

MINISTERO DELLA SALUTE

**COMITATO NAZIONALE SICUREZZA ALIMENTARE(C.N.S.A.)
CONSULTA SCIENTIFICA PER LA SICUREZZA ALIMENTARE**

**LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI ED IL
MONITORAGGIO DELLA CELIACHIA E
RELATIVE PATOLOGIE ASSOCIATE E
COMPLICANZE**

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI ED IL MONITORAGGIO DELLA CELIACHIA E RELATIVE PATOLOGIE ASSOCIATE E COMPLICANZE

1) INTRODUZIONE

2) QUADRI CLINICI E MALATTIE ASSOCIATE ALLA CELIACHIA

3) PROTOCOLLO DIAGNOSTICO E SAGGI DI LABORATORIO DELLA MALATTIA CELIACA

4) MONITORAGGIO DELLA MALATTIA CELIACA

5) COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia immunomediata che si manifesta nei soggetti geneticamente predisposti a seguito della ingestione del glutine, la componente proteica alcool-solubile presente in alcuni cereali quali grano, segale ed orzo. La predisposizione genetica consiste nella condizione di omozigosi e/o eterozigosi per gli alleli DQ2/DQ8 del complesso maggiore di istocompatibilità di II classe (HLA). La malattia si manifesta con quadri clinici estremamente diversi e polimorfi e può esordire in qualsiasi età della vita, dalla prima infanzia con esordio poco dopo l'introduzione del glutine fino all'età geriatrica. La definizione delle varie forme cliniche di celiachia è stata recentemente rivista al fine di uniformarne la terminologia utilizzata (Ludvigsson JF et al., Gut 2012). La forma classica, che può manifestarsi in tutte le età, ma esordisce solitamente nei primi 6-24 mesi, poco dopo l'introduzione del glutine durante il divezzamento, si manifesta con sintomi prevalentemente gastro-intestinali quali: diarrea cronica, vomito, addome globoso, meteorismo, inappetenza, arresto di crescita e calo ponderale. A questi, si accompagnano segni laboratoristici e sintomi dovuti al malassorbimento quali carenza di ferro ed acido folico, alterazioni della coagulazione, edemi, deficit di vitamine e oligominerali. La celiachia a presentazione classica sta diventando ormai rara, mentre è in aumento l'incidenza della forma non classica, caratterizzata da sintomi gastrointestinali quali stipsi, alvo alterno e dolori addominali con sempre più frequenti manifestazioni extraintestinali. Lo sviluppo di test sierologici con l'identificazione di marcatori sempre più sensibili e specifici per la MC (anticorpi anti transglutaminasi -anti tTG- ed anticorpi anti endomisio - EmA) ha permesso, inoltre, di definire l'esistenza della forma subclinica (presenza di atrofia dei villi in assenza di segni e sintomi indicativi di celiachia) e della forma potenziale (sierologia positiva in assenza di lesioni intestinali). Negli ultimi anni, la maggiore conoscenza e consapevolezza della malattia da parte degli operatori sanitari e la disponibilità di test sierologici per la individuazione dei soggetti a rischio da inviare all'esame endoscopico hanno permesso di individuare soggetti celiaci che altrimenti sarebbero rimasti non diagnosticati. Attualmente si stima che risulti affetto da malattia celiaca un individuo ogni

100, quindi con una prevalenza dell'1% nella popolazione generale.

In base alla relazione al Parlamento sulla Celiachia dell'anno 2012 vi sono in Italia 135.000 celiaci diagnosticati contro un numero reale valutato di circa 550.000. Quindi per ogni paziente celiaco diagnosticato, ve ne sarebbero almeno 4 non diagnosticati.

L'unica terapia attualmente disponibile per i soggetti affetti da MC è la totale e permanente esclusione dalla dieta degli alimenti contenenti glutine. Questa terapia non solo permette la scomparsa dei sintomi in tempi rapidi (solitamente la guarigione clinica avviene nel giro di qualche mese dal momento dell'esclusione del glutine), ma previene lo sviluppo delle complicanze neoplastiche ed autoimmuni, che la continua e prolungata esposizione al glutine provoca nei soggetti celiaci.

