

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi GIUNTA REGIONALE

Delibera Num. 1765 del 21/10/2019

Seduta Num. 38

Questo lunedì 21 **del mese di** ottobre

dell' anno 2019 **si è riunita nella residenza di** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA

la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:

1) Bonaccini Stefano	Presidente
2) Donini Raffaele	Vicepresidente
3) Bianchi Patrizio	Assessore
4) Costi Palma	Assessore
5) Gazzolo Paola	Assessore
6) Mezzetti Massimo	Assessore
7) Petitti Emma	Assessore
8) Venturi Sergio	Assessore

Funge da Segretario l'Assessore: Costi Palma

Proposta: GPG/2019/1802 del 11/10/2019

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Assessorato proponente: ASSESSORE ALLE POLITICHE PER LA SALUTE

Oggetto: APPROVAZIONE DELLE "LINEE DI INDIRIZZO PER LA DIAGNOSI E IL FOLLOW UP DELLA CELIACHIA NEL BAMBINO E NELL'ADULTO IN REGIONE EMILIA-ROMAGNA E AGGIORNAMENTO DEL NOMENCLATORE TARIFFARIO DELLE PRESTAZIONI DI ASSISTENZA SPECIALISTICA AMBULATORIALE.

Iter di approvazione previsto: Delibera ordinaria

Responsabile del procedimento: Enrica Garuti

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Visti:

il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modifiche ed integrazioni, all'art. 1 comma 2, che vincola l'erogazione delle prestazioni dei Livelli essenziali ed uniformi di assistenza al rispetto dei principi della dignità della persona, del bisogno di salute, dell'equità nell'accesso all'assistenza, della qualità delle cure e della loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze nonché dell'economicità nell'impiego delle risorse;

l'allegato 4 del DPCM 29 novembre 2001, "Definizione dei livelli essenziali di assistenza", dove si ritiene indispensabile garantire adeguati interventi sul tema dell'appropriatezza da parte delle Regioni in grado di prevenire e controllare fenomeni di improprio assorbimento di risorse da parte di un livello assistenziale con conseguente scopertura di altri livelli assistenziali, disattendendo in tal modo ai diritti da garantire a tutti i cittadini;

il DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione dei livelli essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502", che ha introdotto per la prima volta nel nomenclatore nazionale della specialistica ambulatoriale prestazioni di laboratorio eseguite con modalità reflex;

la delibera di Giunta regionale 1779/2010 con la quale sono state inserite nel nomenclatore tariffario regionale le prestazioni TSH e PSA eseguite in modalità reflex, con l'obiettivo di promuovere l'uso appropriato delle indagini di laboratorio;

Considerato che con il citato DPCM del 12 gennaio 2017 la Celiachia è stata trasferita dall'elenco delle Malattie rare, di cui all'allegato 7 del DPCM, all'elenco delle malattie croniche e invalidanti, di cui all'allegato 8 del medesimo DPCM; e che a seguito della suddetta modifica, le prestazioni finalizzate alla diagnosi di malattia non sono soggette ad esenzione per la patologia, fino al momento in cui essa non è accertata;

Richiamato l'Accordo del 30 luglio 2015 ai sensi dell'articolo 4, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281 tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, che approva il documento «Protocollo per la diagnosi e il follow up della celiachia»;

Viste le Linee guida europee 2019 per la diagnosi della malattia celiaca, approvate dall'European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN);

Osservato che la diagnosi di tale patologia è aumentata di tre volte negli ultimi 20 anni, sia per affinamenti diagnostici che per reale incremento della malattia, e che la prevalenza attuale è di circa 1:100 soggetti;

Valutata la rilevanza delle problematiche relative alla diagnosi di celiachia, la stretta relazione tra diagnosi precoce della malattia e la prevenzione delle eventuali complicanze, e nell'ottica di ottimizzare i costi e di evitare l'inutile spreco di risorse nella fase diagnostica e nel follow up della malattia;

Considerato che con determina del Direttore Generale Cura della persona, salute e welfare n. 4491 del 12/03/2019 recante "Costituzione del gruppo di lavoro regionale per la definizione di linee guida per la diagnosi ed il follow up della celiachia, ai sensi dell'art. 40 della L.R.43/2001" si è costituito il gruppo di lavoro regionale che ha lavorato alla definizione del documento tenendo conto anche delle novità diagnostiche e della letteratura scientifica disponibile, e che detto documento è stato ultimato nel mese di Ottobre;

Ritenuto pertanto opportuno approvare il documento sopracitato;

Tenuto conto che:

- dal documento emerge la necessità di sostenere il processo prescrittivo e l'opportunità di evitare l'esecuzione di esami di approfondimento inutili;
- l'appropriatezza di un esame di laboratorio dipende dal contesto in cui viene richiesto, rendendo fondamentale che un esame sia prescritto ed erogato per rispondere ad un preciso quesito clinico;
- per poter garantire comportamenti prescrittivi virtuosi, la costruzione di percorsi diagnostici deve essere sostenuta da momenti formativi in materia rivolti ai medici prescrittori (MMG/PLS/Specialisti Ambulatoriali), prevedendo anche il ricorso a strumenti informatici più complessi che forniscano sistemi di segnalazione che ricordano al medico prescrittore in quali situazioni la richiesta di esame è appropriata;

Ritenuto, pertanto, opportuno individuare un esame di primo livello per la diagnosi di celiachia, che prevede il dosaggio degli anticorpi anti Transglutaminasi IgA e delle IgA totali, e solo nel caso in cui dovessero emergere valori al di fuori della norma, l'esecuzione automatica, sullo stesso campione, di ulteriori approfondimenti analitici da eseguire a cascata in modalità reflex, ovvero una nuova prestazione di laboratorio (che

legittimi l'esecuzione o l'esclusione degli eventuali successivi approfondimenti) da inserire, nella branca di laboratorio analisi del nomenclatore tariffario della specialistica ambulatoriale, denominata CELIACHIA DIAGNOSI - Reflex, codice 9053DR, definendone la relativa tariffa;

Ritenuta, conseguentemente, l'opportunità di individuare, per la prestazione cod. 9053DR CELIACHIA DIAGNOSI - Reflex, la tariffa di euro 19.00, commisurata al numero di prestazioni che si eseguono all'interno della cascata;

Richiamata, inoltre, la propria deliberazione n. 410 del 25 marzo 1997: "Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e relative tariffe" e s.m.i. di cui ultima la propria deliberazione n. 916 del 18 giugno 2018;

Valutato:

- che la tariffa stabilita per le indagini Reflex sono tali da far ritenere compensato il costo delle eventuali successive indagini a cascata, sulla base di valutazioni conservate agli atti del Servizio Assistenza Territoriale;
- che, comunque, qualora tali successivi approfondimenti diagnostici siano ritenuti necessari, costituiscono il completamento di un unico esame eseguito sul medesimo campione;
- che l'attivazione a posteriori, del percorso amministrativo necessario per recuperare l'importo del ticket relativo alle eventuali indagini eseguite in fase successiva, comporti l'adozione di procedure maggiormente onerose rispetto all'importo da recuperare; per cui appare opportuno ritenere soddisfatto il pagamento della quota di partecipazione alla spesa attraverso il pagamento del ticket relativo all'esame Reflex inizialmente corrisposto dal cittadino;

Ritenuto inoltre di stabilire che i contenuti del presente atto abbiano effetto con decorrenza dal 1° novembre 2019;

Visti:

- la L.R. 26 novembre 2001 n.43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm.ii.;
- la propria deliberazione n.2416 del 29 dicembre 2008 concernente "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007." e ss.mm., per quanto applicabile;

Richiamate altresì le seguenti proprie deliberazioni, in tema di riorganizzazione dell'ente Regione e incarichi dirigenziali:

n.193/2015, n.628/2015, n.270/2016, n.622/2016, n.56/2016, n.1107/2016, n.2344/2016; n.3/2017, n.477/2017, e n.1059/2018;

Richiamati infine:

- il D.Lgs. 14 marzo 2013, n.33 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni." e ss.mm., ed in particolare l'art.22;
- la propria deliberazione n. 1123 del 16 luglio 2018 ad oggetto "Attuazione Regolamento (UE) 2016/679: definizione di competenze e responsabilità in materia di protezione dei dati personali. Abrogazione Appendice 5 della delibera di Giunta regionale n. 2416/2008 e ss.mm.ii.";
- la propria deliberazione n. 122 del 28 gennaio 2019 ad oggetto "Approvazione Piano Triennale di prevenzione della corruzione 2019-2021", ed in particolare l'allegato D "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.lgs. n. 33 del 2013. Attuazione del piano triennale di prevenzione della corruzione 2019-2021;

