

# Linee guida italiane su diagnosi e gestione del malato di celiachia: cosa cambia?

Italian guidelines on diagnosis and management of celiac patients: what changes?

Daniele Franchi<sup>1</sup>, Alessandro Marturano<sup>1</sup>, Tecla Mastronuzzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SIMG Macroarea Cronicità, <sup>2</sup>SIMG Coordinatrice Macroarea Prevenzione



## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Linee guida italiane su diagnosi e gestione del malato di celiachia: cosa cambia? Rivista SIMG 2024;31 (03):14-17.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Con l'obiettivo fondamentale di fornire ai medici di medicina generale (MMG), ai pediatri, ai gastroenterologi e a tutti gli altri specialisti, una guida sulla gestione della diagnosi e del follow-up dei pazienti celiaci, lo scorso 12 Giugno 2023 sono state pubblicate le *Linee guida nazionali per la diagnosi, la terapia e il follow up della malattia celiaca e della dermatite erpetiforme*, a cura di Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), Società Italiana di Endoscopia Digestiva (SIED), Associazione Italiana Gastroenterologi ed endoscopisti digestivi Ospedalieri (AIGO), Società Italiana Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP).<sup>1</sup>

Allo stato attuale gli ultimi dati parlano di poco più di 240 mila pazienti con Malattia Celiaca (MC) nel nostro paese con un trend in continua crescita. La prevalenza in Italia di questa patologia, da sempre maggiore nel sesso femminile, si attesta allo 0,41% risultando a oggi tra le più alte al mondo.<sup>2</sup>

Nonostante i continui sforzi per poter giungere a una diagnosi di certezza e la crescente attenzione verso questa enteropatia immuno-mediata, si stima però che la quota di casi non diagnosticati possa arrivare fino al 60%. E' per questo motivo che la ricerca dei portatori rappresenta a oggi un obiettivo primario se non una vera e propria sfida dal punto di vista sanitario, in particolar modo in Medicina Generale. A questo si aggiunge la necessità di definire il follow-up del paziente con MC, malattia cronica potenzialmente gravata da importanti complicanze.

Presentiamo una selezione delle recenti Linee Guida sulla MC relative alla diagnosi, alla dieta senza glutine e al follow-up e complicanze nei pazienti adulti. Abbiamo selezionato le raccomandazioni di maggior interesse per la Medicina Generale e con evidenti ricadute sulla pratica clinica quotidiana. Per il testo intero si rinvia alla pubblicazione ufficiale.<sup>1</sup>

## Le Linee Guida

**Commento.** Nonostante la MC sia abbastanza comune e siano disponibili tecniche di laboratorio ad alta sensibilità e specificità, a oggi il 75% dei casi rimane ancora non diagnosticato a causa della natura mimeti-

ca e subdola della MC, in grado di insorgere a qualsiasi età, spesso con sintomi vaghi e sfumati. La rapidità e la certezza della diagnosi di MC è fondamentale per una patologia autoimmune che colpisce una persona su 100 in tutto il mondo, molte delle quali arrivano ad attendere tra i 10 e i 13 anni dall'insorgenza dei sintomi prima che venga formulata la diagnosi.

Il processo diagnostico della MC nasce sempre da un sospetto clinico che deve essere successivamente confermato dalla positività sierologica e istologica (**Tabella 1**). La prima raccomandazione indica la necessità di eseguire test sierologici per la diagnosi di MC nei soggetti adulti con sintomi classici o non classici di malattia o appartenenti a gruppi a rischio.

I sintomi "classici", sono rappresentati da disturbi intestinali e metabolici come diarrea, steatorrea, calo ponderale, gonfiore e distensione addominale, crampi addominali, ritardo della crescita, anemia sideropenica, perdita di peso, stomatite aftosa. La forma "non classica" di MC può presentare sintomi sia gastroenterostinali che extra intestinali ed è caratterizzata dall'assenza di segni e sintomi da malassorbimento. La raccomandazione riportata è la base del "case finding" della MC, che possiamo tradurre nella capacità e possibilità di ricercare i casi misconosciuti di MC attraverso la definizione di condizioni predisponenti o di rischio. Gli autori delle Linee Guida raccomandano la ricerca della MC mediante lo studio sierologico in tutte le condizioni cliniche elencate in **Tabella 2**.