In considerazione dell'impegno che richiede la dieta senza glutine, dei suoi costi per il Servizio Sanitario Nazionale (dovuti all'elevato numero dei pazienti ed ai costi dei prodotti senza glutine, che per una quota-parte sono a carico del SSN) e della sua importanza non solo a breve termine, ma soprattutto per la prevenzione delle complicanze a lungo termine, la diagnosi di malattia celiaca dovrebbe essere precoce e posta con certezza.

Negli ultimi anni, si sono accumulate numerose evidenze scientifiche sulla eziopatogenesi ed alterazioni immunologiche della MC, in base alle quali sono stati introdotti nuovi test per l'identificazione dei soggetti a rischio di malattia celiaca.

Tale maggior disponibilità di accertamenti ha portato un'ampia variabilità nel processo diagnostico, che, unitamente alla variabilità clinica della MC, rende la diagnosi spesso difficile e tardiva, se non addirittura errata.

Per tali motivi, si rende necessaria la definizione di un documento di inquadramento per la diagnosi e il monitoraggio dei soggetti affetti.

Il presente documento ha lo scopo di armonizzare il percorso diagnostico della MC,

aumentandone la specificità, di permettere la diagnosi dei casi che sfuggono tuttora all'attenzione medica, di introdurre l'utilizzo nella pratica clinica dei test sierologici e strumentali più efficaci e di prevenire le complicanze per le quali i soggetti celiaci hanno un maggior rischio.

**Gruppo di lavoro 2008 "Celiachia": S. Auricchio, A. Calabrò, E. Cardi, A. M. Castellazzi, M. De Vincenzi, P. Fagioli, G. B. Gasbarrini, L. Guidarelli, S. Moretti, M. P. Patrizi, N. Pogna, A. Pucci, F. Romano, V. Silano*

**Gruppo di lavoro 2013 "Celiachia": S. Auricchio, M.T. Bardella, E. Cardi, G.R. Corazza, L. Greco, G. Guariso, E. Lionetti, T. Not, M. Silano, R. Troncone, U. Volta*
(da aggiungere membri AIC e del Ministero)

1) INTRODUZIONE

In riferimento a quanto previsto dall' articolo 3, commi b) e c) della legge 4 luglio 2005, n. 123, il *Gruppo di lavoro "Celiachia", ha adottato in data 3 marzo 2006 il presente documento recante le linee guida specificate nel titolo.

Il documento in questione è stato sottoposto a procedura scritta di approvazione da parte della Consulta Scientifica per la Sicurezza Alimentare e approvato in data 24 aprile 2006 nonché all'esame del Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare **ed è stato pubblicato sul supplemento della G.U. del 7 febbraio 2008 (VERIFICA DA PARTE SEGRETERIA AIC)**

2) QUADRI CLINICI E MALATTIE ASSOCIATE ALLA CELIACHIA

- Nella forma classica la malattia si presenta frequentemente poco dopo lo svezzamento (ma anche in età adulta e geriatrica) con diarrea cronica, vomito, addome globoso, inappetenza, arresto della crescita o calo ponderale, irritabilità.
- Attualmente la celiachia tende a manifestarsi sempre più spesso nella forma non classica senza diarrea né malassorbimento, ma con altri sintomi gastrointestinali quali stipsi, alvo alterno, meteorismo, dispepsia) e/o manifestazioni extraintestinali. (Tab.1)
- Esistono, inoltre:
 - La forma subclinica: enteropatia da glutine riscontrata occasionalmente in individui con sintomi al di sotto della soglia di sospetto per celiachia o del tutto asintomatici, con sierologia positiva ed atrofia dei villi.
 - La forma potenziale: architettura mucosale normale o minimamente alterata alla biopsia intestinale con sierologia e genetica positive.
- La celiachia, se non adeguatamente trattata, predispone ad una serie di manifestazioni cliniche (fra cui l'osteoporosi) e complicanze di tipo anche neoplastico, in particolar modo il linfoma non-Hodgkin a carico dell'intestino. Vi sono, poi, diverse malattie associate alla celiachia (Tab. 2).
- Esiste, infine, una forte evidenza che nei genitori e fratelli di celiaci vi sia un aumentato rischio di sviluppare la malattia, con una prevalenza che va dal 6 al 12%.

*Gruppo di lavoro 2008 "Celiachia": S. Auricchio, A. Calabrò, E. Cardi, A.M. Castellazzi, M. De Vincenzi, P.Fagioli, G.B. Gasbarrini, L.Guidarelli, S. Moretti, M.P. Patrizi, N. Pogna, A.Pucci, F. Romano, V. Silano.

