

## Linee guida per la diagnosi, valutazione e trattamento della celiachia

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>, Anna Linda Patti<sup>2</sup>, Patrizia Alvisi<sup>3</sup>, Giuseppina Drago<sup>4</sup>, Franco Berti<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medico, Fondazione GIMBE, <sup>2</sup>Medico, UOC Medicina Interna 2, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, <sup>3</sup>Medico, UOC Pediatria Azienda USL di Bologna, <sup>4</sup>Pediatra di Libera Scelta, Azienda USL di Bologna, <sup>5</sup>Medico, Direttore UOC Medicina Interna 2, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini

La celiachia è una malattia autoimmune nella quale l'ingestione di glutine (presente nel frumento, orzo e segale) attiva una risposta immunitaria anomala, determinando un'infiammazione cronica dell'intestino tenue e malassorbimento di nutrienti. La celiachia è una malattia frequente che nel Regno Unito colpisce circa l'1% della popolazione<sup>1</sup>. Anche se inizialmente la sintomatologia può essere limitata o assente, la celiachia può avere una vasta gamma di presentazioni cliniche. Il trattamento della celiachia prevede una dieta priva di glutine a vita: la malattia non adeguatamente trattata può comportare gravi complicanze a lungo termine. I familiari di primo grado di una persona celiaca e i pazienti affetti da alcune patologie (es. diabete di tipo 1 e sindrome di Down) hanno un rischio aumentato di sviluppare la malattia celiaca.

Questo articolo riassume le raccomandazioni recentemente aggiornate dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sulla diagnosi, valutazione e trattamento della celiachia<sup>2</sup>. Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre. Queste raccomandazioni aggiornano e sostituiscono quelle contenute nella precedente linea guida sulla celiachia.

### 1. Diagnosi

Prescrivere i test di laboratorio per la celiachia a:

- Tutti i soggetti in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:
  - sintomi addominali o gastrointestinali persistenti o inspiegabili
  - ritardo di crescita
  - astenia prolungata
  - involontaria perdita di peso
  - ulcere orali gravi o persistenti
  - deficit inspiegato di ferro vitamina B12 o folati
  - diabete di tipo 1, al momento della diagnosi
  - malattie autoimmuni della tiroide, al momento della diagnosi
  - sindrome del colon irritabile (negli adulti)

○ parenti di primo grado di soggetti affetti da celiachia  
*[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità molto bassa, sull'esperienza e l'opinione del GDG e su un'analisi economica]*

• Considerare i test di laboratorio nei soggetti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:

- alterazioni del metabolismo osseo (osteopenia, osteomalacia)
- sintomi neurologici inspiegati (in particolare neuropatia periferica, atassia)
- ridotta fertilità inspiegata o aborto spontaneo ricorrente
- aumento persistente degli enzimi epatici di eziologia non nota
- difetti dello smalto dentale
- sindrome di Down
- sindrome di Turner

*[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità molto bassa, sull'esperienza e l'opinione del GDG, e su un'analisi economica]*

• Ai soggetti sottoposti ai test per la celiachia:

- spiegare che i test sono accurati solo se durante l'iter diagnostico è stata seguita una dieta contenente glutine, e
- consigliare di non iniziare una dieta senza glutine sino a quando la diagnosi non sia confermata da uno specialista, anche in caso di risultati positivi dei test di laboratorio.

*[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Prima di eseguire i test per la celiachia, consigliare alle persone che seguono una dieta normale di consuma-

**Citazione.** Cartabellotta A, Patti AL, Alvisi P et al. Linee guida per la diagnosi, valutazione e trattamento della celiachia. Evidence 2016;8(9): e1000150.

**Publicato** 8 settembre 2016

**Copyright.** © 2016 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

re alimenti che contengono glutine in più di un pasto/die, per almeno 6 settimane. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Le persone che hanno ridotto o escluso il glutine dalla loro dieta e non vogliono o non riescono a reintrodurlo prima dei test dovrebbero essere:
  - inviate ad uno specialista gastroenterologo
  - informate che può essere difficile confermare la diagnosi con la biopsia intestinale.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Informare le persone negative ai test per la celiachia, in particolare i parenti di primo grado e i pazienti con diabete di tipo 1, che:
  - la celiachia si può presentare con una vasta gamma di sintomi, e
  - devono consultare il proprio medico se insorge o persiste uno qualsiasi dei sintomi elencati alla sezione 1 (primo o secondo elenco).

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Non effettuare test di laboratorio per la celiachia nei bambini prima di aver introdotto il glutine nella loro dieta [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

## 2. Test di laboratorio

- Tutti i test devono essere effettuati in laboratori accreditati o certificati. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Quando il medico richiede test sierologici per il sospetto di celiachia in giovani e adulti, i laboratori dovrebbero:
  - eseguire come prima scelta le immunoglobuline A (IgA) totali e le IgA anti-transglutaminasi tissutali (tTG)
  - eseguire gli anticorpi IgA anti-endomisio (EMA) se gli IgA anti-tTG sono debolmente positivi
  - considerare l'utilizzo delle immunoglobuline G (IgG) anti-EMA, IgG-anti gliadina deamidata (anti-DGP) o IgG anti-tTG, in caso di deficit di IgA (<0,07 mg/L).