Richiamata infine la determinazione n. 14887/2018 recante "Nomina dei Responsabili del Procedimento del Servizio Assistenza Territoriale, ai sensi degli articoli 5 e ss. della L.241/1990 e ss.mm. e degli articoli 11 e ss. della LR 32/1993", aggiornata e integrata con determinazione n.13861/2019;

Dato atto che il responsabile del procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazioni di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Dato atto dei pareri allegati;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute,

A voti unanimi e palesi

D E L I B E R A

1. di approvare, sulla base delle motivazioni indicate in premessa, e qui integralmente richiamate, il documento allegato "Linee di indirizzo per la diagnosi e il follow Up della Celiachia nel bambino e nell'adulto in Regione Emilia Romagna" parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di aggiornare il nomenclatore tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale, con l'inserimento della prestazione Celiachia diagnosi - reflex, codice 9053DR, tariffa euro 19.00, nella branca di Laboratorio analisi;
3. di stabilire che gli esami successivi che scaturiscono dall'applicazione dell'algoritmo del Reflex non sono assoggettati al pagamento del ticket in quanto la tariffa

- dell'esame Reflex è stata proporzionata per dare copertura ai costi degli eventuali esami successivi;
4. di prevedere l'avvio di momenti di formazione all'interno delle Aziende Sanitarie rivolti ai medici prescrittori: Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta, Specialisti Ambulatoriali;
 5. di stabilire che le modifiche e le integrazioni introdotte dal documento sopracitato decorrano dal 1° novembre 2019;
 6. di pubblicare il presente atto, comprensivo dell'allegato n. 1, sul Bollettino Ufficiale Telematico della Regione Emilia-Romagna.

Linee di indirizzo per la diagnosi e il follow Up della Celiachia nel bambino e nell'adulto in Regione Emilia-Romagna



Componenti del gruppo di Lavoro (Determina n. 4491 del 12/03/2019):

Luca Barbieri, Responsabile Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna

Enrica Garuti, Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna

Piera Anna Sanna, Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna

Matteo Volta, Servizio assistenza Ospedaliera - Regione Emilia-Romagna

Ester Sapigni, Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna

Imma Cacciapuoti, Servizio Assistenza territoriale - Regione Emilia-Romagna

Carlo Descovich, Azienda USL di Bologna

Patrizia Alvisi, Azienda USL di Bologna

Gaia De Leonardi, Azienda USL di Bologna

Maria Parmeggiani, Azienda USL di Reggio Emilia

Tommaso Trenti, Azienda USL di Modena

Romolo Dorizzi, Azienda USL della Romagna

Francesca Obici, presidente AIC Emilia-Romagna

Umberto Volta, consulente scientifico AIC Emilia-Romagna

ha collaborato anche:

Alessandro Granito, Azienda Ospedaliera S.Orsola-Malpighi

Sommario

Introduzione	3
Esenzione dal ticket	3
Alimenti senza glutine.....	4
Patogenesi	4
Aspetti Clinici	5
Gruppi A Rischio.....	6
Esami Diagnostici	7
Sistema maggiore di istocompatibilità di II tipo HLA	7
Sierologia	7
Biopsia e istologia	8
Percorso Diagnostico	9
Familiari di pazienti affetti da celiachia	12
Follow Up.....	13
Esami di laboratorio per il follow up	13
Densitometria	14
Biopsia	14
Cosa non va fatto	14
Problematiche Particolari.....	15
Malattia celiaca potenziale	15
La celiachia nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta	15
Le complicanze della malattia celiaca	16
Riferimenti normativi, bibliografici e documentali	17
Appendice - Esame Istologico	18

Introduzione

Il presente documento ha l'obiettivo di definire le linee di indirizzo per la diagnosi ed il follow up della celiachia in Regione Emilia-Romagna, coerentemente con quanto già definito dall'Accordo Stato-Regioni del 30 luglio 2015 "*Protocollo per la diagnosi ed il follow-up della celiachia*" (Rep. Atti n. 125/CSR) tenendo conto delle nuove evidenze scientifiche prodotte dal 2015 ad oggi.

La celiachia, o malattia celiaca (MC), è una patologia di tipo autoimmunitario, primariamente localizzata nell'intestino tenue ma di natura sistemica, scatenata dall'ingestione di glutine nei soggetti geneticamente predisposti.

Questa intolleranza scatena una risposta immunitaria che danneggia gravemente la mucosa epiteliale dell'intestino tenue, provocando un ridotto assorbimento di tutti gli alimenti.

È una delle patologie croniche più frequenti, in quanto colpisce circa l'1% della popolazione generale su scala nazionale e mondiale. La malattia è più frequente nel genere femminile (1,5 - 2 volte rispetto ai maschi), nelle popolazioni di origine indoeuropea ed in alcuni gruppi a rischio, come di seguito precisato.

La frequenza delle diagnosi è in aumento, soprattutto grazie alla crescente applicazione dei test diagnostici nella pratica clinica. Ciò nonostante, circa il 70-80% dei casi sfuggono tuttora alla diagnosi.

La corretta diagnosi di celiachia rappresenta non solo un atto medico dovuto al paziente per motivi etici ed assistenziali, ma anche una strategia di risparmio per il SSR in quanto i pazienti celiaci non diagnosticati e quindi non trattati con una rigorosa dieta senza glutine, a causa della loro morbilità, rappresentano un significativo carico economico in termini di ospedalizzazioni e prestazioni ambulatoriali.

La comparsa di nuove forme di intolleranza al glutine, non scientificamente provate, complica la diagnosi di celiachia, aumentando il numero di pazienti che ricorre all'auto-diagnosi e all'auto-prescrizione della dieta senza glutine.

Il rischio psicosociale delle persone affette da celiachia aumenta nel caso di diagnosi tardiva o non corretta.

Al fine della corretta applicazione delle presenti linee di indirizzo per la diagnosi di celiachia, si prevede che vengano individuate a livello locale nell'ambito dei PDTA aziendali/interaziendali le strutture che effettuano la diagnosi di celiachia, tra le strutture pubbliche in possesso di documentata esperienza in attività diagnostica specifica per la celiachia (ad esempio un numero di diagnosi maggiore di 20 all'anno), nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari.

I laboratori che eseguono questa diagnostica devono essere in grado di eseguire tutta la cascata prevista del reflex, al fine di evitare inappropriatezza e ripetizioni di esami.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico, attualmente l'unica terapia esistente è rappresentata dalla dieta priva di glutine. Ai malati di celiachia è garantita, quale livello essenziale di assistenza, l'erogazione gratuita di alimenti senza glutine specificamente formulati per celiaci o per persone intolleranti al glutine. Ciò è stato sancito dal DM Sanità dell'8 giugno 2001, e confermato nella Legge n.123 del 4 luglio 2005.

Esenzione dal ticket

Il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza, di cui all'art. 7 comma I del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" -allegati 8 e 8 bis -ha operato lo spostamento della celiachia e della sua variante clinica, la dermatite erpetiforme, dall'elenco delle patologie rare all'elenco delle patologie croniche e invalidanti con dizione "malattia celiaca" e codice di esenzione "059" riferito alla partecipazione al costo delle

prestazioni specialistiche, incluse nei LEA, efficaci ed appropriate per monitorarne e prevenirne gli ulteriori aggravamenti. L'esenzione dal ticket consente agli assistiti di usufruire, senza partecipazione al costo, di tutte le prestazioni sanitarie appropriate per il monitoraggio della malattia e delle sue complicanze, e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti, mentre le prestazioni specialistiche finalizzate al completamento della diagnosi non sono erogabili in esenzione, come avviene per tutte le altre patologie croniche.

Alimenti senza glutine

La Regione Emilia-Romagna - già a partire dall'anno 2008 - ha adottato un innovativo percorso per l'erogazione a carico del SSR dei prodotti privi di glutine a favore dei propri cittadini celiaci prevedendo che, oltre alle farmacie convenzionate, potessero erogare i prodotti senza glutine anche i negozi della piccola e grande distribuzione, al fine di garantire maggiore accessibilità e uniformità delle modalità di approvvigionamento degli alimenti rispetto alla generalità della popolazione.

Nell'anno 2018 la Regione, tenuto conto della conferma dell'inclusione della prestazione di erogazione dei prodotti senza glutine tra i Livelli Essenziali di Assistenza e della revisione – con DM 10 agosto 2018 – dei limiti massimi di spesa per l'approvvigionamento a carico SSN dei prodotti senza glutine per genere e fascia di età, su sollecitazione dell'Associazione Italiana Celiachia, ha ritenuto di innovare ulteriormente il sistema prevedendo la completa dematerializzazione della prestazione, entro i limiti e i criteri definiti dal Ministero della Salute.

Tale processo, a partire dal 1° luglio 2019, consente ai cittadini autorizzati alla spesa di gestire il proprio credito tramite la semplice presentazione della tessera sanitaria, sia presso le farmacie del territorio della regione sia presso i negozi convenzionati della piccola e grande distribuzione; al contempo il nuovo sistema agevola la gestione amministrativa della prestazione presso le Aziende sanitarie.