*Gruppo di lavoro 2013 "Celiachia": S. Auricchio, M.T. Bardella, E. Cardi, G.R. Corazza, L. Greco, G. Guariso, E. Lionetti, T. Not, M. Silano, R. Troncione, U. Volta **(da aggiungere membri AIC e del Ministero)**

Tabella 1 **Principali quadri clinici e malattie associate**

Manifestazioni extraintestinali

- Dermatite erpetiforme
- Anemia da causa non identificata (sideropenica)
- Bassa statura
- Ritardo puberale
- Infertilità ed aborti ricorrenti
- Alopecia areata
- Stomatite aftosa
- Ipoplasia dello smalto dentario
- Ipertransaminasemia da causa non identificata
- Disturbi neurologici: epilessia farmaco-resistente, atassia, polineuropatie, cefalea
- Osteoporosi/osteopenia
- Miocardiopatia dilatativa
- Artriti

Tabella 2 **Principali quadri clinici e malattie associate**

Malattie associate

- Diabete mellito insulino-dipendente
- Tiroidite di Hashimoto
- S. di Sjogren
- S. di Down
- S. di Turner
- S. di Williams
- Difetto di IgA
- Cirrosi biliare primitiva ed epatite autoimmune

3) PROTOCOLLO DIAGNOSTICO E SAGGI DI LABORATORIO DELLA MALATTIA CELIACA

È indispensabile, da un punto di vista di sanità pubblica, stabilire le linee-guida che consentano di disporre di protocolli semplici, basati su saggi essenziali, applicabili su tutto il territorio nazionale e in grado di identificare con certezza la celiachia e di assicurarne il monitoraggio (Tab. 3).

Tabella 3	Criteri del protocollo diagnostico per la malattia celiaca
	• Semplice (pochi saggi essenziali)
	• Applicabile in tutti i Centri sul territorio nazionale
	• Dotato di elevata specificità (in grado di ridurre il fenomeno delle false diagnosi, ancora molto elevate)

E' possibile individuare tre diversi percorsi diagnostici a seconda che ci si trovi di fronte ad un forte sospetto clinico di celiachia (forma classica con malassorbimento franco, caratterizzato da significativo calo ponderale, diarrea ed astenia severa) (Figura 1), a pazienti con moderata-bassa probabilità di celiachia (forma non classica o subclinica) (Figura 2) e a genitori e fratelli di celiaci (Figura 3) (Tab. 4).

Tabella 4	Protocollo diagnostico
	• Elevato sospetto clinico di celiachia (malassorbimento franco)
	• Moderata-bassa probabilità di celiachia (forma non classica o subclinica)
	• Familiari di I grado di celiaci

I saggi da utilizzare per la diagnosi di celiachia sono i marker anticorpali e la biopsia intestinale (Tab. 5).

Tabella 5	Saggi di I livello
	ANTICORPI
	• IgA totali sieriche
	• A. antitranglutamasi (anti tTG) IgA (se IgA sieriche normali)**
	• Anticorpi anti tTG IgG nei deficit di IgA
	BIOPSIA DUODENALE
	• Classificazione di Marsh, modificata da Oberhuber, e/o classificazione di Corazza-Villanacci da inquadrare nel contesto clinico, anticorpale e genetico
	** Anticorpi antiendomio (EmA) IgA come test di conferma da eseguirsi in Centri di riferimento nei casi dubbi.
	**Anticorpi anti-gliadina deamidata (DGP) IgG da ricercare nei bambini al di sotto dei 2 anni di età in caso di negatività per gli anti tTG IgA.
	Gli anticorpi antigliadina (AGA) di prima generazione sono ormai un test obsoleto, dal momento che questo marcatore ha evidenti limiti di accuratezza diagnostica se confrontato con gli altri test.

La classificazione di Marsh, modificata da Oberhüber, è accettata ed utilizzata universalmente nell'interpretazione delle alterazioni istologiche dell'intestino tenue. Recentemente a tale classificazione si è affiancata quella di Corazza-Villanacci (Tab. 6).

