



Presidenza  
del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

Accordo, 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 sul "Protocollo per la diagnosi e il follow up della celiachia"

Rep. Atti n. 125/CSR del 30 luglio 2015

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE  
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 30 luglio 2015:

VISTO l'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affida a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione al principio di leale collaborazione al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTA la legge 4 luglio 2005, n. 123, recante "Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia", in particolare l'articolo 3, comma 1, lettere b) e c), con cui viene disposto che le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano indicano alle aziende unità sanitarie locali gli interventi operativi per prevenire le complicanze e monitorare le patologie associate alla celiachia, nonché per definire i test diagnostici e di controllo per i soggetti affetti da celiachia;

VISTO il decreto dell'8 gennaio 2014, a firma del Capo del Dipartimento sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e organi collegiali per la tutela della salute del Ministero della salute, di istituzione del Tavolo tecnico con finalità di approfondire le problematiche legate alla diagnosi della celiachia ed elaborare un documento di aggiornamento;

VISTE le Linee guida europee per la diagnosi della malattia celiaca, pubblicate dall'European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition sul Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, volume 41 (1) del Gennaio 2012;

CONSIDERATA la rilevanza delle problematiche relative alla diagnosi di celiachia, valutata la stretta relazione tra diagnosi precoce e prevenzione delle complicanze e stabilita la necessità di intervenire con un nuovo protocollo, che permetta di far emergere la diagnosi nascosta;

RITENUTO opportuno aggiornare il Documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della celiachia e relative patologie associate (supplemento ordinario GURI n.32 del 07 febbraio 2008), elaborando un protocollo diagnostico più efficace, che tenga conto delle novità diagnostiche e delle nuove scoperte scientifiche;





*Presidenza  
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E BOLZANO

VISTA la nota del 23 giugno 2015, diramata il 25 giugno 2015 dall'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza con richiesta di assenso tecnico, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso il documento in epigrafe;

VISTA la nota dell'8 luglio 2015 con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute, ha chiesto un incontro tecnico per l'esame del documento in epigrafe;

CONSIDERATO che nel corso della riunione tecnica convocata dall'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza in data 15 luglio le Regioni hanno formulato osservazioni al testo e proposto emendamenti;

VISTA la nota del 17 luglio 2015, diramata in pari data con richiesta di assenso tecnico, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso la versione definitiva dello schema di accordo con recepimento di recepimento delle osservazioni formulate dalle Regioni;

VISTA la nota in data 29 luglio 2015 della Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute, con la quale è stato comunicato l'assenso tecnico con precisazioni;

ACQUISITO, nel corso dell'odierna seduta, il positivo avviso delle Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento in epigrafe, Allegato sub A, parte integrante del presente atto, subordinato all'eliminazione della dicitura "controllo della biochimica plasmatica" nel paragrafo "Follow up, tempi e indagini" e nel documento di supporto al citato paragrafo;

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano nei seguenti termini:

Articolo 1

E' approvato il documento recante "Protocollo per la diagnosi e il follow up della celiachia" allegato al presente atto (Allegato sub A) e che ne costituisce parte integrante. Dall'attuazione del presente accordo non derivano nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica. Le Amministrazioni interessate provvedono all'attuazione delle indicazioni contenute nel Protocollo con le risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente.

IL SEGRETARIO  
Antonio Nadeo



IL PRESIDENTE  
Gianclaudio Bressa

**PROTOCOLLO PER LA DIAGNOSI E IL FOLLOW-UP DELLA  
CELIACHIA**

**AGGIORNAMENTO 2015**



## **INTRODUZIONE**

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. La MC è una delle patologie permanenti 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 indo-europea ed in alcuni gruppi a rischio, come di seguito precisato.

Le cause necessarie della celiachia sono:

1. la presenza dei geni predisponenti DQ2 e/o DQ8 legati al sistema di istocompatibilità HLA.
2. l'ingestione di cereali contenenti glutine (frumento, 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).

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.

Al fine di assicurare un percorso diagnostico appropriato mediante l'adozione del presente protocollo clinico concordato, la diagnosi di celiachia è effettuata o confermata solo dai presidi accreditati con il Servizio Sanitario Nazionale e in possesso di documentata esperienza in attività diagnostica specifica per la celiachia, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, appositamente individuati, mediante atto formale, dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano.

## ASPETTI CLINICI

La presentazione della celiachia è estremamente variabile, tanto che questa condizione è stata definita “un camaleonte clinico”. Si distinguono le seguenti forme:

- a) *classica (o tipica)*. Più frequente nel bambino di età inferiore ai 3 anni, si manifesta con i segni tipici della sindrome da malassorbimento intestinale. Compaiono gradualmente inappetenza, cambiamento dell'umore, diarrea cronica, arresto/calò di peso e distensione addominale. Nei casi più eclatanti si evidenziano talora ipocalcemia, edemi da ipoprotidemia, riduzione dell'attività protrombinica da carenza di vit. K;
- b) *non classica (o atipica)*. 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-polfoide 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*. È 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.