Patogenesi

I fattori necessari per lo sviluppo della celiachia sono:

1. la presenza dei **geni predisponenti DQ2 e/o DQ8 legati al sistema di istocompatibilità HLA**:
I genotipi DQ2 e DQ8 non sono specifici della MC, poiché frequenti (circa il 30%) nella popolazione generale ma in pratica la quasi totalità dei celiaci hanno i marcatori DQ2-DQ8. In particolare, quasi il 95% dei celiaci possiede l'antigene DQ2, e i celiaci negativi per il DQ2 risultano positivi per il DQ8 (circa il 5%). Solo una piccolissima percentuale di celiaci non possiede nessuno di questi alleli.
Pertanto, il test genetico è di notevole aiuto quando sia necessario escludere la malattia celiaca: nei familiari di soggetti celiaci e negli individui appartenenti alle categorie a rischio, l'assenza di DQ2 e DQ8 consente di escludere con pochissime eccezioni la patologia; la positività per almeno uno di questi antigeni deve invece indurre al monitoraggio periodico con controlli sierologici
2. l'assunzione di cereali contenenti glutine, quali frumento (*tutte le specie del genere triticum tra cui anche farro e Khorasan noto col nome commerciale di kamut*), orzo e segale.
Il glutine è la frazione proteica principale del frumento (circa 80%) e la proteina maggiormente rappresentata nella dieta della popolazione europea (10-20 g/die).
È costituito da numerose componenti di tipo gliadinico (α, γ e Q) e gluteninico, le cui caratteristiche sono il notevole contenuto di prolina e glutamina e la scarsa digeribilità, a causa della mancanza di prolil-endopeptidasi (PEP) intestinale. Tra i peptidi derivati dalla digestione del glutine, spicca il ruolo patogenetico del "33-mer", costituito da 33 aminoacidi, contenente numerose sequenze immunodominanti in grado di attivare la "catena" fisiopatologica della celiachia. La patogenesi della MC dipende da una complessa reazione immunitaria innescata dal glutine a livello della mucosa intestinale, che coinvolge meccanismi di tipo sia adattativo che innato. La distruzione dell'epitelio intestinale è causata dalla attivazione sia dei linfociti CD4 nella lamina propria, con conseguente

rilascio di citochine pro-infiammatorie quali IFN- γ , che dei linfociti intraepiteliali (IEL), quest'ultima mediata soprattutto dalla IL-15.

A parte la predisposizione genetica e l'ingestione di glutine, altri fattori ambientali sembrano giocare un ruolo nel modulare il rischio di sviluppare celiachia, quali la tipologia del microbioma intestinale, specie nelle prime epoche della vita, la nutrizione infantile o le infezioni, le modalità del parto.

Aspetti Clinici

Esistono diverse **manifestazioni cliniche** d'esordio di celiachia. Possiamo così riassumerle:

- forme di malassorbimento franco (diarrea cronica, addome globoso, vomito, inappetenza, calo ponderale o deficit accrescitivo), che si manifesta prevalentemente nei primi anni di vita (12-36 mesi); in casi molto rari si può configurare così la "crisi celiaca";
- forme ad esordio tardivo (disturbi intestinali sia tipici che atipici, quali dolori addominali e stipsi);
- forme mono-paucisintomatiche extraintestinali (es. alopecia areata, aftosi ricorrente...).

La presentazione della celiachia è estremamente variabile, tanto che questa condizione è stata definita "un camaleonte clinico".

Nel bambino si distinguono le **seguenti forme**:

- a) **classica** (o tipica): nel bambino si manifesta tipicamente durante i primi 3 anni di vita, dopo una latenza di alcuni mesi dalla introduzione di cereali contenenti glutine col divezzamento. Compaiono gradualmente inappetenza, cambiamento dell'umore, diarrea cronica, arresto/calò di peso e distensione addominale. Nei casi più eclatanti si evidenziano talora manifestazioni di tipo rachitico, edemi da ipoprotidemia, riduzione dell'attività protrombinica da carenza di vitamina K. La "crisi celiaca", con diarrea profusa, ipoprotidemia e disturbi metabolici ed elettrolitici, è divenuta rara nel nostro Paese;
- b) **subclinica** (o atipica): viene spesso osservata in bambini di età superiore ai 3 anni. È caratterizzata da sintomatologia intestinale aspecifica (es. dolori addominali ricorrenti, stomatite aftosa ricorrente, stitichezza) e/o manifestazioni extra-intestinali quali anemia sideropenica resistente alla terapia marziale per os, stanchezza cronica, bassa statura, ritardo (più raramente anticipo) puberale, ipertransaminasemia isolata o dermatite erpetiforme (dermatite eritemato-ponfoide pruriginosa considerata come "celiachia della pelle");
- c) **silente**: tale forma, nella quale è assente una chiara sintomatologia, viene occasionalmente individuata a seguito di screening sierologico in soggetti a rischio, es. familiari di primo grado di celiaci o pazienti affetti da altre patologie autoimmuni. Nella celiachia silente sono presenti le stesse alterazioni sierologiche ed istologiche dei casi tipici;
- d) **potenziale**: caratterizzata da un pattern sierologico tipico, in presenza di un quadro istologico intestinale normale o solo lievemente alterato. Il quadro clinico può essere silente o aspecifico (es. dolore addominale ricorrente). Con il passare del tempo la forma potenziale può evolvere in una celiachia conclamata sul piano istologico.

Nell'adulto le forme di presentazione sono sostanzialmente le stesse anche se, pur in assenza di studi controllati, si ritiene che quelle caratterizzate da sintomi aspecifici, minori, extraintestinali e l'associazione con altre malattie autoimmuni, abbiano una prevalenza maggiore. Proprie dell'età adulta sono le turbe della riproduzione (amenorrea, infertilità, abortività, menopausa precoce, diminuzione della libido in entrambi i sessi), la maggiore perdita di massa ossea che, a differenza dell'infanzia, spesso richiede la somministrazione di farmaci mineralo-attivi, le complicanze che verranno trattate in un successivo capitolo. Anche l'anemia, in particolare quella sideropenica, assume un rilievo maggiore nel sesso femminile, per le concomitanti perdite mestruali.

Gruppi A Rischio

Una maggiore prevalenza di celiachia si osserva in alcune situazioni (gruppi a rischio), che rappresentano pertanto una chiara indicazione alla indagine sierologica:

- familiarità: esiste una forte evidenza che i familiari di primo grado (Figli e genitori) e secondo grado (solo Fratelli e sorelle) di pazienti affetti da celiachia abbiano un rischio aumentato di sviluppare la malattia, con una prevalenza che va dal 6% al 12%.
- altre malattie autoimmuni, soprattutto il diabete di tipo 1 (5-10%), le malattie tiroidee autoimmuni (5%), l'epatite autoimmune e le m. infiammatorie croniche intestinali;
- s. di Down (5-10%), di Turner e di Williams;
- deficit selettivo di IgA, il quale comporta una falsa negatività dei marcatori sierologici di celiachia di tipo IgA.

TABELLA 1. Situazioni nelle quali è indicato una valutazione sierologica per la celiachia.

Sintomi e segni suggestivi	Gruppi a rischio
Disturbi intestinali cronici (dolore addominale, stipsi, diarrea, meteorismo)	Familiarità per celiachia
Stomatite aftosa ricorrente	Deficit selettivo IgA sieriche
Ipoplasia dello smalto dentario	Patologie autoimmuni associate (soprattutto diabete tipo I e tiroidite)
Ipostaturalismo	s. di Down
Ipertransaminasemia	s. di Turner
Sideropenia (con o senza anemia)	s. di Williams
Stanchezza cronica	
Rachitismo, osteopenia	
Dermatite erpetiforme	
Anomalie dello sviluppo puberale	
Orticaria ricorrente	
Disturbi della fertilità (abortività spontanea, menarca tardivo, menopausa precoce, infertilità)	
Epilessia con calcificazioni endocraniche ed altre patologie neurologiche (atassia, polineurite, etc)	
Disturbi del comportamento alimentare (anoressia nervosa)	

Esami Diagnostici

Molteplici sono stati i cambiamenti sia nella valutazione clinica che nel percorso diagnostico della malattia celiaca. Nel corso degli anni si è assistito alla “presa di coscienza” da parte dei clinici che varie potevano essere le manifestazioni cliniche di questa malattia e che potevano discostarsi dal quadro conosciuto come enteropatia celiaca.