[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità da alta a moderata e un modello di economia sanitaria originale]

- Quando il medico richiede test sierologici per i bambini, i laboratori dovrebbero:
  - eseguire come prima scelta il dosaggio di IgA totali e IgA anti-tTG
  - considerare l'utilizzo di IgG anti-EMA, IgG anti-DGP, o IgG anti-tTG in caso di deficit di IgA (<0,07 mg/L).

[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità da alta a moderata e un modello economico sanitario originale]

- Quando i laboratori effettuano il dosaggio delle IgA totali, dovrebbero utilizzare il test appositamente previsto. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Non utilizzare i test HLA-DQ2 (DQ2.2 e DQ2.5)/DQ8 per la diagnosi iniziale di celiachia in setting non specialistici. [Raccomandazioni basate su studi osservazionali di qualità da alta a moderata]

- Considerare l'utilizzo di test HLA-DQ2 (DQ2.2 e DQ2.5)/DQ8 per la diagnosi di celiachia solo in determinate circostanze (es. bambini non sottoposti a biopsia o soggetti che hanno già limitato l'apporto di glutine e decidono di non reintrodurlo nella dieta). [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- I laboratori dovrebbero comunicare chiaramente ai medici l'interpretazione dei risultati dei test di laboratorio e le azioni consigliate. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

## 3. Consulenza specialistica nei soggetti con sospetta celiachia

- Per i giovani (16-17 anni) e gli adulti (>18 anni) con risultati dei test di laboratorio positivi (solo IgA inequivocabilmente positivo anti-tTG, o IgA anti-tTG debolmente positivi e una positività dell'IgA anti-EMA) richiedere una consulenza specialistica gastroenterologica per una biopsia endoscopica intestinale per confermare o escludere la celiachia. [Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità da alta a moderata]

- Per i bambini con i risultati dei test di laboratorio positivi per la celiachia richiedere un consulto di un gastroenterologo pediatra o di un pediatra con un interesse specialistico in gastroenterologia per ulteriori accertamenti (IgA anti-EMA, biopsia intestinale, test genetici HLA, o una loro combinazione). [Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità da alta a moderata]

- I medici dovrebbero mantenere un sospetto clinico elevato e ripetere i test nei soggetti positivi individuati nei due punti precedenti se insorgono sintomi compatibili con la celiachia. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Se i soggetti hanno risultati dei test negativi e il sospetto clinico di celiachia persiste richiedere un consulto specialistico gastroenterologico. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

## 4. Monitoraggio

- Considerare l'esecuzione della biopsia intestinale per via endoscopica nei soggetti in cui, pur interrotta l'assunzione di glutine:

- il titolo dei test di laboratorio rimane persistentemente elevato e mostra scarso o nessun cambiamento dopo 12 mesi, oppure
- sono presenti sintomi persistenti, tra cui diarrea, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, o anemia inspiegati. [Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità da bassa a molto bassa]

- Non utilizzare i soli test di laboratorio per verificare se

il glutine è stato escluso dalla dieta del paziente. *[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità molto bassa]*

- Rivalutare i soggetti celiaci a cadenza annuale. In occasione del controllo misurare peso e altezza, rivalutare la sintomatologia e considerare la necessità di:
  - valutare la dieta e l'aderenza alla dieta priva di glutine
  - richiedere un consulto dietetico e nutrizionale
  - effettuare una densitometria ossea (DEXA) o un trattamento dell'osteoporosi, in linea con le linee guida NICE
  - eseguire specifici esami di laboratorio (es. dosaggio di calcio, acido folico, vitamina B12)
  - valutare il rischio di complicanze a lungo termine e comorbidità (es. osteoporosi e carcinoma dell'intestino)
  - richiedere ulteriori consulti specialistici.

*[Raccomandazione basata su studi osservazionali di bassa qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 5. Celiachia non responsiva e refrattaria

- Nei pazienti celiaci in cui i sintomi persistono nonostante il consiglio di escludere il glutine dalla dieta:
  - rivalutare la diagnosi
  - chiedere la consulenza di un dietista per indagare la persistente esposizione al glutine
  - indagare possibili complicanze o patologie concomitanti che possono causare sintomi persistenti: sindrome dell'intestino irritabile, intolleranza al lattosio, proliferazione batterica, colite microscopica, colite infiammatoria

*[Raccomandazioni basate su studi osservazionali di qualità da alta a moderata]*

- Porre diagnosi di celiachia refrattaria se la diagnosi iniziale di celiachia è confermata e si esclude che l'esposizione al glutine e le eventuali condizioni coesistenti siano la causa dei sintomi persistenti. *[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità da alta a moderata]*
- Inviare i pazienti con celiachia refrattaria ad un centro specializzato per ulteriori accertamenti. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Considerare il trattamento con prednisolone per il controllo iniziale dei sintomi della celiachia refrattaria negli adulti in attesa di consulenza specialistica. *[Raccomandazione basata su case report di qualità molto bassa]*

