REGIONE BASILICATA

DIPARTIMENTO POLITICHE DELLA PERSONA
UFFICIO PIANIFICAZIONE SANITARIA

Viale Verrastro,9 - 85100 POTENZA
Tel. 0971.668878 - Fax 0971.668900
dg_sanita@regione.basilicata.it
sito ufficiale - www.regione.basilicata.it
PEC : sanita@cert.regione.basilicata.it

Prot.n 94712/13AN

14 GIU. 2016

Alla c.a.
Al Sigg. Direttori Generali
ASP _ ASM
direzione.generale@aspbasilicata.it
segreteria.direzione@asmbasilicata.it
AL Sig. Direttore Generale
Azienda Ospedaliera Regionale
San Carlo di Potenza
dirgen@ospedalesancarlo.it
Dott.Vincenzo Buccino
U.O Endoscopia DistrettoVenosa
Azienda ASP Potenza
Mail: rvbuccino99@hotmail.com
Dott.ssa Carmela Bagnato
Azienda ASM Matera
Mail: carmela.bagnato@libero.it
Dott.ssa Tiziana Faillace
Azienda ASM Matera
Mail : tizianafaillace@hotmail.com
Dott. Nello Buccianti
U.O.C. Medicina Interna
Azienda ASM Matera
Mail: buccianti@libero.it
Al Dott. Andrea D'Amico
FIMMG Segreteria Regionale
Mail: dottdamico.andrea@alice.it
Al Dott. Eustachio Sarra
FIMP Segreteria Regionale
Mail: eusarra@tiscalinet.it
Alla c.a.
Dott. Francesco Cioffredi
Associazione Italiana Celiachia
Via Ciccotti 31
85100 Potenza
Mail : presidente@aicbasilicata.it
E p.c
Al Sig. Assessore alle Politiche della Persona
SEDE

TRASMISSIONE ESCLUSIVAMENTE A MEZZO POSTA ELETTRONICA
(ai sensi del DLgs n.82 del 7/3/2005, "*Codice dell'Amministrazione Digitale*")

OGGETTO: Trasmissione atti

Si trasmette unitamente alla presente nota, per opportuna conoscenza e per quanto di competenza, copia della D.G.R. n. 594/2016 ad oggetto – Accordo ai sensi dell'art.4 del D.Lgs 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le province Autonome di Trento e Bolzano sul " Protocollo per la diagnosi e follow up della celiachia" - Recepimento e definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) in forma di rete HUB e SPOKE -

Cordiali saluti.

Il Dirigente
Dott. Giuseppe Montagano

Per informazioni:
Dott.ssa Maria Rosalia PUZO
Ufficio prestazioni Assistenza Territoriale ,Ospedaliera e politiche del Farmaco
Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata
Mariarosaria.puzo@regione.basilicata.it

REGIONE BASILICATA

LA GIUNTA

DELIBERAZIONE N° 594

SEDUTA DEL 31 MAG. 2016

Politiche della persona

DIPARTIMENTO

OGGETTO Accordo ai sensi dell'art.4 del D.Lgs 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le province Autonome di Trento e Bolzano sul " Protocollo per la diagnosi e follow up della celiachia" - Recepimento e definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) in forma di rete HUB e SPOKE

Relatore ASSESSORE DIPARTIMENTO POLITICHE DELLA PERSONA

La Giunta, riunitasi il giorno 31 MAG. 2016 alle ore 14,15 nella sede dell'Ente,

		Presente	Assente
1. Maurizio Marcello Claudio **PITTELLA**	Presidente	X	
2. Flavia **FRANCONI**	Vice Presidente	X	
3. Aldo **BERLINGUER**	Componente	X	
4. Luca **BRAIA**	Componente	X	
5. Raffaele **LIBERALI**	Componente	X	

Segretario: avv. Donato DEL CORSO

ha deciso in merito all'argomento in oggetto, secondo quanto riportato nelle pagine successive.

L'atto si compone di N° **4** pagine compreso il frontespizio
e di N° **2** allegati

UFFICIO RAGIONERIA GENERALE

○ Prenotazione di impegno N° Missione.Programma Cap. per €

○ Assunto impegno contabile N° Missione.Programma Cap.

Esercizio per €

IL DIRIGENTE

Atto soggetto a pubblicazione ○ integrale ○ integrale senza allegati ◉ per oggetto ○ per oggetto e dispositivo sul Bollettino Ufficiale della Regione Basilicata

LA GIUNTA REGIONALE

VISTA la L.R. 12/96 e successive modifiche ed integrazioni concernete la "Riforma dell'organizzazione regionale"

VISTE la D.G.R. 11/98 con cui sono stati individuati gli atti rientranti in via generale nelle competenze della Giunta Regionale, la D.G.R. del 13 dicembre 2004, disciplina dell'iter procedurale delle proposte di deliberazione della Giunta, come modificata dalla successiva D.G.R. n. 637 del 03.05.06

VISTA la D.G.R. n. 227 del 19.02.2014 relativa alla denominazione e configurazione dei Dipartimenti regionali relativi alle aree istituzionali " Presidenza della Giunta" e "Giunta Regionale che, tra l'altro, stabilisce che fino al completamento del processo di riorganizzazione sono confermati gli uffici esistenti e le relative declaratorie, quali risultanti dalla D.G.R. 2017/05 e s.m.i, come ricollocati nell'ambito dei nuovi Dipartimenti;

VISTA La DGR n. 689/2015 relativa a dimensionamento ed articolazione delle strutture e delle posizioni dirigenziali delle aree istituzionali della Presidenza della Giunta regionale – modifiche alla DGR 694/2014-

VISTA la DGR n. 691/15 di ridefinizione dell'assetto organizzativo dei dirigenti delle aree istituzionali della Presidenza Giunta e Giunta Regionale – affidamento incarichi,

VISTA la DGR 991/2015 di rettifica delle DD.G.R. 689/2015 e 691/2015;

VISTE

- L.R. n. 3 del 09.02.2016 "Legge di Stabilità Regionale 2016";
- L.R. n. 4 del 09.02.2016 "Bilancio di previsione pluriennale per il triennio 2016-2018";
- L.R. n. 5 del 04.03.2016 "Collegato alla Legge di stabilità Regionale"
- D.G.R. n. 111 del 10.02.2016 "Approvazione della ripartizione finanziaria in capitoli dei titoli, tipologie e categorie delle entrate e delle missioni, programmi e titoli delle spese del "Bilancio di previsione pluriennale per il triennio 2016-2018"
- il Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 28 dicembre 2013 di nomina dell'Assessore al Dipartimento Politiche della Persona;
- la D.G.R. n. 231 del 19.2.2014 di conferimento dell'incarico di Dirigente Generale del Dipartimento Politiche della Persona;

PREMESSO

che la Celiachia, o malattia celiaca è una patologia di tipo autoimmunitario primariamente localizzata nell'intestino tenue, ma di natura sistemica, scatenata dall'ingestione di glutine nei soggetti geneticamente predisposti;

che la malattia colpisce circa l'1% della popolazione generale su scala nazionale e mondiale con maggiore frequenza nei soggetti di sesso femminile;

che già con la Determinazione Dirigenziale 7202.2013/D.00178 del 2.05.2013 era stato costituito uno specifico Gruppo di Lavoro comprendente esponenti regionali, Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta oltre che professionisti delle Aziende a vario titolo interessati alla presa in carico e alla gestione del soggetto celiaco;

che il predetto Gruppo aveva già definito, sebbene non formalizzato, uno specifico documento di lavoro;

VISTO il "Protocollo per la diagnosi e follow-up della celiachia – aggiornamento 2015"- approvato in data 30 luglio in sede di Conferenza Stato Regioni (REP atti – 125/CSR) –allegato parte integrante e sostanziale della presente deliberazione con cui si identificano i gruppi a rischio, le strategie diagnostiche (dal sistema maggiore di istocompatibilità di II tipo HLA, alla sierologia, alla

biopsia e sitologia) e le strategie di follow-up della celiachia oltre che le specifiche complicanze possibili;

RITENUTO necessario

di procedere ad un recepimento formale dell'Accordo sopradetto,

di attualizzare i contenuti del documento in precedenza predisposto dal Gruppo di lavoro rendendoli coerenti con il documento nazionale,

di definire la struttura della rete regionale dedicata e ciò nello spirito del Piano Regionale Integrato della Salute e dei Servizi alla Persona e alla Comunità -2012 – 2015 che disegna *un modello regionale di reti integrate di persone, strutture, tecnologie con l'obiettivo di garantire ai cittadini la migliore qualità assistenziale, assicurando equità di accesso e prestazioni efficaci sulla salute*;

Su proposta dell'Assessore al ramo, a voti unanimi

D E L I B E R A

Per quanto in premessa che si intende integralmente riportato e trascritto di :

recepire l'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 125/CSR) - G.U. n. 191 del 19/8/2015 allegato parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;

approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la presa incarico e la gestione del soggetto affetto da malattia celiaca, sviluppato seguendo il modello di rete HUB e SPOKE, elaborato dal Gruppo tecnico di cui alla DD 7202.2013/D.00178 del 2.05.2013 ed allegato alla presente deliberazione quale parte integrante e sostanziale;

trasmettere la presente deliberazione alle Aziende del SSR per i seguiti organizzativi di propria competenza.