Inoltre, anche il percorso diagnostico si è notevolmente modificato nel tempo, passando dall’esecuzione di 3 valutazioni istologiche effettuate mediante esecuzione EGDS con prelievi bioptici (di base, dopo 12 mesi di dieta aglutinata e dopo challenge con glutine) ad 1 sola biopsia intestinale effettuata alla diagnosi (Criteri ESPGHAN, 1990- 2012).

Dal 2019 le nuove linee guida ESPGHAN permettono di omettere l’esecuzione della valutazione istologica e di formalizzare la diagnosi con valori superiori a 10 volte il cut-off degli Anticorpi anti-Transglutaminasi IgA (Ab AtTG IgA) confermato su un secondo prelievo dalla positività degli anticorpi antiendomio (EMA). Non sono più necessari né la presenza di sintomi né quella dell’aplotipo predisponente HLA.

Sistema maggiore di istocompatibilità di Il tipo HLA

La ricerca dell’aplotipo HLA “per la celiachia” permette di valutare da un punto di vista genetico la predisposizione ad ammalarsi di celiachia; in particolare la negatività DQ2/DQ8 documenta una bassissima probabilità di malattia celiachia (<1%) mentre la positività per DQ2 o DQ8 un’alta probabilità.

Va però aggiunto che circa il 30% della popolazione italiana è DQ2/DQ8 positiva e questo inficia parzialmente il valore diagnostico della tipizzazione HLA.

L’importanza diagnostica del HLA risiede nel suo valore predittivo negativo, dato che la negatività per entrambi gli aplotipi rende decisamente improbabile la diagnosi di malattia celiaca. Quindi considerato il suo elevato valore predittivo negativo, l’esecuzione della tipizzazione HLA va riservata ai casi di atrofia dei villi intestinali e sierologia negativa o di paziente a dieta senza glutine con pregressa diagnosi dubbia, oppure nei parenti di I grado di soggetto celiaco.

La negatività del HLA in questi individui, rendendo improbabile lo sviluppo di malattia celiaca, rende inutile lo screening successivo con metodiche sierologiche.

Sierologia

La celiachia è caratterizzata dalla presenza di anticorpi specifici, diretti contro un auto-antigene, ovvero la Transglutaminasi di tipo 2, e contro la Gliadina Deamidata (DGP).

Gli anticorpi anti Endomio (EMA) sono rivolti contro la Transglutaminasi extracellulare.

Eccezion fatta per gli anti-DGP, gli anticorpi utili per la diagnosi appartengono alla classe IgA, ma in individui affetti da deficit assoluto di IgA è utile ricercare lo stesso tipo di anticorpi di classe IgG.

Vi è evidenza che alti valori di anti-TG2 predicono meglio la presenza di atrofia dei villi rispetto a valori bassi o intermedi. In particolare, vi è una forte associazione tra valori di anti-TG2 superiori di 10 volte il cut-off dell’assay e la presenza di atrofia dei villi.

Gli anticorpi anti-Gliadina Deamidata (DGP) IgG hanno una performance inferiore rispetto agli anti-TG2 e agli EMA, ma hanno un ruolo nella diagnostica della celiachia nei soggetti con deficit di IgA.

Gli anticorpi anti-Gliadina nativa presentano in genere bassa sensibilità e specificità, e non vanno considerati nella diagnostica della celiachia.

Gli anticorpi tipici della celiachia vanno testati quando il soggetto è a dieta libera, cioè contenente glutine, e la prima volta vanno associati a una determinazione delle IgA totali, per escludere un deficit di IgA, condizione morbosa che può causare falsi negativi e che tra l’altro può essere associata alla celiachia.

Nei soggetti asintomatici a rischio con positività per l'HLA, gli anti-Transglutaminasi vanno determinati una volta ogni 2 o 3 anni o in caso di comparsa di sintomatologia suggestiva di celiachia.

Biopsia e istologia

La biopsia viene eseguita mediante esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con multiple biopsie duodenali (almeno 4 frammenti dalla seconda/terza porzione del duodeno e almeno una dal bulbo). L'importanza del campionamento multiplo è dovuta a una possibile distribuzione non omogenea delle alterazioni mucosali (lesioni *patchy*), che potrebbero quindi non essere individuate in caso di campionamento singolo. Fondamentale è inoltre il corretto orientamento della biopsia per una sua valutazione istologica ottimale.

Una seconda biopsia va considerata in caso di pazienti che, pur essendo a dieta senza glutine, rimangono sintomatici, mentre non è necessaria, almeno per quanto riguarda i pazienti in età pediatrica, nei celiaci a dieta senza glutine che presentino risoluzione della sintomatologia e negativizzazione della sierologia.

L'aspetto istologico dell'intestino del soggetto celiaco presenta diversi gradi di severità, andando dall'infiltrazione linfocitaria fino all'atrofia completa dei villi. La descrizione delle lesioni va effettuata in accordo alle classificazioni riconosciute a livello internazionale, considerando l'infiltrazione linfocitaria, l'atrofia dei villi, l'iperplasia delle cripte, il rapporto villi/cripte.

L'allegato 1 al presente documento riporta le indicazioni sull'esecuzione dell'esame istologico.

Percorso Diagnostico

I pazienti in cui sospettare la celiachia comprendono:

- a) pazienti sintomatici
- b) pazienti asintomatici tra cui:
 - familiari di I e II grado di paziente celiaco
 - pazienti affetti da condizioni patologiche associate alla celiachia

L'accesso al percorso avviene di norma tramite il PLS o il MMG oppure uno specialista.

I sintomi suggestivi di celiachia, che devono essere accuratamente valutati in quanto aspecifici, sono:

- Anemia ferro carenziale
- Anemia da causa sconosciuta
- Anoressia
- Perdita di peso
- Distensione addominale/flatulenza
- Dolore addominale ricorrente
- Vomito persistente
- Diarrea cronica
- Deficit accrescimento
- Irritabilità
- Aumento enzimi epatici (AST/ALT)
- Affaticamento "cronico"
- Stipsi
- Bloating

Si suggerisce di NON eseguire la sierologia specifica per celiachia in pazienti asintomatici che non presentino familiarità per celiachia o condizioni predisponenti.

In presenza di almeno uno di tali sintomi il medico prescrive la prestazione CELIACHIA DIAGNOSI REFLEX (codice nomenclatore 9053DR, tariffa euro 19,00) che comprende i seguenti esami sierologici:

codice SOLE	Descrizione prestazione
1348.154	IMMUNOGLOBULINE IgA
4490.154	ANTICORPI ANTI TRANSGLUTAMINASI (AtTG) IgA
4491.001	ANTICORPI ANTI GLIADINA DEAMIDATA (DGP-AGA) IgG
2221.001	ANTICORPI ANTI ENDOMISIO (EMA)

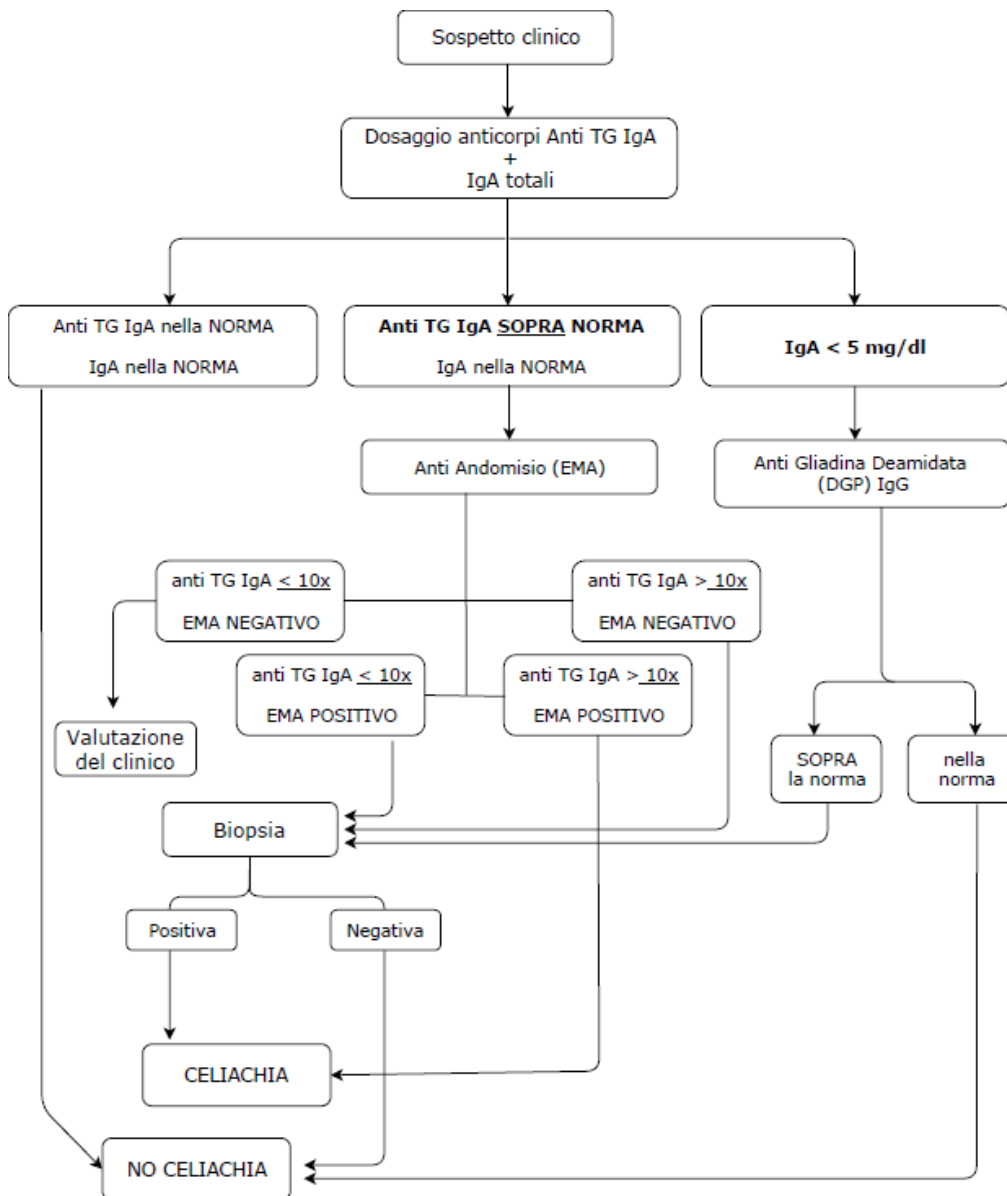
Il laboratorio esegue questi esami in modalità reflex, attivando quindi una cascata in cui l'esecuzione di ogni esame dipende dalla risposta del precedente, in particolare per tutti i pazienti (**pediatrici e adulti**) il reflex prevede l'analisi di:

