

**PERCORSO  
DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE  
della  
MALATTIA CELIACA**

**2008**

## SOMMARIO

<b>SOMMARIO</b> .....	<b>1</b>
<b>DESCRIZIONE GENERALE DEL DOCUMENTO</b> .....	<b>6</b>
<b>IL COMMITTENTE</b> .....	<b>6</b>
<b>IL GRUPPO DI LAVORO</b> .....	<b>6</b>
<b>COORDINAMENTO DEL GRUPPO</b> .....	<b>6</b>
<b>STESURA E REVISIONE DOCUMENTO</b> .....	<b>6</b>
<b>ABBREVIAZIONI USATE NEL TESTO</b> .....	<b>7</b>
<b>PREMESSA</b> .....	<b>9</b>
<b>1. METODOLOGIA UTILIZZATA NELLA COSTRUZIONE DEL PDTA</b> .....	<b>10</b>
<b>2. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ E DI INCLUSIONE DEL PDTA</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ</b> .....	<b>11</b>
<b>2.2. CRITERI DI INCLUSIONE DEI SOGGETTI OGGETTO DEL PDTA</b> .....	<b>11</b>
<b>3. LA MALATTIA CELIACA: EPIDEMIOLOGIA ED INQUADRAMENTO CLINICO</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1. EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2. FISIOPATOLOGIA E CLINICA</b> .....	<b>12</b>
3.2.1. Clinica della MC .....	12
3.2.2. Clinica in età pediatrica.....	13
3.2.3. Patologie o condizioni associate alla MC .....	13
<b>3.3. FORME DI MALATTIA CELIACA</b> .....	<b>14</b>
3.3.1. Forma classica.....	14
3.3.2. Forma atipica .....	14
3.3.3. Forma silente .....	14
3.3.4. Forma potenziale o latente .....	15
3.3.5. Forma refrattaria .....	15
<b>3.4. LINFOMA NON-HODGKIN (NHL) E MORTALITÀ</b> .....	<b>15</b>
<b>3.5. RISPOSTA AL TRATTAMENTO E COMPLICANZE</b> .....	<b>15</b>
<b>4. LINEE GUIDA E LETTERATURA DI RIFERIMENTO</b> .....	<b>17</b>

<b>5.</b>	<b>IL “PERCORSO ATTUALE EFFETTIVO” DEL PAZIENTE AFFETTO DA MC</b>	<b>20</b>
5.1.	PROPOSTA DI QUESTIONARIO AI MMG, PLS E CENTRI SPECIALISTICI GEL	20
5.1.1.	Risultati dei questionari inviati ai MMG/PLS	20
5.1.2.	Risultati dei questionari inviati ai servizi di GEL	22
5.2.	DESCRIZIONE DEL “PERCORSO EFFETTIVO”	23
5.2.1.	Variabilità di prevalenza di malattia	23
5.2.2.	Approccio diagnostico e terapeutico non appropriato	23
5.2.3.	Procedure di follow-up non uniformi	23
5.2.4.	Aspetti nutrizionali e alimentazione collettiva	23
5.2.5.	Aspetti psicologici	24
5.2.6.	Formazione, informazione	24
<b>6.</b>	<b>IL PERCORSO “DI RIFERIMENTO” DEL PAZIENTE CON MC</b>	<b>26</b>
6.1.	SOSPETTO DIAGNOSTICO E TEST DI SCREENING	26
6.1.1.	Soggetti a rischio e candidati allo screening	26
6.1.2.	Standard di laboratorio per anti-tTG	27
6.1.3.	Competenze e responsabilità	28
6.1.3.1.	MMG/PLS	28
6.1.3.2.	Specialista	28
6.2.	INTERPRETAZIONE DEI TEST E SUCCESSIVO ITER DIAGNOSTICO	29
6.2.1.	Anti-tTG positivi	29
6.2.2.	Anti-tTG negativi	29
6.2.2.1.	Clinica suggestiva per MC	29
6.2.2.2.	Clinica sfumata	29
6.2.2.3.	Assenza di sintomi, solo fattori di rischio	30
6.2.3.	Standard di laboratorio per aptotipi HLA DQ2/DQ8	30
6.2.4.	Competenze e responsabilità	31
6.2.4.1.	Soggetti adulti	31
6.2.4.2.	Soggetti in età pediatrica	31
6.3.	BIOPSIA DUODENALE	32
6.3.1.	Criteri standard per biopsia	32
6.3.2.	Biopsia in età pediatrica e in soggetti non collaboranti	32
6.3.3.	Controindicazioni all'esecuzione della biopsia	32
6.3.3.1.	Antiaggreganti, eparine basso peso molecolare, TAO	32
6.3.3.2.	Gravidanza	33
6.3.3.3.	Rischio di complicanze in età pediatrica	33
6.3.4.	Criteri per la preparazione e valutazione istologica	33

6.3.5.	Competenze e responsabilità .....	34
6.3.5.1.	<i>MMG/PLS</i> .....	34
6.3.5.2.	<i>Servizio endoscopico di riferimento</i> .....	34
6.3.5.3.	<i>Consenso informato</i> .....	34
<b>6.4.</b>	<b>INTERPRETAZIONI DIAGNOSTICHE DOPO LA BIOPSIA .....</b>	<b>35</b>
6.4.1.	Certezza di MC .....	35
6.4.2.	Esclusione di MC .....	35
6.4.3.	Incertezza diagnostica di MC.....	35
6.4.3.1.	<i>Anti-tTG positivi Marsh 0 oppure Anti-tTG negativi e Marsh I</i> .....	36
6.4.3.2.	<i>Anti-tTG negativi Marsh II e III</i> .....	36
6.4.4.	Standard di laboratorio per aplotipi HLA DQ2/DQ8.....	36
6.4.5.	Competenze e responsabilità .....	36
<b>6.5.</b>	<b>IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA E FOLLOW-UP SUCCESSIVO ALLA DIAGNOSI .....</b>	<b>37</b>
6.5.1.	Valutazione dello stato nutrizionale e terapia dietetica.....	37
6.5.1.1.	<i>Raccomandazioni per una corretta GFD</i> .....	38
6.5.1.2.	<i>Alimenti vietati</i> .....	38
6.5.1.3.	<i>Alimenti permessi</i> .....	38
6.5.2.	Patologie autoimmuni associate .....	39
6.5.3.	Visite successive alla prima .....	39
6.5.3.1.	<i>Periodicità del follow-up negli adulti</i> .....	39
6.5.3.2.	<i>Periodicità del follow-up nei bambini</i> .....	39
6.5.4.	Aspetti psicologici .....	40
6.5.5.	Permanenza o recidiva dei sintomi (MC refrattaria) .....	40
6.5.6.	Competenze e responsabilità .....	41
6.5.6.1.	<i>Specialista GEL</i> .....	41
6.5.6.2.	<i>Specialista GEL, MMG/PLS</i> .....	41
<b>6.6.</b>	<b>RISTORAZIONE COLLETTIVA PUBBLICA.....</b>	<b>42</b>
6.6.1.	Comunicazione fra scuole e SIAN .....	42
6.6.2.	Procedure e responsabilità per la GFD nelle collettività scolastiche .....	42
6.6.2.1.	<i>Paziente, genitori o tutore</i> .....	42
6.6.2.2.	<i>Personale scolastico</i> .....	42
6.6.2.3.	<i>Dirigente scolastico</i> .....	42
6.6.2.4.	<i>Centro cottura e/o ristorazione</i> .....	43
6.6.2.5.	<i>SIAN</i> .....	43
6.6.3.	Ristorazione nelle strutture sanitarie pubbliche o convenzionate con SSN .....	43

<b>7. INDICATORI.....</b>	<b>44</b>
7.1. INDICATORI DI PROCESSO.....	44
7.2. INDICATORI DI ESITO .....	44
<b>8. IL “PERCORSO IDEALE” DEL PAZIENTE CON MC.....</b>	<b>45</b>
8.1. SOSPETTO DIAGNOSTICO, INDICAZIONI ALLO SCREENING DELLA MC .....	45
8.2. TEST SIEROLOGICI ANTICORPALI E APLOTIPI ALLELI HLA .....	45
8.2.1. Anticorpi anti-transglutaminasi (anti-tTG) .....	45
8.2.2. Anticorpi anti-endomisio (EmA) .....	45
8.2.3. Anticorpi anti-gliadina (AGA).....	46
8.2.4. Tests sierologici in soggetti con deficit di IgA .....	46
8.2.5. Aplotipi alleli HLA DQ2 e DQ8 .....	46
8.3. LA DIAGNOSTICA SIEROLOGICA DELLA MC .....	47
8.3.1. Indicazioni nei soggetti di età > 5 anni.....	47
8.3.2. Indicazioni nei soggetti di età < 5 anni.....	48
8.4. INTERPRETAZIONE DEI TEST E SUCCESSIVO ITER DIAGNOSTICO .....	49
8.4.1. Test sierologici anticorpali positivi .....	49
8.4.2. Test sierologici anticorpali negativi .....	49
8.4.2.1. <i>Soggetti con clinica suggestiva per MC</i> .....	49
8.4.2.2. <i>Soggetti con clinica sfumata</i> .....	49
8.4.2.3. <i>Soggetti asintomatici con solo fattori di rischio</i> .....	49
8.4.2.4. <i>Famigliari asintomatici di celiaci</i> .....	50
8.5. BIOPSIA DUODENALE .....	50
8.5.1. Criteri standard per biopsia.....	50
8.5.2. Criteri per la valutazione istologica .....	51
8.5.3. Criteri per invio a biopsia (adulti e bambini).....	52
8.5.4. Controindicazioni all'esecuzione della biopsia.....	52
8.6. INTERPRETAZIONI DIAGNOSTICHE DEI TEST SIEROLOGICI E BIOPTICI .....	53
8.6.1. Certezza della diagnosi.....	53
8.6.2. Incertezza della diagnosi .....	53
8.6.3. Follow-up nei casi di incertezza diagnostica.....	54
8.6.4. Esclusione o improbabilità di MC.....	54

<b>8.7.</b>	<b>IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA E FOLLOW-UP SUCCESSIVO ALLA DIAGNOSI .....</b>	<b>55</b>
8.7.1.	Valutazione dello stato nutrizionale .....	55
8.7.2.	Approccio nutrizionale.....	55
8.7.3.	Follow-up.....	56
8.7.4.	Osteoporosi e densitometria ossea .....	56
8.7.5.	Patologie associate.....	57
8.7.6.	Permanenza o recidiva dei sintomi (MC refrattaria) .....	57
<b>8.8.</b>	<b>IMPLICAZIONI PSICOLOGICHE.....</b>	<b>58</b>
8.8.1.	Il momento diagnostico e le prime problematiche psicologiche .....	58
8.8.2.	Impatto della diagnosi di MC nelle principali fasi del ciclo di vita .....	59
8.8.2.1.	<i>Infanzia</i> .....	59
8.8.2.2.	<i>Età scolare</i> .....	59
8.8.2.3.	<i>Adolescenza</i> .....	59
8.8.2.4.	<i>Impatto sulla famiglia</i> .....	60

## DESCRIZIONE GENERALE DEL DOCUMENTO

### IL COMMITTENTE

Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità - Regione Piemonte

### IL GRUPPO DI LAVORO

<b>Elda Angelino</b>	Vice Presidente Associazione Italiana Celiachia (AIC) Nazionale e membro del Consiglio Direttivo di AIC Piemonte Valle d'Aosta
<b>Cristiana Barbera</b>	Direttore SCU Gastroenterologia Pediatrica AO OIRM/S.Anna Torino
<b>Renza Berruti</b>	Dirigente Medico SIAN, Responsabile settore nutrizione, Asl AT - Asti
<b>Mauro Bruno</b>	Dirigente Medico SCU Gastroenterologia AO San Giovanni Battista - Torino
<b>Irene G. Cimma</b>	Psicologa, Psicoterapeuta, Coordinatore Rete Nazionale Psicologi AIC
<b>Renata Magliola</b>	Coordinatore Tecnico Progetti Regionali Prevenzione, Assessorato Tutela della Salute e Sanità, Regione Piemonte
<b>Marco Marchetto</b>	MMG Collegno, specialista gastroenterologia
<b>Gabriella Marostica</b>	PLS Torino, Responsabile Nazionale FINP, Vice Presidente SIP Piemonte
<b>Sergio Martelli</b>	Direttore SC Malattie Endocrino - Metaboliche e Diabetologia ASL TO2 - Torino
<b>Valentina Mussa</b>	Tutor clinico, settore Lauree Sanitarie OSRU AO San Giovanni Battista - Torino
<b>Pietro Occhipinti</b>	Responsabile SSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Borgomanero ASL NO (Novara)
<b>Fernando Pesce</b>	Direttore Dipartimento Materno Infantile e SOC di Pediatria, AO SS.Antonio e Biagio e C.Arrigo - Alessandria
<b>Raffaella Pulitanò</b>	Dirigente Medico SC Gastroenterologia AO S.Croce e Carle - Cuneo
<b>Lidia Rovera</b>	Responsabile SS Dietetica e Nutrizione Clinica AO Ordine Mauriziano - Torino
<b>Bruna Santini</b>	Responsabile SSDU Nutrizione Clinica AO OIRM/S.Anna - Torino

### COORDINAMENTO DEL GRUPPO

<b>Sergio Martelli</b>	Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari Piemonte
<b>Irene G. Cimma</b>	Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari Piemonte

### STESURA E REVISIONE DOCUMENTO

Data inizio stesura	01/01/2007
Data stesura definitiva	24/11/2008
Numero revisione	1

## ABBREVIAZIONI USATE NEL TESTO

Acronimo	Descrizione
AGA	Anticorpi anti Gliadina
AIBT	Associazione Italiana di Immunoematologia e Biologia dei Trapianti
AIC	Associazione Italiana Celiachia
ALT	Alanina Aminotransferasi (SGPT)
Anti-TG	Anticorpi anti Tireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpi anti Per ossidasi
Anti-tTG	Anticorpi anti-transglutaminasi
Aph	Fosfatasi Alcalina
AR	Artrite Reumatoide
ASA	Acido Acetil Salicilico (Aspirina)
ASR	Azienda/e Sanitaria/e Regionale/i
AST	Aspartato Aminotransferasi (SGOT)
BMD	Densità minerale ossea (Bone Mineral Density)
C.F.	Codice Fiscale
CHF	Insufficienza cardiaca (Congestive Heart Failure)
DEXA	Densitometria a raggi X doppia energia (Dual Energy X-ray Absorptiometry)
Dlgs	Decreto legislativo
DMT1	Diabete mellito tipo 1
EGDS	Esofagogastroduodenoscopia
ELISA	Test di immunoenzimatica (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EmA	Anticorpi anti-endomisio
GADA	Anticorpi anti Ac. Glutammico Decarbossilasi (Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies)
GEL	Gastroenterologo/Gastroenterologia
GFD	Dieta priva di glutine (Gluten Free Diet)
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point
HLA	Sistema di istocompatibilità (Human Leucocyte Antigens)
IA2	Anticorpi anti Tirosino-Fosfatasi
IBD	Malattia infiammatoria intestino (Inflammatory Bowel Disease)
ICA	Anticorpi anti cellule insula pancreatica (Islet Cell Antibodies)
IDA	Anemia sideropenica (Iron Deficiency Anemia)
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
INR	International Normalized Ratio
MC	Malattia celiaca
MMG	Medico di medicina generale
MOC	Mineralometria Ossea Computerizzata



NAFLD	Steatosi non alcolica (Non Alcoholic Fatty Liver Disease)
NASH	Steatoepatite non alcolica (Non Alcoholic Steato-Epatitis)
NHL	Non Hodgkin Lymphoma
PDTA	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PLS	Pediatra di libera scelta
PLTS	Piastrine
QPE	Quadro Proteico Elettroforetico
SIAN	Servizi Igiene Alimenti e Nutrizione
SMR	Standardized Mortality Rate (tasso standardizzato di mortalità)
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
TAO	Terapia Anticoagulante Orale
TRAb	Anticorpi anti Recettore TSH (TSH Receptor Antibodies)
TSH	Ormone Tireotropo o Tireotropina (Tyroid Stimulating Hormone)
VPN	Valore Predittivo Negativo
VPP	Valore Predittivo Positivo

Uno degli obiettivi dell'Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità e dell'Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari (AReSS) in Piemonte è di aiutare le Aziende Sanitarie Regionali (ASR) a minimizzare tutte le possibili condizioni favorevoli a un peggioramento dello stato di salute del cittadino, che possano nuocere alla sicurezza di pazienti e operatori e che possano portare a un incremento del contenzioso, delle controversie legali, dei costi diretti e indiretti. Nello specifico l'Assessorato e l'AReSS intendono promuovere l'integrazione organizzativa e clinica tra le ASR, favorendo l'uniformità, la congruità e la continuità degli interventi.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) - nel complesso delle sue fasi di definizione, costruzione, implementazione e monitoraggio - è uno strumento di coordinamento che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione (ospedale, territorio, ecc.) sono implicate nella presa in cura attiva e globale del cittadino che presenta un problema di salute. Il PDTA permette inoltre di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili e consente il confronto e la misura delle attività e degli esiti, in particolare degli outcomes, con indicatori specifici, conducendo al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

La realizzazione del presente PDTA, riferito alla Malattia Celiaca (MC), è stata promossa dall'AReSS su indicazioni dell'Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità, con l'obiettivo di offrire, a tutti gli operatori interessati nel processo di cura della patologia identificata, linee d'indirizzo semplici e applicabili su tutto il territorio regionale i cui obiettivi principali sono:

1. Diagnosi precoce del maggior numero di soggetti affetti da MC
2. Costruzione del percorso ottimale nel processo diagnostico e di follow-up della MC
3. Identificazione di criteri standard, minimi necessari per la diagnosi e follow-up della MC
4. Identificazione degli attori responsabili e dei ruoli all'interno del PDTA
5. Identificazione di indicatori di processo ed esito per la verifica dell'implementazione del PDTA

L'elaborazione di questo documento, merito del lavoro di un gruppo multi professionale e multi specialistico coordinato dall'AReSS, si avvale del supporto metodologico fornito dal documento propedeutico *"Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali e Profili Integrati di Cura nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte"*<sup>(49)</sup>.

## 1. METODOLOGIA UTILIZZATA NELLA COSTRUZIONE DEL PDTA

Nel realizzare il presente PDTA sono state recepite le indicazioni e sono state seguite le tappe fondamentali specificate nel manuale **“Raccomandazioni per la Costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) e Percorsi Integrati di Cura (PIC) nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte”**<sup>(49)</sup>.

Nella costruzione del PDTA sono stati affrontati e descritti nei loro contenuti i temi di *“percorso attuale o effettivo”*, *“percorso ideale”* e *“percorso di riferimento”*.

Il **“percorso attuale o effettivo”** descrive la realtà esistente, le maggiori problematiche e criticità individuate rispetto al problema celiachia in Piemonte.