IL RESPONSABILE P.O. Maria Luisa Zullo
(dott.ssa Maria Luisa ZULLO)

IL DIRIGENTE
(dott. Giuseppe MONTAGANO)

In ossequio a quanto previsto dal D.Lgs. 33/2013 la presente deliberazione è pubblicata sul portale istituzionale nella sezione Amministrazione Trasparente:	
Tipologia atto	Altro
Pubblicazione allegati	Si ☒ No ☐
Note	Fare clic qui per immettere testo.
Tutti gli atti ai quali è fatto riferimento nella premessa o nel dispositivo della deliberazione sono depositati presso la struttura proponente, che ne curerà la conversazione nei termini di legge.	

Allegato II: CRITERI DI RIPARTIZIONE

Capitolo A

«Somministrazione di pasti senza glutine, previa richiesta degli interessati nelle mense delle strutture scolastiche, ospedaliere e pubbliche.».

Soggetti destinatati: Regioni, Province autonome e, per il loro tramite, enti, associazioni di categoria e operatori interessati.

Ai soggetti destinatari, come sopra definiti, il fondo erogabile viene ripartito, secondo il totale nazionale, in base alle seguenti percentuali:

1. il 60 % in relazione al numero dei soggetti affetti da celiachia, sulla base dei dati forniti dalle Regioni;

2. il restante 40% sulla base del numero delle strutture scolastiche, ospedaliere e pubbliche che erogano pasti per celiaci, presenti sul territorio regionale.

Entro il 30 aprile di ogni anno, improrogabilmente, le Regioni e le Province autonome provvedono a comunicare al Ministero della salute i dati aggiornati al 31 dicembre dell'anno precedente al fine dell'assegnazione dei fondi in oggetto. I fondi saranno distribuiti sulla base dei dati pervenuti.

Tali criteri possono essere rivisti ogni tre anni.

Capitolo B

«Istituzione di moduli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionale rivolte a ristoratori e ad albergatori».

Soggetti destinatari: Regioni, Province autonome e, per il loro tramite, enti, associazioni di categoria e operatori interessati.

Ai soggetti destinatari, come sopra specificati, il fondo erogabile viene ripartito, secondo il totale nazionale, in base alle seguenti percentuali:

1. 20% sulla base del numero totale di corsi di formazione svolti;

2. il 20% sulla base del numero totale di partecipanti coinvolti in tutti i corsi;

3. il 20% in modo inversamente proporzionale al numero medio di partecipanti per corso;

4. il 20% sulla base del numero di ore di corso seguito da ogni partecipante;

5. il 20% sulla base del numero di ore di pratica svolte da ogni partecipante.

Entro il 30 aprile di ogni anno, improrogabilmente, le Regioni e le Province Autonome provvedono a comunicare al Ministero della salute i dati aggiornati al 31 dicembre dell'anno precedente al fine dell'assegnazione dei fondi in oggetto. I fondi saranno distribuiti sulla base dei dati pervenuti.

Tali criteri possono essere rivisti ogni tre anni.

15A06386

ACCORDO 30 luglio 2015.

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).

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

Nella odierna seduta del 30 luglio 2015:

Visto l'art. 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'art. 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 Joumal of pediatric gastroenterology and nutrition, volume 41 (1) del gennaio 2012;

Considerata la rilevanza delle problematiche relativa 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 della *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 32 del 7 febbraio 2008), elaborando un protocollo diagnostico più efficace, che tenga conto delle novità diagnostiche e delle nuove scoperte scientifiche;

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;

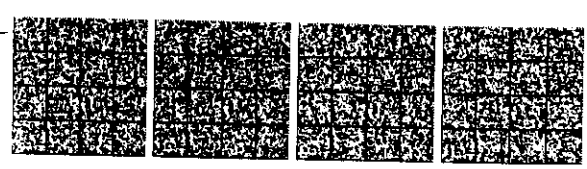
Vista la nota dell'8 luglio 2015 con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute, ha chiesto un incontro tecnico per l'esame del documento in epigrafe;

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'elimi-



nazione 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:

Art. 1.

È 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.

Roma, 30 luglio 2015

Il Presidente: BRESSA

Il segretario: NADDEO

ALLEGATO *SUB A*

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 indoeuropea 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 Province 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/calo 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-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. 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 Tabella 1 riassume le condizioni cliniche nelle quali è indicato lo screening sierologico per la celiachia (cosiddetto case-finding).

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 dipo 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 aplotipi 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 esser 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 → 3 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

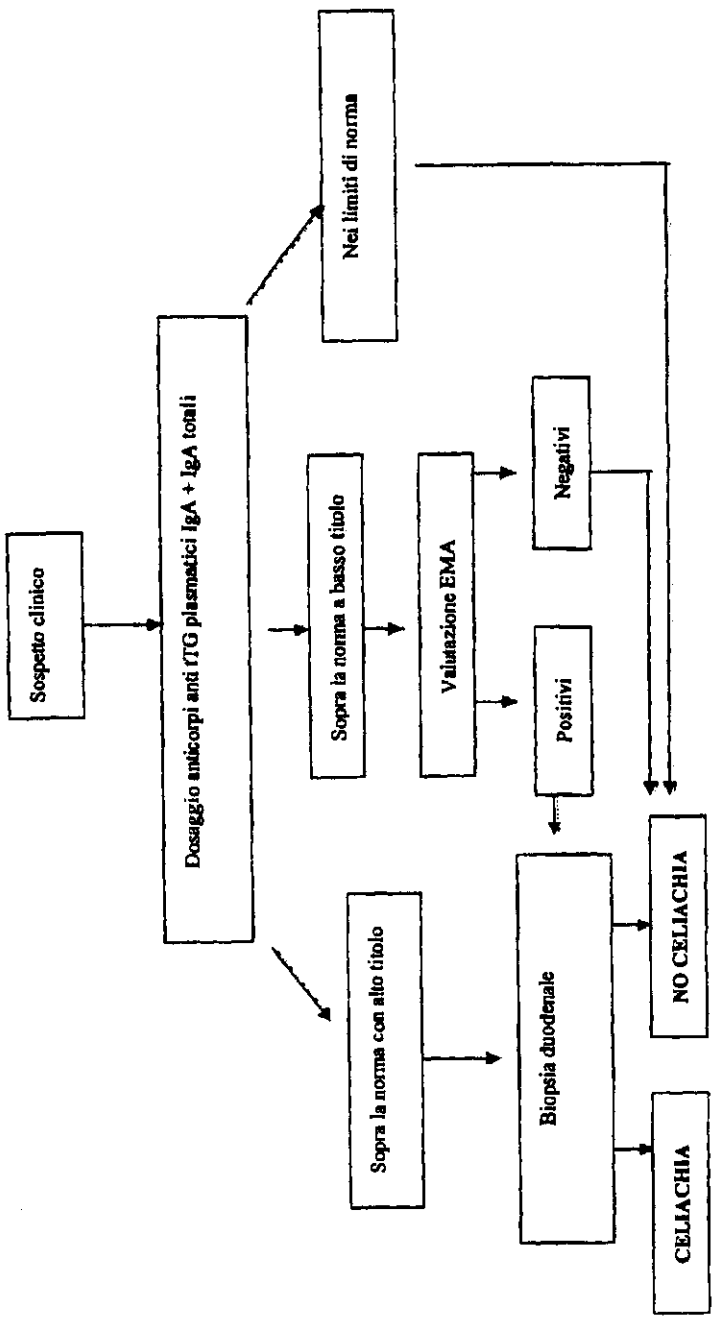
Ripetere troppo presto dopo la diagnosi e troppo frequentemente durante il follow up il dosaggio degli anti-tTG.