ANTICORPI ANTI TRANSGLUTAMINASI (AtTG) IgA e IMMUNOGLOBULINE IgA, eventuali ANTICORPI ANTI ENDOMISIO (EMA) se AtTG IgA è positivo o dubbio, eventuali ANTICORPI ANTI GLIADINA DEAMIDATA (DGP-AGA) IgG in caso di deficit assoluto di IgA (<5 mg/dl).

Per il calcolo della tariffa della prestazione reflex si sono prese a riferimento alle percentuali di prestazioni EMA e DGP, erogate a seguito di AtTG ed IgA totali, in particolare:

prestazione	Tariffa	PESO	Tariffa pesata
IMMUNOGLOBULINE IgA (90.69.4)	6	1,00	6,0
ANTI GLIADINA DEAMIDATA (DGP-AGA) IgG (90.49.5)	12,5	0,01	0,1
ANTICORPI ANTI ENDOMISIO (EMA) (90.47.E)	8	0,06	0,5
ANTICORPI ANTI TRANSGLUTAMINASI (AtTG) IgA (90.53.D)	12,5	1,00	12,5
totale			19

Percorso diagnostico in età pediatrica



Dopo aver preso visione del risultato degli esami sierologici il MMG o PLS in caso di esito positivo invia il paziente allo specialista, facendo richiesta di VISITA GASTROENTEROLOGICA, con quesito diagnostico "sospetta Celiachia".

Nei pazienti pediatrici lo specialista valuta la sierologia e propone alla famiglia il percorso diagnostico da intraprendere, discutendo eventuali possibilità. In particolare, dall'analisi dei risultati della sierologia possono emergere due condizioni:

1. Diagnosi certa:

ANTICORPI ANTI TRANSGLUTAMINASI (AtTG) IgA >10 volte il cut-off confermato dalla positività degli EMA (il paziente deve mantenere la dieta libera).

In questo caso lo specialista richiede nuovamente la sierologia per celiachia, come richiesto dalle attuali linee guida. La necessità di ripetere il prelievo è legata alla possibilità che alcune patologie (es. mononucleosi infettiva) possano dare una positività anche elevata per gli anticorpi anti TG IgA.

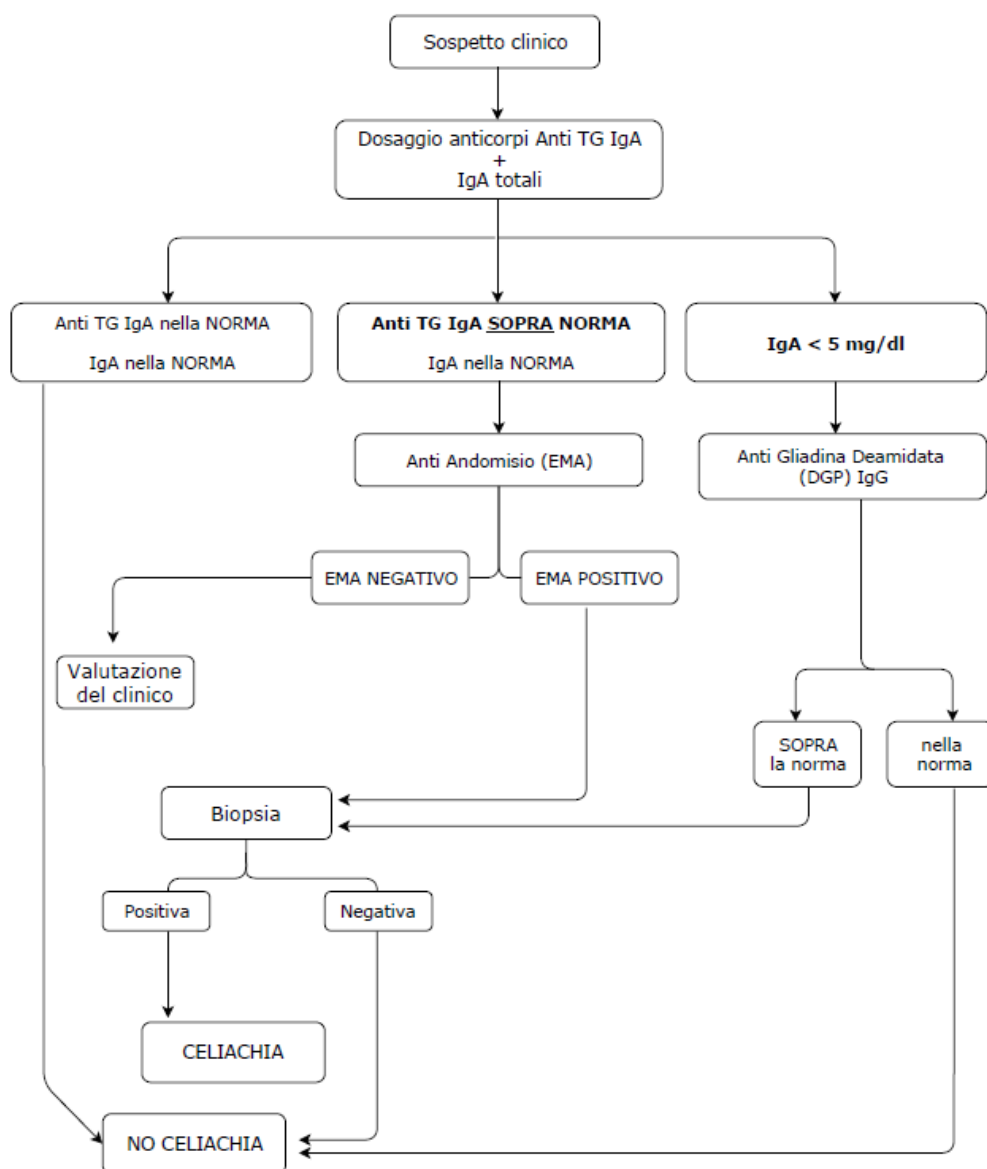
La conferma in due determinazioni successive della positività degli ab anti tTG IgA >10 volte e degli EMA consente di effettuare diagnosi certa di Celiachia.

2. Diagnosi da confermare mediante biopsia duodenale:

ANTICORPI ANTI TRANSGLUTAMINASI (AtTG) IgA <10 volte il cut-off ed EMA positivo o ANTICORPI ANTI TRANSGLUTAMINASI (AtTG) IgA >10 volte ma EMA negativo oppure anti DPG IgG positivo, per qualsiasi valore (se deficit di IgA).

In questo caso lo specialista programma l'esecuzione dell'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con prelievi biotipici duodenali multipli valutando il caso clinico.

Percorso diagnostico Età Adulta



Dopo aver preso visione del risultato degli esami sierologici il MMG o PLS in caso di esito positivo invia il paziente allo specialista, facendo richiesta di VISITA GASTROENTEROLOGICA, con quesito diagnostico "sospetta Celiachia".