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, e le complicanze che verranno trattate in un successivo capitolo.

## **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: (a) familiarità. La frequenza di MC tra i familiari del celiaco è di circa il 10 %; (b) 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; (c) s. di Down (5-10%), di Turner e di Williams; (d) deficit selettivo di IgA, il quale comporta una falsa negatività dei marcatori sierologici di celiachia di tipo IgA. La Tab.1 riassume le condizioni cliniche nelle quali è indicato lo screening sierologico per la celiachia (cosiddetto case-finding).

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

<b>Sintomi e segni suggestivi</b>	<b>Gruppi a rischio</b>
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 1 e tiroidite)
Ipostaturalità	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)	

## **STRATEGIE DIAGNOSTICHE**

### **Sistema maggiore di istocompatibilità di II tipo HLA**

L'importanza diagnostica del HLA risiede nel suo valore predittivo negativo, dato che la negatività per entrambi gli alplotipi rende decisamente improbabile la diagnosi di malattia celiaca. Quindi nella pratica diagnostica della celiachia, il ruolo principale della tipizzazione HLA è quello di escludere la malattia celiaca, in particolare negli individui appartenenti a gruppi a rischio di sviluppo di malattia, come ad esempio parenti di primo grado di pazienti celiaci. La negatività del HLA in questi individui, rendendo improbabile lo sviluppo di malattia celiaca, rende inutile lo screening successivo con metodiche sierologiche. Sempre sfruttando il suo elevato valore predittivo negativo, la tipizzazione HLA andrebbe poi offerta ai pazienti con diagnosi incerta di celiachia, come in caso di negatività per la sierologia e alterazioni mucosali lievi, o utilizzata nell'approccio al paziente a dieta senza glutine con pregressa diagnosi dubbia.

### **Sierologia**

La celiachia è caratterizzata dalla presenza di anticorpi specifici, diretti contro un auto-antigene, ovvero la transglutaminasi di tipo 2 (anti-TG2), e contro la gliadina deaminata (DGP). Gli anticorpi antiendomisio (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 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. Questo concetto è alla base del nuovo approccio diagnostico proposto dalle linee guida pediatriche, ove la presenza in un soggetto con sintomi suggestivi di celiachia, di un valore di anti-TG2 superiore 10 volte il cut-off, associato alla positività degli EMA (ottenuta su un altro campione di sangue) e alla compatibilità dell'HLA, permette la diagnosi di celiachia, evitando la biopsia. Nei soggetti asintomatici a rischio con positività per l'HLA invece, gli anti-TG2 vanno determinati una volta ogni 2-3 anni o in caso di comparsa di sintomatologia suggestiva di celiachia.

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

## **Biopsia e istologia**

La biopsia viene eseguita mediante esofagogastroduodenoscopia. 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. Per quanto riguarda le sedi del campionamento, andrebbero prelevati almeno 4 frammenti dalla seconda/terza porzione del duodeno e almeno uno dal bulbo.

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. Fondamentale è il corretto orientamento della biopsia.

## **FOLLOW UP: tempi ed indagini**

Un controllo entro 6-12 mesi dalla diagnosi e, successivamente, ogni 1-2 anni (salvo complicanze) è sufficiente per verificare la compliance alla DSG, verificare la comparsa di malattie auto-immuni e/o alterazioni metaboliche (che possono comparire anche in soggetti celiaci trattati) e soprattutto, diagnosticare precocemente l'eventuale comparsa di complicanze.

Ad ogni controllo, il soggetto celiaco dovrebbe essere sottoposto a: visita medica, valutazione dietetica, controllo dell'emocromo e dosaggio anticorpi serici anti-transglutaminasi di classe IgA (o IgG se vi è deficit delle IgA).

Gli accertamenti ematici per la valutazione del metabolismo del ferro (sideremia e ferritinemia) e la folatemia vanno eseguiti solo al primo controllo e, se alterati, ripetuti ai successivi fino alla normalizzazione. Inoltre, il dosaggio di sideremia, ferritinemia e folatemia va eseguito in caso i valori di emoglobinemia e/o volume globulare medio risultino alterati.

Per quanto attiene la valutazione dell'autoimmunità per tireopatia, presente in circa il 5% dei celiaci, va effettuato come segue:

dosaggio TSH e anticorpi anti TPO alla diagnosi :

- 1) entrambi nella norma → TSH ogni 3 anni
- 2) entrambi alterati → tireopatia autoimmune (percorso seguente ben codificato per tale patologia in esenzione)
- 3) uno dei due alterato → endocrinologo per valutare tireopatia autoimmune (con seguente percorso come punto 2)

Altri esami strumentali e specialistici vanno effettuati se la valutazione clinica lo suggerisce. Nell'adulto, 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.