Eseguire una valutazione mineralometrica (DEXA) al momento della diagnosi e durante il follow up nei bambini celiaci.

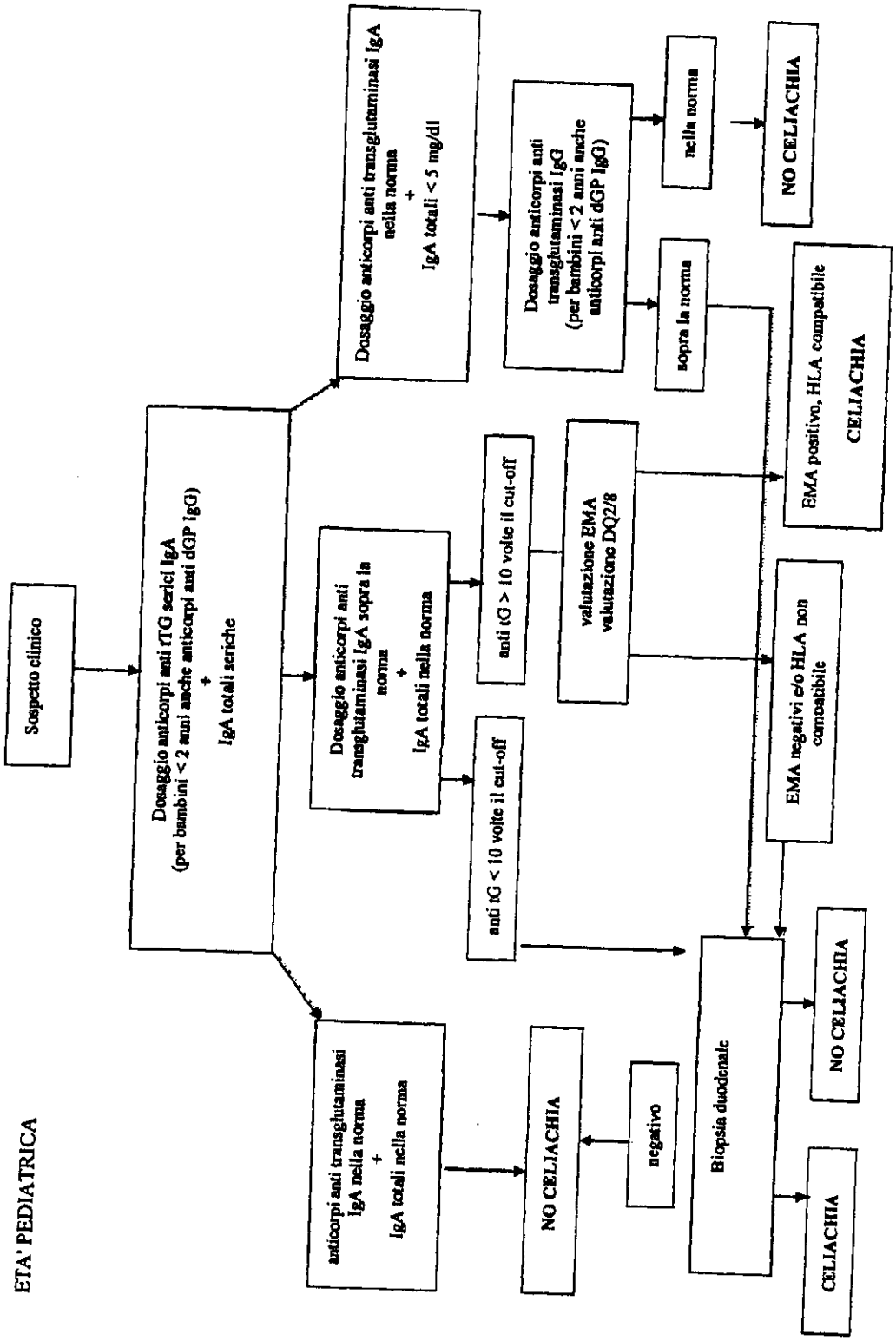
Sospettare la celiachia per sintomi acuti, anafilattici, anche gastrointestinali, che appaiono in stretta relazione temporale con l'assunzione del glutine

ALGORITMI DIAGNOSTICI

ADULTI



ETA' PEDIATRICA



DOCUMENTO DI SUPPORTO SCIENTIFICO AL PROTOCOLLO PER LA DIAGNOSI E IL FOLLOW-UP DELLA CELIACHIA

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 indoeuropea (con l'eccezione del popolo africano Saharawi nei quali la celiachia è molto frequente) 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 (parte sommersa dell'iceberg celiaco), constatazione che potrebbe suggerire, per il futuro, l'opportunità di uno screening sierologico di massa.

Le cause necessarie della celiachia sono:

1. la presenza dei geni predisponenti DQ2 e/o DQ8 legati al sistema di istocompatibilità HLA. Il genotipo DQ2, più frequente, identifica il gene DQB1*02 generalmente associato, in posizione *cis* o *trans*, al gene DQA1*05, mentre il DQ8 indica i soggetti positivi per DQA1*0301/DQB1*0302. I soggetti portatori di una «doppia dose» di DQB1*02 (omozigoti) presentano un maggiore rischio di sviluppare la malattia. I genotipi DQ2 e DQ8 non sono specifici della MC, poiché frequenti (circa il 30%) nella popolazione generale. Essi spiegano il 40-50% della predisposizione genetica, peraltro legata anche a decine di altri geni prevalentemente coinvolti nella risposta immunitaria ed infiammatoria;

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). È costituito da numerose componenti di tipo gliadinico (α, γ e ω) 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

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). 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/calo 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 vit. K. La «crisi celiaca», con diarrea profusa, ipoprotidemia e disturbi metabolici ed elettrolitici, è divenuta rara nel nostro Paese;

b) non classica (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 eritematoponfoide 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.

Per ciò che riguarda la malattia dell'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 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: (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 Tabella 1 riassume le condizioni cliniche nelle quali è indicato lo screening sierologico per la celiachia (cosiddetto case-finding).

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 dipo 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

I geni HLA di classe II DQA e DQB sono i principali determinanti della suscettibilità genetica della celiachia. Più del 95% dei pazienti celiaci condivide l'eterodimero DQ2, che può essere presente in configurazione cis (codificato dall'allele HLA-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201) o in configurazione trans (HLA-DR11-DQA1*0505 DQB1*0301/ DR7-DQA1*0201 DQB1*0202); la maggior parte degli altri pazienti presenta l'eterodimero DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302). La presenza del DQ2 e/o del DQ8 è condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo di malattia celiaca, e in effetti circa il 30-40% della popolazione generale presenta l'aplotipo DQ2, ma solo l'1% sviluppa la celiachia. Considerando i numerosi studi che hanno valutato l'uso del HLA nella diagnostica della celiachia, emerge che la sensibilità del DQ2 è del 91%, ed aumenta al 96% quando associato al DQ8, mentre la specificità della combinazione dei due aplotipi è bassa, e varia nelle diverse popolazioni studiate dal 12 al 68%.

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 nella pratica diagnostica della celiachia, il ruolo principale della tipizzazione HLA è 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.

Gli anti-TG2 possono essere individuati con metodiche ELISA o RIA, mentre gli EMA vengono studiati con metodiche di immunofluorescenza, soggette alla variabilità interindividuale dell'operatore, ma dotate di specificità vicina al 100% in laboratori esperti. Non esiste un metodo standardizzato tale da esprimere gli anti-TG2 e gli anti-DGP in concentrazione assoluta di immunoglobuline, tuttavia la maggior parte dei kits in commercio utilizza curve di taratura basate su diluizioni che corrispondono a valori numerici proporzionali alla concentrazione di anticorpo.

