, Burchard GD et al. Diagnostic value of endoscopy for the diagnosis of giardiasis and other intestinal diseases in patients with persistent diarrhea from tropical or subtropical areas. *Scand J Gastroenterol* 2007 Mar;42(3):391-6.
8. Domínguez Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010 Jun;24(3):233-41.
9. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G Jr, Van Lente F, Lopez R, Purich E, Fein S. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008 Mar;67(3):458-66.
10. Czako L. Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Gastroenterol* 2007 Jan;42 Suppl 17:113-7.
11. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Apr;5(4):484-8.
12. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, Parodi A et al. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Mar 30;29 Suppl1:1-49.
13. Westergaard H. Bile Acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007 Feb;10(1):28-33.
14. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Oct;30(7):707-17.
15. Schulzke JD, Tröger H, Amasheh M. Disorders of intestinal secretion and absorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23(3):395-406.
16. Oberhuber G. Histology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-72.