Il **“percorso ideale”** descrive le migliori pratiche professionali e di gestione desunte dalle linee guida e dalla letteratura di riferimento. Dalla lettura analitica delle linee guida di riferimento sono emerse alcune differenze nel percorso diagnostico terapeutico consigliato, pertanto il gruppo di lavoro ha concordemente deciso di evidenziare sinteticamente le diverse indicazioni, citandone la fonte.

Il **“percorso di riferimento”** è il PDTA raccomandato e rappresenta la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati in tema di celiachia, frutto del confronto fra realtà attuale *“percorso attuale”* e linee guida di riferimento *“percorso ideale”*. In relazione anche alle differenze fra linee guida le motivazioni delle scelte attuate sono sempre esplicitamente dichiarate.

Sono indicate come **“raccomandazioni”** tutte le attività, interventi o procedure supportate da evidenti dati nelle linee guida e letteratura di riferimento, sono indicate come **“consigli”** le indicazioni derivate dal parere di esperti e del tavolo di lavoro regionale.

Per rendere più immediata la lettura e per facilitare la comprensione e visualizzazione si è deciso di descrivere il *“percorso di riferimento”* (Capitolo 6) subito dopo il *“percorso effettivo”* (Capitolo 5), per lo stesso motivo il capitolo dedicato agli indicatori adottati, di processo ed esito (Capitolo 7), è subito successivo a quello che descrive il *“percorso di riferimento”*.

Il *“percorso di riferimento”* è anche sintetizzato nella **“Sinossi del Percorso di Riferimento del PDTA della Malattia Celiaca”** ed è rappresentato con diagrammi a matrice (Allegati 1, 2, 3).

## 2. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ E DI INCLUSIONE DEL PDTA

### 2.1. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

Numerosi sono i criteri individuati nella scelta della MC d'interesse nella costruzione di un PDTA a carattere regionale.

1. **Elevata prevalenza della patologia** a fronte di un ridotto numero di diagnosi effettuate
2. **Impatto di salute ed economico sulla collettività e sulla famiglia**, legato alla possibile comparsa di complicanze, alla necessità di alimenti specifici, alla possibile comparsa di difficoltà psicologiche e relazionali e alla possibile necessità d'interventi psico-educativi
3. **Notevole variabilità e disomogeneità delle prestazioni e dell'approccio diagnostico**, nonostante la presenza di linee guida specifiche e la relativa semplicità diagnostico-terapeutica

Questa iniziativa si colloca anche come adempimento regionale alla Legge n.123/2005, in cui la celiachia è riconosciuta come malattia sociale. Le finalità della Legge n.123/2005 sono l'incremento del numero di diagnosi di MC, in particolare del numero di diagnosi precoci, la prevenzione delle eventuali complicanze e il normale inserimento dei celiaci nella vita sociale.

### 2.2. CRITERI DI INCLUSIONE DEI SOGGETTI OGGETTO DEL PDTA

Uno dei motivi di scelta del presente PDTA è la variabilità e disomogeneità dell'approccio diagnostico alla MC. I soggetti oggetto del percorso sono pertanto tutti quelli identificati a rischio e candidati allo screening per MC (vedi § 6.1.1).

### 3. LA MALATTIA CELIACA: EPIDEMIOLOGIA ED INQUADRAMENTO CLINICO

#### 3.1. EPIDEMIOLOGIA

Le conoscenze riguardo all'epidemiologia della Malattia Celiaca (MC) sono profondamente cambiate in questi ultimi anni, la sua prevalenza, valutata con studi di screening in Europa e Stati Uniti, è di circa 1:100, 1:300 rispetto alla popolazione generale <sup>(1-3, 10, 11, 20)</sup>, mentre nei bambini varia fra 1:50 e 1:300 soggetti <sup>(13, 19)</sup> nelle diverse popolazioni considerate. In Italia la prevalenza della MC è simile a quella europea e degli Stati Uniti <sup>(10)</sup>. La prevalenza della MC clinicamente diagnosticata è nettamente inferiore (0,02-0,27%) configurandosi, come per altre patologie, il noto "fenomeno iceberg". Si stima, infatti, che per ogni celiaco correttamente diagnosticato, la parte emersa dell'iceberg, vi siano 3-10 soggetti affetti da celiachia subclinica e con diagnosi misconosciuta, la parte sommersa dell'iceberg <sup>(20)</sup>.

Considerata fino a pochi anni fa una condizione rara e tipica dell'infanzia, più recentemente si è potuto osservare che le diagnosi in età adulta hanno superato in numero quelle in età pediatrica <sup>(4)</sup>. Il notevole incremento della prevalenza è solo in parte dovuto alla diffusione di metodiche diagnostiche non invasive (anticorpi celiaco-correlati), che hanno contribuito ad aumentare il numero delle diagnosi; in letteratura esistono sufficienti evidenze che suffragano l'ipotesi dell'esistenza di una reale "epidemia" di MC, i cui fattori scatenanti non sono ancora del tutto noti <sup>(5)</sup>.

#### 3.2. FISIOPATOLOGIA E CLINICA

La MC è una condizione patologica infiammatoria intestinale immunomediata, che consiste nell'intolleranza permanente al glutine, proteina contenuta in alcuni cereali di uso comune (in particolare frumento, orzo, segale, farro, kamut). L'intolleranza al glutine è in grado di determinare, in soggetti geneticamente predisposti, uno spettro di alterazioni della mucosa dell'intestino tenue che variano, dal semplice aumento di numero dei linfociti intraepiteliali fino all'atrofia dei villi con iperplasia delle cripte. Il danno anatomico e funzionale causa un malassorbimento di nutrienti di grado variabile che comporta un variegato corteo di sintomi, segni clinici e di laboratorio, presenti in misura molto variabile per quadro e intensità <sup>(10, 11, 12, 17, 21, 24)</sup>.

##### 3.2.1. Clinica della MC

La MC può insorgere entro i primi due anni di vita (6-24 mesi), dopo un breve intervallo dall'introduzione del glutine nella dieta, oppure durante tutto l'arco della vita e si può presentare con una costellazione molto ampia e variabile di manifestazioni cliniche (Tabella 3.1 - A). La MC può manifestarsi con il corteo sintomatologico e clinico tipico del malassorbimento (diarrea, calo ponderale, ritardo dello sviluppo, anemia carenziale), oppure il quadro può essere subclinico con sintomi o segni clinici vaghi e sfumati. In altri casi, non rari, la sintomatologia legata al malassorbimento è assente e la MC si presenta con una manifestazione patognomonica a carico della cute e degli annessi cutanei la "dermatite erpetiforme", oppure con altri segni o sintomi a carico del sistema osteoarticolare ed ematopoietico, del sistema nervoso e psichico e del sistema riproduttivo.

La celiachia si associa più frequentemente (3-30%) all'anemia sideropenica (IDA) e deve essere sospettata in tutti i soggetti con IDA, anche se femmine in età fertile. Inoltre si può associare a disturbi della riproduzione (3,7%), come ritardo del menarca, infertilità e aumentato rischio d'aborto. La prevalenza della celiachia sembra essere superiore anche nei soggetti con riduzione della mineralizzazione ossea (1-3,4%); recenti evidenze suggeriscono di attuare lo screening della MC anche in soggetti asintomatici con osteoporosi precoce o altri disturbi del metabolismo osseo.

*Tabella 3.1: Manifestazioni cliniche, patologie e condizioni associate alla Malattia Celiaca*

<b>A - Manifestazioni cliniche</b>	<b>B – Patologie o condizioni associate</b>
Diarrea cronica	Patologie autoimmuni
Arresto della crescita, ipostatura	Alterazioni cromosomiche
Calo ponderale	Deficit di IgA
Ritardo puberale, infertilità/aborti ripetuti	Epilessia occipitale con calcificazioni endocraniche
Anemia (sideropenia o deficit folati)	
Osteoporosi, osteopenia	
Deficit vitaminico (Vit. A, K, Niacina)	
Aumento transaminasi da causa sconosciuta	
Stomatite aftosa, difetti smalto dentario	
Dermatite erpetiforme	

### **3.2.2. Clinica in età pediatrica**

Nei soggetti in età pediatrica la MC si presenta frequentemente nella “forma classica” (vedi § 3.3.1), con sintomi gastrointestinali (diarrea, dolori addominali recidivanti, vomito, oppure stipsi e distensione addominale), ai quali si associano inappetenza, astenia muscolare, perdita di peso e ritardo della crescita e dello sviluppo puberale. Nei bambini possono presentarsi più frequentemente l'anemia sideropenica, i difetti dello smalto dentario e le alterazioni dei test di funzionalità epatica. La MC in questa fascia d'età si associa con maggiore frequenza al DMT1, al deficit di IgA e ad alcune alterazioni cromosomiche (Sindrome di Down, Sindrome di Turner, Sindrome di Williams).

### **3.2.3. Patologie o condizioni associate alla MC**

La MC si associa più frequentemente ad alcune patologie o condizioni (Tabella 3.1 - B) <sup>(10)</sup>. Disordini e patologie autoimmuni sono più frequenti nei soggetti con celiachia rispetto ai controlli (14% vs 2,8%), la presenza nella quasi totalità dei soggetti celiaci degli alleli HLA DQ2/DQ8 spiega la maggiore suscettibilità di questi soggetti anche al DMT1, alla tiroidite e al Morbo di Addison autoimmuni. La prevalenza della MC nei soggetti con DMT1 è del 2-5% negli adulti e 3-8% nei bambini, mentre nei soggetti con tiroidite autoimmune è del 1,5-6,7%. La MC si associa anche con maggiore frequenza all'epatite autoimmune (2,9-6,4%), alla cirrosi biliare primitiva (0-6%), alla colangite sclerosante (1,5%), alla NAFLD (3,4%), all'aumento delle transaminasi da causa

sconosciuta (1,5-9%), alla S. di Sjogren, all'artrite reumatoide, alla miastenia gravis, all'alopecia, alla vitiligo, all'atassia autoimmune, alla cardiomiopatia dilatativa idiopatica, e infine ad alcune forme di IBD (colite ulcerativa e Morbo di Crohn), al deficit di IgA, alla nefropatia da IgA, all'epilessia idiopatica con calcificazioni endocraniche.

La prevalenza della MC è anche maggiore nei soggetti con alterazioni cromosomiche, Sindrome di Down (4,7%), Sindrome di Turner (6,3%) e Sindrome di Williams.

I familiari di primo (genitori, figli) e secondo grado (fratelli, sorelle) di celiaci hanno un rischio maggiore di comparsa di MC. In base ai risultati di studi biotipici, la prevalenza media in questa popolazione è di circa 10%.

### **3.3. FORME DI MALATTIA CELIACA**

Per la MC possono essere delineate alcune forme in relazione alla clinica, alla positività sierologica anticorpale e alla presenza di fattori di rischio <sup>(10, 17)</sup>.

#### **3.3.1. Forma classica**

E' la forma definita dalla presenza della sintomatologia tipica. Nella maggior parte dei casi i soggetti affetti da questa forma presentano le alterazioni istologiche tipiche. Questa forma è più frequente nelle fasce d'età più giovani e, spesso, il suo esordio è molto precoce dopo lo svezzamento (primi 6-24 mesi di vita).

I soggetti affetti dalla forma classica presentano le caratteristiche manifestazioni cliniche e di laboratorio del malassorbimento intestinale e lamentano sintomi importanti, in particolare: diarrea cronica o stipsi, addome globoso, vomito, inappetenza, arresto della crescita o calo ponderale, irritabilità. Ai sintomi possono associarsi anemia sideropenica e/o da deficit di acido folico ed emocoagulativi, osteopenia, deficit vitaminici, edemi.

#### **3.3.2. Forma atipica**

E' sicuramente la forma più frequente. In genere in questi casi i sintomi intestinali sono aspecifici (dolore addominale ricorrente, stipsi, dispepsia) o del tutto assenti. Prevalgono le manifestazioni extraintestinali isolate, caratterizzate da ritardo puberale, bassa statura, osteopenia, osteoporosi, poliabortività, infertilità, associazione a disordini autoimmuni.

Anche in questo caso i soggetti affetti hanno di regola sviluppato le alterazioni istologiche intestinali tipiche ma, poiché dal punto di vista gastrointestinale sono paucisintomatici o asintomatici, spesso non sono correttamente diagnosticati.

#### **3.3.3. Forma silente**

Corrisponde al riscontro di sierologia positiva ed enteropatia da glutine in soggetti asintomatici, geneticamente predisposti, sottoposti a screening per MC, poiché appartenenti a gruppi a rischio di MC (familiari di celiaci, portatori di patologie associate), oppure in soggetti diagnosticati affetti da MC in seguito ad un'endoscopia e biopsia eseguite per altra indicazione.

### 3.3.4. Forma potenziale o latente

L'inquadramento nosografico di questa forma non è del tutto chiarito in letteratura. Per alcuni autori corrisponde a soggetti con sierologia positiva ma con architettura della mucosa intestinale normale, per altri la "celiachia potenziale" è solo una forma diagnosticabile a posteriori, dopo che la MC si è completamente espressa, per altri ancora corrisponde a soggetti con una precedente diagnosi di MC che hanno risposto positivamente alla GFD e che in seguito alla reintroduzione di glutine mantengono la normale istologia intestinale.

### 3.3.5. Forma refrattaria

Corrisponde a pazienti con diagnosi accertata di MC (sono escluse le *missing diagnosis*) che non rispondono o non mantengono a lungo la risposta alla GFD. Alcuni di questi pazienti sviluppano alcune complicanze come la digiuno ileite ulcerativa o il linfoma a cellule-T associato all'enteropatia da glutine.

## 3.4. LINFOMA NON-HODGKIN (NHL) E MORTALITÀ

Nei soggetti affetti da malattia celiaca il tasso standardizzato di mortalità (SMR) è maggiore rispetto alla popolazione generale (SMR 1,9-3,4), in particolare è superiore nei soggetti con malassorbimento (SMR 2,5), con scarsa aderenza alla dieta (SMR 10,7) e nei soggetti in cui la diagnosi di MC è tardiva (da 1 a 10 anni SMR 2,6 e > 10 anni SMR 3,8). I soggetti celiaci con scarsi sintomi o asintomatici non sembrano avere una mortalità superiore a quella della popolazione generale <sup>(10)</sup>.

L'eccesso di mortalità è dovuto soprattutto ai tumori, in particolare al linfoma non-Hodgkin (NHL) che rende conto di circa 2/3 delle neoplasie in questi soggetti. E' stato calcolato che il rischio di NHL è 50-100 volte superiore nei celiaci non trattati rispetto alla popolazione generale, tuttavia, è verosimile che il rischio reale sia inferiore a quello riportato nel passato a causa dei *bias* introdotti dalle *missing diagnosis* e al fatto che la presenza della neoplasia può indurre a eseguire le indagini diagnostiche appropriate per la MC <sup>(10)</sup>.

## 3.5. RISPOSTA AL TRATTAMENTO E COMPLICANZE

La MC dura fino a quando il glutine è presente nella dieta. La sua terapia consiste, indipendentemente dal quadro sintomatologico e clinico, oltre che nella correzione degli stati carenziali gravi, nell'eliminazione totale e permanente del glutine dalla dieta <sup>(9, 10, 16, 21, 25)</sup>. La maggior parte delle complicanze, associate alla MC, sono strettamente correlate alla mancata o tardiva diagnosi e alla non osservanza della GFD da parte del paziente <sup>(10)</sup>.

L'eliminazione totale del glutine dalla dieta comporta, nella maggior parte dei casi, la regressione del quadro anatomico-patologico intestinale, il miglioramento progressivo e la scomparsa delle manifestazioni cliniche. Una corretta GFD previene la comparsa di nuove complicanze ad alto impatto sociale legate al processo infiammatorio cronico e al malassorbimento. Dopo una rigorosa GFD si assiste alla normalizzazione della composizione corporea, migliorano il ritardo di crescita, lo sviluppo corporeo, la fertilità, l'anemia e il metabolismo minerale osseo, nei diabetici migliora il controllo glicemico. Una corretta



GFD riduce il rischio di comparsa delle neoplasie intestinali e di altre complicanze e permette di condurre una vita normale, senza complicanze o altre restrizioni.

#### 4. LINEE GUIDA E LETTERATURA DI RIFERIMENTO

Di seguito è riportata la letteratura di riferimento e le principali Linee Guida nazionali ed estere, condivise dalla comunità scientifica internazionale, che hanno costituito una base di lavoro per la realizzazione del presente documento.