## 6. Informazione e supporto

- Spiegare ai pazienti a rischio di celiachia che una diagnosi ritardata o mancata può determinare continui problemi di salute e gravi complicanze a lungo termine (es. osteoporosi o cancro). *[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità molto bassa]*
- Fornire ai pazienti celiaci (e ai loro familiari o caregiver, se opportuno) informazioni sulla malattia, sulle associazioni di pazienti celiaci nazionali e locali e sui dietisti con conoscenze specialistiche sulla celiachia. *[Raccomanda-*

*zione basata su studi qualitativi di qualità da bassa a moderata]*

- Un professionista sanitario esperto di celiachia dovrebbe spiegare ai pazienti con diagnosi confermata (e ai loro familiari o caregiver, se opportuno) l'importanza di una dieta priva di glutine, fornendo informazioni per aiutarli a seguirla:

- informazioni sugli alimenti che contengono glutine e sulle alternative, tra cui i sostituti senza glutine
- chiarimenti sull'etichettatura dei prodotti alimentari
- informazioni sulle diete senza glutine, idee di ricette e libri di cucina
- modalità per gestire le situazioni sociali, mangiare fuori casa, viaggiare lontano da casa e all'estero
- ruolo delle associazioni di pazienti nazionali e locali
- informazioni e modalità per evitare la contaminazione incrociata in casa e ridurre al minimo il rischio di assunzione di glutine accidentale quando si mangia fuori casa. *[Raccomandazione basata su studi qualitativi di qualità da bassa a moderata]*

- Essere consapevoli che i pazienti celiaci possono sviluppare ansia e depressione che dovrebbero essere diagnosticate e trattate secondo le raccomandazioni delle relative linee guida NICE<sup>3-6</sup> *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 7. Consigli dietetici

- Informare i pazienti celiaci (e i loro familiari o caregiver, se opportuno) che:
  - è necessario chiedere il parere di un professionista del team assistenziale prima di assumere eventuali vitamine o integratori minerali da banco *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
  - potrebbero avere bisogno di assumere specifici integratori (es. calcio o vitamina D) se il loro apporto dietetico è insufficiente *[Raccomandazione basata su studi randomizzati e controllati di qualità molto bassa]*
  - possono introdurre l'avena senza glutine nella dieta in qualsiasi fase della malattia, ed eventualmente decidere di continuare o meno ad assumerla in relazione alla risposta immunologica, clinica o istologica. *[Raccomandazione basata su studi randomizzati e controllati di qualità bassa]*

## 8. Potenziali ostacoli all'implementazione

Può essere necessario per i laboratori rivedere le pratiche sui test per la celiachia: questo può comportare la necessità di formare i tecnici per l'esecuzione di uno o più test, o di stabilire partnership con altri centri per eseguire i test. Poiché il trattamento della celiachia si basa sulla dieta, idealmente la rivalutazione annuale dovrebbe essere effettuata da dietisti con conoscenze specialistiche sulla celiachia. L'accesso ai servizi dietetologici è attualmente inadeguato nel Regno Unito e potrebbe essere necessa-

rio aumentare la disponibilità di questi servizi, sia nell'ambito delle cure primarie che in setting specialistici.

## 9. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha evidenziato le seguenti priorità:

- Qual è la sensibilità e la specificità degli anticorpi IgG anti-tTG, degli IgG anti-EMA e degli IgG anti-DGP nel diagnosticare la celiachia nei soggetti con deficit di IgA?
- Qual è la sensibilità e la specificità degli anticorpi IgA anti-EMA e IgA anti-DGP nel diagnosticare la celiachia nei soggetti negativi per IgA anti-tTG?
- Ai pazienti celiaci dovrebbero essere prescritti supplementi di calcio e vitamina D per un certo periodo di tempo dopo la diagnosi iniziale?
- Come potenziare il ruolo del dietista nel team assistenziale?
- Nei pazienti con diagnosi di celiachia, qual è l'efficacia di un monitoraggio più frequente di una volta/anno?

## BIBLIOGRAFIA

- 1, Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010;42:587-95.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Recognition, management, and assessment of coeliac disease. September 2015. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ng20](http://www.nice.org.uk/guidance/ng20). Ultimo accesso: 8 settembre 2016.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem. October 2009. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg91](http://www.nice.org.uk/guidance/cg91). Ultimo accesso: 8 settembre 2016.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people. September 2005; last updated March 2015. [www.nice.org.uk/guidance/cg28](http://www.nice.org.uk/guidance/cg28). Ultimo accesso: 8 settembre 2016.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. January 2011. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg113](http://www.nice.org.uk/guidance/cg113). Ultimo accesso: 8 settembre 2016.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Social anxiety disorder: recognition, assessment, and treatment. May 2013. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg159](http://www.nice.org.uk/guidance/cg159). Ultimo accesso: 8 settembre 2016.