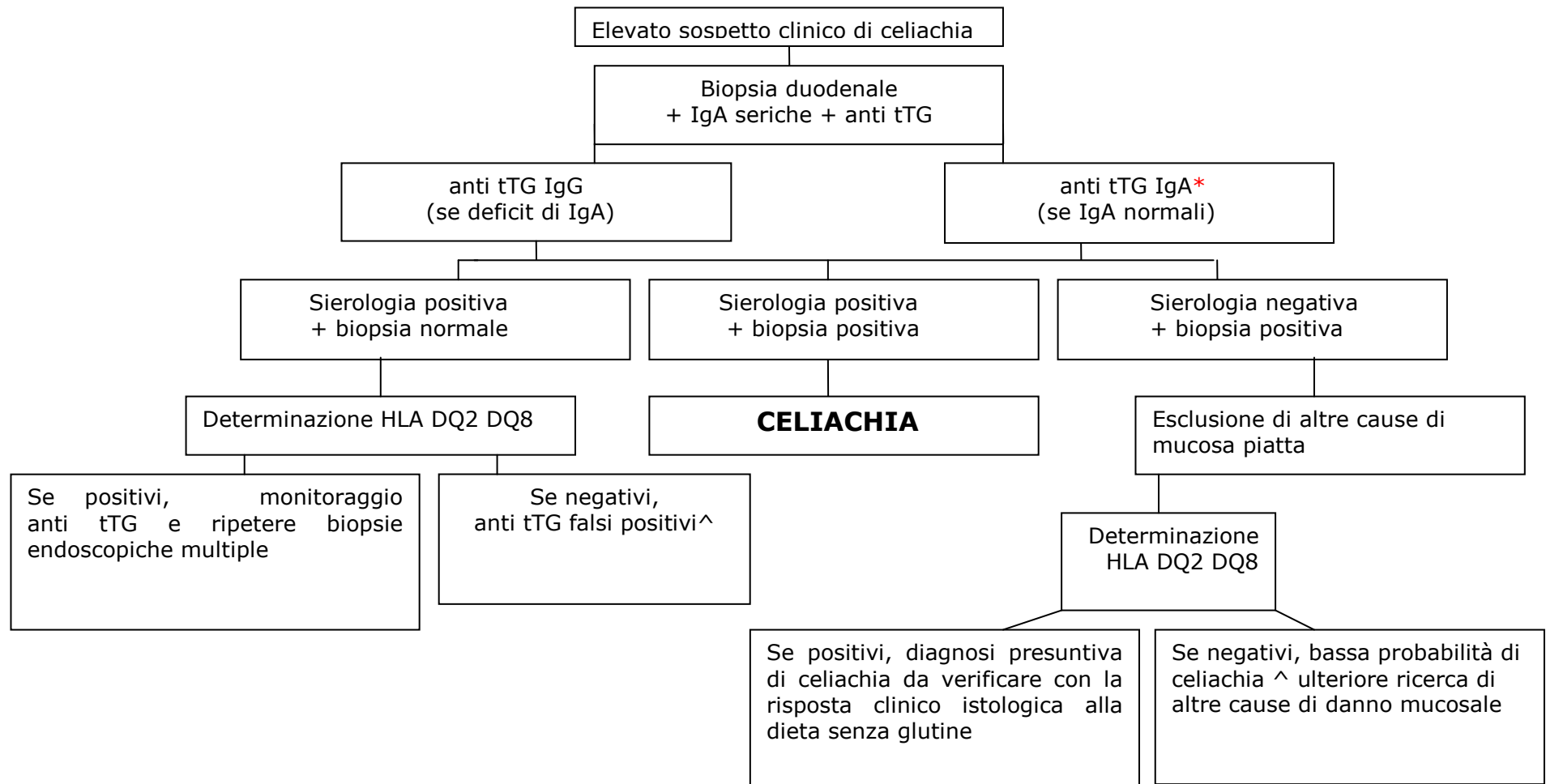
Tabella 6 Classificazione istologica delle lesioni intestinali nella celiachia	
Marsh-Oberhüber	Corazza-Villanacci
• Aumento IEL(maggiore 25/100 ce)*(tipo 1) →	Grado A (non atrofia)
• Iperplasia delle cripte (tipo 2)	
• Atrofia lieve dei villi (tipo 3a) →	Grado B1 (atrofia parziale)
• Atrofia parziale dei villi (tipo 3b)	
• Atrofia totale dei villi (tipo 3c) →	Grado B2 (atrofia totale)
IEL: linfociti intraepiteliali ; ce: cellule epiteliali	
*La classificazione di Marsh, modificata da Oberhüber (Eur J Gastroenterol Hepatol 1999), è stata ulteriormente modificata per quanto concerne il cut-off dei linfociti intraepiteliali (IEL), il cui livello è da considerarsi patologico quando >25 linfociti su 100 cellule epiteliali (in origine il livello di normalità dei IEL era stato fissato in 40/100).	