- 1) Catassi C et al. Coeliac Disease in the Year 2000: Exploring the Iceberg. *Lancet* 1994;343:200–3
- 2) Meloni G et al. Subclinical Coeliac Disease in Schoolchildren from Northern Sardinia. *Lancet* 1999;353:37
- 3) Bingley PJ et al. Undiagnosed Coeliac Disease at Age Seven: Population Based Prospective Birth Cohort Study. *BMJ* 2004;328:322–3
- 4) Hopper AD et al. Adult Coeliac Disease. *BMJ* 2007; 335:558-62
- 5) Lohi S et al. Increasing Prevalence of Coeliac Disease Over Time - *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1217-25
- 6) Rostom A. et al. Evidence Report/Technology Assessment, Celiac Disease n° 104 – Publication of Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – 2004 (<http://www.ahrq.gov/clinic/tp/celectp.htm>)
- 7) Bai J. et al World Gastroenterology Organisation (WGO) Practice Guideline: Celiac Disease – 2007 (<http://www.worldgastroenterology.org/ceciac-disease.html>)
- 8) National Institute of Health (NIH), Consensus Statement on Celiac Disease – 2004 Jun 28-30; 21(1) 1-22 (<http://consensus.nih.gov/>)
- 9) Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST) Northern Ireland, Guidelines for the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults – 2006 (<http://www.crestni.org.uk/coeliac-disease-adult-diagnosis.pdf>)
- 10) American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease – *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002
- 11) AGA Technical Review on Celiac Sprue – *Gastroenterology* 2001; 120: 1526-1540
- 12) Tonutti E. et al. Linee Guida per la Diagnosi di Laboratorio e Istologica della Malattia Celiaca – *Italian Journal Laboratory Medicine* 2005
- 13) Hill et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHN), *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 40: 1-19
- 14) Ministero della Salute – *Comitato Nazionale Sicurezza Alimentare (C.N.S.A.)* – Documento di Inquadramento per la Diagnosi ed il Monitoraggio della Malattia celiaca e Relative Complicanze – 23/07/2007
- 15) Della Vedova R. Celiachia: Quali Test, Quando e Come, *Occhio Clinico* 2007; 8: 16-19
- 16) Fasano A., Catassi C. Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum – *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651
- 17) Fasano A. Clinical Presentation of Celiac Disease in Pediatric Population – *Gastroenterology* 2005; 128: S68-S73
- 18) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease – *Gastroenterology* 2004; 128: S1-S9
- 19) Hoffenberg E.J. Should All Children Be Screened for Celiac Disease? – *Gastroenterology* 2005; 128: S98-S103
- 20) Collin P. Should Adults Be Screened for Celiac Disease? What Are the Benefits and Harms of Screening? – *Gastroenterology* 2005; 128: S104-S108
- 21) Hill I.D. What Are the Sensitivity and Specificity of Serologic Tests for Celiac Disease? Do Sensitivity and Specificity Vary in Different Populations? – *Gastroenterology* 2005; 128: S25-S32

- 22) Rostom A. Et al. The Diagnostic Accuracy of Serologic Tests for Celiac Disease: A Systematic Review – Gastroenterology 2005; 128: S 38-S46
- 23) Jackson Allen P.L. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children – Pediatr. Nurs. 2004; 30: 473-476
- 24) Dewar D.H et Ciclitiara P.J. Clinical Features and Diagnosis of Celiac Disease – Gastroenterology 2005; 128: S19-S24
- 25) Coeliac Working Group of BSPGHAN. Guideline for the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Children – [www.bsg.org.uk](http://www.bsg.org.uk) 2006
- 26) Collin P. Et Kaukinen K. Serologic Screening for Coeliac Disease in Risk Groups: Is Once in the Lifetime Enough? – Dig. Liver Dis. 2008; 40: 101-103 ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com))
- 27) Ascher H et al. Value of Serologic Markers for Clinical Diagnosis and Population Studies of Coeliac Disease. – Scand J Gastroenterol 1996; 31: 61–67
- 28) Burgin-Wolff A et al. Antigliadin and Antiendomysium Antibody Determination for Coeliac Disease. – Arch Dis. Child 1991; 66: 941–947
- 29) Hansson T., et al. Antibody Reactivity Against Human and Guinea Pig Tissue Transglutaminase in Children with Celiac Disease. – J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 379-84
- 30) Martini S., et al. Diagnostic Accuracies for Celiac Disease of Four Tissue Transglutaminase Autoantibody Test Using Human Antigen. – Clin Chem 2001; 47: 1722-5
- 31) Ravelli A., et al. Variability of Histologic Lesions in Relation to Biopsy Site in Gluten-Sensitive Enteropathy – Am J Gastroenterol 2005, 100: 177-85
- 32) Scoglio R, et al. Is Intestinal Biopsy Always Needed for Diagnosis of Celiac Disease? – Am J Gastroenterol 2003; 98:1325-31
- 33) Pietzak M.M. Follow-up of Patients With Celiac Disease: Achieving Compliance With Treatment – Gastroenterology 2005; 128: S135-S141
- 34) Yusuf T.E. Esophagogastroduodenoscopy – [www.emedicine.com/MED/topic2965.htm](http://www.emedicine.com/MED/topic2965.htm) 02/08/2007
- 35) Eisen G.M. Complications of Upper GI Endoscopy – Gastrointestinal Endoscopy 2002; 55: 784-793
- 36) ASGE Guideline on the Management of Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Endoscopic Procedures – Gastrointestinal Endoscopy 1998; 48: 672-675
- 37) ASGE Position Statement on Laboratory Testing Before Ambulatory Elective Endoscopic Procedures: GUIDELINES for Clinical Application – Gastrointestinal Endoscopy 1999; 50: 906-909
- 38) ASGE Guidelines on the Management of Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Endoscopic procedures – Gastrointestinal Endoscopy 2002; 55: 779-779
- 39) ASGE Guideline: The Management of Low-Molecular-Weight Heparin and Nonaspirin Antiplatelet Agents for Endoscopic Procedures – Gastrointestinal Endoscopy 2005; 61: 189-194
- 40) Addolorato G et al. Psychological support counselling improves GFD compliance in coeliac with affective disorders – Aliment Pharmacol Therapy, 2004 20, 777-782
- 41) Ciacci C. et al. “Psychological Dimensions of Celiac Disease. Toward an Integrated Approach”, Digestive Disease and Sciences, 2002, vol.47, n.9, 2082-7
- 42) Sverker A. et al. “Controlled by food – lived experiences of coeliac disease”, Journal of Human Nutrition and Dietetics, vol.18(3) Jun 2005, 171-180
- 43) Regione Piemonte - Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità “Proposte operative per la ristorazione ospedaliera” 2007
- 44) Reg. CE 178/02 e Reg. CE 852/04
- 45) Lewis N.R. et al. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. British Society of Gastroenterology [www.bsg.org.uk](http://www.bsg.org.uk) National Library of Guidelines. June 2007
- 46) Sategna-Guidetti C. et al. The effect of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. Aliment Pharmacol Therapy 2000; 14: 35-43
- 47) Kempainen T. Et al. Osteoporosis in adult patients with coeliac disease. Bone 1999; 24: 249-55

- 48) Mc Farlane X.A. et al. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. Gut 1995; 36: 710-4
- 49) AReSS Regione Piemonte - Quaderni Scientifici AReSS – 30/09/2008

## 5. IL “PERCORSO ATTUALE EFFETTIVO” DEL PAZIENTE AFFETTO DA MC

Dai dati disponibili (Regione Piemonte e AIC Piemonte Valle d'Aosta) e sulla base di una ricognizione delle esperienze di tutti i partecipanti al gruppo di lavoro, esperienze che riflettono diverse realtà regionali, è emerso il dato sostanziale della rilevante variabilità e disomogeneità del percorso del paziente nel quale si sospetti la MC oppure affetto da MC. Le variabilità e disomogeneità sono evidenti a livello dell'approccio diagnostico (come e da chi è eseguita la diagnosi), terapeutico (approccio alla GFD), di follow-up (come e chi esegue il follow-up) ed anche burocratico (esenzioni, presidi, ecc.).

### 5.1. PROPOSTA DI QUESTIONARIO AI MMG, PLS E CENTRI SPECIALISTICI GEL

Allo scopo di verificare la realtà del percorso diagnostico, terapeutico e di follow-up del paziente celiaco, le competenze e i ruoli degli attori principali del processo, sono stati predisposti dal gruppo di lavoro due questionari. Il primo questionario è rivolto ai MMG e ai PLS del Piemonte, il secondo ai Servizi o agli ambulatori GEL presenti nelle Aziende Sanitarie Regionali (Allegati 4 e 5). Hanno risposto ai questionari 459 MMG (appartenenti a 17 ASL), 78 PLS (appartenenti a 15 ASL) e 15 servizi di GEL (appartenenti a 7 ASL e 5 ASO), la suddivisione in 22 ASL corrisponde a quella del 2007. L'analisi completa dei dati ricavata dai questionari è descritta nell'Allegato 6.

#### 5.1.1. Risultati dei questionari inviati ai MMG/PLS

Il numero di questionari pervenuti corrisponde a circa il 12% del numero totale di MMG e circa il 20% dei PLS. Il campione analizzato, pertanto, non è statisticamente rappresentativo, inoltre, è possibile ipotizzare che al questionario abbiano risposto soprattutto i MMG e PLS più “attenti” al problema celiachia, questi due fattori generano sicuramente dei “bias” nell'analisi dei dati.

La prevalenza media accertata della MC è di 1:565, nella popolazione seguita dai MMG, e di 1:375, nella popolazione seguita dai PLS, (Figura 5.1), prevalenza inferiore a quella rilevata negli studi epidemiologici pari a circa 1:100/1:200 (§ 3.1), ma superiore a quella rilevata dalla AIC. Secondo i dati AIC la prevalenza della MC nella Regione Piemonte e Valle D'Aosta è in costante aumento, rispetto al periodo 2004-2006 (Figura 5.2) nel 2007 la prevalenza è ulteriormente aumentata pari a 1:660.

I soggetti a rischio di MC, da sottoporre a screening anticorpale, sono identificati soprattutto con la valutazione della sola clinica, in maggioranza sono considerati indicativi solo i sintomi addominali, il malassorbimento, l'anemia e, soprattutto in età pediatrica, i disturbi della crescita. Scarsa è la focalizzazione su altri segni clinici, egualmente importanti nel porre il sospetto di MC (dermatite erpetiforme, osteoporosi, osteomalacia, infertilità, ecc.), e sui fattori di rischio per MC (famigliarità e associazione con patologie autoimmuni).

Il 92% del MMG e il 100% dei PLS utilizzano correttamente la sierologia anticorpale come primo test diagnostico per la MC tuttavia, in una percentuale rilevante di casi (50-70%), sono richiesti contemporaneamente diversi tipi di anticorpi (anti-tTG, EmA ed AGA) che possiedono pari o minore sensibilità e specificità diagnostica.

Figura 5.1: Prevalenza della MC (per 1.000 residenti) nelle ASL della Regione Piemonte. Dati rilevati da questionario inviato ai MMG e PLS

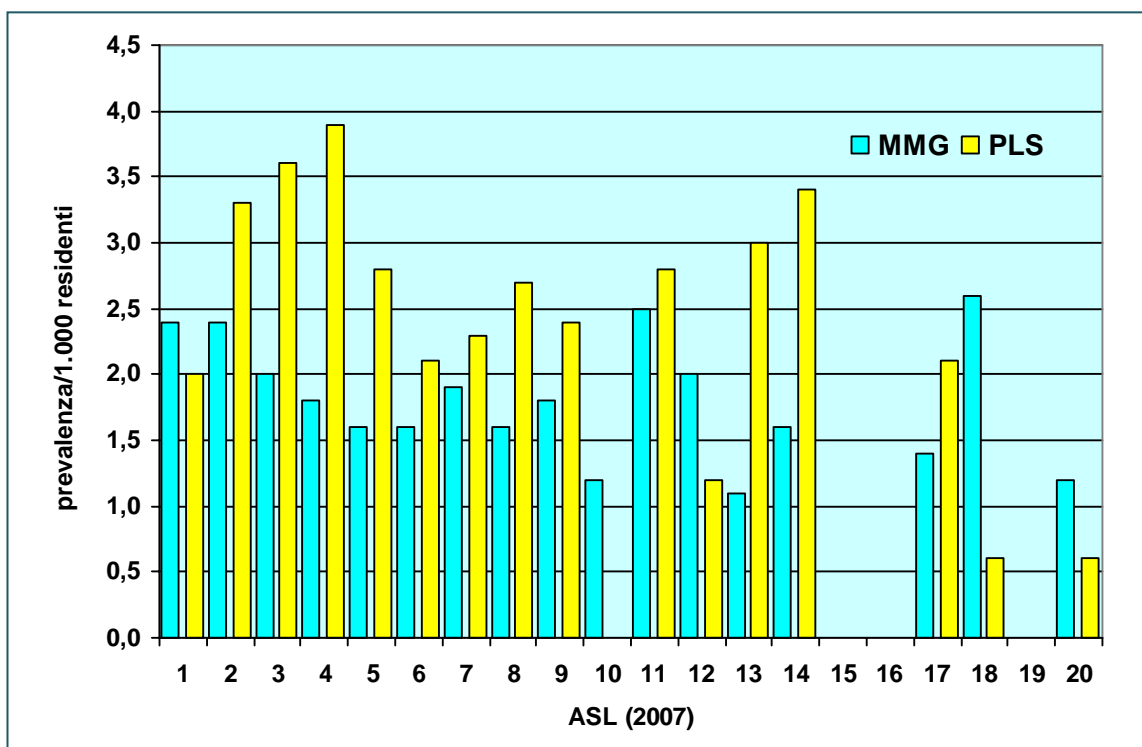
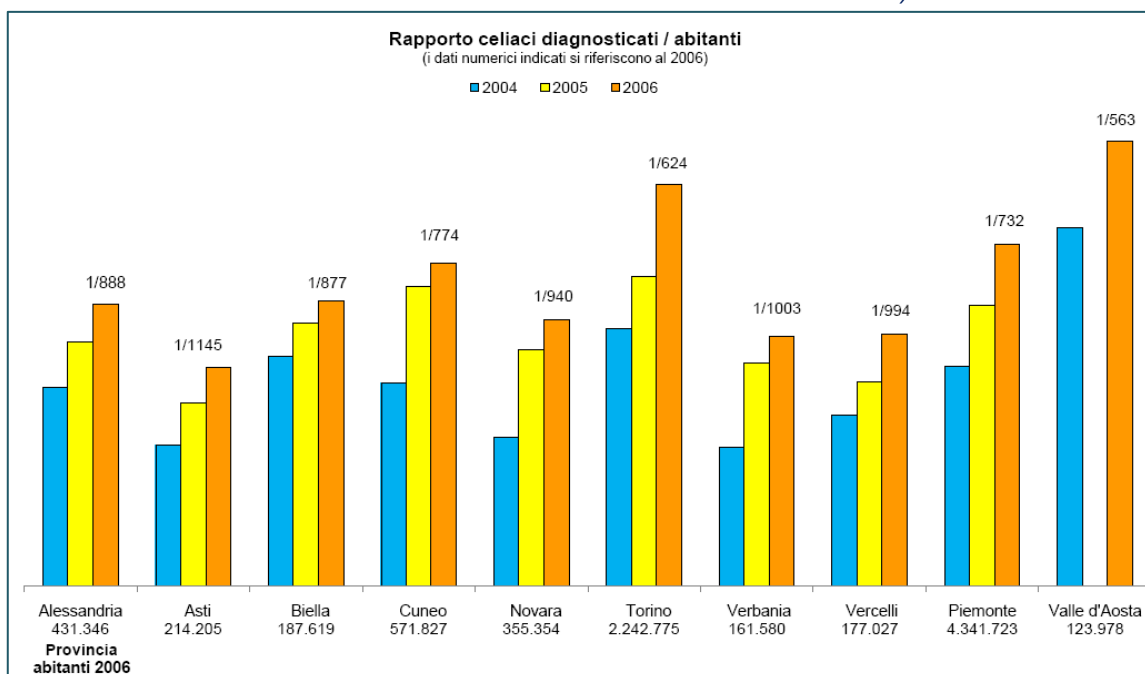


Figura 5.2: Prevalenza MC nella Regione Piemonte (dati rilevati da Assessorato Tutela Salute e Sanità ed elaborati da AIC Piemonte Valle d'Aosta)



In presenza di positività anticorpale, di norma il paziente è inviato a visita GEL e/o biopsia duodenale tuttavia, in una elevata percentuale di casi (45%), i MMG ritengono corretto, erroneamente,

un approccio dietetico specifico prima della biopsia, il fenomeno è poco rilevante fra i PLS. Non è irrilevante, inoltre, la percentuale di MMG (27%) e di PLS (17%) che richiede una consulenza specialistica GEL contestualmente alla richiesta degli anticorpi specifici.

Nella maggior parte dei casi la sierologia anticorpale, la consulenza specialistica GEL e la biopsia sono attuate presso strutture del SSN.

### **5.1.2. Risultati dei questionari inviati ai servizi di GEL**

Presso i servizi specialistici di GEL è comune (87%) l'utilizzo di più test anticorpali per la diagnosi sierologica di MC, in pochi casi (10%) non è sistematicamente richiesto il dosaggio delle IgA.

I comportamenti adottati nel sospetto di MC, nei soggetti di età < 2 anni, sono molto eterogenei, verosimilmente in relazione alla ridotta sensibilità e specificità dei test anticorpali in questa fascia d'età (§ 8.3.2). Nel 10% dei casi l'utilizzo della ricerca degli HLA DQ2/DQ8 risulta essere non congruente con le linee guida.

Nella maggior parte dei servizi GEL l'esame biptico e relativa classificazione istologica (Classificazione di Marsh modificata in seguito da Oberhuber) sono attuate correttamente, tuttavia, in una percentuale rilevante di casi (40%) la preparazione del campione istologico non è del tutto corretta.

Maggiori differenze sono state individuate nella tempistica e nella tipologia di esami richiesti nel follow-up dei soggetti con MC, così come differenti sono i criteri e la tempistica per la certificazione dell'esenzione per patologia.

## 5.2. DESCRIZIONE DEL “PERCORSO EFFETTIVO”

In relazione alla disomogeneità degli interventi sul territorio della Regione Piemonte la rappresentazione grafica, attraverso un diagramma di flusso, del percorso effettivo del paziente con MC sarebbe stata visivamente troppo complessa e difficilmente rappresentativa, pertanto si è deciso di descrivere il percorso, suddiviso in macro aree di processo, evidenziandone le principali criticità.

### 5.2.1. Variabilità di prevalenza di malattia

Dai dati disponibili 2004-2006 (Assessorato Tutela Salute e Sanità Regione Piemonte - Associazione Italiana Celiachia Piemonte Valle D'Aosta) emerge una notevole variabilità della prevalenza della MC su tutto il territorio della Regione Piemonte. Indicativi di un maggior numero di diagnosi, i dati di prevalenza sono in costante aumento dal 2004 al 2006 (Figura 5.2), ma sono sempre inferiori del 30-50% se confrontati con quelli degli studi epidemiologici facendo supporre la possibilità di “*missing diagnosis*”.

### 5.2.2. Approccio diagnostico e terapeutico non appropriato

Al numero di *missing diagnosis* si accompagna un ritardo, più o meno lungo, dalla comparsa dei primi segni clinici alla diagnosi. Il ritardo è legato a diversi fattori, in particolare errata interpretazione dei sintomi e/o segni clinici di MC e/o successivo iter diagnostico non appropriato.

Le più frequenti difformità riscontrate riguardano le richieste di anticorpi celiaco-correlati, non complete, a volte ridondanti, e/o non coerenti con l'età dei soggetti in accertamento. Sono presenti differenze nell'interpretazione di tests di laboratorio e nell'esecuzione, campionamento e interpretazione degli esami biotipici così come non vi è unanime consenso nell'iter diagnostico corretto da attuare nei casi dubbi (es. non concordanza fra reperto anticorpale e istologia).

La latenza diagnostica, i messaggi mediatici non sempre adeguati e corretti e, in alcuni casi, errati consigli medici, inducono a volte i pazienti e/o i loro familiari a utilizzare test diagnostici e dietoterapia non propriamente adeguati e scientificamente corretti.

### 5.2.3. Procedure di follow-up non uniformi

Sono emerse difformità operative successive alla diagnosi di MC, in particolare sono evidenti differenze nell'approccio clinico e burocratico alla prima visita GEL e nel follow-up dei pazienti (tipologia e cadenza dei controlli, approccio alle eventuali complicanze, sostegno psicologico al paziente e/o suoi familiari, iter burocratico per esenzioni, ecc).

### 5.2.4. Aspetti nutrizionali e alimentazione collettiva

Nell'ambito degli aspetti nutrizionali e della dietoterapia, punto nodale della terapia e per la prevenzione delle complicanze future, sono riscontrabili differenze nell'approccio e nella gestione sul territorio della GFD.

Da un'indagine, condotta nel 2006 dalla Rete delle Strutture di Dietetica e Nutrizione Clinica della Regione Piemonte, è emersa una buona integrazione operativa fra le strutture di GEL, che



eseguono la diagnosi, e le strutture di Dietetica e Nutrizione Clinica. Dall'analisi dei dati le criticità emerse sono: la limitata disponibilità di dietiste dedicate, la limitazione, presso alcune strutture, del loro ruolo educativo/informativo esercitato da altre figure professionali, l'irregolarità del follow-up dietetico, attuato sistematicamente solo in alcuni centri.

Da un censimento realizzato dai SIAN piemontesi, nelle mense scolastiche, è emerso che, nell'anno 2006-2007, nelle scuole piemontesi pubbliche e private, sono state fornite complessivamente 709 diete speciali per soggetti affetti da MC.