La positività degli anti-TG2 e/o degli EMA è associata ad un'alta probabilità di celiachia. La positività isolata degli anti-TG2, in particolare se caratterizzata da bassi valori, può essere associata anche ad altre condizioni, quali malattie autoimmuni, malattie epatiche, psoriasi. Questo fenomeno invece non è descritto per gli EMA, ed è questo il motivo per cui gli EMA presentano una specificità maggiore.

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 invece, gli anti-TG2 vanno determinati periodicamente se vi è positività per l'HLA.

Gli anti-DGP 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 e nei bambini di età inferiore ai 2 anni con forte sospetto clinico, ma negatività degli anticorpi anti-transglutaminasi. Gli anticorpi anti-gliadina nativa presentano in genere bassa sensibilità e specificità, e non vanno presi in considerazione nella diagnostica della 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 andrebbe eseguita mediante esofagogastroduodenoscopia. Questa, rispetto alla capsula, offre notevoli vantaggi: la possibilità di effettuare campionamenti multipli, l'assenza esposizione ai radiazioni, la durata minore della procedura. L'importanza del campionamento multiplo è dovuta a una possibile distribuzione non omogenea delle alterazioni mucosali (lesioni patchy), che potrebbero quindi non esser 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 presentano 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 classificazioni riconosciute a livello internazionale, considerando l'infiltrazione linfocitaria, l'atrofia dei villi, l'iperplasia delle cripte, il rapporto vini/cripte. Fondamentale è il corretto orientamento della biopsia.

La biopsia si può, infine, rivelare utile per studi di secondo livello che soprattutto nei casi con danno minimo possano indirizzare il sospetto verso una patologia da glutine. Un assay relativamente nuovo prevede l'individuazione mediante immunofluorescenza dei depositi di antiTG2 IgA nella mucosa intestinale. Utile anche la conta dei linfociti intraepiteliali con recettore di tipo gamma/delta, il cui aumento risulta essere il parametro immunoistochimico più specifico per la diagnosi di celiachia.

L'algoritmo diagnostico per l'adulto è più semplice di quello dei pazienti in età pediatrica, in quanto nell'adulto, in caso di positività serologica, si passa direttamente alla biopsia. Inoltre, nell'adulto in casi particolari, è prevedibile una seconda biopsia dopo dieta aglutinata.

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 (Tipo 0, I 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 patologia autoimmunitarie. Tale condizione nell'ultima decade è diventata sempre più frequente nella pratica clinica fino a rappresentare oggi circa

il 18%-20% 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; tra queste la conta dei linfociti intraepiteliali con recettore di tipo gamma/delta, il cui aumento risulta essere il parametro immunoistochimico più specifico per la diagnosi di celiachia. A livello dei villi intestinali è inoltre possibile distinguere un pattern di distribuzione particolare dei linfociti intraepiteliali che nel celiaco sono maggiormente localizzati a livello dell'apice del villo rispetto ai soggetti normali. Più recentemente è stato dimostrato che gli anticorpi anti-transglutaminasi si depositano nella mucosa intestinale del celiaco: il ritrovare depositi di anticorpi anti-transglutaminasi di tipo IgA a livello intestinale viene considerato un segno specifico della malattia celiaca ed è stato suggerito come elemento predittore di eventuale evoluzione verso l'atrofia.

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 ad 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 nuove linee-guida dell'ESPGHAN pubblicate nel 2012.

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 la conseguenza di un maggior rischio di osteoporosi in età adulta. L'aderenza alla dieta glutinata 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 pubere rappresentasse un'occasione per riformulare la diagnosi direttamente al bambino, discutendone a tu per tu le implicazioni senza la mediazione dei genitori, dandogli così occasione di ricevere risposte personalizzate a dubbi e timori e di maturare consapevolezza del suo problema. Questo processo di internalizzazione del *locus of control* (quel processo col quale in un individuo cresce la consapevolezza di quanto sia personalmente responsabile di ciò che gli accade) è un fattore di importanza determinante per la buona compliance alle terapie nella celiachia come in tutte le malattie croniche in generale e potrebbe essere favorito da un intervento condiviso e concordato (transizione) tra pediatra e medico dell'adulto.

Per quanto nella letteratura medica internazionale non vi siano al momento linee guida ufficiali sulla transizione dell'adolescente celiaco alle cure del medico dell'adulto, in alcuni centri sono già in uso dei protocolli perché questa avvenga in maniera strutturata, specie per quel gruppo di pazienti che vengono considerati a più alto rischio di abbandonare la dieta aglutinata (ad esempio quelli che hanno ricevuto diagnosi nella prima infanzia o che sono stati diagnosticati per screening in assenza di sintomi conclamati). 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 riassuma i punti salienti della storia clinica, lo stato attuale del paziente, la qualità della sua aderenza alla dieta aglutinata e in cui vengano sottolineati i rischi e le conseguenze associati all'abbandono della dieta stessa specifici dell'età adolescenziale e dell'adulto.

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 dieta senza glutine (DSG), verificare la comparsa di malattie auto-immuni e/o alterazioni metaboliche (che possono comparire anche in soggetti celiaci trattati) e soprattutto, diagnosticare precocemente la comparsa di complicanze.

Ad ogni controllo, il soggetto celiaco dovrebbe essere sottoposto a: visita medica, valutazione dietetica, controllo dell'emocromo, dosaggio anticorpi serici anti-transglutaminasi di classe IgA (o IgG se vi è deficit delle *IgA)* e TSH. Altri esami strumentali e specialistici vanno effettuati se la valutazione clinica lo consiglia. 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 sono indicazioni cliniche.

LE COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

Si tratta di rare situazioni che occorrono in circa il 5% 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.

(a) 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 di MC refrattaria. La presenza di diarrea, ad esempio, può dipendere dalla frequente associazione alla MC di altre condizioni, quali deficit di lattasi, colite microscopica, insufficienza pancreatica, diabete, che, poiché non glutine-sensibili, non rispondono alla 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, da (ii) un miglioramento tardivo e pertanto non evidente dopo un anno di dieta, da (iii) un errore nell'interpretazione della prima biopsia legato ad artefatti tecnici o all'aver scambiato la MC 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 HCV. In queste condizioni la negatività degli anticorpi propri della MC, la positività di esami particolari, quali gli anticorpi antienterocita nel caso dell'enteropatia autoimmune, e la raccolta di un'attenta storia clinica consentono la loro differenziazione dalla MC refrattaria. È opportuno, inoltre, sottolineare che il riconoscimento di tale condizione pone particolari e maggiori difficoltà in quei pazienti in cui alla diagnosi il paziente è già affetto dalla complicanza rispetto a quelli nei quali essa si sviluppa dopo una iniziale positiva risposta alla dieta. Nel primo caso, infatti, mancano due criteri forti per MC: la regressione delle lesioni dopo dieta aglutinata e la positività degli anticorpi antitransglutaminasi ed endomisio (di norma negativi in corso di MC complicata) e, di conseguenza, per una diagnosi sicura è necessario escludere con molta attenzione quelle condizioni già menzionate.

Una volta definita la diagnosi di MC 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 1. Per ciò che riguarda il Tipo 1, la sua frequente associazione con altre malattie autoimmuni e la sua possibile risposta alla somministrazione di immunosoppressori, inducono a considerarlo il viraggio autoimmune di una MC che ha perso nel tempo la capacità di rispondere alla dieta priva di glutine. Per ciò che riguarda il Tipo 2, il più frequente accumulo di linfociti intraepiteliali (le cellule dalle quali origina il linfoma intestinale) con un fenotipo aberrante, caratterizzato dal riarrangiamento monoclonale della catena gamma del T-cell receptor, dalla mancata espressione del CD4, del CD8 e della porzione di membrana del CD3, dalla presenza di alterazioni cromosomiali, dal rischio elevato di evoluzione in linfoma T-cellulare e da una conseguente elevata mortalità, inducono a considerarla una vera e propria forma preneoplastica. Il Tipo 2 è, a volte, associato alla presenza di digiuno-ileite ulcerativa, cioè di ulcerazioni intestinali multiple, che determinano stenosi plurime della parete e che si accompagnano a sintomi quali intenso dolore di tipo colico, distensione gassosa, febbricola, peggioramento di diarrea e malnutrizione. Per la dimostrazione delle specifiche alterazioni a carico dei linfociti intraepiteliali la citofluorimetria a flusso su cellule separate si è dimostrata più sensibile e specifica dell'immunoistochimica.