L'HLA è un test di secondo livello con finalità ben precise, da eseguirsi quando né i saggi anticorpali né la biopsia intestinale hanno portato ad una diagnosi certa (Tab. 7).

Tabella 7 Saggi di II livello: HLA(dopo anticorpi e/o biopsia non diagnostici)*	
Test eseguito per escludere celiachia	
<i>Negatività DQ2/DQ8</i>	Bassissima probabilità di celiachia
<i>Positività DQ2 o DQ8</i>	Predisposizione alla malattia (per es. nei genitori e fratelli di celiaci)
*Va precisato che la positività per HLA-DQ2 e/o -DQ8 non è mai da considerarsi di per sé diagnostica per celiachia in quanto tale pattern genetico è presente nel 30-40% della popolazione generale	

L'analisi dettagliata dei vari percorsi del protocollo diagnostico è illustrata nelle Figure 1, 2 e 3.

Fig 1 Soggetti ad elevato rischio di celiachia (forme di malassorbimento franco con calo ponderale, astenia e diarrea)

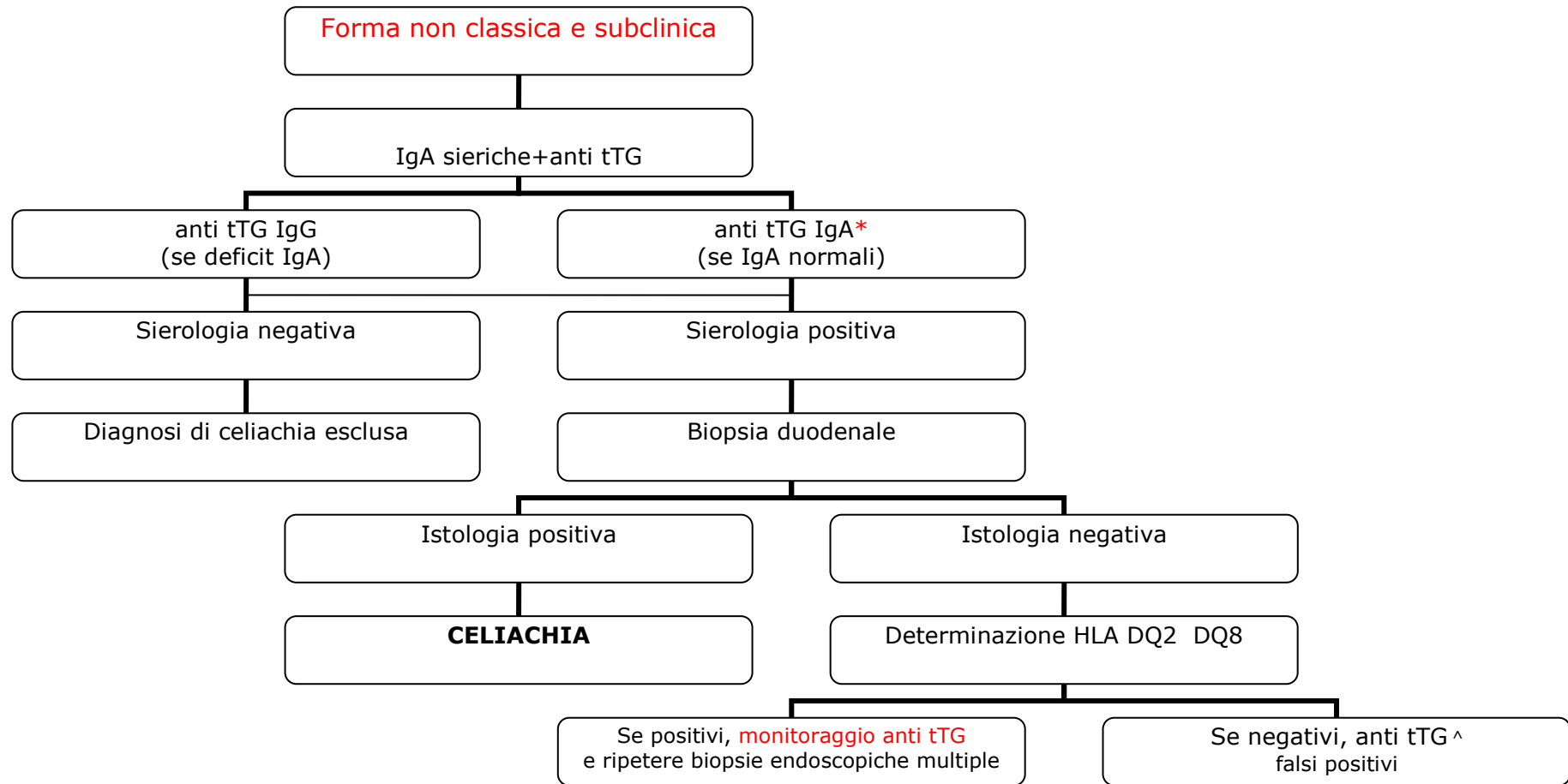


*Anticorpi anti endomisio (EmA) IgA come test di conferma da eseguirsi in Centri di riferimento nei casi dubbi

*Nei soggetti di età < 2 anni ricerca di anticorpi anti gliadina deamidata (DGP) IgG se anti tTG IgA negativi