Un'indagine AIC Piemonte Valle d'Aosta 2007-2008 evidenzia mancanze e difficoltà nel settore della ristorazione collettiva. Sono presenti difformità nella fornitura dei pasti ai soggetti celiaci, soprattutto nell'ambito della ristorazione scolastica. Alcuni centri cottura forniscono le materie prime dieto-terapeutiche senza glutine, mentre in altre realtà le stesse sono procurate dalle famiglie dei pazienti e solo in alcune il personale addetto frequenta corsi di formazione e aggiornamenti sul tema specifico. Gli stessi centri cottura, riguardo ai capitolati d'appalto locali, possono comportarsi diversamente nelle diverse realtà territoriali, infine, il numero di strutture che hanno partecipato a corsi specifici sulla GFD non è elevato.

#### **5.2.5. Aspetti psicologici**

Dalla comunità scientifica internazionale sempre più emerge l'attenzione alle implicazioni psico-sociali della celiachia, in particolare ai vissuti emotivi e alle dinamiche relazionali che la diagnosi di MC può determinare nell'individuo e nella famiglia coinvolta. Riconosciuta come malattia sociale con la legge 123/2005, la MC, poiché "malattia cronica", determina specifiche implicazioni di natura relazionale e comportamentale, sia dal punto di vista della persona affetta, nelle differenti fasi del ciclo di vita, sia dal punto di vista dei suoi famigliari.

Nonostante l'ormai condivisa opportunità di garantire un adeguato supporto psicologico al celiaco o al familiare che ne dimostri, più o meno consapevolmente, la necessità, l'attuale offerta sul territorio piemontese e nazionale di psicologi e psicoterapeuti, formati rispetto alla celiachia, è disomogenea e frammentata.

#### **5.2.6. Formazione, informazione**

Dall'analisi dell'esistente emerge la necessità di stimolare ad aumentare la formazione e l'aggiornamento e di uniformare i messaggi fra tutte le figure professionali coinvolte (medici, dietisti, psicologi, operatori delle mense scolastiche, ecc.) nel processo di cura della MC. Un'attenzione particolare deve essere rivolta ai MMG e ai PLS, che sono le prime figure coinvolte nel percorso diagnostico, e a tutti gli operatori interessati agli aspetti nutrizionali della MC.

Nel 2005 AIC Piemonte Valle d'Aosta ha realizzato cinque corsi formazione sulla MC (Torino, Vercelli, Cuneo, Verbania) rivolti alla classe medica (specialisti, MMG e PLS). In collaborazione con i SIAN della Regione Piemonte, sono stati realizzati dal 2003 al 2007 circa novanta corsi di formazione riguardanti la GFD, rivolti agli insegnanti e agli operatori scolastici di asili nido,

scuole materne, elementari e medie e al personale delle Ditte appaltatrici. Sono in questo momento in fase di realizzazione, sempre in collaborazione AIC e SIAN, corsi rivolti alle dietiste.

## 6. IL PERCORSO “DI RIFERIMENTO” DEL PAZIENTE CON MC

In seguito all’analisi delle linee guida e della letteratura di riferimento è qui descritta la pianificazione della sequenza logica e cronologica di tutti gli interventi assistenziali riguardanti la diagnosi e follow-up del paziente con sospetto e diagnosi di celiachia. Nella pianificazione del percorso si è cercato di ottimizzare i processi, evitando ridondanze e prestazioni inutili e mantenendo l’obiettivo dell’appropriatezza delle prestazioni.

Il percorso di riferimento, che individua i ruoli e le responsabilità dei processi, è rappresentato graficamente in tre diagrammi a matrice (Allegati 1, 2, 3) ed è sintetizzato nella **“Sinossi del Percorso di Riferimento del Paziente con MC”**.

### 6.1. SOSPETTO DIAGNOSTICO E TEST DI SCREENING

Sono descritte le caratteristiche dei soggetti sospetti o a rischio di MC, le procedure e le competenze per lo screening iniziale della MC.

#### 6.1.1. Soggetti a rischio e candidati allo screening

**Lo screening della MC è raccomandato solo nei soggetti che presentano sintomi o manifestazioni cliniche che pongano il sospetto di MC e nei soggetti asintomatici che presentano un maggiore rischio di MC.**

Tabella 6.1: SINTOMI SOSPETTI PER MC IN SOGGETTI ADULTI E IN ETÀ PEDIATRICA

<b>1. Sintomi gastroenterici importanti</b>	Sintomi suggestivi di malassorbimento e malnutrizione (diarrea cronica, steatorrea, calo ponderale)
<b>2. Sintomi gastroenterici sfumati</b>	Dolori addominali, dispepsia, colon irritabile, stipsi, meteorismo, scarso appetito se associati ad alterazioni laboratoristiche (cfr punto 3) oppure se ricorrenti
<b>3. Alterazioni di laboratorio</b>	Alterazioni altrimenti non spiegate (anemia sideropenica, aumento transaminasi, ipocalcemia, riduzione folati)
<b>4. Alterazioni di cute e annessi</b>	Eruzione cutanea pruriginosa in sedi tipiche per dermatite erpetiforme (glutei, ginocchia, gomiti), alopecia areata, fragilità ungueale, orticaria cronica, vitiligine, ippocratismo digitale
<b>5. Alterazioni riproduttive</b>	Infertilità inspiegata, aborti ripetuti
<b>6. Alterazioni odontoiatriche</b>	Alterazioni dello smalto, aftosi orali ricorrenti
<b>7. Alterazioni ossee</b>	Osteoporosi nel maschio o nella donna prima del climaterio, osteomalacia
<b>8. Alterazioni neurologiche</b>	Atassia cerebellare, epilessia con calcificazioni occipitali, polineuropatia non spiegata

Sono stati individuati i sintomi e le manifestazioni cliniche principali che individuano i soggetti cui porre il sospetto diagnostico di MC, sia in età adulta, sia in età pediatrica (Tabella 6.1). Nei bambini la MC deve essere fortemente sospettata anche in presenza di sintomi e manifestazioni cliniche specifiche, maggiormente presenti in questa fascia d'età (Tabella 6.2). Sono stati individuati, inoltre, i fattori di rischio per la MC (Tabella 6.3).

**Tabella 6.2: SINTOMI SOSPETTI PER MC TIPICI IN ETÀ PEDIATRICA**

<b>1. Ritardo puberale</b>
<b>2. Ipostatura</b>
<b>3. Addome globoso</b>
<b>4. Ippocratismo digitale</b>
<b>5. Alterazioni dello smalto dentario</b>

**Tabella 6.3: FATTORI DI RISCHIO PER MC IN SOGGETTI ADULTI E IN ETÀ PEDIATRICA**

<b>1. Familiari di soggetti celiaci</b>	Genitori, figli, fratelli
<b>2. Deficit di IgA</b>	Immunoglobuline IgA < 5 mg/dl
<b>3. Alterazioni cromosomiche</b>	Sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Williams
<b>4. Patologie autoimmuni</b>	Collagenopatie (AR, sindrome di Sjogren, ecc.), endocrinopatie (DMT1 autoimmune, morbo di Addison, tireopatia autoimmune), cardiomiopatia dilatativa, psoriasi
<b>5. Alterazioni nefrologiche</b>	Nefropatia IgA

### 6.1.2. Standard di laboratorio per anti-tTG

**Gli anticorpi anti-tTG di classe IgA devono essere dosati con metodica ELISA, non operatore dipendente, utilizzando l'antigene umano.**

**Si raccomanda che i risultati siano espressi come valore assoluto specificando i "range" di normalità.**

**In caso di deficit di immunoglobuline IgA deve essere possibile eseguire la ricerca degli anticorpi anti-tTG di classe IgG** <sup>(21, 22, 30, 31)</sup>.

### **6.1.3. Competenze e responsabilità**

#### **6.1.3.1. MMG/PLS**

**E' compito del MMG/PLS porre il sospetto diagnostico nei pazienti sintomatici e individuare i soggetti a rischio.** Individuati i soggetti, sospetti per MC oppure a rischio di MC, è sempre compito del MMG/PLS richiedere i test sierologici anticorpali.

#### **6.1.3.2. Specialista**

**Si raccomanda che lo specialista (ginecologo, ematologo, reumatologo, endocrinologo, ecc.) che pone il sospetto di MC richieda o consigli al MMG/PLS l'esecuzione dello screening anticorpale.**

## 6.2. INTERPRETAZIONE DEI TEST E SUCCESSIVO ITER DIAGNOSTICO

Sono descritte le indicazioni e le tappe del processo successive alla valutazione dei test sierologici anticorpali di screening per la MC (Tabella 6.4). In relazione alle maggiori problematiche diagnostiche (§ 8.3.2) e di gestione sono stati individuati un percorso e delle competenze diverse in età pediatrica.

Tabella 6.4: Azioni da eseguire in soggetti con anticorpi positivi o negativi

Anti-tTG	Criteri clinici	Biopsia	DQ2/DQ8	Decisione
Positivi	Clinica suggestiva o sospetta e fattori di rischio	Eeguire	Non indicati prima della biopsia	In relazione esito biopsia
Negativi	Clinica suggestiva per MC			
Negativi	Clinica sfumata	Non eseguire	Non indicati	Follow-up
Negativi	Fattori di rischio in soggetti asintomatici	Non eseguire	Eeguire → se positivi	Follow-up
Negativi		Non eseguire	Eeguire → se negativi	MC improbabile

### 6.2.1. Anti-tTG positivi

In caso di positività degli anti-tTG di classe IgA o di classe IgG, se deficit di IgA, **si raccomanda l'esecuzione della biopsia duodenale mediante EGDS.**

### 6.2.2. Anti-tTG negativi

#### 6.2.2.1. Clinica suggestiva per MC

Nei soggetti con sintomatologia suggestiva di MC e anti-tTG negativi **si raccomanda la biopsia duodenale mediante EGDS.** Diarrea e steatorrea cronica, malassorbimento, calo ponderale non spiegato, anemia sideropenica, deficit di folati e osteomalacia sono individuati come sintomi, segni clinici e di laboratorio suggestivi per MC.

Non si ritiene necessaria la ricerca degli alleli HLA poiché, anche in caso di negatività di DQ2/DQ8, l'EGDS e la biopsia possiedono un razionale nell'escludere o rilevare altre patologie gastrointestinali.

#### 6.2.2.2. Clinica sfumata

In accordo con la maggior parte delle linee guida (§ 8.4.2.2) si sostiene che nei soggetti con clinica sfumata (Tabella 6.1), considerati a basso rischio di MC, la negatività degli anti-tTG escluda la MC in atto. In questi casi **si raccomanda di escludere altre patologie e di avviare un follow-up periodico per valutare l'eventuale comparsa di sintomi o segni clinici suggestivi di MC.**

**In età pediatrica, in particolare nella fascia d'età < 2 anni, si raccomanda di valutare attentamente la possibilità di una mancata siero conversione anticorpale e l'eventuale necessità di ricercare anche gli AGA di classe IgA o IgG.**

#### **6.2.2.3. Assenza di sintomi, solo fattori di rischio**

Nei soggetti asintomatici con soli fattori di rischio per la comparsa di MC (Tabella 6.3), la negatività degli anti-tTG esclude la MC in atto (§ 8.4.2.3 e § 8.4.2.4). Nei familiari asintomatici di soggetti celiaci (genitori, figli, fratelli) con anti-tTG negativi la letteratura è concorde nel ricercare gli alleli DQ2/DQ8 mentre, non vi sono indicazioni univoche per i soggetti con altri fattori di rischio. La maggior parte dei soggetti con fattori di rischio, eccetto i famigliari di celiaci, sono individuati in giovane età pertanto, in accordo con le linee guida pediatriche e in considerazione della necessità di un lungo follow-up periodico, anche in questi casi si ritiene utile eseguire la ricerca degli alleli DQ2/DQ8 per escludere dal follow-up i soggetti in cui la comparsa di MC è improbabile.

**In tutti i soggetti asintomatici con fattori di rischio si raccomanda la ricerca degli alleli DQ2 e DQ8.**

**In caso di DQ2/DQ8 negativi la comparsa di MC è improbabile.** Nei soggetti con DQ2/DQ8 positivi si raccomandano il follow-up periodico e la valutazione dell'eventuale comparsa di clinica indicativa di MC. Si ritiene ragionevole e pertanto si consiglia di ripetere il dosaggio degli anti-tTG circa ogni 5 anni.

#### **6.2.3. Standard di laboratorio per aplotipi HLA DQ2/DQ8**

**Si raccomanda che la ricerca degli aplotipi HLA DQ2/DQ8 sia attuata con metodiche di biologia molecolare e presso laboratori sottoposti a controllo di qualità dell'Associazione Italiana di Immunoematologia e Biologia dei Trapianti (AIBT).**

**Si raccomanda che il referto, possibilmente in elaborato standard, contenga sempre i dati seguenti:**

- a) Anagrafica del paziente (cognome, nome, data di nascita, C.F.)
- b) Data del prelievo
- c) Tipo di prelievo effettuato, alleli testati e metodica utilizzata
- d) Conclusioni specifiche e sintetiche con indicazioni chiare sulla presenza o assenza degli alleli DQ2/DQ8
- e) Dati identificativi del laboratorio
- f) Dati identificativi del responsabile della struttura e dell'operatore che ha eseguito l'esame validati entrambe con firma autografa o elettronica.

In considerazione delle difficoltà interpretative del test, derivanti dalla complessità del sistema HLA, dalla varietà dei risultati possibili e dal gradiente di rischio, **si raccomanda che l'interpretazione del risultato si basi sulla valutazione complessiva dei dati e sia frutto di una stretta collaborazione e scambio d'informazioni fra medico genetista, MMG e servizi di GEL.**

#### **6.2.4. Competenze e responsabilità**

**E' compito del MMG/PLS interpretare i test sierologici anticorpali, richiedere l'eventuale ricerca degli alleli HLA DQ2/DQ8 e individuare l'iter diagnostico adeguato.**

##### **6.2.4.1. Soggetti adulti**

**Nel caso di soggetti adulti è compito del MMG l'invio ai servizi endoscopici di riferimento dei pazienti che necessitano del riscontro biptico duodenale.**

**Si raccomanda che la richiesta di biopsia duodenale in EGDS sia completata con una sintesi anamnestica, con la descrizione degli esiti sierologici e del sospetto clinico.**

##### **6.2.4.2. Soggetti in età pediatrica**

**Nel caso di soggetti in età pediatrica si raccomanda di inviare a visita GEL, presso i centri di riferimento GEL pediatrici, tutti i soggetti da sottoporre a biopsia duodenale (soggetti con anti-tTG positivi e/o con sintomi gastroenterici importanti).**

**Si raccomanda che la richiesta di biopsia duodenale in EGDS sia completata con una sintesi anamnestica, con la descrizione degli esiti sierologici e del sospetto clinico.**

**Spetta al giudizio del PLS indirizzare l'iter (follow-up o invio ai centri di riferimento GEL pediatrici) dei soggetti con clinica sfumata e anti-tTG negativi.**



### 6.3. BIOPSIA DUODENALE

La biopsia duodenale è **raccomandata come unico esame per la conferma diagnostica di MC**. **Alla biopsia duodenale devono essere inviati tutti i soggetti con anti-tTG positivi oppure i soggetti con anti-tTG negativi ma con clinica suggestiva di celiachia** (Tabella 6.4).

#### 6.3.1. *Criteria standard per biopsia*

**Si raccomanda di eseguire la biopsia duodenale dopo una dieta contenente glutine.** Nel caso fosse stata instaurata una GFD, prima dell'esecuzione della biopsia è necessario un periodo di almeno un mese di dieta contenente glutine.

**L'endoscopia (EGDS)**, rispetto all'impiego della metodica con la capsula di Crosby-Watson, è la procedura più breve, non contempla l'esposizione alle radiazioni e permette di esplorare diversi distretti anatomici dell'apparato gastro-enterico e di eseguire biopsie multiple, pertanto **è raccomandata come procedura specifica per l'esecuzione del prelievo bioptico. Si raccomanda di eseguire il prelievo bioptico in regione duodenale distale (II e III porzione) con almeno quattro campioni**, due per ognuno dei settori citati.

L'endoscopista deve essere in grado di riconoscere sulla mucosa intestinale i segni macroscopici di celiachia ed eseguire biopsie mirate, eventualmente anche digiunali se riscontrate lesioni in tale sede. L'invio del campione istologico al servizio di anatomia patologica deve essere supportato dalla descrizione sintetica della storia e sospetto clinico, della sierologia (anticorpale ed eventuale HLA) e della dieta in atto.

#### 6.3.2. *Biopsia in età pediatrica e in soggetti non collaboranti*

**Nei pazienti non o scarsamente collaboranti** (popolazione pediatrica, Sindrome di Down, deficit cognitivi di altro tipo, ecc) **si raccomanda di eseguire l'esame in sedazione o narcosi**. In questi casi, in particolare in età pediatrica e a giudizio dello specialista GEL, è consigliabile eseguire l'esame endoscopico in regime di ricovero ordinario o in Day Hospital con assistenza anestesiológica.

#### 6.3.3. *Controindicazioni all'esecuzione della biopsia*

**L'esame bioptico in EGDS è controindicato solo nei soggetti a rischio di perforazione, nei soggetti clinicamente instabili o affetti da diatesi emorragica o con importante deficit piastrinico**, la biopsia duodenale è considerata una procedura a basso rischio di sanguinamento e non necessita della sospensione della terapia antiaggregante piastrinica o con eparine a basso peso molecolare o della sospensione della TAO se INR nel range terapeutico fra 1.5 e 2.5 (§ 8.5.4).

##### 6.3.3.1. *Antiaggreganti, eparine basso peso molecolare, TAO*

La diagnosi di celiachia non riveste un carattere d'urgenza, pertanto l'esame bioptico può essere procrastinato nei casi in cui la terapia con anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici o eparine a basso peso molecolare sia temporanea, oppure se INR superiore a quello terapeutico (1.5-2.5).

### 6.3.3.2. Gravidanza

In gravidanza, pur non essendovi controindicazioni assolute all'esecuzione di accertamenti endoscopici, in presenza di quadro clinico suggestivo e anticorpi celiaco correlati positivi, può essere prudente iniziare la GFD e rimandare la conferma istologica, al termine della gravidanza, dopo un periodo di dieta libera.

### 6.3.3.3. Rischio di complicanze in età pediatrica

Nel bambino, in particolare nelle fasce d'età inferiori a cinque anni il prelievo bioptico duodenale può essere posticipato nei soggetti a rischio di complicanze gravi se sottoposti all'esame (grave crisi celiaca con malnutrizione, turbe della coagulazione, grave cardiomiopatia). Anche in questi casi è prudente iniziare la GFD e rimandare la conferma istologica dopo un periodo di dieta libera.