Ne consegue che sia la diagnosi che la successiva caratterizzazione della malattia celiaca refrattaria richiedono esperienza ed attrezzature particolari. Ciononostante, a volte, non si riesce a differenziare con sicurezza Tipo 1 e Tipo 2, alcuni hanno addirittura osservato una conversione tra le due forme e non è escluso che in un prossimo futuro tale classificazione possa cambiare. Mentre, come si è detto, il Tipo 1 è correntemente trattato con immunosoppressori, privilegiando la budesonide ed evitando l'azatioprina per non aumentare il rischio di linfoma, per il Tipo 2 non esiste una terapia codificata. Poiché si ritiene che una persistente sovraproduzione di IL-15 sia la principale responsabile di questa complicanza, il monoclonale anti IL-15 (AMG714), già usato sperimentalmente in ambito reumatologico, rappresenterebbe un naturale candidato. Il suo profilo di sicurezza, tuttavia, non si è rivelato tale da consentirne un impiego clinico allargato e, al momento, la terapia del Tipo 2 non si differenzia in maniera sostanziale da quella del linfoma T.

(b) Il *linfoma T* si localizza più frequentemente nell'intestino tenue prossimale, con nodularità multiple ed ulcerate, spesso complicate da stenosi e perforazioni. Sul piano istologico, è caratterizzato dall'accumulo di cellule di dimensioni aumentate con nucleo rotondeggiante o vescicolare, nucleoli prominenti, abbondante citoplasma pallido ed elevato indice mitotico, in un contesto di eosinofili, istiociti e piccoli linfociti. Sul piano clinico, sesso maschile, età avanzata, omozigotismo DQ2, e, soprattutto, il precedente rilievo di celiachia refrattaria, rappresentano importanti predittori clinici. L'insorgenza inattesa di calo ponderale, dolore addominale, ripresa della diarrea, perdita di sangue e/o albumine, febbre, sudorazione notturna, elevazione delle latticodeidrogenasi debbono sempre allenare nei confronti di questa complicanza. Anche se sul piano diagnostico l'accertamento di linfoma avviene molto spesso in corso di laparotomia, le recenti tecniche di immagine (TAC, RMN, *PET)* ed endoscopiche (videocapsula e, soprattutto, enteroscopia «a doppio pallone» che consente biopsie multiple delle lesioni) sono provviste di livelli di sensibilità e specificità molto elevati ma, in assenza di studi comparativi, l'impiego dell'una o dell'altra metodica dipende eminentemente dalla loro disponibilità locale.

La risposta alla terapia del linfoma associato alla MC è, purtroppo, ancora estremamente deludente, con una sopravvivenza che a 5 anni risulta mediamente inferiore al 15%. D'altra parte, non esiste alcun regime adeguatamente standardizzato ed anche il ruolo della chirurgia è molto dibattuto: se da una parte la resezione della massa tumorale riduce il rischio di perforazione associato a chemio e radioterapia, dall'altra l'intervento chirurgico, per la possibilità di fistole, incompleta cicatrizzazione, ed infezioni, può ritardare oltre il dovuto l'inizio della chemioterapia. Lo schema CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone), il più usato per anni, consente assai raramente una soddisfacente sopravvivenza. Risultati migliori sono stati ottenuti associando un ciclo iniziale di CHOP a sei cicli alternati di IVE (ifofosfamide, epirubicina, etoposide) e metotrexate, seguiti da melfalan e trapianto di cellule staminali autologhe. Altri farmaci, quali l'alemtuzumab (anti CD52), la cladribina (nucleoside purinico), la romidepsina (inibitone della istone-deacetilasi), sono stati insufficientemente testati e/o hanno portato a risultati contrastanti.

(c) L'*atrofia della milza* deve essere sospettata in pazienti diagnosticati tardivamente, complicati, o con altre malattie autoimmuni. È confermata dal riscontro, anche alla semplice ecografia addominale, di una milza piccola, spesso associata a cavitazione dei linfonodi mesenterici, quale espressione di un più generalizzato disordine linfo-reticolare. L'atrofia è sempre accompagnata da una importante compromissione funzionale, confermata dall'aumento nel sangue periferico dei corpi di Howell-Jolly o, più specificamente, delle «pitted red cells» (globuli rossi con caratteristiche escavazioni di membrana).

Per anni l'atrofia splenica della MC è stata considerata solo una curiosità patologica, probabilmente sprovvista di una reale valenza clinica. Più recentemente, alcuni studi hanno dimostrato nella MC una frequenza abnormemente elevata di sepsi da batteri capsulati (pneumococco, meningococco, haemophilus) nei confronti dei quali gli anticorpi «naturali» prodotti dalla milza rappresentano l'unica linea di difesa. Di conseguenza, il riscontro nel celiaco adulto di una compromissione anatomo-funzionale della milza costituisce un'indicazione alla vaccinazione nei confronti di tali microrganismi.

Come considerazione conclusiva, questo panel si sente di raccomandare che, a motivo della loro prevalenza non elevata, della inerente complessità clinico-diagnostica e della costante severità, le complicanze della malattia celiaca costituiscono un argomento di pertinenza ultraspecialistica e che i pazienti che ne siano portatori debbano essere indirizzati a Centri di riferimento terziario.

TABELLA 2

MALATTIA CELIACA REFRATTARIA TIPO I E II

	Tipo I	*Tipo II*
Atrofia dei villi non responsiva alla dieta	Sì	Sì
Malattie autoimmuni associate	Sì	No
Fenotipo aberrante dei linfociti T intraepiteliali ($CD3\varepsilon^+$, $CD4^-$, $CD8^-$)	≤ 10%	> 50%
Riarrangiamento monoclonale del TCR-γ	+	++
Anomalie cromosomiche	No	Sì
Omozigosi dell'HLA-DQ2	Non comune	Comune
Digiunoileite ulcerativa associata	Rara	Comune
Risposta agli immunosoppressori (steroidi, budesonide, azatioprina, infliximab)	Sì	No
Rischio di sviluppare un linfoma T	Basso	37-60% entro 5 anni
Tasso di mortalità	Leggermente aumentato	Sopravvivenza a 5 anni <50%

LA DIETA SENZA GLUTINE

Una scrupolosa e permanente dieta senza glutine (DSG) è l'unico trattamento ad oggi disponibile per la MC. Con termine glutine si comprende in origine il complesso proteico alcol-solubile solo del grano (composto da gliadine e glutenine), ma in considerazione dell'omologia di sequenze e della simile tossicità per i soggetti celiaci, questo termine è stato esteso per identificare le omologhe proteine dell'orzo (ordeine) e della segale (secaline). Quindi i soggetti celiaci devono evitare cibi a base di grano (tutto il gruppo Triticum, compresi farro e spelta), segale ed orzo; inoltre queste persone devono prestare attenzione a tutti quei prodotti alimentari trasformati e/o confezionati, nei quali in glutine viene aggiunto durante i processi industriali come additivo.

I cereali che non contengono glutine, e che quindi sono liberamente permessi in un DSG sono mais, riso, sorgo, miglio e teff. Inoltre gli pseudo-cereali, tra i più diffusi quinoa, grano saraceno e manioca, sono privi di glutine. Riguardo all'inclusione dell'avena nella DSG, persistono tuttora delle perplessità; sebbene sia tollerata dalla maggior parte dei soggetti celiaci, alcuni pazienti celiaci trattati mostrano comunque una risposta immune ed inoltre vi è ancora incertezza riguardo la tossicità delle diverse varietà di avena nella malattia celiaca. Sono naturalmente privi di glutine: verdure ed ortaggi, frutta, tuberi, legumi, carne, pesce ed uova, purché non presenti in prodotti lavorati e/o trasformati.

La DSG è efficace nel determinare la remissione nel soggetto celiaco, dei sintomi e segni dipendenti dalla malattia, la normalizzazione dei livelli plasmatici degli auto-anticorpi glutine-dipendenti e delle lesioni della mucosa duodenale. La DSG inoltre, è uno strumento efficace nel prevenire le complicanze associate alla MC, alcune delle quali a prognosi estremamente sfavorevole.