^rari casi di celiachia DQ2-DQ8 negativi

Fig 2 - Soggetti a moderato-basso rischio di celiachia

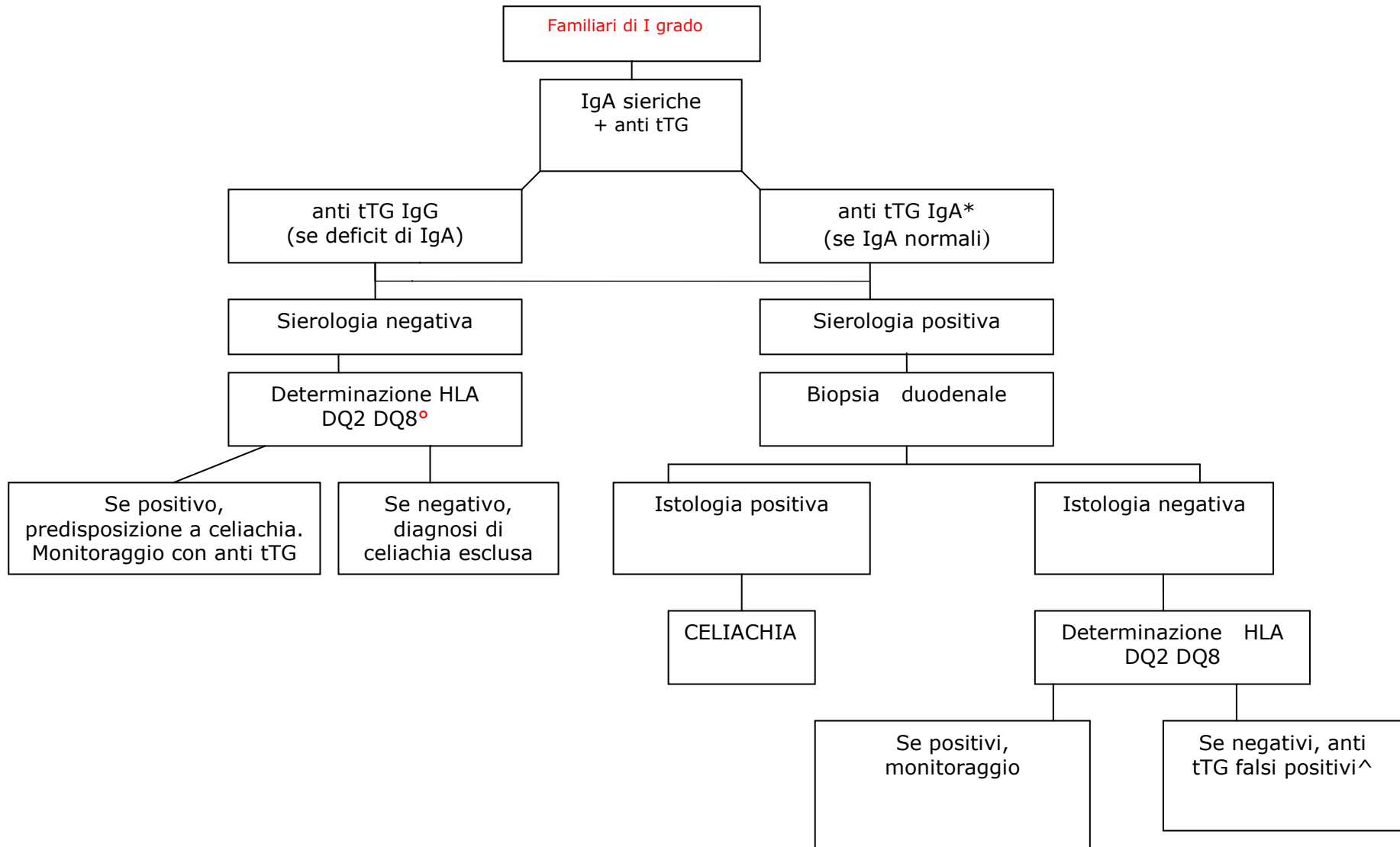


*Anticorpi anti endomisio (EmA) IgA come test di conferma da eseguirsi in Centri di riferimento nei casi dubbi

*Nei soggetti di età < 2 anni ricerca anche di anticorpi anti gliadina deamidata (DGP) IgG se anti tTG IgA negativi

^rari casi di celiachia DQ2-DQ8 negativi

Fig. 3 Familiari di I grado di celiaci



*Anticorpi anti endomisio (EmA) IgA come test di conferma da eseguirsi in Centri di riferimento nei casi dubbi

*Nei soggetti di età < 2 anni ricerca anche di anticorpi anti gliadina deamidata (DGP) IgG se anti tTG IgA negativi

^rari casi di celiachia DQ2-DQ8 negativi

°Dati gli elevati costi, il test HLA nei familiari di 1 grado è indicato solo nell'età pediatrica

Quando ci si trova di fronte a casi particolari con discordanza fra istologia e sierologia, sarebbe opportuno sottoporli all'attenzione dei Centri con particolare esperienza nella diagnosi di celiachia.

Nei casi di celiachia potenziale (con mucosa normale o con lesioni minime, sierologia positiva per anti tTG IgA e/o EmA IgA, positività per HLA-DQ2 e/o -DQ8) non sono presenti linee guida che prevedano se il paziente deve iniziare il trattamento con dieta glutinata o rimanere a dieta libera in stretto follow-up clinico e sierologico. Tali pazienti vanno riferiti ai centri di riferimento per la valutazione del singolo caso.

La Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) ha recentemente rivisto le linee guida per la diagnosi della malattia celiaca nel bambino (Husby et al, JPGN 2012). Sulla base delle crescenti evidenze di stretta correlazione tra titolo degli anticorpi antitransglutaminasi e severità del quadro istologico, le nuove linee guida propongono che in alcune circostanze lo specialista gastroenterologo pediatra possa considerare di non effettuare la biopsia intestinale. In particolare la biopsia può non essere praticata in presenza della contemporanea presenza delle seguenti circostanze:

- sintomi suggestivi di malattia celiaca
- titoli elevati di IgA antitransglutaminasi (>10 volte superiori al cutoff di normalità)
- positività degli anticorpi antiendomizio
- presenza degli alleli HLA DQ2 e/o DQ8

In tutte le altre circostanze, inclusi i casi asintomatici, resta l'obbligo di esecuzione della biopsia intestinale.

Le linee guida sottolineano tra l'altro:

1. il dosaggio delle anticorpi anti tTG IgA o degli EMA IgA e delle IgA totali sieriche come test di primo livello;
2. il dosaggio degli anticorpi antigliadina deamidata IgG riservato ai casi clinicamente suggestivi, ma negativi per anti tTG IgA bambini di età inferiore ai due anni;
3. la necessità di praticare biopsie per via endoscopica e di acquisire almeno 5 frammenti uno dei quali a livello del bulbo.