### 6.3.4. Criteri per la preparazione e valutazione istologica

I campioni bioptici devono essere orientati correttamente con i villi rivolti verso l'alto e la parte cruentata appoggiata sul supporto, le sezioni devono essere perpendicolari all'asse dei villi e comprendere possibilmente 3-4 villi normali adiacenti per facilitare la valutazione dell'altezza delle cripte e il grado di atrofia. E' consigliata la preparazione di cinque vetrini istologici, a diverse profondità di taglio, tre vetrini colorati con ematossilina-eosina, un vetrino con la colorazione PAS e un vetrino utilizzato per l'indagine immunoistochimica con anticorpi anti-CD3, questo ultimo allo scopo di una conta precisa dei linfociti T intraepiteliali. Il referto istologico deve contenere indicazioni riguardo alle caratteristiche della mucosa, altezza media dei villi e della mucosa, valutazione delle cripte e dell'infiltrato della lamina propria, numero di linfociti intraepiteliali, descrizione dell'epitelio di rivestimento e dell'orletto a spazzola.

Sono recepite le indicazioni delle linee guida per la valutazione anatomopatologica che utilizzano il *grading* istologico della "Classificazione di Marsh" modificata in seguito da "Oberhuber" (Tabella 6.5).

Tabella 6.5: *Classificazione istologica lesioni intestinali della MC secondo Marsh-Oberhuber*

Tipo Marsh	Alterazioni istologiche
Marsh 0	Normale architettura della mucosa e dei villi
Marsh I	Infiltrativa: normale architettura della mucosa e dei villi, aumentato numero IELs (> 25/100 enterociti)
Marsh II	Iperplastica: ipertrofia e iperplasia delle cripte
Marsh III a	Parziale atrofia dei villi (riduzione altezza dei villi, infiltrazione linfocitaria lieve, iperplasia delle cripte)
Marsh III b	Atrofia subtotale dei villi (villi chiaramente atrofici ma ancora riconoscibili, cripte allargate con cellule immature, iniziale infiltrato infiammatorio)
Marsh III c	Totale atrofia dei villi (completa perdita dei villi, severa iperplasia delle cripte, infiltrato infiammatorio)

### **6.3.5. Competenze e responsabilità**

#### **6.3.5.1. MMG/PLS**

**E' compito del MMG/PLS predisporre i controlli necessari nei casi sospetti di diatesi emorragica o deficit piastrinico e nei soggetti in TAO e inoltre informare adeguatamente il servizio endoscopico di riferimento.**

#### **6.3.5.2. Servizio endoscopico di riferimento**

**E' compito del servizio endoscopico di riferimento il giudizio ultimo sulla fattibilità della biopsia in endoscopia basandosi sulle specifiche linee guida di riferimento.** In caso l'esame bioptico debba essere procrastinato, è compito del servizio endoscopico porre indicazioni specifiche alla GFD e/o a successivi accertamenti o consulenze ritenute necessarie.

#### **6.3.5.3. Consenso informato**

**Si raccomanda che la procedura bioptica endoscopica sia attuata solo previo consenso informato sottoscritto dal paziente o dai genitori se minore o da tutore se inabile.**

## 6.4. INTERPRETAZIONI DIAGNOSTICHE DOPO LA BIOPSIA

L'interpretazione diagnostica deve tener conto dei rilievi sierologici e biopatici (Tabella 6.6).

Tabella 6.6: *Indicazioni e conclusioni diagnostiche dopo biopsia*

Anti-tTG	Esito biopsia	Ricerca DQ2/DQ8	Diagnosi di MC	Trattamento follow-up
Positivi	Marsh I, II e III	Non indicata	Certa	Sì GFD (visita/follow-up GEL)
Negativi	Marsh 0	Non indicata	Esclusa	Nessuno
Positivi	Marsh 0	Eseguire → se positivi	Possibile	No GFD (eventuale ripetizione test dopo carico di glutine)
		Eseguire → se negativi	Improbabile	No GFD (rivalutazione GEL)
Negativi	Marsh I	Eseguire → se positivi	Possibile	No GFD (eventuale ripetizione test dopo carico di glutine)
		Eseguire → se negativi	Improbabile	No GFD (rivalutazione GEL)
Negativi	Marsh II, III	Eseguire → se positivi	Probabile MC sieronegativa	Sì GFD (visita/follow-up GEL)
		Eseguire → se negativi	Improbabile	No GFD (rivalutazione GEL)

### 6.4.1. Certezza di MC

In accordo con alcune linee guida <sup>(7, 13)</sup> si ritiene certa la diagnosi di MC in presenza di **anti-tTG positivi e lesioni istologiche grado Marsh I, II e III**. In questo caso si raccomandano la **prima visita GEL d'inquadramento e la GFD**, la risposta alla dieta è un fattore indispensabile per confermare ulteriormente la diagnosi.

### 6.4.2. Esclusione di MC

La MC è sempre esclusa nei soggetti con **anti-tTG negativi e biopsia negativa (Marsh 0)**. In questo caso **la GFD non è indicata, si raccomanda di rivalutare la clinica e avviare indagini per escludere eventuali altre patologie**.

### 6.4.3. Incertezza diagnostica di MC

La MC non può essere esclusa nei soggetti **anti-tTG positivi con biopsia negativa (Marsh 0)** e nei soggetti **anti-tTG negativi con biopsia positiva Marsh I**. La MC è probabile, ma non certa,

in presenza di **anti-tTG negativi e biopsia positiva Marsh II e III** (probabile celiachia sieronegativa).  
In tutti questi casi **si raccomanda la ricerca degli alleli DQ2/DQ8**.

#### **6.4.3.1. Anti-tTG positivi Marsh 0 oppure Anti-tTG negativi e Marsh I**

Se **DQ2/DQ8 positivi** la diagnosi di **MC è possibile**, in questo caso si raccomanda di non iniziare la GFD e ripetere i tests anticorpali (anti-tTG e/o EmA) ed eventualmente la biopsia, dopo un carico di glutine. Nei soggetti con sintomi fortemente indicativi di MC è possibile iniziare una GFD.

Se **DQ2/DQ8 negativi** la diagnosi di **MC è improbabile**, in questi casi è consigliabile una rivalutazione GEL.

#### **6.4.3.2. Anti-tTG negativi Marsh II e III**

Se **DQ2/DQ8 positivi** la diagnosi di **MC è probabile** (celiachia sieronegativa), in questo caso **si raccomandano la prima visita GEL d'inquadramento e la GFD**.

Se **DQ2/DQ8 negativi** la diagnosi di **MC è improbabile**, in questi casi è consigliabile una rivalutazione GEL.

#### **6.4.4. Standard di laboratorio per aplotipi HLA DQ2/DQ8**

Si rimanda al § 6.2.3

#### **6.4.5. Competenze e responsabilità**

**E' compito del GEL porre o escludere la diagnosi di MC individuando il percorso diagnostico terapeutico successivo alla biopsia duodenale.**

In considerazione delle differenti realtà su tutto il territorio regionale si raccomanda che i servizi di endoscopia/GEL di riferimento per le ASR, in relazione alle risorse locali e in accordo con i MMG/PLS, formulino un percorso ottimizzato successivo alla biopsia duodenale.

## 6.5. IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA E FOLLOW-UP SUCCESSIVO ALLA DIAGNOSI

Dopo la diagnosi di celiachia è importante definire e controllare periodicamente lo stato nutrizionale del paziente, ricercare la presenza di eventuali patologie concomitanti (patologie autoimmuni) o complicanze della MC stessa (anemia, osteoporosi, ecc.), fornire al soggetto e ai famigliari tutte le informazioni concernenti la patologia celiaca e necessarie per affrontare e gestire una corretta dieta priva di glutine, valutare periodicamente la regressione, permanenza o recrudescenza della sintomatologia, valutare l'andamento dei test sierologici anticorpali.

### 6.5.1. Valutazione dello stato nutrizionale e terapia dietetica

Alla prima visita e alle visite di follow-up **si raccomandano una corretta valutazione clinica** (indici antropometrici e auxologici) **e la ricerca d'indici di malassorbimento e/o di patologie a esso associate** (anemia sideropenica o da deficit di acido folico, osteoporosi, osteomalacia, ipocolestolemia, deficit di vitamine liposolubili) (Tabella 6.7). **Gli stati carenziali** (vitaminici, minerali, calorico-proteici, ecc.) **devono essere necessariamente corretti**.

Tabella 6.7: *Esami raccomandati alla prima visita e durante il follow-up del paziente celiaco*

Follow-up	Descrizione valutazione ed esami	Specifiche
Prima visita	Anamnesi, valutazione stato nutrizionale, stile di vita, indici antropometrici e auxologici (età pediatrica) Anamnesi famigliare per individuare soggetti a rischio	Alla diagnosi
	Emocromo, sideremia, ferritina, transferrina, folati, B12, QPE, ALT AST, GGT, Aph, Ca e P, colesterolo tot, colesterolo HDL, Trigliceridi, TSH	
Visite controllo	Anamnesi, valutazione stato nutrizionale, stile di vita, indici antropometrici e auxologici (età pediatrica) Ricerca di patologie correlate a dieta scorretta (obesità, steatosi epatica).	Dopo sei mesi dall'inizio della GFD, in seguito ogni 1-2 anni se anticorpi negativi.
	Anti-tTG (EmA se necessari) emocromo, ferritina, folati, B12, QPE, ALT AST, GGT, Aph, colesterolo tot, colesterolo HDL, Trigliceridi, TSH	In età pediatrica a 3 e 6 mesi, in seguito ogni 1-2 anni se anticorpi negativi
	Densitometria ossea (MOC, DEXA scan) Da eseguire soprattutto nei soggetti a rischio di fratture da osteoporosi. In età pediatrica a giudizio del GEL pediatra (non ancora disponibili parametri di riferimento certi per questa fascia d'età)	Dopo un anno di GFD e in seguito in relazione al risultato della prima

La dieta senza glutine (GFD), che è il trattamento di elezione della malattia celiaca, non deve essere iniziata prima di completare le indagini diagnostiche (tests sierologici anticorpali e biopsia).

Al momento della diagnosi si raccomanda di informare adeguatamente i pazienti affinché possano acquisire le conoscenze e le competenze necessarie per attuare correttamente la GFD e di predisporre a questo scopo opportuno materiale illustrativo.

Si raccomandano inoltre un'accurata anamnesi nutrizionale e un'attenta valutazione dello stile di vita (andamento ponderale, abitudini e comportamento alimentare, attività fisica e lavorativa, ecc.). In alcuni casi può essere necessario un programma dietetico personalizzato che soddisfi necessità nutrizionali specifiche (malnutrizione, diabete, ecc.).

#### **6.5.1.1. Raccomandazioni per una corretta GFD**

Una corretta GFD si basa sull'esclusione di tutti i prodotti che contengono glutine in quantità superiore a 20 ppm (alimenti vietati) o che sono a rischio di contaminazione (alimenti a rischio).

L'assunzione degli alimenti naturalmente privi di glutine o non contaminati (alimenti permessi) e di alimenti dieto-terapeutici (sostitutivi dei prodotti contenenti glutine) garantisce l'equilibrio nutrizionale della GFD.

#### **6.5.1.2. Alimenti vietati**

Sono alimenti vietati:

- ❖ **Il grano o frumento, la segale, l'orzo, l'avena, il farro, la spelta, il kamut, il triticale, e il frik o grano egiziano, le loro farine e i loro derivati.** L'avena è tollerata da quasi tutti i soggetti con MC, tuttavia è prudente evitarla poiché può essere contaminata con altri cereali durante i processi di lavorazione e confezione.
- ❖ **I cibi nella cui preparazione siano utilizzati, come addensanti i derivati del frumento o di altri cereali oppure che, durante la lavorazione o la confezione, siano soggetti a contaminazione** (per es.: dadi, condimenti, salse, confetture, dessert, salumi, piatti pronti, bevande, ecc.).

#### **6.5.1.3. Alimenti permessi**

Sono alimenti permessi:

- ❖ **Il riso, il mais, il grano saraceno, la soja, la tapioca, i legumi, le patate, la frutta, la verdura e i derivati di origine animale** (carni in genere, uova, latte, formaggio), **quando non sottoposti a particolari processi di lavorazione che possano provocare contaminazione con glutine.**

Gli alimenti vietati possono essere sostituiti da prodotti dieto-terapeutici, autorizzati dal Ministero della Salute e inseriti nel **Registro Nazionale degli Alimenti senza Glutine, erogabili gratuitamente dal SSN**. Le scelte alimentari dei soggetti affetti da MC possono essere facilitate dal **Prontuario degli Alimenti AIC**, che fornisce un elenco aggiornato dei prodotti a minore rischio di contaminazione.

### 6.5.2. *Patologie autoimmuni associate*

Importante è la ricerca di eventuali patologie autoimmuni associate, in particolare malattie tiroidee, epatiche e DMT1 (vedi § 3.2.3). La maggior parte delle linee guida sulla MC prevedono la ricerca degli anticorpi anti-tiroidei (anti-TPO, anti-TG o TRAb) e anti-insula pancreatica (ICA, GADA, IA2) al momento della diagnosi di MC, tuttavia non è previsto un loro controllo nei follow-up successivi.

La presenza di anticorpi anti-tiroide e anti-insula pancreatica individua solo i soggetti a maggiore rischio di comparsa di patologia tiroidea autoimmune clinica o DMT1 e non i soggetti clinicamente affetti. In presenza di anticorpi ma in assenza di clinica indicativa per malattia tiroidea o DMT1 non è indicato alcun trattamento specifico preventivo. L'assenza di anticorpi specifici tiroidei o anti-insula non esclude inoltre la possibilità di una loro successiva comparsa e conseguente sviluppo della patologia clinica. Le malattie della tiroide e il DMT1 non sono le uniche patologie autoimmuni associate alla MC e la periodica ricerca di markers specifici di queste altre patologie non è proposta in alcuna linea guida.

In considerazione di quanto enunciato **si raccomanda particolare attenzione nella raccolta anamnestica familiare e nella ricerca della sintomatologia clinica e subclinica di eventuali patologie autoimmuni associate alla MC**. Il dosaggio del TSH è considerato sufficiente come test di screening nel sospetto di una patologia tiroidea.

### 6.5.3. *Visite successive alla prima*

La necessità e la periodicità dei controlli possono variare in base alle condizioni cliniche, all'età del paziente e all'anamnesi alimentare. Nel follow-up dei soggetti affetti da MC (Tabella 6.7) si **raccomanda un'attenta rivalutazione clinica** (indici antropometrici e auxologici) **e dell'aderenza alla GFD**.

**Si raccomanda la ricerca di eventuali indici di malassorbimento** ancora presenti, **la ricerca di condizioni patologiche associate a una dieta non corretta** (obesità, steatosi epatica, ecc), **la valutazione di possibili comportamenti alimentari patologici, la ricerca dell'eventuale presenza di sintomi o segni clinici di patologie associate e la valutazione dei test sierologici anticorpali** (anti-tTG ed eventualmente EmA) 6-12 mesi dopo l'inizio della GFD. Per una corretta aderenza alla GFD si ritengono fondamentali momenti di verifica, rinforzo e/o aggiornamento.

#### 6.5.3.1. *Periodicità del follow-up negli adulti*

**Si raccomandano un primo controllo a 6 mesi dall'inizio della GFD e in seguito ogni anno se la sierologia anticorpale è negativa**. Il periodo di follow-up può essere anticipato o posticipato in relazione alle variazioni della sintomatologia e della sierologia.

#### 6.5.3.2. *Periodicità del follow-up nei bambini*



Nei bambini è preferibile e pertanto **si consiglia un primo controllo a breve periodo (2-3 settimane) per valutare solo la risposta iniziale e l'aderenza alla GFD.**

**Si raccomanda di eseguire i controlli successivi** (valutazione clinico-auxologica e di laboratorio, valutazione dei test anticorpali, valutazione dell'aderenza alla GFD) **a tre e sei mesi e in seguito ogni 12/24 mesi** in relazione alla clinica e alla sierologia anticorpale.

#### **6.5.4. Aspetti psicologici**

Pur non essendo correlata a specifici quadri psicopatologici o psichiatrici, la MC può causare un disagio psicologico poiché conduce necessariamente a un'operazione di ridefinizione della propria identità, nei termini della rappresentazione mentale che una persona ha di sé e del modo in cui gli altri la percepiscono (Vedi § 8.8). Il medico che pone attenzione alle componenti psicologiche che caratterizzano diagnosi di MC, riduce e previene al paziente il rischio di comparsa di una "dissintonia relazionale" caratterizzata dalla mancato riconoscimento dei vissuti emozionali.

In considerazione di quanto esposto, **si raccomanda che lo specialista GEL, il MMG e il PLS**, al momento della comunicazione della diagnosi e nelle fasi successive di follow-up, **particolarmente nei primi 6-12 mesi dalla diagnosi, prestino particolare attenzione alle implicazioni psicologiche che la MC può determinare nel paziente e all'interno del suo nucleo familiare.**

#### **6.5.5. Permanenza o recidiva dei sintomi (MC refrattaria)**

**Nel sospetto di MC refrattaria**, cioè con permanenza (MC refrattaria primaria) o recidiva dei sintomi (MC refrattaria secondaria) **si raccomanda di indagare adeguatamente l'aderenza alla GFD attraverso un'attenta anamnesi alimentare e con il dosaggio anticorpale** (il dosaggio degli anticorpi specifici è positivo se GFD non corretta).

**In caso fosse confermata una corretta e rigorosa osservanza della GFD si raccomanda di escludere altre possibili patologie responsabili dei sintomi** (colite microscopica, IBD, insufficienza pancreatica, enteropatia autoimmune, deficit di disaccaridasi, polluzione batterica, sindrome da immunodeficienza, sprue tropicale, gastroenterite eosinofila, ecc.).

**La diagnosi di MC refrattaria è certa solo nei soggetti che attuano una corretta GFD, dopo esclusione di altre patologie gastrointestinali.**

### **6.5.6. Competenze e responsabilità**

Ove possibile **si raccomanda che il paziente affetto da MC sia valutato periodicamente da un team multidisciplinare e multi professionale che includa lo specialista GEL, lo specialista nutrizionista e/o la dietista. Ove possibile è inoltre consigliabile la presenza di uno psicologo adeguatamente formato.** E' consigliabile che le ASL definiscano percorsi interni, competenze e responsabilità, in relazione alle singole realtà.