La compliance alla DSG deve essere rigorosa, nell'ambito di questo regime dietetico va evitata l'assunzione volontaria di glutine (trasgressioni), anche saltuariamente e in piccole dosi e anche qualora non si scatenassero sintomi e/o segni propri della MC nell'immediato dopo l'assunzione di glutine. Riguardo alle contaminazioni (presenza non voluta di tracce di glutine in alimenti che ne sono naturalmente privi in seguito al passaggio accidentale durante processi di conservazione e preparazione domestica e/o nella ristorazione collettiva), l'atteggiamento da tenere deve essere di attenzione, evitando comportamenti troppo restrittivi.

La DSG prevede il consumo, oltre di alimenti naturalmente privi di glutine (sopra descritti), di prodotti alimentari appositamente formulati per celiaci. Questi sono succedanei di alimenti di uso comune in cui la presenza di cereali contenenti glutine è caratterizzante e prevalente, se non esclusiva e che sono stati prodotti con materie prime prive di glutine o private del glutine. Tali prodotti possono riportare in etichetta l'indicazione nutrizionale volontaria «senza glutine». La stessa dicitura è permessa per gli alimenti confezionati e/o lavorati che pur non essendo caratterizzati dalla sostituzione di cereali contenenti glutine con quelli che ne sono privi, sono stati prodotti evitando l'aggiunta di glutine come additivo. Per poter riportare l'indicazione «senza glutine» in etichetta, un prodotto alimentare deve avere un contenuto di glutine inferiore a 20 parti per milione.

Nonostante le limitazioni della DSG, che condiziona in maniera importante la qualità di vita delle persone celiache, questo regime dietetico può fornire un apporto vario, bilanciato e completo di nutrienti, vitamine e minerali. Gli individui celiaci in trattamento dietetico presentano a regime un intake inferiore alle quantità raccomandate di fibre, calcio, folati e vitamina B12, mentre non ci sono evidenti differenze tra la dieta libera e la DSG riguardo all'apporto di energia e di macronutrienti. La carenza di fibre è dovuta alla difficoltà di inserire nella dieta cereali integrali. Non è comunque necessario assumere integratori di particolari nutrienti, se si segue una DSG varia ed equilibrata.

Al momento non esistono indici non invasivi che permettano con certezza di valutare la compliance alla DSG di un soggetto celiaco. La soglia di ricomparsa dei sintomi legati alla malattia celiaca all'esposizione al glutine con la dieta è variabile da individuo ad individuo. Il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgA non correla strettamente con il consumo di glutine, soprattutto a lungo termine. La compilazione di questionari alimentari tramite cui il paziente possa auto-riportare le trasgressioni alla DSG non è uno strumento che ha dato risultati tali da poter sostituire la biopsia duodenale. Pertanto, la duodenoscopia con prelievo bioptico di campioni della mucosa duodenale rimane tuttora l'unico mezzo per valutare l'aderenza alla DSG.

L'aderenza alla DSG va monitorata sei mesi dopo la diagnosi e poi una volta ogni 12-24 mesi (se non compaiono segni o sintomi suggestivi di riesposizione al glutine) mediante valutazione dietetica da parte di un nutrizionista e/o dietista e dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgA.

COSA NON VA FATTO

Eseguire la dieta senza glutine «per prova»

A fronte di un sospetto clinico l'ipotesi diagnostica di celiachia va approfondita attraverso le indagini sierologiche (anti-tTG, *EMA)* e bioptiche prima che il paziente inizi la dieta senza glutine. La semplice valutazione clinica dell'effetto della dieta impedisce nei fatti di porre o di escludere la diagnosi con certezza basandosi su elementi obiettivi, comporta un elevato rischio di errore, sia nel senso della sottovalutazione che della sopravalutazione della diagnosi, esponendo il paziente al rischio di sottoporsi a lungo termine a una restrizione dietetica non necessaria o al contrario a quello di non ricevere la diagnosi di certezza di celiachia in tempi brevi (ad esempio se dopo una risposta clinica apparentemente favorevole alla dieta di esclusione del glutine si vorrà arrivare alla diagnosi di certezza si dovrà per forza di cose riesporre per un tempo sufficientemente lungo il paziente a una dieta glutinata). Oltre a comportare un elevato rischio di errore e di ritardo diagnostico, la prescrizione di una dieta senza glutine per prova è nei fatti un modo per allontanare il paziente dalla necessaria consapevolezza della natura della malattia, delle sue complicanze e dell'importanza di seguire la dieta nella maniera più corretta possibile per tutta la vita.

Utilizzare il dosaggio degli anticorpi antigliadina nativa (AGA)

Gli anticorpi antigliadina nativa di classe IgA e IgG sono presenti a titolo elevato in una percentuale variabile di celiaci in dieta libera. In circa un terzo dei casi, il dosaggio di questi anticorpi risulta peraltro negativo e nel contempo titoli significativi di anticorpi antigliadina nativa possono essere riscontrati nel soggetto sano e in molte patologie diverse dalla celiachia. La sensibilità e la specificità del dosaggio degli AGA nativa vanno pertanto considerate del tutto insoddisfacenti e il loro utilizzo a fronte di un sospetto di celiachia può risultare fuorviante a qualsiasi età.

Utilizzare l'indagine genetica (determinazione HLA DQ2/D428) come unico test diagnostico

La quasi totalità dei soggetti celiaci (> 95%) è portatore dell'HLA DQ2 o DQ8. Questi marcatori genetici sono peraltro presenti, nel loro complesso, in più del 30% della popolazione generale. La loro positività in assenza dei marcatori sierologici della malattia celiaca (EMA, anti-tTG) non ha di fatto alcun significato diagnostico. La determinazione degli HLA DQ2 / DQ8 riveste invece concreta utilità nell'escludere la malattia nei casi in cui il dubbio diagnostico è difficile da risolvere (sierologia e/o biopsia male interpretabili): la malattia potrà infatti essere ragionevolmente negata se il test risulterà negativo.

La determinazione degli HLA può essere utile anche per individuare quali casi appartenenti a gruppi a rischio (ad esempio neonati con familiarità celiaca) siano effettivamente esposti a una aumentata probabilità di sviluppare la celiachia e meritino in questo senso un più attento follow-up e quali invece possano essere ragionevolmente (e definitivamente) tranquillizzati.

Ripetere troppo presto dopo la diagnosi e troppo frequentemente durante il follow up il dosaggio degli anti-tTG

Il dosaggio degli anticorpi anti-tTG è spesso utilizzato nel follow up del paziente celiaco come indicatore della risposta clinica e della compliance alla dieta senza glutine. Ciononostante, la ripetizione del dosaggio degli anti-tTG nei primi mesi dopo la diagnosi ha poco significato poiché in molti pazienti, che pur eseguono correttamente la dieta, la loro negativizzazione richiede molti mesi o anche più di un anno. D'altra parte, il dosaggio degli anti-tTG ha dei limiti di affidabilità per la valutazione della aderenza alla dieta aglutinata anche nel follow up a lungo termine: il dosaggio degli anti-tTG sierici infatti può risultare costantemente negativo in pazienti in cui si ha certezza di trasgressioni più o meno occasionali e viceversa rimanere positivo (ma in questo caso si tratta di casi eccezionalmente rari) in pazienti in cui si ha evidenza dell'aderenza alla dieta e della remissione istologica. È in questa consapevolezza e limitandone la ripetizione a condizioni particolari (come ad esempio la ricomparsa di sintomi compatibili con una celiachia conclamata) che il dosaggio degli anti-tTG dovrebbe essere utillizato durante il follow up del paziente celiaco.

Eccedere nella attenzione alle contaminazioni dietetiche

La dieta senza glutine va prescritta come dieta da proseguire a vita evitando ogni eccezione volontaria. Tuttavia una prescrizione ossessiva in questo senso può essere oltre che inutile anche controproducente penalizzando senza vantaggi la vita personale e sociale del paziente col rischio di favorire, specie nell'adolescente, una reazione di frustrazione e un peggioramento paradosso della aderenza alla dieta.

Eseguire una valutazione mineralometrica (DEXA) al momento della diagnosi e durante il follow up nei bambini celiaci

Un difetto di mineralizzazione ossea è di frequente riscontro sia nei bambini che negli adulti celiaci al momento della diagnosi indipendentemente dalla presenza o meno di segni clinici conclamati.