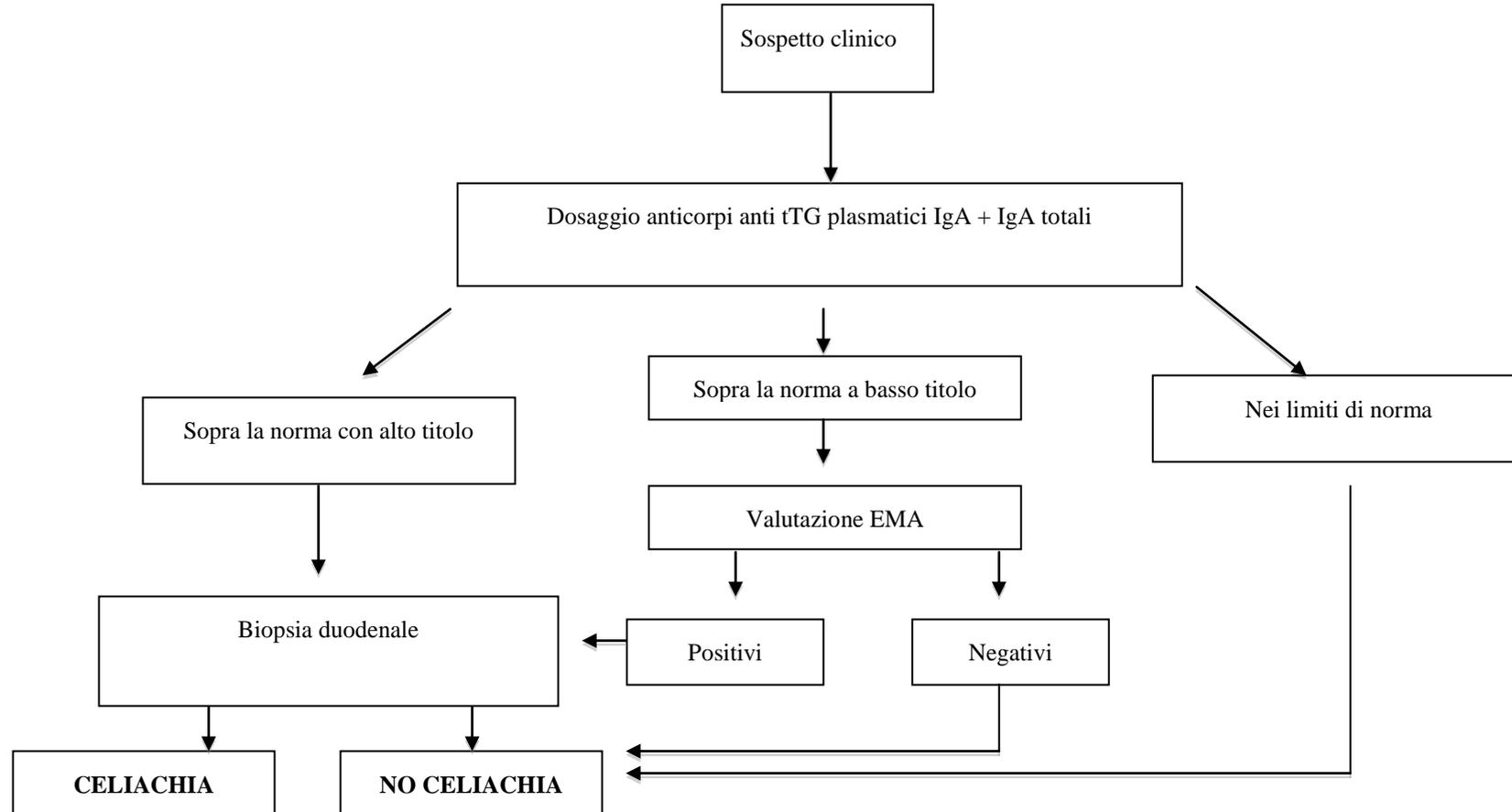
## **COSA NON VA FATTO**

- ✓ Eseguire la dieta senza glutine "per prova"
- ✓ Utilizzare il dosaggio degli anticorpi antigliadina nativa (AGA) per la diagnosi di celiachia
- ✓ Ripetere troppo presto dopo la diagnosi e troppo frequentemente durante il follow up il dosaggio degli anti-tTG .

- ✓ Eseguire una valutazione mineralometrica (DEXA) 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

# ALGORITMI DIAGNOSTICI

## ADULTI



ETA' PEDIATRICA