#### **6.5.6.1. Specialista GEL**

**Spetta allo specialista GEL che pone la diagnosi di MC ottemperare alle disposizioni in merito alla certificazione per patologia e alla prescrizione di alimenti in regime di esenzione del SSN. Spetta allo specialista GEL individuare le cause e trattare i casi di permanenza o recidiva dei sintomi.**

#### **6.5.6.2. Specialista GEL, MMG/PLS**

**E' responsabilità dello specialista GEL, del MMG/PLS riconoscere gli stati di disagio psicologico/emozionale e individuare i pazienti cui proporre un intervento psicologico di supporto.**

## **6.6. RISTORAZIONE COLLETTIVA PUBBLICA**

Le mense collettive pubbliche hanno l'obbligo di fornire pasti senza glutine ai soggetti affetti da MC (L. 4/7/2005 n° 123 - "Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia" - art. 4 comma 3), pertanto **si raccomanda che tutte le mense collettive pubbliche (scuole, strutture sanitarie, ecc.) siano in grado di fornire pasti senza glutine.**

**Si raccomanda che nei capitolati d'appalto con i centri cottura e/o ristorazione per le mense collettive pubbliche sia contemplato l'obbligo di fornire pasti senza glutine per i soggetti affetti da MC, si raccomanda inoltre che copia del capitolato sia inviata ai SIAN dei Dipartimenti di Prevenzione delle ASL per un'idonea valutazione, come previsto dalla DGR n.40-29846 del 10/04/2000 (pubblicata sul BUR n.19 del 10/05/2000).**

**Si raccomanda che i SIAN, in collaborazione con AIC, provvedano a un'idonea formazione teorica e pratica del personale addetto alle mense pubbliche per la preparazione e somministrazione dei pasti.**

**Si raccomanda che il pasto senza glutine non sia gravato di costi aggiuntivi rispetto al pasto con glutine (D.D. 18 settembre 2007, n° 146 – BUR n° 50 del 13/12/2007, e D.D. 11 dicembre 2007 n° 246 – BUR n° 50 del 13/12/2007).**

### **6.6.1. Comunicazione fra scuole e SIAN**

**Si raccomanda che tutte le scuole e di conseguenza le mense scolastiche (sia di Istituti pubblici sia privati) che ospitano soggetti celiaci ne diano comunicazione ai SIAN all'inizio di ogni anno scolastico.**

**I SIAN effettuano idonea vigilanza sul corretto *modus operandi* degli addetti alla preparazione/somministrazione dei pasti e sulla congruità nutrizionale degli stessi.**

### **6.6.2. Procedure e responsabilità per la GFD nelle collettività scolastiche**

Di seguito è descritto il percorso raccomandato per una corretta gestione della GFD (Vedi Allegato 3).

#### **6.6.2.1. Paziente, genitori o tutore**

E' responsabilità del paziente maggiorenne o dei genitori o tutori del minore avvertire il Dirigente scolastico della necessità di terapia dietetica con GFD.

#### **6.6.2.2. Personale scolastico**

Si raccomanda che il personale scolastico, a conoscenza della diagnosi di MC e/o della necessità di dieta adeguata in un soggetto ospitato dalla scuola, informi il Dirigente scolastico.

#### **6.6.2.3. Dirigente scolastico**

Il Dirigente scolastico, a conoscenza della diagnosi di MC e/o della necessità di dieta adeguata in un ospite della scuola (se non già informato dal soggetto maggiorenne o, in caso di

minore, dai genitori o tutore) dovrà prendere contatto con i genitori o tutore del minore o, in caso di maggiorenne, con il soggetto stesso per conferma.

Il Dirigente scolastico informerà il centro cottura e/o ristorazione della necessità di avere pasti senza glutine in relazione al numero di soggetti affetti da MC.

#### **6.6.2.4. Centro cottura e/o ristorazione**

Il centro cottura e/o ristorazione predisporrà il menù, con relative ricette ed elenco di tutti gli ingredienti utilizzati, e a inviare tutta la documentazione al SIAN di riferimento.

Le ditte che preparano e/o forniscono i pasti per soggetti celiaci devono definire, all'interno del proprio "Manuale Aziendale di Autocontrollo (HACCP)", procedure specifiche per la gestione dei pasti senza glutine, dall'approvvigionamento delle materie prime, alla preparazione, alla consegna e somministrazione del pasto stesso.

#### **6.6.2.5. SIAN**

Il SIAN avrà il compito di valutare l'appropriatezza del menù e la correttezza delle procedure per la preparazione degli alimenti. Il SIAN avrà il compito di valutare l'adeguatezza del menù e la correttezza della preparazione, vidimandolo oppure apportando le modifiche ritenute necessarie.

### **6.6.3. Ristorazione nelle strutture sanitarie pubbliche o convenzionate con SSN**

Lo scopo della ristorazione nelle strutture sanitarie pubbliche o convenzionate con SSN è di fornire pasti che soddisfino i fabbisogni nutrizionali dei pazienti degenti e del personale che utilizza la mensa della struttura, quando affetti da MC.

**Si raccomanda che al paziente affetto da MC, durante il periodo di degenza, siano somministrati pasti con alimenti privi di glutine**, sicuri e in grado di soddisfare i gusti personali, nei limiti delle specifiche necessità nutrizionali e assistenziali.

**Si raccomanda che la mensa della struttura sanitaria pubblica o convenzionata con SSN garantisca al personale affetto da MC pasti privi di glutine.**

La Regione Piemonte, Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità, Direzione Sanità Pubblica, nel 2007 ha emanato direttive specifiche <sup>(43)</sup> riguardanti le diete standardizzate, a composizione bromatologica nota, che devono essere disponibili in una struttura ospedaliera. Nello specifico è anche prevista la "dieta senza glutine" per la quale sono indicati gli alimenti naturali e dietetici appropriati e sono definite le procedure specifiche di stoccaggio, preparazione e cottura atte a evitare contaminazioni anche minime con il glutine.

**Si raccomanda che ogni struttura sanitaria pubblica o convenzionata con SSN formalizzi procedure interne per la gestione e somministrazione di pasti senza glutine ai pazienti ricoverati e al personale dipendente affetti da MC.**

## 7. INDICATORI

Gli obiettivi principali individuati per la costruzione del PDTA sulla MC sono:

- a) La diagnosi precoce del maggior numero di soggetti affetti da MC
- b) L'identificazione di criteri e standard specifici minimi per la diagnosi e follow-up della MC
- c) L'individuazione degli attori responsabili nel processo diagnostico e di follow-up della MC

I dati rilevabili per l'analisi di processo ed esito, non sono numerosi. Sono stati individuati indicatori per i quali è certa la possibilità di rilevazione del dato.

### 7.1. INDICATORI DI PROCESSO

Gli standard individuati nel PDTA prevedono l'utilizzo degli anti-tTG come primo test di screening anticorpale, la cui richiesta, nel sospetto di MC o nei soggetti a rischio di MC, compete al MMG/PLS. L'atteso è pertanto un incremento della richiesta di questi anticorpi a fronte di una riduzione della richiesta di EmA e AGA e inoltre un incremento del numero di test anticorpali anti-tTG richiesti dal MMG/PLS rispetto al numero richiesto dagli specialisti, in particolare dai GEL.

L'applicazione corretta del PDTA dovrebbe inoltre comportare, da parte del MMG/PLS, un aumento delle richieste corrette di biopsia in endoscopia mentre ci si attende una riduzione delle richieste inappropriate di visita GEL. Ci si attende inoltre un incremento del numero di segnalazioni, da parte degli istituti scolastici ai SIAN, di soggetti affetti da MC che hanno bisogno di GFD.

I dati concernenti il numero di richieste di dosaggio anticorpale (anti-tTG, EmA e AGA) sono facilmente ricavabili dai "data-base" regionali (prescrizioni su ricette SSN e ricette interne ASL/AO), diversamente non è possibile ricavare un dato preciso rispetto alle richieste corrette per biopsia, poiché i "data-base" ora esistenti non contengono informazioni riguardo al motivo della richiesta. E' possibile rilevare, da parte dei SIAN, il numero di segnalazioni annuali per soggetti celiaci inseriti in istituti scolastici.

Gli indicatori di processo individuati sono pertanto i seguenti:

- a) n° anti-tTG/n° (EmA + AGA), valore atteso dati 2007-2008 < 2009-2010
- b) n° anti-tTG MMG/PLS/n° anti-tTG GEL, valore atteso 2007-2008 < 2009-2010
- c) n° segnalazioni ai SIAN di soggetti con MC inseriti nelle scuole, valore atteso 2007-2008 < 2009-2010

### 7.2. INDICATORI DI ESITO

L'atteso derivante dall'applicazione del PDTA è un incremento del numero di diagnosi di MC, pertanto è stato individuato un indicatore di esito:

- a) Prevalenza MC, valore atteso 2007-2008 < 2009-2010

## 8. IL “PERCORSO IDEALE” DEL PAZIENTE CON MC

E' qui descritto il percorso ideale, criteri, “*gold standard*” e procedure, del paziente con sospetto o diagnosi di MC desunti dall'analisi delle linee guida e della letteratura di riferimento. Eventuali differenze nelle raccomandazioni o nei processi diagnostici consigliati sono puntualmente evidenziate al fine di fornire le basi per la costruzione del “percorso di riferimento”.

### 8.1. SOSPETTO DIAGNOSTICO, INDICAZIONI ALLO SCREENING DELLA MC

Il sospetto diagnostico di MC deve essere posto in tutti i soggetti (età pediatrica e adulta) che manifestano i sintomi o le manifestazioni cliniche con cui si può presentare la celiachia (§ 3.2.1, § 3.2.2 e Tabella 3.1).

I risultati di recenti studi, condotti su larghe coorti stratificate in base al rischio di MC <sup>(19, 20)</sup>, hanno concluso affermando che lo screening di massa della MC non è appropriato. Lo screening è raccomandato solo nei soggetti sintomatici e nei soggetti asintomatici che presentano un maggiore rischio di MC. Per lo screening della MC si raccomanda la ricerca sierologica di anticorpi ed eventualmente degli alleli HLA specifici.

La GFD migliora e normalizza il quadro istologico e anticorpale della MC, pertanto, per un corretto screening e successiva diagnosi i test sierologici anticorpali e l'eventuale biopsia duodenale devono sempre essere eseguiti prima di iniziare una GFD.

### 8.2. TEST SIEROLOGICI ANTICORPALI E APLOTIPI ALLELI HLA

I test sierologici permettono di identificare i soggetti, sospetti o a elevato rischio di celiachia, da sottoporre al prelievo biotico per conferma diagnostica. Alcuni test anticorpali sono inoltre un valido aiuto nel follow-up dei pazienti come indicatori di remissione della patologia e aderenza alla GFD <sup>(6-18, 25)</sup>. Sono di seguito riportati i dati in letteratura che valutano la sensibilità e specificità dei test anticorpali <sup>(10, 12, 13, 16, 21, 22)</sup>.

#### 8.2.1. Anticorpi anti-transglutaminasi (anti-tTG)

La transglutaminasi è l'enzima tissutale bersaglio degli autoanticorpi presenti nei pazienti celiaci. Il dosaggio degli anti-tTG, può essere attuato con metodica immunoenzimatica o radioimmunologica, al momento il metodo largamente utilizzato è quello immunoenzimatico (ELISA). Gli attuali tests più commercializzati per anti-tTG IgA, oltre ad essere di basso costo e di facile attuazione, possiedono un'elevata sensibilità e specificità per la diagnosi di MC sia nell'adulto sia nel bambino (anti-tTG IgA sensibilità 95%, specificità 98-99%). I risultati falsi positivi sono rari e possono verificarsi in soggetti con epatopatie, CHF, artrite e IBD. Nei soggetti di età < 2 anni l'accuratezza del test, in particolare degli anti-tTG IgG è inferiore <sup>(13, 16)</sup>.

#### 8.2.2. Anticorpi anti-endomisio (EmA)

Gli anticorpi EmA sono diretti contro antigeni presenti nella matrice del collagene ed evidenziabili con la tecnica dell'immunofluorescenza indiretta. Gli anticorpi EmA di classe IgA correlano specificatamente con la MC e possiedono un'elevata sensibilità e specificità sia nell'adulto sia nel bambino (EmA IgA sensibilità 90-97%, specificità 99-100%), i rari falsi positivi sono imputabili a

errori interpretativi, falsi negativi sono più frequenti in condizioni di deficit di IgA o nei bambini di età inferiore a due anni <sup>(13, 16)</sup>, come gli anti-tTG anche gli anticorpi EmA di classe IgG hanno una minore sensibilità.

Gli anticorpi EmA sono di più difficile lettura rispetto agli anti-tTG, poiché la loro interpretazione è operatore dipendente. Il dosaggio degli EmA ha un costo elevato e deve essere eseguito presso centri di riferimento ad alta specializzazione.

### **8.2.3. Anticorpi anti-gliadina (AGA)**

Gli AGA di classe IgA e IgG, dosati con metodo immunoenzimatico, hanno sensibilità e specificità relativamente basse sia nell'adulto sia nel bambino (AGA IgG sensibilità 82-87%, specificità 67-80%; AGA IgA sensibilità 85-90%, specificità 83-91%), presentano una variabilità analitica elevata, non sono standardizzati a livello internazionale e possono indurre a falsi positivi in soggetti con allergie, flogosi intestinali e diarrea di altra origine e in particolare nei casi d'intolleranza alle proteine del latte vaccino. Due studi hanno evidenziato una maggiore accuratezza degli AGA di classe IgA, rispetto agli EmA di classe IgA, nei bambini di età < 5 e 2 anni <sup>(27, 28)</sup>.

### **8.2.4. Tests sierologici in soggetti con deficit di IgA**

Il deficit selettivo di immunoglobuline IgA è la forma più comune di immunodeficienza e si presenta con una prevalenza 10-15 volte maggiore nei soggetti con MC rispetto alla popolazione generale (1,7-3%), di riflesso la prevalenza di MC è maggiore (8%) nei soggetti con deficit di IgA. I soggetti affetti da deficit di IgA e MC non possono essere diagnosticati con il dosaggio degli anticorpi (anti-tTG, EmA o AGA) di classe IgA.

Nei soggetti che non presentano deficit di IgA il dosaggio degli AGA di classe IgG è scarsamente sensibile e specifico (80-90%) mentre, sempre nei soggetti con deficit di IgA, il dosaggio degli EmA e anti-tTG di classe IgG possiede un'elevata specificità (100%) ma una sensibilità molto bassa (70%) <sup>(10)</sup>.

### **8.2.5. Aplotipi alleli HLA DQ2 e DQ8**

I soggetti con MC esprimono selettivamente gli antigeni HLA di classe II. Il 90-95% della popolazione celiaca presenta l'aplotipo HLA DQ2, il restante 5% dei celiaci negativi per il DQ2 è portatore dell'aplotipo HLA DQ8. Gli alleli DQ2 e DQ8 sono anche presenti nel 25-40% della popolazione generale <sup>(10, 12, 21)</sup>. La maggior parte dei soggetti celiaci esprime l'aplotipo HLA DR3-DQ2, aplotipo associato a numerose malattie autoimmuni (diabete tipo 1, epatite autoimmune, colangite sclerosante, sindromi autoimmuni poliendocrine, deficit selettivo di IgA).

La ricerca degli aplotipi DQ2 e DQ8 possiede un alto valore predittivo negativo prossimo al 100% e un basso valore predittivo positivo (3-4,5%), lo scarso valore predittivo positivo è presente anche in popolazioni ad alto rischio di MC (es. Diabete Tipo 1 o familiari di celiaci). In assenza di HLA DQ2 e DQ8 la MC è molto improbabile.

### 8.3. LA DIAGNOSTICA SIEROLOGICA DELLA MC

L'uso razionale della diagnostica sierologica si deve basare sui dati di sensibilità e specificità dei test, occorre inoltre tener presente che molti dei dati di sensibilità e specificità sono stati prodotti in condizioni ottimali di ricerca ed è probabile che la loro sensibilità e specificità sia inferiore in un contesto clinico <sup>(21)</sup>.

Rispetto a un normale contesto clinico, negli studi di popolazione in ambito di ricerca, normalmente il rapporto celiaci/non celiaci è maggiore e inoltre è attuata una rigorosa standardizzazione dei test. In una situazione clinica normale le differenti metodiche di laboratorio utilizzate e le variazioni nei livelli *cut-off* diagnostici possono sicuramente interferire nella sensibilità e specificità dei test. La sensibilità dei test sierologici si riduce ulteriormente quando per la diagnosi di MC si utilizzano anche le alterazioni istologiche lievi (Tipo I e II secondo la classificazione di Marsh modificata da Oberhuber) <sup>(22)</sup>.

Un'altra incertezza è legata all'assenza di un percorso diagnostico della MC universalmente accettato, in particolare nella fascia d'età < 5 anni e soprattutto fra 0-2 anni, età in cui il sistema immunitario è ancora in fase di maturazione e la sierologia anticorpale è di più difficile interpretazione.

E' ormai certo che il dosaggio degli anticorpi EmA e anti-tTG di classe IgA possiede un'eccellente specificità per la diagnosi di MC. La sensibilità e, di conseguenza, il valore predittivo negativo (VPN) di questi test anticorpali si riducono nei soggetti con minori alterazioni istologiche intestinali e con deficit di IgA, inoltre il loro valore predittivo positivo (VPP) è ridotto nelle popolazioni a bassa prevalenza della malattia <sup>(6, 10, 12, 13, 21, 22)</sup>. A causa della loro bassa sensibilità e specificità rispetto agli EmA e anti-tTG, l'utilizzo degli AGA è ormai ritenuto obsoleto e privo di significatività diagnostica ed è scarsamente raccomandato nelle linee guida.

In relazione ai difetti nel loro VPN e VPP i test sierologici anticorpali sono utilizzati solo come test di screening e non come conferma diagnostica che deve sempre essere attuata con la biopsia duodenale, nei soggetti che presentano segni clinici fortemente sospetti di MC, l'esame biotipico deve essere considerato anche in presenza di sierologia anticorpale negativa <sup>(6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 18, 21, 22)</sup>.

In relazione all'elevato VPN e al basso valore predittivo positivo VPP, questo ultimo dovuto alla loro ampia diffusione nella popolazione generale, la ricerca degli aplotipi DQ2 e DQ8 non deve essere considerato un test di conferma diagnostica, bensì ha il solo scopo di escludere la diagnosi di celiachia <sup>(10, 12, 13, 21)</sup>. Per la diagnosi di esclusione è sufficiente la sola identificazione degli alleli DQ2 e DQ8, la mappatura completa dell'aplotipo HLA di classe I e II non è necessaria <sup>(12)</sup>.

#### 8.3.1. Indicazioni nei soggetti di età > 5 anni

In considerazione dell'elevata sensibilità e specificità e della loro equivalenza (la transglutaminasi è la stessa specifica proteina identificata dagli EmA) <sup>(6-10, 12-16, 18, 21, 22)</sup> gli anti-tTG e gli EmA di classe IgA sono indifferentemente indicati come test di prima scelta per lo screening nel sospetto di MC o nei soggetti ad alto rischio di MC <sup>(6-8)</sup>. Molti autori sono concordi nel ritenere che il dosaggio degli anti-tTG di classe IgA sia il test sierologico più efficiente (in termini di economia sanitaria) e che eseguire contemporaneamente altri test (EmA, AGA) non aggiunga nulla alla



sensibilità degli anti-tTG, ma, soprattutto il dosaggio degli EmA, può divenire rilevante solo in casi particolari quando sia necessaria un'ulteriore conferma <sup>(9, 10, 12-16, 18)</sup>.