In età pediatrica, a differenza di quanto succede nell'età adulta, la dieta senza glutine è in grado da sola di ottenere in tempi brevi (un anno) la normalizzazione della mineralizzazione ossea e non vi è quindi ragione di eseguire approfondimenti diagnostici quali la DEXA né al momento della diagnosi né durante il follow-up, come potrebbe invece essere indicato nei soggetti adulti (dopo almeno 18 mesi dalla diagnosi) per selezionare coloro che abbisognano di terapie aggiuntive (supplementazione calcica, vitamina D, bifosfonati).

Sospettare la celiachia per sintomi acuti, anafilattici, anche gastrointestinali, che appaiono in stretta relazione temporale con l'assunzione del glutine

A differenza che nell'allergia alimentare IgE mediata, i sintomi gastrointestinali nel soggetto celiaco sono di tipo cronico e non appaiono in stretta correlazione temporale con l'assunzione del glutine.

COSA NON È CELIACHIA

Allergia al glutine

L'allergia al glutine ha le caratteristiche di tutte le altre allergie ad alimenti e si presenta con reazioni acute di tipo anafilattico (orticaria, angioedema, asma, dolore addominale con o senza vomito e diarrea esplosiva, shock) in stretta correlazione temporale (minuti) con l'ingestione di glutine. Queste reazioni sono mediate da anticorpi anti-glutine di classe IgE, anticorpi che sono facilmente dimostrabili con i test cutanei (prick test) o sierologici (RAST). Si tratta di una allergia non particolarmente frequente e che a volte può manifestarsi solo nel caso l'assunzione del glutine venga seguita a breve distanza da uno sforzo fisico (Food dependent exercise induced anaphylaxis). I soggetti con allergia al glutine non sono esposti ad un aumentato rischio di celiachia.

FPIES (Food Protein Intolerance Enterocolitis Syndrome) glutine dipendente

Si tratta di una forma di allergia alle proteine alimentari che può presentarsi nel bambino fino ai due-tre anni di vita. La sintomatologia è classicamente caratterizzata dal vomito incoercibile, con o senza diarrea, che segue l'assunzione dell'alimento di una - due ore, si accompagna ad intensa leucocitosi neutrofila e può portare il paziente in un marcato quadro di prostrazione tanto da essere non di rado scambiata per uno stato settico o per una emergenza di tipo chirurgico. Pur se acute, le manifestazioni cliniche non sono mediate da anticorpi di tipo IgE (la reazione allergica è attribuita alla liberazione massiva di TNF alfa da parte dei linfociti sensibilizzati) e la diagnosi viene posta solo su base clinica. Il glutine (il frumento) è tra i cinque alimenti più frequentemente in causa. Anche in questi casi non vi è un rischio aumentato di malattia celiaca rispetto alla popolazione generale.

La sensibilità al glutine (Gluten sensitivity)

Con il termine NCGS (Sensibilità al Glutine Diversa dalla Celiachia) si definisce una sindrome caratterizzata dalla presenza, in rapporto all'ingestione di alimenti contenenti glutine, di sintomi intestinali ed extra intestinali (Tabella 3) in pazienti in cui MC ed allergia alle proteine del frumento siano già state escluse. Pazienti con tali caratteristiche sono noti da anni ma è bene premettere che, nonostante un numero crescente di essi riferisca quadri di questo tipo, l'esistenza stessa della sindrome è ancora messa in dubbio da numerosi esperti. Più in particolare, il fatto che i disturbi (quasi tutti soggettivi!) migliorino all'esclusione del glutine e peggiorino alla sua reintroduzione viene considerato come legato al ben noto effetto placebo e nocebo delle diete da eliminazione e provocazione. D'altra parte studi «in cieco» sono resi difficili e scarsamente affidabili dalla riconoscibilità (mai adeguatamente testata «a priori») del glutine quando aggiunto o mescolato ad altri alimenti.

Tutti, pertanto, concordano sul fatto che i risultati finora ottenuti si riferiscono a pazienti presunti, ma non sicuramente portatori di tale sindrome, e sulla necessità di studi ulteriori e più approfonditi.

Sul piano clinico è fondamentale combattere l'autodiagnosi ed evitare che, il paziente abbia già escluso il glutine prima ancora di un consulto medico. Tale comportamento impedisce l'accertamento di una MC vera, con tutte le conseguenze del caso, e rende assolutamente necessaria la riesposizione al glutine. In accordo con la definizione di NCGS, la prima cosa da fare è escludere un'allergia alle proteine del frumento attraverso la ricerca delle IgE specifiche mediante metodica di «ImmunoCAP» e, soprattutto, la MC attraverso la ricerca degli anticorpi anti-transglutaminasi o endomisio. Come si è già accennato, non esistono algoritmi minimamente standardizzati e validati per la diagnosi positiva di NCGS. In assenza di «biomarker» specifici, c'è largo consenso sull'opportunità di test dietetici controllati ed in «doppio cieco». Restano, tuttavia, da precisare modalità, dosi, tempi di somministrazione e criteri per la valutazione dei risultati. Qualora il medico ritenga di disporre di evidenze sufficienti per NCGS, il paziente potrà essere cautelativamente consigliato di evitare il glutine con la finalità di controllare i sintomi. Non vi sono evidenze che la NCGS sia soggetta a complicanze o di una sua conversione nella MC.

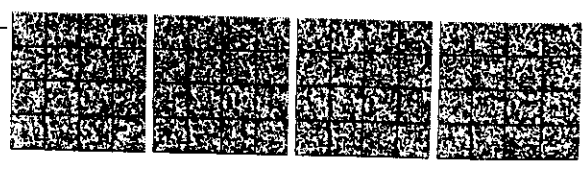


TABELLA 3

SINTOMI ATTRIBUITI ALLA "NCGS"

INTESTINALI	*EXTRA-INTESTINALI*
Dolore addominale	Astenia
Meteorismo	Malessere generale
Flati	Cefalea
Borborigmi	Depressione
Diarrea	Ansietà
Ridotta consistenza feci	Mente annebbiata
Stipsi	Stomatite aftosa
Urgenza alla defecazione	Parestesie
Sensazione di incompleta evacuazione	Artralgie
Nausea	Mialgie
Pirosi	Asma
Eruttazioni	Riniti
Dolore epigastrico	Eruzioni cutanee

IL PRESENTE DOCUMENTO E STATO REALIZZATO DAL TAVOLO TECNICO IN MATERIA DI DIAGNOSI DI CELIACHIA

Componenti:

Catassi Carlo, Professore Associato di Pediatria Università Politecnica delle Marche - Ancona,

Copparoni Roberto, Dirigente Medico DGISAN - Ministero della salute,

Corazza Gino Roberto, Professore Ordinario di Medicina Interna Università di Pavia,

De Stefano Simona, Dirigente Chimico DGISAN - Ministero della Salute,

Ruocco Giuseppe, Direttore Generale DGISAN - Ministero della salute,

Silano Marco, Primo Ricercatore, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare - Istituto Superiore di Sanità,

Troncone Riccardo Professore Ordinario di Pediatria Università Federico II - Napoli,

Ventura Alessandro, Professore Ordinario di Pediatria Università di Trieste.

15A06387

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Revoca, su rinuncia, dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Entact».

Con la determina n. aRM - 185/2015 - 911 del 29 luglio 2015 è stata revocata, ai sensi dell'art. 38, comma 9, del decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219, su rinuncia della H. LUNDBECK A/S, l'autorizzazione all'immissione in commercio del sottoelencato medicinale, nelle confezioni indicate:

Medicinale: ENTACT;

Confezione: 035768643;

Descrizione: «10 mg/ml gocce orali, soluzione» flacone di vetro da 28 ml con siringa;

Medicinale: ENTACT;

Confezione: 035768631;

Descrizione: «10 mg/ml gocce orali, soluzione» flacone di vetro da 15 ml con siringa;

Medicinale: ENTACT;

Confezione: 035768629;

Descrizione: «10 mg/ml gocce orali, soluzione» flacone di vetro da 28 ml con contagocce;

Medicinale: ENTACT;

Confezione: 035768617;

Descrizione: «10 mg/ml gocce orali, soluzione» flacone di vetro da 15 ml con contagocce.

Qualora nel canale distributivo fossero presenti scorte del medicinale revocato, in corso di validità, le stesse potranno essere smaltite entro e non oltre 180 giorni dalla data di pubblicazione della presente determinazione.