In età adulta lo specialista valuta la sierologia e:

In caso di ANTICORPI ANTI TRANSGLUTAMINASI (AtTG) IgA positive ed EMA positivo programma la biopsia valutando il caso clinico.

In caso di ANTICORPI ANTI TRANSGLUTAMINASI (AtTG) IgA positive ed EMA negativo valuta in base al caso clinico se eseguire la biopsia o attendere.

Familiari di pazienti affetti da celiachia

Nei Familiari di primo grado (Figli e genitori) e secondo grado (solo Fratelli e sorelle) di pazienti affetti da celiachia va eseguita la sierologia per celiachia (prescrivendo l'esame CELIACHIA DIAGNOSI REFLEX).

Inoltre, è indicata l'**indagine genetica HLA-DQ2/-DQ8**, in particolare in quelli in età pediatrica, per l'età adulta è demandata alla valutazione dello specialista l'opportunità sull'esecuzione di questo esame.

È infatti importante escludere il possibile sviluppo di celiachia grazie alla negatività del test genetico o stabilire il rischio di celiachia in caso di positività dell'HLA-DQ2 in omozigosi/eterozigosi. Pertanto, è indispensabile eseguire e refertare l'assetto di entrambi gli alleli di HLA.

Le prestazioni che vengono eseguite sono:

1401.154 TIPIZZ.GENOMICA HLA-DQA1 AD ALTA RISOLUZIONE – sangue 90.80.2

1403.154 TIPIZZ.GENOMICA HLA-DQB1 AD ALTA RISOLUZIONE – sangue 90.80.4

Se la sierologia per celiachia è positiva il paziente pediatrico seguirà l'iter diagnostico già indicato precedentemente; se negativa ma con aplotipo predisponente DQ2/DQ8 il soggetto andrà ricontrollato con valutazione sierologica dal PLS/MMG nel tempo, circa ogni 2 anni, salvo insorgenza di sintomatologia suggestiva; in caso di positività per HLA in omozigosi il controllo della sierologia è utile con cadenza annuale. Se invece la ricerca dell'aplotipo HLA DQ2/DQ8 risulta negativo, non c'è indicazione alla ripetizione degli esami in assenza di sintomi.

È indicato eseguire una EGDS a scopo diagnostico anche nel paziente che sia risultato negativo alle indagini sierologiche di primo livello, ma solo qualora il sospetto clinico sia forte (presenza di multipli segni o sintomi, franco quadro di malassorbimento), per escludere una rara forma di malattia celiaca sieronegativa.

Anche la EGDS deve essere eseguita durante dieta libera, contenente glutine, per non falsare l'esito dell'esame istologico.

Follow Up

Il follow-up della celiachia è necessario per monitorare la compliance alla dieta aglutinata, verificare la possibile comparsa di malattie autoimmuni e di eventuali alterazioni metaboliche e soprattutto diagnosticare precocemente l'eventuale manifestarsi di complicanze.

Alla visita, lo specialista valuta l'aderenza alla dieta aglutinata, l'accrescimento saturo-ponderale, lo sviluppo puberale e l'eventuale insorgenza di malattie associate. Inoltre, soprattutto in età adolescenziale, pone particolare attenzione alle problematiche psicologiche. Se lo ritiene necessario, prescrive e prenota una visita specialistica (psicologica, endocrinologica, nutrizionale).

La **prima visita di controllo** viene fissata a distanza di **6 mesi** dalla diagnosi e dall'inizio della dieta priva di glutine.

Durante la visita lo specialista:

- verifica la compliance alla dieta raccogliendo informazioni anche sulla difficoltà al reperimento di cibi privi di glutine e le eventuali ripercussioni sul piano sociale e sulla qualità di vita. Nel caso emergano problematiche sarà cura del medico di riferimento attivare una valutazione nutrizionistica
- verifica la comparsa di eventuali alterazioni metaboliche secondarie al ripristinato assorbimento intestinale e al cambiamento dietetico: da un semplice incremento ponderale con ipercolesterolemia sino a una sindrome metabolica con interessamento d'organo (steatoepatite non alcolica – NASH). In questi ultimi casi, va attivata una consulenza nutrizionistica
- verifica lo sviluppo di patologia autoimmune associata (in particolare tiroidite autoimmune)
- verifica il possibile sviluppo di complicanze neoplastiche (linfoma, carcinoma del tenue) e non neoplastiche (malattia celiaca refrattaria, digiuno-ileite ulcerativa, sprue collagenosica) in particolare nei casi diagnosticati in età avanzata.

Successivamente alla visita dello specialista, il follow-up prevede **controlli successivi ogni 1-2 anni** secondo la necessità clinica e nei casi particolari di difficile gestione da parte del medico di base, è consigliabile la valutazione da parte del centro specialistico.

In età pediatrica, la valutazione sierologica e clinica viene fatta **ogni 6 mesi** fino alla negativizzazione della sierologia per celiachia.

Gli elementi sospetti per una celiachia complicata includono la mancata risposta alla dieta aglutinata o una ricomparsa dei sintomi a distanza di tempo, associati spesso alla documentazione laboratoristica di persistente o recidivo malassorbimento.

In caso di sospetto di malattia celiaca complicata riferibili all'età adulta sono previsti accertamenti specifici (EGDS con biopsia e/o indagini imaging specifiche).

Esami di laboratorio per il follow up

È prevista l'esecuzione degli esami sierologici ogni 6 mesi fino alla negativizzazione e successivamente si esegue una volta l'anno il profilo per il follow up che prevede le due possibili prestazioni:

- **CELIACHIA FOLLOW UP** (ANTICORPI ANTI TRANSGLUTAMINASI (AtTG) IgA)
- **CELIACHIA DEFICIT IgA FOLLOW UP** (ANTICORPI ANTI GLIADINA DEAMIDATA (DGP-AGA) IgG)

Non verranno quindi eseguiti gli anticorpi anti endomisio che non trovano nel follow up alcuna indicazione.

Al primo controllo vengono eseguiti anche:

- TSH reflex
- Emocromo
- Glucosio
- ALT

Tali esami ematici in età pediatrica associati a sierologia per celiachia vengono ripetuti ogni 12 mesi.

Gli accertamenti ematici per la valutazione del metabolismo del ferro (ferritina) e il folato vanno eseguiti solo al primo controllo e, se alterati, ripetuti ai successivi fino alla normalizzazione.

Per l'adulto, i dosaggi di ferritina e folato vanno eseguiti in caso i valori di emoglobinemia e/o volume globulare medio alterati.

In caso di marcato aumento ponderale che può essere favorito dalla ricrescita dei villi intestinali e dall'elevato contenuto calorico dei prodotti dietoterapeutici senza glutine è opportuno verificare l'assetto metabolico mediante ricerca di colesterolemia, HDL, LDL, trigliceridi, per il possibile sviluppo di dislipidemia. In caso di sospetto di complicità (malattie linfoproliferative) si eseguono beta-2-microglobulina e LDH (da eseguire nei casi con diagnosi dopo i 50 anni)

Densitometria

Nell'adulto (non nel bambino), la densitometria ossea andrebbe eseguita di routine una volta almeno, dopo 18 mesi di dieta senza glutine e ripetuta periodicamente su indicazione del curante, solo se patologica o vi siano indicazioni cliniche.

Biopsia

La biopsia duodenale nel celiaco a dieta aglutinata va presa in considerazione in caso di persistenza di sintomi ed alterazioni bioumorali, quali anemia e alterazione dell'assetto marziale, salvo diversa indicazione clinica, non va eseguita prima di 12 mesi dall'inizio della dieta senza glutine.