Nell'eventualità di deficit di IgA è raccomandata l'esecuzione del dosaggio delle immunoglobuline IgA, se il valore è < 5 mg/dl occorre dosare gli anti-tTG e/o gli EmA di classe IgG. Alcuni autori consigliano di eseguire sempre il dosaggio delle immunoglobuline IgA, contemporaneamente alla ricerca anticorpale <sup>(7, 13-15)</sup>, altri autori, in considerazione della ridotta prevalenza del deficit di IgA, anche nei soggetti con MC, e poiché nei soggetti con deficit di IgA i livelli degli anti-tTG ed EmA di classe IgA sono pari a 0, consigliano di eseguire il dosaggio delle immunoglobuline IgA solo in caso di negatività dei test sierologici di classe IgA <sup>(8-10)</sup>.

### **8.3.2. Indicazioni nei soggetti di età < 5 anni**

In relazione alla loro sensibilità e specificità gli anti-tTG ed EmA sono consigliati, contemporaneamente al dosaggio delle immunoglobuline IgA, come primo test di screening anche nel bambino di età < 5 anni. In questa fascia d'età, in particolare nella fascia 0-2 anni l'accuratezza di questi test si riduce <sup>(12, 13, 16, 21, 22)</sup>, pertanto è giustificato un atteggiamento flessibile per quanto concerne l'utilizzo e l'interpretazione dei marcatori sierologici <sup>(12)</sup>. In linea con quanto consigliato per l'adulto, gli anti-tTG (di classe IgA ed eventualmente IgG) sono preferiti agli EmA in considerazione della stessa accuratezza, del minore costo e facilità di metodica <sup>(13, 23)</sup>. Il dosaggio degli AGA (di classe IgA e IgG) è scarsamente raccomandato a causa della maggiore variabilità e ridotta accuratezza. La risposta anticorpale alla gliadina è la prima a comparire dopo l'introduzione del glutine, pertanto alcuni autori consigliano, in età pediatrica e soprattutto nella fascia d'età < 2 anni, il dosaggio degli AGA sempre e contemporaneamente agli anti-tTG e agli EmA <sup>(12, 14)</sup>.

Nei bambini con sintomi suggestivi (arresto della curva di crescita, sintomi enterici importanti, anemizzazione, ecc), in particolare se con deficit di IgA e/o con familiarità per MC, pur in presenza di sierologia anticorpale (anti-tTG) negativa, è sempre raccomandata la biopsia duodenale <sup>(13, 23)</sup>, nei casi dubbi può essere utile la ricerca degli alleli DQ2 e DQ8, per escludere la MC, e/o la ripetizione dopo alcuni mesi, anche più volte, della sierologia anticorpale <sup>(12, 13, 23)</sup>.

## 8.4. INTERPRETAZIONE DEI TEST E SUCCESSIVO ITER DIAGNOSTICO

Di seguito sono descritte le regole interpretative dei test e le conseguenti azioni da intraprendere per un corretto iter diagnostico. Nei soggetti non affetti da MC la concentrazione nel siero degli anti-tTG è molto bassa e appena rilevabile dalle metodiche utilizzate inoltre, il titolo anticorpale, stabile nell'età compresa fra 1 e 20 anni, tende ad aumentare dopo i 20 anni di età sebbene rimanga ampiamente inferiore al *cut-off* del metodo. Il riscontro di un titolo anticorpale, ancora negativo ma vicino al limite considerato diagnostico per MC, può essere indicativo di una siero conversione iniziale e deve essere valutato attentamente anche rispetto all'età del soggetto.

### 8.4.1. Test sierologici anticorpali positivi

Tutte le linee guida concordano nel raccomandare che tutti i soggetti, di qualsiasi età, con positività dei test sierologici anticorpali (anti-tTG ed EmA) debbano essere inviati all'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per biopsia duodenale e conferma della diagnosi.

In un solo report <sup>(11)</sup>, nei soggetti di età < 5 anni AGA positivi ma anti-tTG ed EmA negativi, si propone la ricerca degli aplotipi HLA DQ2 e DQ8 per escludere la diagnosi di celiachia.

### 8.4.2. Test sierologici anticorpali negativi

Nei casi sospetti o a rischio di MC con sierologia anticorpale negativa sono indicati diversi iter diagnostici in relazione alle categorie che determinano il sospetto o rischio di malattia.

#### 8.4.2.1. Soggetti con clinica suggestiva per MC

In presenza di anticorpi (anti-tTG e/o EmA) negativi la biopsia duodenale è sempre raccomandata in tutti i soggetti con sintomatologia e/o segni clinici o di laboratorio suggestivi di celiachia <sup>(6-10, 13-16, 18, 23)</sup>. In un solo report <sup>(12)</sup>, in presenza di sierologia negativa per anti-tTG ed EmA si consiglia di eseguire la biopsia solo se la ricerca degli alleli DQ2/DQ8 è positiva. In caso di deficit di IgA la biopsia è sempre consigliata.

Diarrea e steatorrea cronica, malassorbimento, calo ponderale non spiegato, anemia sideropenica, deficit di folati e osteomalacia sono stati individuati come sintomi, segni clinici e di laboratorio indicativi di MC <sup>(24)</sup>.

#### 8.4.2.2. Soggetti con clinica sfumata

Nei soggetti con sintomi sfumati, considerati a basso rischio di MC, secondo la maggior parte degli autori la negatività anticorpale è sufficiente a escludere la diagnosi di celiachia in atto <sup>(7, 9, 13, 14, 23)</sup>, alcuni autori considerano esclusa la MC solo quando la ricerca degli alleli DQ2/DQ8 sia negativa <sup>(8, 12)</sup>, in questi casi sono raccomandate indagini per ricercare altre eventuali patologie.

#### 8.4.2.3. Soggetti asintomatici con solo fattori di rischio

Nei soggetti asintomatici con soli fattori di rischio la negatività sierologica anticorpale esclude la MC in atto <sup>(7-10, 12)</sup>, in questi casi è sempre consigliato un follow-up periodico con la ripetizione del dosaggio degli anticorpi e la valutazione dell'eventuale comparsa di sintomi o segni clinici. Le linee guida pediatriche <sup>(13, 25)</sup> consigliano anche la ricerca degli alleli DQ2/DQ8, in caso di DQ2/DQ8 negativi

il follow-up anticorpale non è più ritenuto necessario, mentre è consigliata sempre la valutazione dell'eventuale comparsa di sintomi o segni clinici.

Nei soggetti con DMT1 sembra essere giustificato eseguire il controllo sierologico ogni 5-10 anni, nelle altre popolazioni a rischio non vi sono dati sufficienti in letteratura che diano indicazioni in merito alla periodicità del follow-up anticorpale <sup>(26)</sup>.

#### **8.4.2.4. Familiari asintomatici di celiaci**

Nei familiari asintomatici di soggetti celiaci (genitori, figli, fratelli), con anticorpi negativi, tutti concordano sulla necessità di ricercare gli alleli DQ2/DQ8 <sup>(7-10, 12-14, 25)</sup>. La negatività degli aplotipi esclude la possibilità di celiachia e la necessità di follow-up, la positività evidenzia i soggetti a rischio di sviluppare MC nei quali è consigliato il follow-up anticorpale periodico e la valutazione dell'eventuale comparsa di sintomi o segni clinici. Nei familiari asintomatici di celiaci, con anticorpi negativi e DQ2/DQ8 positivi, sembra essere ragionevole eseguire il controllo sierologico anticorpale ogni 5-10 anni <sup>(26)</sup>.

### **8.5. BIOPSIA DUODENALE**

L'esecuzione della biopsia duodenale, in corso di EGDS, e il conseguente esame istologico del prelievo biptico rappresentano, nella maggior parte dei casi, l'**esame conclusivo "gold standard" per la conferma del sospetto clinico e di laboratorio della MC** <sup>(7-10, 12-14)</sup>. La biopsia duodenale possiede un elevato VPP e un elevato VPN, si rende inoltre necessaria in alcuni casi dubbi (sierologia dubbia o negativa e clinica positiva) o per rivalutare una diagnosi posta in epoca pre-sierologica. In letteratura sono contemplati casi in cui l'esame biptico può essere inutile o controindicato <sup>(12)</sup>.

#### **8.5.1. Criteri standard per biopsia**

La biopsia duodenale deve essere sempre attuata dopo una dieta contenente glutine.

Nei bambini possono essere utilizzate sia la biopsia mediante l'impiego della capsula di Crosby-Watson per via perorale sia la biopsia mediante EGDS, le due tecniche sono considerate sicure e sono soddisfacenti nel 90% dei casi. La biopsia endoscopica è una procedura più breve, non contempla l'esposizione alle radiazioni e permette di esplorare diversi distretti anatomici dell'apparato gastro-enterico e di eseguire biopsie multiple, pertanto è considerata la metodica più conveniente ed è al momento quella preferita <sup>(7, 9, 12, 13)</sup>.

La metodica del prelievo, biptico oltre all'ovvia necessità di valutare la morfologia dei villi intestinali, deve tener conto che spesso le alterazioni della mucosa possono essere a mosaico e che la gravità delle lesioni tende progressivamente a diminuire dal duodeno al digiuno prossimale e all'ileo <sup>(7, 9, 10)</sup>. Il prelievo biptico deve essere eseguito in regione duodenale distale (II e III porzione) e il numero dei campioni deve essere adeguato, sono consigliati 4-6 campioni, distribuiti nei diversi settori citati <sup>(7, 9, 10, 12, 13, 24, 31)</sup>. Il danno intestinale inizia a livello del bulbo duodenale e in seguito si estende alla porzione distale e al digiuno prossimale, inoltre la presenza delle ghiandole del Brunner, nelle porzioni prossimali, può condurre a erronee interpretazioni, pertanto i prelievi biptici eseguiti in

regione del bulbo duodenale e del duodeno prossimale non sono idonei poiché fonte di erranee interpretazioni.

L'endoscopista deve essere in grado di riconoscere sulla mucosa intestinale i segni macroscopici di celiachia ed eseguire biopsie mirate, eventualmente anche digiunali se riscontrate lesioni in tale sede.

L'invio del campione istologico al servizio di anatomia patologica deve essere supportato dalla descrizione sintetica della storia e sospetto clinico, della sierologia (anticorpale ed eventuale HLA) e della dieta in atto.

### **8.5.2. Criteri per la valutazione istologica**

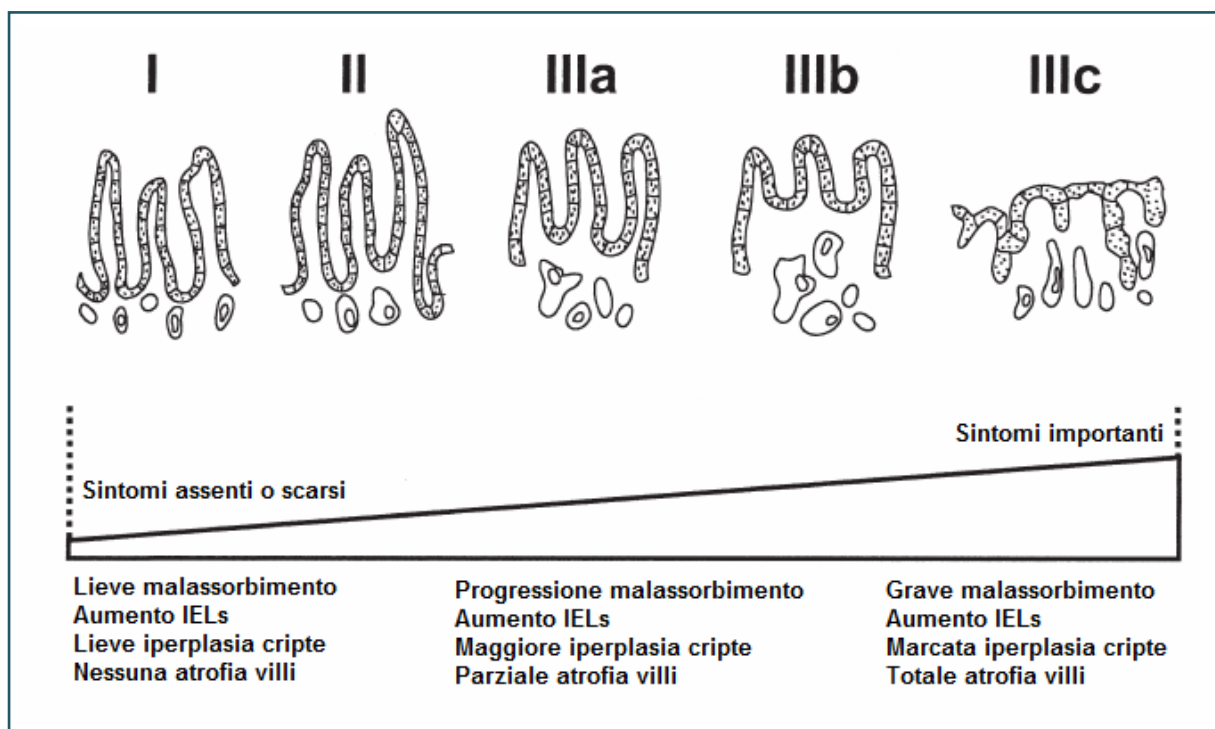
Le linee guida raccomandano di disporre e orientare correttamente i campioni biopsici su filtri millipore di acetato di cellulosa, con i villi rivolti verso l'alto e la parte cruentata appoggiata sul supporto, il corretto orientamento dei campioni è raccomandato anche nel processo d'inclusione in paraffina. E' consigliata la preparazione di cinque vetrini istologici, a diverse profondità di taglio, tre vetrini colorati con ematossilina-eosina, un vetrino con la colorazione PAS e un vetrino utilizzato per l'indagine immunostochimica con anticorpi anti-CD3, questo ultimo allo scopo di una conta precisa dei linfociti T intraepiteliali. Le sezioni devono essere perpendicolari all'asse dei villi e comprendere possibilmente 3-4 villi normali adiacenti per facilitare la valutazione dell'altezza delle cripte e il grado di atrofia <sup>(7, 9-10, 12, 13, 24)</sup>.

Il referto istologico deve contenere indicazioni riguardo alle caratteristiche della mucosa, altezza media dei villi e della mucosa, valutazione delle cripte e dell'infiltrato della lamina propria, numero di linfociti intraepiteliali, descrizione dell'epitelio di rivestimento e dell'orletto a spazzola.

Alla variabilità nell'espressione clinica della malattia si accompagna una variabilità del danno intestinale e della morfologia istopatologica che passa dal semplice aumento del numero di linfociti intraepiteliali (IELs – Intraepithelial Lymphocytes counts) in una mucosa normale, al danno più severo costituito dalla completa atrofia della mucosa. Un aumento del numero di IELs > di 30-40/100 enterociti è considerato patologico <sup>(9, 12, 13, 14, 24)</sup>, alcuni autori propongono una riduzione del limite a 25/100 <sup>(29)</sup>. Al progressivo peggioramento del danno anatomopatologico di regola corrisponde un peggioramento del malassorbimento (Figura 8.1).

Il referto istologico è un dato sicuro di certezza diagnostica se associato alla clinica e agli esami di laboratorio compatibili con la diagnosi di MC. La valutazione anatomopatologica utilizza il *grading* istologico universalmente accettato della "Classificazione di Marsh" modificata in seguito da "Oberhuber" (Tabella 6.5) <sup>(9-10, 12, 13, 24)</sup>.

Figura 8.1: Spettro delle alterazioni istologiche intestinali (classificazione secondo Marsh-Oberhuber) e della sintomatologia nella Malattia Celiaca (adattata da AGA - Gastroenterology 2006)



### 8.5.3. Criteri per invio a biopsia (adulti e bambini)

La biopsia duodenale è raccomandata (Tabella 8.1) in tutti i soggetti con sospetto clinico o a rischio di MC e sierologia anticorpale positiva (§ 8.4.1) e nei soggetti con clinica suggestiva di MC, anche se con sierologia anticorpale negativa (§ 8.4.2).

Tabella 8.1: Criteri per invio a biopsia duodenale

Criteri clinici	Anticorpi
Tutti i soggetti con sospetto clinico o a rischio di MC	Positivi
Tutti i soggetti con clinica suggestiva per MC	Negativi

### 8.5.4. Controindicazioni all'esecuzione della biopsia

Le controindicazioni assolute all'esecuzione della biopsia duodenale in EGDS sono poche (35-38), si riferiscono a soggetti a rischio di perforazione, clinicamente instabili o con diatesi emorragica o importante deficit piastrinico (< 20-40.000 plts/mm<sup>3</sup>).

La biopsia endoscopica è una procedura a basso rischio emorragico (38-39), il rischio di sanguinamento è maggiore nei soggetti con storia di precedenti emorragie gastrointestinali o con un INR superiore a quello terapeutico specie se alla TAO sono associati ASA o altri antiaggreganti piastrinici, nella maggior parte dei casi le emorragie hanno origine da ulcere gastriche o duodenali (39).

La terapia anticoagulante, antiaggregante o con eparine a basso peso molecolare non deve essere sospesa in previsione di una biopsia diagnostica in EGDS, se INR superiore a quello terapeutico (1.5 – 2.5) si consiglia l'adeguamento posologico del dicumarolico oppure il trattamento d'urgenza con plasma fresco <sup>(38-39)</sup>.

Alcuni autori <sup>(12)</sup> sconsigliano l'esame in alcune particolari condizioni (crisi celiaca importante nel bambino, gravidanza, macroglossia, deficit della coagulazione e ipertrofia adenoidea).

## 8.6. INTERPRETAZIONI DIAGNOSTICHE DEI TEST SIEROLOGICI E BIOPTICI

Il quadro istologico descritto nella classificazione di Marsh e Oberhuber, in particolare le forme lievi infiltrative e iperplastiche (tipo I e II di Marsh) non sono patognomoniche della MC e possono essere presenti in altre condizioni patologiche. L'interpretazione diagnostica è pertanto la somma dei rilievi sierologici e bioptici (Tabella 8.2) <sup>(9-10, 12-14, 25)</sup>.

Tabella 8.2: Interpretazione diagnostica dopo biopsia

Anti-tTG	Esito biopsia	Ricerca DQ2/DQ8	Diagnosi di MC
Positivi	Marsh I, II e III	Non indicata	Certa
Positivi	Marsh I, II *	Eeguire → se positivi	Certa
		Eeguire → se negativi	Improbabile
Positivi	Marsh 0	Eeguire → se positivi	Possibile
		Eeguire → se negativi	Improbabile
Negativi	Marsh I, II, III	Eeguire → se positivi	Possibile
		Eeguire → se negativi	Improbabile
Negativi	Marsh 0	Non indicata	Esclusa

\* Alcuni autori pongono certezza diagnostica solo in presenza di lesioni istologiche Marsh III

### 8.6.1. Certezza della diagnosi

La contemporanea positività della sierologia anticorpale e della biopsia, indipendentemente dal *grading* istologico, è considerata sufficiente per la certezza diagnostica di MC <sup>(7, 13)</sup>. Altri autori <sup>(10, 12, 14)</sup> pongono certezza diagnostica solo in presenza di anticorpi positivi e atrofia dei villi (grado IIIa, IIIb, IIIc di Marsh).