4) MONITORAGGIO DELLA MALATTIA CELIACA

Gli scopi principali del monitoraggio sono riassunti nella Tabella 8:

Tabella 8	Indicazioni al monitoraggio
	●Verifica della compliance alla dieta
	●Sviluppo di patologia autoimmune associata nonostante la dieta aglutinata (per es. tiroidite autoimmune)
	●Alterazioni metaboliche (dislipidemia, steatoepatite non alcolica)
	●Possibile sviluppo di complicanze neoplastiche (linfoma) e non (malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica) in particolare nei casi diagnosticati in età avanzata

I controlli raccomandati per tutti i celiaci sono riassunti nella Tabella 9:

Tabella 9	Monitoraggio della malattia celiaca in tutti i casi
	Si suggerisce di eseguire un primo controllo a 6 mesi dalla diagnosi (posticipato ad 1 anno in caso di asintomaticità alla diagnosi) ed i successivi ogni 1-2 anni mediante:
	●Visita medica con intervista dietetica c/o Centro specialistico
	●Esami biumorali
	-ferritina, emocromo, folatemia
	●Marker immunologici e di autoimmunità
	- anti tTG IgA (anti tTG IgG se vi è deficit di IgA)
	- TSH (valutare se eseguire anticorpi anti-TPO ed anti-tireoglobulina)
	Motivazione: valutazione della funzione assorbente intestinale, della compliance alla dieta aglutinata e dello sviluppo di tiroidite autoimmune

Gli esami da eseguirsi in casi selezionati sono riassunti nella Tabella 10:

Tabella 10	Monitoraggio della malattia celiaca in casi selezionati
	●Esami biumorali utili in casi selezionati
	-metabolici: colesterolo, HDL, trigliceridi, glicemia, transaminasi
	- immunologici: autoanticorpi organo e non organo specifici
	Motivazione: valutazione dello stato metabolico(in relazione al possibile aumento ponderale favorito dalla ripresa dell'assorbimento e dalla dieta aglutinata, sbilanciata in senso iperlipidico) e del possibile sviluppo di complicanze autoimmuni tanto più elevato quanto maggiore il numero di anni trascorsi dal celiaco a dieta libera.

Fra gli esami strumentali del follow-up della celiachia un posto di primo piano spetta alla densitometria ossea, che va eseguita nella celiachia dell'adulto dopo almeno 12 mesi di dieta aglutinata per documentare la presenza di eventuale osteopenia e/o osteoporosi, e deve essere ripetuta ogni 18-24 mesi nel caso risulti patologica. E' nota la maggior rilevanza di tale problema negli adulti, anche se sono riportati casi di osteopenia ed osteoporosi anche in età pediatrica, ove in genere la dieta aglutinata porta a normalizzazione o a significativi miglioramenti entro il primo anno di esclusione del glutine dalla dieta.

5) COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

Passando a considerare il tema delle complicanze della celiachia, è stato ampiamente documentato come la malattia celiaca, specie se diagnosticata tardivamente (evenienza, purtroppo, ancora non infrequente) e se non seguita da una dieta rigorosamente senza glutine, possa indurre una mortalità significativamente superiore a quella della popolazione generale.

Tra le complicanze più temibili della malattia celiaca, per fortuna assai rare, vanno annoverate l'iposplenismo, la "sprue o celiachia refrattaria", la colite collagenosica, la digiuno-ileite ulcerativa, il linfoma non Hodgkin ed altre neoplasie (specie quelle interessanti l'intestino tenue e l'esofago).

Queste complicanze vanno sempre sospettate in tutti quei pazienti che, pur seguendo una dieta rigorosamente priva di glutine, lamentano **una** ingiustificata persistenza o la ricomparsa di diarrea, dolori addominali, calo ponderale, febbre, intensa astenia e sensazione di grave malessere generale.

La possibile insorgenza di queste complicanze è da prendere in considerazione soprattutto nei casi in cui la diagnosi di celiachia è stata effettuata in età

avanzata e/o in cui la dieta priva di glutine non sia stata seguita scrupolosamente.

La diagnosi ed il trattamento delle complicanze richiedono spesso competenze specialistiche diverse da quelle puramente gastroenterologiche (ad esempio, è spesso essenziale il contributo dello specialista ematologo).

Sebbene le temibili complicanze della malattia celiaca siano in grado di ridurre, spesso anche in maniera drammatica, sia l'aspettativa che la qualità della vita del paziente celiaco, è doveroso precisare che nella stragrande maggioranza dei casi una diagnosi precoce e la dieta rigorosa sono in grado di ridurre significativamente la loro incidenza.