Cosa non va fatto

In caso di sospetto di celiachia è importante:

- non seguire la dieta senza glutine «per prova»
- utilizzare il dosaggio degli anticorpi antigliadina nativa (AGA) per la diagnosi
- ripetere troppo presto dopo la diagnosi e troppo frequentemente durante il follow up il dosaggio degli anticorpi anti Transglutaminasi IgA.
- eseguire una valutazione mineralometrica (Densitometria ossea) al momento della diagnosi e durante il follow up nei bambini celiaci
- sospettare la celiachia per sintomi acuti, anafilattici, anche gastrointestinali, che appaiono in stretta relazione temporale con l'assunzione del glutine (allergia al grano)

Problematiche Particolari

Malattia celiaca potenziale

La Celiachia Potenziale è caratterizzata dal riscontro di anticorpi specifici per la malattia celiaca, in presenza di HLA compatibile, ma in assenza di alterazioni architetturali della mucosa intestinale o con lesioni minime (Tipo O o 1 secondo Marsh). I pazienti con Celiachia Potenziale possono o meno presentare sintomatologia clinica; il riscontro di tale condizione è frequente come risultato dello screening di popolazioni a rischio quali familiari di primo grado di celiaci, diabetici o pazienti con altre patologie autoimmunitarie. Tale condizione nell'ultima decade è diventata sempre più frequente nella pratica clinica fino a rappresentare oggi circa il 10%-15% delle diagnosi di celiachia. Essa pone al clinico problemi diagnostici e di terapia. Dal punto di vista diagnostico, di fronte a quadri di danno "minimo" della mucosa, rivestono un ruolo importante tecniche eseguibili sui campioni bioptici che indirizzino in maniera più specifica verso una patologia da glutine (depositi intestinali di IgA antitransglutaminasi, linfociti intraepiteliali positivi per il recettore gamma/delta, onta dei linfociti intraepiteliali all'apice dei villi);

La storia naturale della malattia nei pazienti con Celiachia Potenziale non è ancora del tutto chiarita; un recente lavoro ha mostrato che circa il 30% dei bambini con Celiachia Potenziale, lasciati a dieta libera, sviluppa un'atrofia della mucosa intestinale durante un periodo di osservazione di 9 anni. Nello stesso periodo di osservazione nel 20% dei casi si è assistito a una scomparsa degli anticorpi specifici nel siero. Ad oggi, in realtà, non esistono chiare evidenze scientifiche che permettano di identificare un unico parametro in grado di predire al momento della diagnosi chi svilupperà nel tempo un franco danno della mucosa intestinale. Per quanto riguarda le decisioni terapeutiche, il ruolo della dieta priva di glutine è ancora dibattuto, in particolar modo per i soggetti asintomatici. L'atteggiamento prevalente nei centri Italiani è quello di porre a dieta priva di glutine i pazienti sintomatici per verificare la glutine-dipendenza dei sintomi; al contrario i pazienti asintomatici vengono lasciati a dieta libera, ma con uno stretto programma di follow-up per verificare l'andamento clinico-laboratoristico e la comparsa di eventuali segni e sintomi della malattia, come per altro indicato dalle linee guida dell'ESPGHAN pubblicate nel 2019.

La celiachia nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta

Il problema della celiachia nell'adolescente merita qualche sottolineatura per tre aspetti peculiari: quello clinico, quello dell'elevato rischio di abbandono della dieta senza glutine e delle sue conseguenze in questa epoca della vita e quello della transizione alle cure del medico specialista dell'adulto. Durante l'adolescenza, in condizioni fisiologiche, si completa il processo di mineralizzazione dell'osso con il raggiungimento del cosiddetto picco di massa ossea. Dopo questa età, la deposizione di calcio nell'osso è irrilevante e prevale il processo di riassorbimento. Nell'adolescente celiaco non diagnosticato o che non esegue correttamente la dieta senza glutine, il picco di massa ossea che viene raggiunto rimane più o meno significativamente ridotto con un conseguente maggior rischio di osteoporosi in età adulta. L'aderenza alla dieta aglutinata durante l'adolescenza ha pertanto un'importanza specifica perché, qualora instaurata dopo il raggiungimento del picco di massa ossea (16-18 anni nelle femmine, 20-22 anni nel maschio), non basterà più da sola a correggere il difetto di mineralizzazione dell'osso. Più della metà degli adolescenti abbandona la dieta senza glutine. Questo fenomeno ha diverse spiegazioni non solo attinenti alla fase evolutiva stessa, caratterizzata tra l'altro da rifiuto delle regole e spesso anche della sorveglianza medica, ma anche alle modalità con cui era stata fatta la diagnosi (per screening piuttosto che per sintomi o nelle primissime età della vita). Molti adolescenti celiaci che liberalizzano la dieta per prova (o anche come gesto di sfida), qualora le conseguenze di questa scelta non siano state discusse e approfondite ripetutamente e direttamente con loro (con largo spazio all'ascolto oltre che alla prescrizione), mal intendono il fatto di non presentare alcun sintomo acuto dopo l'ingestione di cibi contenenti glutine e finiscono col convincersi di aver fatto la scelta giusta. È questo un momento critico, con elevato rischio che l'adolescente esca dal controllo e dalle cure dello specialista pediatra senza essere correttamente traghettato al controllo

e alle cure del medico specialista dell'adulto e senza avere reale consapevolezza delle possibili implicazioni negative dell'abbandono della dieta aglutinata. È stato calcolato che solo una minoranza (meno del 20%) degli adolescenti celiaci rimane affidato a cure mediche specialistiche dopo l'adolescenza. Questo evento rappresenta uno dei fattori di maggior peso nel favorire una cattiva aderenza alla dieta aglutinata e impone la ricerca di una soluzione specifica. Sarebbe opportuno che l'inizio dello sviluppo puberale rappresentasse un'occasione per riformulare la diagnosi direttamente al bambino, discutendone a tu per tu le implicazioni senza la mediazione dei genitori, dandogli così l'occasione di ricevere risposte personalizzate a dubbi e timori e di maturare consapevolezza del suo problema. La transizione ideale dovrebbe prevedere la creazione di un ambulatorio dedicato in cui gastroenterologo pediatra e dell'adulto possano interagire alla presenza dell'interessato in un paio di incontri formulando e condividendo il suo programma di controlli. Sarà molto utile in queste occasioni la lettura e la discussione di una relazione strutturata scritta dal pediatra che riassume i punti salienti della storia clinica, lo stato attuale del paziente, la qualità della sua aderenza alla dieta aglutinata al fine di sottolineare i rischi e le conseguenze associati all'abbandono della dieta stessa specifici dell'età adolescenziale e dell'adulto.

Le complicanze della malattia celiaca

Si tratta di rare situazioni che occorrono in circa il 1% dei pazienti celiaci che afferiscono a Centri di riferimento e che peggiorano, in misura spesso irreversibile, il decorso clinico della MC. È opportuno chiarire che, nella quasi totalità dei casi, riguardano la forma dell'adulto, cioè adulti diagnosticati in età adulta e non pazienti in età pediatrica o pazienti adulti diagnosticati in età pediatrica e da allora in dieta aglutinata. A conferma, solo per la forma dell'adulto è stata ripetutamente riportata una mortalità significativamente superiore a quella della popolazione generale. Fattori predisponenti allo sviluppo di complicanze sono rappresentati da una diagnosi tardiva e/o da una insufficiente compliance alla dieta aglutinata.

Le principali complicanze della MC sono:

- (a) la celiachia refrattaria,
- (b) il linfoma T-cellulare e
- (c) l'atrofia della milza.

La celiachia refrattaria è caratterizzata da una mancata risposta istologica, e quindi clinica, dopo 12 mesi di esclusione del glutine dalla dieta. L'accertamento di questa condizione pone numerosi problemi clinici. In accordo con tale definizione, la persistenza o la ricomparsa, dopo dieta, dei soli sintomi non è indicativa sicuramente di celiachia refrattaria. La presenza di diarrea, ad esempio, può dipendere dalla frequente associazione della malattia con altre condizioni, quali deficit di lattasi, colite microscopica, insufficienza pancreatica, diabete, le quali, poiché non glutine-sensibili, non migliorano con la dieta aglutinata. Il marker della forma refrattaria è invece costituito dalle lesioni intestinali, ma anche in loro presenza la refrattarietà può essere solo apparente e simulata da

- (i) una scadente aderenza (consapevole o inconsapevole) alla dieta aglutinata,
- (ii) un miglioramento tardivo e pertanto non evidente dopo un anno di dieta,
- (iii) un errore nell'interpretazione della prima biopsia legato ad artefatti tecnici o all'aver scambiato la celiachia con altre condizioni non glutine-sensibili, ma anch'esse caratterizzate da atrofia dei villi, quali l'enteropatia autoimmune, l'enteropatia da Olmesartan, l'immunodeficit comune variabile o, meno frequentemente, la giardiasi o l'enteropatia da HIV.

È opportuno, inoltre, sottolineare che il riconoscimento di tale condizione pone particolari e maggiori difficoltà in quei pazienti che già alla diagnosi presentano la complicanza rispetto a quelli nei quali essa si sviluppa dopo una iniziale positiva risposta alla dieta. Nel primo caso, infatti, mancano due criteri forti: la regressione delle lesioni dopo dieta aglutinata e la positività degli anticorpi antitransglutaminasi ed endomisio (di norma negativi in corso di celiachia complicata) e, di conseguenza, per una diagnosi sicura è necessario escludere con molta attenzione quelle condizioni già menzionate. Una volta definita la diagnosi di celiachia refrattaria, è assolutamente necessario

distinguere tra i suoi possibili sottotipi, marcati da importanti differenze prognostiche. Le principali caratteristiche del Tipo 1 e Tipo 2 di MC refrattaria sono riportate nella Tabella seguente.