### 8.6.2. Incertezza della diagnosi

Sono stati identificati alcuni casi in cui la diagnosi di MC può essere incerta. La possibilità di MC non può essere esclusa nei soggetti con sierologia anticorpale positiva, ma con biopsia negativa e

nei soggetti con sierologia anticorpale negativa ma con biopsia positiva <sup>(7, 10, 12-14)</sup>. Secondo alcuni autori <sup>(10, 12, 14)</sup> la diagnosi di MC non può essere posta con certezza anche nei soggetti con anticorpi positivi e solo lievi alterazioni istologiche (Marsh I e II).

In tutti questi casi d'incertezza diagnostica è consigliata la ricerca degli alleli HLA DQ2 e/o DQ8 <sup>(7, 10, 12-14)</sup>.

### **8.6.3. Follow-up nei casi di incertezza diagnostica**

Nei casi d'incertezza diagnostica la possibilità di MC è molto improbabile se la ricerca degli alleli DQ2/DQ8 è negativa (§ 8.6.4). Nei soggetti DQ2/DQ8 positivi si raccomanda <sup>(10, 13, 14, 24)</sup> la ripetizione dei test anticorpali e della biopsia dopo a un carico di glutine, che ha l'obiettivo di rendere più evidente la risposta e il danno anticorpale, in alcuni casi è consigliata anche la ripetizione dei test anticorpali e della biopsia dopo GFD. Alcuni autori ritengono giustificato porre diagnosi certa di MC nei soggetti con anticorpi positivi e lesioni istologiche minori (Marsh I e II) solo in presenza di DQ2/DQ8 positivi <sup>(12)</sup>.

### **8.6.4. Esclusione o improbabilità di MC**

Nelle linee guida e letteratura di riferimento i criteri di esclusione della MC non sono del tutto univoci e dipendono dal valore dato al *grading* istologico Marsh I e II. La diagnosi di MC è molto improbabile nei soggetti sospetti per MC con sierologia anticorpale positiva, biopsia negativa e DQ2/DQ8 negativi (verosimile anti-tTG/EmA falsi positivi), nei soggetti con clinica suggestiva per MC, anticorpi negativi e biopsia negativa, nei soggetti con clinica suggestiva di MC, anticorpi negativi, biopsia positiva (Marsh I, II e III) e DQ2/DQ8 negativi.

Alcuni autori <sup>(10, 12, 14)</sup>, nei soggetti con anticorpi positivi, considerano la MC molto improbabile anche in presenza di lesioni istologiche di grado Marsh I e II se la ricerca degli alleli DQ2/DQ8 è negativa.

La MC in atto è esclusa anche nei soggetti con clinica sfumata a basso rischio di MC, nei soggetti asintomatici con fattori di rischio per MC e nei familiari asintomatici di celiaci se i test anticorpali sono negativi. In tutti questi casi se la ricerca degli alleli DQ2/DQ8, consigliata in alcune linee guida, è negativa non è più necessario il follow-up (§ 8.4.2).

## **8.7. IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA E FOLLOW-UP SUCCESSIVO ALLA DIAGNOSI**

Successivamente alla diagnosi di celiachia è importante definire lo stato nutrizionale del paziente, ricercare la presenza di eventuali patologie concomitanti (malattie autoimmuni) o complicanze della MC stessa (anemia, osteoporosi, ecc.) e fornire al soggetto tutte le informazioni concernenti la patologia celiaca e necessarie per affrontare e gestire una corretta dieta priva di glutine <sup>(9, 10, 13, 33)</sup>.

### **8.7.1. Valutazione dello stato nutrizionale**

Oltre ad una corretta valutazione clinica (indici antropometrici e composizione corporea) occorre porre attenzione e ricercare la presenza segni clinici di malassorbimento (anemia sideropenica o da deficit di acido folico, osteoporosi o osteomalacia, ipocolestrolemia, deficit di vitamine liposolubili). Gli esami più frequentemente consigliati sono l'emocromo completo e l'assetto marziale, la vitamina B12, l'acido folico, gli enzimi epatici e le proteine plasmatiche (albumina e transferrina).

### **8.7.2. Approccio nutrizionale**

L'unica terapia della celiachia è l'eliminazione del glutine dall'alimentazione seguita rigorosamente per tutta la vita. La stretta e duratura aderenza alla GFD migliora i sintomi, lo stato nutrizionale e il benessere del paziente, migliora o normalizza la mucosa intestinale, riduce il rischio di complicanze a lungo termine e nei bambini promuove lo sviluppo e la crescita. Sono raccomandati, pertanto, tutti gli interventi destinati a migliorare la conoscenza della MC, a identificare correttamente gli alimenti privi di glutine e a stimolare un approccio corretto alla GFD. E' imperativo che la GFD non sia iniziata prima di completare tutte le indagini diagnostiche (test sierologici anticorpali e biopsia).

Al momento della diagnosi il soggetto celiaco e la sua famiglia ricevono informazioni e consigli sul nuovo regime alimentare che comporta l'esclusione del glutine, cioè delle proteine contenute in molti cereali o in alimenti derivati da questi cereali che possono innescare l'anomala risposta immunologica. Occorre diffondere la conoscenza e la consapevolezza che i cereali vietati si trovano in moltissimi prodotti alimentari e che il rischio di contaminazione accidentale da glutine è frequente in molti processi di lavorazione dell'industria alimentare.

L'esclusione del glutine dalla dieta è difficile poiché esso è contenuto in numerosi cereali comuni (grano, segale, avena, farro, spelta, kamut, frik, triticale), nelle loro farine e nei cibi derivati (pane, biscotti, pasticceria, pasta, cereali per la prima colazione, ecc.). Le farine con glutine, inoltre, sono spesso utilizzate nell'elaborazione di molti alimenti specialmente se prodotti industrialmente o confezionati (dadi, condimenti, salse, confetture, dessert, salumi, piatti pronti, bevande, ecc.) e il glutine può contaminare gli alimenti anche durante la fase di preparazione o imballaggio degli alimenti.

Sono privi di glutine e quindi permessi gli alimenti naturalmente privi di glutine o che non hanno subito elaborazioni e contaminazioni (riso, mais, grano saraceno, soja, legumi, patate, carni, pesci, uova, formaggi, frutta e verdura). Il Ministero della Salute ha redatto un elenco dei prodotti utilizzabili in sostituzione di tali alimenti vietati ed erogabili dal SSN (Dlgs 27/1, 1992 n.111 art.7 e succ. mod.); questi prodotti possono utilizzare nell'etichetta la dicitura "senza glutine". Per aiutare i



celiaci a orientarsi nella scelta corretta degli alimenti l'Associazione Italiana Celiachia pubblica e aggiorna annualmente un "Prontuario degli Alimenti" che raccoglie un elenco di prodotti a minore rischio di contaminazione selezionati sulla base di questionari compilati dalle aziende interessate e verificati dai tecnici di AIC.

### **8.7.3. Follow-up**

Alcune linee guida consigliano che soggetti con MC siano valutati periodicamente da un team che includa lo specialista GEL il nutrizionista e/o la dietista. La visita deve essere utilizzata per valutare lo stato antropometrico e nutrizionale, l'aderenza alla dieta, i miglioramenti sintomatologici e le variazioni dei test sierologici anticorpali.

Il miglioramento dei sintomi non permette di valutare adeguatamente l'aderenza alla dieta. Nel bambino la risposta alla dieta (miglioramento del quadro istologico intestinale e sierologico anticorpale) è rapida, mentre nell'adulto è molto più lenta (anche superiore ai due anni) e a volte incompleta. La sensibilità dei test anticorpali si riduce nei gradi minori secondo Marsh e in questi casi il loro miglioramento non corrisponde perfettamente a variazioni del danno anatomico e non permette di valutare difetti nell'aderenza alla GFD. Nei bambini il miglioramento dei test anticorpali riflette meglio l'aderenza alla dieta e il miglioramento del quadro intestinale rendendo questo test molto più sensibile che negli adulti.

Solo l'esecuzione di un controllo bioptico dopo GFD identifica con certezza la risposta al trattamento tuttavia, pur considerando il margine d'errore, le linee guida consigliano un follow-up basato sulla valutazione dei sintomi e dei test sierologici anticorpali. Il controllo bioptico è consigliato solo in caso di recidiva o perdurare dei sintomi di malassorbimento, nel sospetto di MC refrattaria o altre patologie concomitanti (§ 8.7.5 e § 8.7.6), in ogni caso la ripetizione della biopsia è consigliata dopo almeno due anni di GFD.

Di norma è raccomandato un primo controllo a sei mesi dall'inizio della GFD e in seguito ogni anno. Il periodo di follow-up può essere anticipato o posticipato in relazione alle variazioni della sintomatologia e della sierologia. Pertanto la ripetizione 6-12 mesi dopo inizio GFD dei test anticorpali, può aiutare nel valutare l'effettiva aderenza alla dieta.

### **8.7.4. Osteoporosi e densitometria ossea**

Numerosi studi prospettici hanno dimostrato un significativo miglioramento della densità ossea (BMD) e dell'assorbimento del calcio dopo introduzione di dieta glutinata <sup>(46, 47, 48)</sup>. La valutazione della densitometria ossea (MOC, DEXA-scan) possiede un valore prognostico nel follow-up del paziente con MC solo dopo un anno di GFD e soprattutto nei soggetti a maggiore rischio di fratture osteoporotiche (età > 70 anni, sesso femminile, precedenti fratture osteoporotiche, BMI < 20-25 Kg/m<sup>2</sup>, calo ponderale > 10 %, vita sedentaria, terapia con corticosteroidi e/o con anticonvulsivanti, fumo, eccessivo consumo di alcool, menarca tardivo (> 15 anni), menopausa precoce (< 45 anni), ridotto apporto alimentare di calcio, mancata aderenza alla GFD) <sup>(45)</sup>.

### 8.7.5. *Patologie associate*

Importante è la ricerca di eventuali patologie autoimmuni associate, in particolare malattie tiroidee (TSH), epatiche (Transaminasi) e DMT1. Le linee guida raccomandano una particolare attenzione nella raccolta anamnestica familiare e nella ricerca della sintomatologia clinica e subclinica e la ricerca alla prima visita di anticorpi anti-tiroidei (anti-TPO o anti-TG) e anti insula pancreatica (ICA, GADA, IA2).

### 8.7.6. *Permanenza o recidiva dei sintomi (MC refrattaria)*

Si definisce MC refrattaria la condizione in cui il soggetto diagnosticato correttamente come celiaco non risponda alla GFD né dal punto di vista clinico né istologico. La MC refrattaria è classificata in **MC refrattaria primaria** e **MC refrattaria secondaria** a seconda che il paziente non risponda sin dall'inizio alla dieta oppure perda la risposta dopo un periodo variabile di documentata risposta clinica sierologia ed istologica.

Poiché la causa principale di persistenza o recidiva dei sintomi è la scarsa aderenza al regime dietetico, l'adesione alla dieta deve essere adeguatamente indagata con un'attenta anamnesi alimentare e con il dosaggio anticorpale (solitamente positivo se il paziente ingerisce alimenti vietati). Se la dieta è seguita in maniera rigorosa, devono essere escluse altre possibili patologie responsabili della sintomatologia gastroenterica (colite microscopica, IBD, insufficienza pancreatica, enteropatia autoimmune, deficit di disaccaridasi, polluzione batterica, sindrome da immunodeficienza, sprue tropicale, gastroenterite eosinofila, ecc.). Solo una volta escluse le suddette patologie e confermata la correttezza della dieta, si può parlare di celiachia refrattaria, condizione caratterizzata da atrofia della mucosa intestinale, scarse e poco consolidate possibilità terapeutiche, elevato rischio di evoluzione verso una forma linfomatosa.

## 8.8. IMPLICAZIONI PSICOLOGICHE

Un intervento di sostegno psicologico, nel paziente celiaco che presenti tratti depressivi, contribuisce a ridurre i sintomi e favorisce l'aderenza alla GFD <sup>(41)</sup> inoltre, alcune intense emozioni possono influire sulle relazioni e sulla gestione della vita quotidiana dei pazienti celiaci <sup>(43)</sup>. Considerare gli aspetti psicologici nel follow-up della MC aiuta a comprendere meglio il paziente e a raggiungere una più efficace gestione clinica della malattia <sup>(42)</sup>.

La reazione psicologica alla MC è la risultante delle private esperienze della persona nel corso della sua vita, del significato simbolico che la diagnosi assume in un determinato momento esistenziale e della capacità di resilienza che il paziente è in grado di attivare. Molteplici sono le manifestazioni dei quadri psicologici e, sebbene la ricerca si sia concentrata maggiormente a comprendere l'impatto psicologico della MC sui bambini e sugli adolescenti, l'esperienza clinica mostra come non sia trascurabile l'impatto sulla riorganizzazione pratica ed emotiva di un adulto, con abitudini ed equilibri già consolidati, causato da una diagnosi inattesa e/o conclusiva dopo un lungo periodo di disturbi fisici inspiegati.

Il comportamento alimentare, pur essendo la risposta a un bisogno primario dell'essere umano, costituisce un fenomeno con articolate valenze, culturali e sociali, che travalicano largamente la semplice risposta biologica allo stimolo della fame. Il cibo diventa veicolo primario di socializzazione e dunque, modificare l'alimentazione di un individuo, significa intervenire sulla sua cultura e sulle sue abitudini relazionali.

### 8.8.1. *Il momento diagnostico e le prime problematiche psicologiche*

Il primo nodo critico da affrontare, sia per il paziente, sia per il medico, è il momento della diagnosi: per la rilevanza emotiva che la notizia assume, in relazione allo specifico momento esistenziale della persona, il modo con cui è comunicata la diagnosi è fondamentale. Pur trattandosi di un evento che avviene in un tempo limitato e definito, in un'ottica psicologica la diagnosi è sempre un processo nel tempo, che richiede una continua rielaborazione, di durata variabile, che dipende da individuo a individuo.

Nel caso della MC si è osservato che, nel paziente in età adulta, sono soprattutto i primi sei/diciotto mesi dopo la diagnosi a essere caratterizzati da maggior disagio, in termini d'inquietudine, ansietà e tonalità depressive dell'umore. Le reazioni psicologiche possono essere in parte marcate o sfumate e devono essere valutate nella reale situazione ambientale del singolo e del suo nucleo familiare.

Il celiaco di nuova diagnosi può presentare spunti d'irritabilità e reattività o, al contrario, di difficoltà a esprimere le emozioni e flessione dell'umore, può tendere a negare la patologia o a vivere con difficoltà i cambiamenti del proprio corpo come l'aumento di peso successivo alla GFD. Emozioni negative possono scaturire dalla consapevolezza della cronicità della patologia e del rischio costante di trasgressione, non volontaria, alla dieta così come dalla sensazione di essere un problema per la famiglia o di peso per gli amici, oppure di poter essere oggetto d'interesse negativo nelle situazioni di convivialità (visibilità non cercata), vergognandosi per la propria condizione ma, nello stesso tempo,

preoccupandosi per la possibilità che le persone vicine si dimentichino o trascurino le proprie esigenze legate alla GFD. L'assenza di sintomi evidenti dopo la reintroduzione volontaria di alimenti contenenti glutine può stimolare un comportamento di scarsa aderenza alla terapia con GFD.

Maggiore è il tempo trascorso dalla diagnosi, minore è l'intensità e la frequenza di comparsa dei disturbi psicologici, le prime a regredire sono le manifestazioni ansiose maggiormente correlate all'evento "comunicazione della diagnosi". Nei casi in cui permangano a lungo disturbi della sfera psicologica, è necessario un intervento di supporto clinico specialistico.

## **8.8.2. *Impatto della diagnosi di MC nelle principali fasi del ciclo di vita***

### **8.8.2.1. *Infanzia***

La diagnosi in età infantile, soprattutto allo svezzamento, parrebbe essere un fattore psicologicamente protettivo, il bambino cresce in un mondo senza glutine, non conoscendo altre abitudini alimentari e la dieta è più facilmente integrata nello stile di vita futuro.

L'ingaggio emotivo più complesso è quello della famiglia, in particolar modo della madre, il naturale passaggio dall'allattamento all'alimentazione libera e la comparsa dell'intolleranza al glutine si traducono in un'inaspettata fonte di problemi, in primo luogo a causa dell'arresto della crescita del bambino. Prima della diagnosi i genitori possono sviluppare una grave preoccupazione per la salute del proprio figlio, dopo la diagnosi possono emergere fantasie e sensi di colpa connessi alla responsabilità della trasmissione della malattia.

### **8.8.2.2. *Età scolare***

La diagnosi in età scolare può essere accompagnata da specifiche difficoltà emotive, legate soprattutto all'inserimento del bambino in contesti sociali più complessi rispetto alla famiglia. Tipiche reazioni comportamentali del bambino, come irritabilità, svogliatezza a scuola, aggressività con i compagni sono state riscontrate nei bambini celiaci prima della diagnosi di MC.

A questa età il ruolo della famiglia è centrale, poiché essa costituisce il primo ambiente in cui il bambino impara a interagire con gli altri. Un errato approccio della famiglia alla patologia può indurre il bambino ad aderire ad un modello comportamentale scorretto nell'affrontare il cambiamento, che può essere applicato anche in tutti i futuri contesti di interazione.

### **8.8.2.3. *Adolescenza***

L'adolescenza è uno dei momenti esistenziali più complessi, in cui la diagnosi di celiachia e la gestione della malattia, anche per i soggetti diagnosticati nelle precedenti età, comportano diverse problematiche. In una fase di crescita in cui si tende a identificare nel gruppo dei pari il contesto relazionale elettivo, la MC può rafforzare il concetto di "diversità" e ingenerare comportamenti di negazione, rifiuto e occultamento dei prodotti dietetici, può generare difficoltà a condividere esperienze con gli altri le proprie esperienze, ridurre l'autostima e aumentare la dipendenza dai genitori.

L'adolescente accetta con difficoltà la cronicità, tende a nascondere le emozioni suscitate dalla celiachia, prova fastidio per le intromissioni dei genitori o dei famigliari e trasgredisce più

frequentemente alla GFD, per dimostrare la propria capacità di autodeterminazione nei confronti dei genitori e, contemporaneamente, per recuperare il proprio senso di normalità e di eguaglianza con i propri pari. All'opposto l'adolescente può tendere al ritiro sociale evitando il confronto per non sentirsi diverso.

#### **8.8.2.4. Impatto sulla famiglia**

I genitori e i partners sono le figure più frequentemente e facilmente coinvolte nella condivisione emotiva e nella collaborazione pratica con il familiare celiaco. E' fondamentale che i familiari e/o conviventi del paziente affetto da MC comprendano l'importanza che può derivare dal loro supporto, soprattutto nella prima fase di assestamento psicologico dopo la diagnosi, e affrontino le difficoltà derivanti dalle modifiche dell'assetto organizzativo di un'importante dimensione del vivere, quale quella alimentare.

I genitori di soggetti giovani e adolescenti affetti da MC devono evitare l'ansia eccessiva e nello stesso tempo riconoscere i bisogni dell'adolescente valorizzando gli aspetti di eguaglianza in termini di capacità e competenze, allentando progressivamente il legame di dipendenza e stimolando l'autogestione della dieta.