La presente determinazione annulla e sostituisce la determinazione n. aRM165/2015 -911 del 27 luglio 2015.

15A06203

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE MALATTIA CELIACA

1. PREMESSA

Il Piano Regionale Integrato della Salute e dei Servizi alla Persona e alla Comunità -2012 – 2015- disegna un modello regionale di reti integrate di persone, strutture, tecnologie con l'obiettivo di garantire ai cittadini la migliore qualità assistenziale, assicurando equità di accesso e prestazioni efficaci sulla salute.

La rete diventa quindi una corsia preferenziale che attraversa il sistema sanitario regionale e che conduce il paziente verso uno spazio del sistema sanitario nel quale *l'assistenza si esprime al suo massimo livello di appropriatezza.*

In questa ottica la definizione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) - nel complesso delle sue fasi di definizione, costruzione, implementazione e monitoraggio – si configura come uno strumento di coordinamento che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione (ospedale, territorio, ecc.) cooperano nella presa in carico del cittadino che presenta un problema di salute.

Il PDTA permette inoltre di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili e consente il confronto e la misura delle attività e degli esiti, in particolare degli outcomes, con indicatori specifici, conducendo al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

La definizione del presente PDTA, riferito alla Malattia Celiaca (MC), curata dal Gruppo di lavoro di cui alla DD 7202.2013/D.00178 del 2.05.2013 ha l'obiettivo di offrire, a tutti gli operatori interessati nel processo di care, uno strumento di riferimento per l'attuazione di quanto previsto dall'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 125/CSR) - G.U. n. 191 del 19/8/2015 i cui contenuti si intendono formalmente acquisiti all'interno del presente documento e pertanto si omette di ripetere gli elementi che fanno parte delle strategie diagnostiche e di follow up della patologia. Il presente documento focalizza l'attenzione unicamente sugli aspetti organizzativi connessi al percorso assistenziale in ambito regionale e si basa su un modello di integrazione di tipo HUB e SPOKE, rimandando al predetto Accordo (Rep. Atti 125/CSR) per la parte riguardante il protocollo di diagnosi e di follow-up.

PERCORSO ASSISTENZIALE

Il percorso assistenziale coinvolge i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta e gli specialisti di settore che operando in un sistema di rete integrata garantisca su tutto il territorio pari livelli di qualità e appropriatezza nelle prestazioni e omogeneità nell'assistenza.

Nell'ambito della rete assistenziale per la MC i Medici di medicina generale e i Pediatri di libera scelta svolgono la funzione di SPOKE.

L'Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza e l'Ospedale Madonna delle Grazie di Matera rappresentano i Centri HUB.

I diversi livelli della rete garantiscono:

- **La diagnosi** della patologia
- L'effettuazione del bilancio di salute del soggetto al momento della diagnosi
- Follow-up del paziente.

Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta - SPOKE della rete

Il coinvolgimento di questi operatori è fondamentale per ottenere la diagnosi in un alto numero di pazienti. Essi sono chiamati all'individuazione dei quadri clinici sospetti **come da tabella 1 protocollo diagnosi e cura celiachia aggiornamento 2015** – (cfr.Rep. Atti 125/CSR)

Quando opportuno il MMG/PLS richiede l'esecuzione dei controlli eseguibili a livello ambulatoriale: test sierologici di affidabilità diagnostica e di comune utilizzo, quali:

Anticorpi Anti – transglutaminasi di tipo IgA, ma anche di tipo IgG nei deficit di IgA;

Anticorpi Anti-gliadina deamidata

In caso di sierologia positiva il MMG/PLS invia i pazienti presso i centri HUB di riferimento che si fanno carico del paziente per l'accertamento diagnostico, l'assistenza successiva e degli screening parentali.

Sono compiti del MMG/PLS:

- formulazione del sospetto clinico
- partecipazione alla sorveglianza clinica e al follow up dei pazienti su indicazione dei centri HUB.

Centri HUB della rete

Dato che la diagnosi di MC si basa attualmente sull'effettuazione anche della biopsia intestinale con esame istologico e su una valutazione clinica, vi è necessità che la diagnosi sia effettuata presso i centri che trattino volumi di attività tali da garantire la migliore qualità dell'assistenza erogata e il miglior utilizzo delle risorse organizzative e tecnologiche disponibili.

compiti dei Centri HUB regionali:

- tutti i compiti normalmente svolti dallo SPOKE
- accertamento diagnostico
- follow up clinico di laboratorio e strumentale di comune accordo con lo SPOKE
- Bilancio di salute
- Assistenza multidisciplinare
- Indagine sui familiari I grado
- consulenza clinica per i centri periferici
- coordinamento e messa a punto delle linee guida e dei livelli diagnostico-assistenziali,
- individuazione dei percorsi assistenziali
- verifica della adeguatezza alle linee guida ed ai percorsi assistenziali
- omogeneizzazione dell'attività a livello regionale
- monitoraggio dell'attività sul territorio regionale
- coordinamento della ricerca di base, clinica ed epidemiologica
- periodiche iniziative di aggiornamento
- rapporti di collaborazione con l'AIC (Associazione Italiana Celiachia) regionale

I centri HUB individuano le figure professionali per la presa in carico dei pazienti celiaci (dietologi, psicologi ecc...); le direzioni aziendali dei centri HUB sono tenute ad individuare, tra i professionisti che collaborano al caso, il coordinatore unico cui compete la presa in carico del paziente differenziando appositamente un percorso per il paziente pediatrico e quello adulto.

Laddove dovessero mancare alcune specifiche figure professionali, tra quelle ritenute necessarie, le Aziende devono individuare protocolli d'intesa con le Aziende dell'SSR per garantire comunque le attività da rendere.
I medesimi Centri devono rendere disponibile un numero telefonico per la consultazione da parte di MMG e PLS.

Tappe del percorso del paziente con MC
Il percorso si svolge in quattro tappe

1. Accertamento diagnostico
2. Bilancio di salute
3. Assistenza multidisciplinare
4. Indagine sui familiari I grado

Vengono individuati due tipologie di percorso:

- paziente adulto
- paziente pediatrico

Percorso adulti
I MMG che formulano il sospetto clinico di celiachia sulla base di dati clinici e/o di test sierologici anticorpali prescrivono la visita al centro HUB di riferimento e prenotano direttamente chiamando il centro stesso.
Per ogni paziente preso in carico viene aperta una cartella ambulatoriale.
La cartella ambulatoriale dovrà contenere i passaggi principali del percorso clinico del paziente: l'iter diagnostico, il bilancio di salute, patologie associate e follow up.
L'HUB lavora a stretto contatto con il Medico inviante, al quale il paziente deve far riferimento.
L'HUB segue il paziente fino a remissione della malattia celiaca e alla risposta clinica al regime dietetico privo di glutine; successivamente il MMG si farà carico del monitoraggio clinico del paziente celiaco mentre i controlli clinici sierologici e strumentali del follow up saranno di pertinenza del centro HUB che ha in carico il paziente.

Percorso pediatrico
I PLS che formulano il sospetto clinico di celiachia sulla base di dati clinici e/o di test sierologici anticorpali prescrivono la visita al centro HUB di riferimento e prenotano direttamente chiamando il centro stesso.
Per ogni paziente preso in carico viene aperta una cartella ambulatoriale .
La cartella ambulatoriale dovrà contenere i passaggi principali del percorso clinico del paziente: l'iter diagnostico, il bilancio di salute, patologie associate e follow up.
L'HUB lavora a stretto contatto con il Medico inviante, al quale il paziente deve far riferimento.
L'HUB segue il paziente fino a remissione della malattia celiaca e alla risposta clinica al regime dietetico privo di glutine; successivamente il PLS si farà carico del monitoraggio clinico del paziente celiaco mentre i controlli clinici, sierologici e strumentali del follow up saranno di pertinenza del centro HUB che ha in carico il paziente.

Gli esami per l'accertamento della MC seguono la normativa vigente in materia di esenzione ticket.

Del che è redatto il presente verbale che, letto e confermato, viene sottoscritto come segue:

IL SEGRETARIO [signature] IL PRESIDENTE [signature]

Si attesta che copia conforme della presente deliberazione è stata trasmessa in data 7.06.2016
al Dipartimento interessato ☒ al Consiglio regionale ○

L'IMPIEGATO ADDETTO

[signature]