	Tipo I	Tipo II
Atrofia dei villi non responsiva alla dieta	SI	SI
Malattie autoimmuni associate	SI	NO
Fenotipo aberrante dei linfociti T intraepiteliali (CD3+, CD4-, CD8-)	≤10	>50
Riarrangiamento monoclonale del TCR γ	+	++
Anomalie cromosomiche	NO	SI
Omozigosi HLA DQ2	Non comune	comune
Risposta a immunosoppressori	SI	NO
Rischio sviluppare linfoma T	Basso	37-60%entro 5 anni
Tasso mortalità	Leggermente aumentato	Sopravvivenza 5 anni < 50%

Riferimenti normativi, bibliografici e documentali

- S. Husby , S. Koletzko et al.:” European Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease” Journal Pediatric Gastroenterol Nutr 2012; 54 (1): 136-160:S.
- “Linee guida per la diagnosi ed il monitoraggio della celiachia e relative patologie associate e complicanze” Ministero della Salute - Comitato Nazionale Sicurezza Alimentare Consulta scientifica per la sicurezza alimentare Consulta scientifica per la sicurezza alimentare, 24 aprile 2006
- Biagi F. et al, “Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study” Dig Liver Dis 2014, 46:227-230
- Al-Toma A, Volta U et al “[European Society for the Study of Coeliac Disease \(ESsCD\) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders.](#) United European Gastroenterol J. 2019 Jun;7(5):583-613
- Husby S. Koletzko S. et al, European Society paediatric gastroenterology, Hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2019 J Pediatric Gastroenetrrol Nutr 2019; Sep 17.

Appendice - Esame Istologico

Trattamento (HandJing) dei campioni bioptici

Per una accurata valutazione istopatologica dei campioni bioptici è necessario:

1. Avere a disposizione biopsie duodenali multiple (da 4 a 6) rappresentative sia del duodeno prossimale (bulbo duodenale) che del duodeno distale;
2. Avere a disposizione biopsie correttamente orientate. A tal fine il campione bioptico deve essere posizionato dal gastroenterologo su carta filtro con la superficie luminale rivolta verso l'alto e quella profonda, appoggiata alla carta. In questo modo sarà possibile per il Laboratorio di Anatomia Patologica ottenere sezioni di mucosa intestinale ben orientata con almeno 4-5 villi allungati e distesi dalla base all'apice e altrettante cripte in sezione longitudinale.
3. I campioni bioptici posti su carta filtro devono essere inseriti in contenitori adeguati (in dotazione secondo le normative di sicurezza) contenenti formalina. Ogni contenitore dovrà sempre riportare: a) nome, cognome e data di nascita del paziente; b) sede esatta del prelievo.
4. I contenitori contenenti i campioni bioptici devono pervenire in Anatomia Patologica accompagnati da richiesta di esame istologico in cui sono riportati: a) i dati anagrafici completi (nome, cognome, sede e data di nascita, residenza, codice fiscale); b) reparto di provenienza; c) sede esatta del prelievo; d) notizie cliniche rilevanti; e) descrizione del quadro endoscopico e sierologico; f) diagnosi clinica.

Diagnosi Istopatologica

Le alterazioni istopatologiche tipiche, ma non patognomoniche della malattia celiaca, in dieta contenente glutine sono:

1. L'incremento del numero di linfociti T intraepiteliali (>25 su 100 enterociti)
2. L'iperplasia delle cripte (> 1 mitosi per cripta)
3. L'atrofia dei villi (riduzione in altezza)
4. L'alterazione del rapporto villo /cripta (3: 1)
5. Le alterazioni degli enterociti di superficie (riduzione in altezza, appiattimento, vacuolizzazione intracitoplasmatica, perdita del brush-border).
6. La presenza nella lamina propria di un infiltrato infiammatorio, costituito da plasmacellule, linfociti, granulociti eosinofili. La componente granulocitaria neutrofila se presente è scarsa.

Sulla base della presenza di una o più di queste alterazioni il quadro istopatologico viene suddiviso in 4 differenti categorie secondo la **classificazione di Marsh modificata da Oberhuber**, universalmente accettata e utilizzata

Tipo 0 - Mucosa normale: Numero di linfociti intraepiteliali normale, Villi con morfologia normale

Tipo 1 - Infiltrativo o Linfocitosi intraepiteliale: Aumento del numero di linfociti intraepiteliali, Villi con morfologia normale

Tipo 2 - Iperplastica: Aumento del numero di linfociti intraepiteliali, Villi con morfologia normale, Iperplasia delle cripte

Tipo 3- Distruttiva: Aumento del numero di linfociti intraepiteliali, Atrofia dei villi di vario grado (3a: lieve , 3b: moderata , 3c: severa), Iperplasia delle cripte, Alterazione del rapporto villo cripta/cripta, Alterazioni degli enterociti di superficie

Il tipo 3 è considerato diagnostico per malattia celiaca. Tuttavia, anche se la celiachia rappresenta la causa più frequente di atrofia della mucosa intestinale, esistono altre patologie che possono determinare un quadro morfologico. Fra queste sono comprese malattie autoimmunitarie, deficit immunologici, malattie infettive e farmaci. Di conseguenza, il 'gold standard' per la diagnosi di malattia celiaca è rappresentato dalla combinazione tra il quadro istologico e quello clinico e sierologico. Il tipo 1 (linfocitosi intraepiteliale) e 2 (iperplastica) non sono diagnostici per malattia celiachia. Infatti, la linfocitosi intraepiteliale può essere associata ad altre patologie frequenti come la gastrite da *Helicobacter Pylori*, le gastroenteriti virali, l'overgrowth batterica, i farmaci (NSAID) etc. In presenza di un quadro clinico e siero logico compatibile queste categorie possono rappresentare delle malattie celiache in fase iniziale.

Il referto istopatologico

Il referto istopatologico di biopsia intestinale per la diagnosi di malattia celiaca deve sempre comprendere:

- Notizie cliniche (deducibili dalla richiesta di esame istologico)
- Numero e qualità delle biopsie
- Descrizione delle alterazioni architettoniche dei villi e delle cripte
- Valutazione rapporto villo/cripta
- Descrizione dell'infiltrato infiammatorio della lamina propria
- Valutazione del numero di linfociti intraepiteliali
- Classificazione di Marsh-Oberhuber
- Conclusione diagnostica: quadro morfologico compatibile con malattia celiaca, (Tipo 3), o suggestivo per malattia celiaca (Tipo 1-2)

Tecniche istopatologiche aggiuntive utilizzabili

1. Conta dei linfociti intraepiteliali nell'apice (Tip) del villo.

È utile nelle linfocitosi intraepiteliali per distinguere la malattia celiaca da altre cause. Consiste nel contare i linfociti intraepiteliali in 20 enterociti nell'apice dei villi, in almeno 5 villi con architettura normale. Un valore medio 2:6 su 20 enterociti è considerato patologico e suggestivo per malattia celiaca.

2. Tipizzazione immunoistochimica dei linfociti T intraepiteliali

IL CD3 consente una valutazione più accurata soprattutto nelle forme iniziali (tipo I), rispetto a quella effettuata solo su sezioni colorate in ematosilina ed eosina. Il CD8 e il CD4 sono necessari per individuare e classificare le forme refrattarie (RCD tipo 1 e 2). Il TCR γ/δ può essere utile nelle forme iniziali per distinguere le linfocitosi intraepiteliali correlate alla malattia celiaca rispetto ad altre etiologie. Tuttavia, la tecnica immunoistochimica per TCR γ/δ richiede l'uso di tessuto congelato e quindi non è raccomandato nella pratica di routine.

3. Ricerca del riarrangiamento monoclonale del TCR

Viene effettuata mediante PCR su tessuto fissato in formalina ed incluso in paraffina. È necessaria per classificare le forme refrattarie (RCD)

Istopatologia nel follow-up

Nel follow-up l'esame istologico serve per valutare l'aderenza alla dieta priva di glutine e la comparsa di complicanze. La dieta priva di glutine consente una regressione delle alterazioni istopatologiche con normalizzazione della mucosa intestinale. Nella maggior parte dei casi però le alterazioni morfologiche persistono anche dopo l'anno dall'inizio della dieta ed un incremento dei linfociti intraepiteliali si può riscontrare anche dopo 2-5 anni dall'inizio della dieta. Quindi una biopsia intestinale per valutare l'effetto della dieta è indicata dopo almeno un anno dall'inizio. Le principali complicanze documentabili istologicamente sono la sprue collagena, la celiachia refrattaria (RCD), la digiunite ulcerativa e le neoplasie maligne.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Luca Barbieri, Responsabile del SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di legittimità in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2019/1802

IN FEDE

Luca Barbieri

REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Kyriakoula Petropulacos, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di merito in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2019/1802

IN FEDE

Kyriakoula Petropulacos

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Delibera Num. 1765 del 21/10/2019

Seduta Num. 38

OMISSIS

L'assessore Segretario

Costi Palma

Servizi Affari della Presidenza

Firmato digitalmente dal Responsabile Roberta Bianchedi