Riguardo ai test sierologici per la diagnosi di MC, gli autori delle Linee Guida raccomandano la ricerca degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA in qualsiasi età accompagnata almeno una volta dal dosaggio delle IgA totali, in quanto in caso di carenza di tali immunoglobuline, i livelli di anticorpi potrebbero risultare normali o bassi anche in presenza di malattia conclamata. La ricerca di anticorpi anti-endomisio avrebbe il ruolo solo di eventuale test di conferma, in alcune condizioni. L'esame istologico di biopsia duodenale rappresenta da sempre il gold standard nella diagnosi di MC e gli autori delle Linee Guida si esprimono ancora in supporto dell'esecuzione di tale esame nella diagnosi di MC. Riteniamo opportuno sottolineare

che le Linee Guida raccomandano di eseguire tutti i test diagnostici mentre i pazienti eseguono una dieta contenente glutine ed effettuare un "challenge" con glutine, qualora il paziente, con sospetto di MC, abbia iniziato una dieta aglutinata. Pertanto, il paziente per 3 mesi riprenderà una dieta contenente glutine e solo successivamente sarà sottoposto a indagini diagnostiche per accertare la MC. A tal proposito si rammenta che non esiste ad oggi una procedura standardizzata di reintroduzione del glutine; il Board del Comitato Scientifico AIC ha redatto un protocollo che definisce i tempi e le modalità di reintroduzione del glutine nella dieta prima di procedere con gli accertamenti diagnostici sierologici e strumentali.<sup>3</sup> In merito ai test genetici, cioè la ricerca degli aplotipi DQ2 e DQ8, gli autori delle Linee Guida ne rilevano la bassa specificità e ne raccomandano l'utilizzo in fase di prima diagnosi solo in specifici sottogruppi al fine di escludere la presenza di malattia. La terapia della MC è basata sull'assunzione di una dieta senza glutine (Tabella 3). È necessario evitare i cereali e i cibi che derivano da grano, orzo o segale. Inoltre, è fondamentale educare i pazienti con MC in quanto la corretta informazione migliora l'aderenza alla dieta. È auspicabile confrontarsi con una dietista dedicata alla MC, per evitare potenziali deficit nutrizionali dovuti alla dieta senza glutine e istruire i pazienti sulla gestione della dieta e sulle possibili alter-

native al glutine. La raccomandazione relativa a deficit di micronutrienti essenziali quali ferro, acido folico, vitamina D e B12 deriva da una revisione sistematica e dalle indicazioni di buona pratica clinica. A proposito della vitamina D ricordiamo che la prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella Nota AIFA 96, con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D" nell'adulto, può essere applicata alle "persone con 25(OH)D <20 ng/mL (o <50 nmol/L) affette da malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto".<sup>4</sup> Le Linee Guida pongono l'accento sulle potenziali carenze derivanti dalla dieta priva di glutine a causa di incongrue selettività alimentari e per la tendenza a prediligere prodotti industriali senza glutine spesso caratterizzati da uno scarso profilo nutrizionale. In passato, indagini sulla qualità nutrizionale dei prodotti alimentari senza glutine disponibili sul mercato mostravano carenze - un basso contenuto proteico e un alto contenuto di grassi e sale - rispetto ai loro prodotti equivalenti contenenti glutine. Tuttavia, è emersa un'interessante tendenza verso alcuni miglioramenti: nelle rilevazioni degli ultimi anni sono stati segnalati livelli di fibre e zuccheri più adeguati rispetto al passato.<sup>5</sup> Sull'argomento follow-up del paziente con MC, ci auspicavamo un percorso più strutturato e basato su evidenze che potesse garantire un'omogenea verifica dello stato di salute di tutti i pazienti con MC e

**Tabella 1 - Principali statements diagnostici tratti dalle linee guida italiane sulla malattia celiaca (MC)<sup>1</sup>**

QUESITO	RACCOMANDAZIONE	GRADO DI EVIDENZA
Nella popolazione generale, chi dovrebbe essere indagato per MC?	Si raccomanda di richiedere la sierologia per MC nei soggetti adulti con sintomi/segni classici o non classici di malattia o appartenenti a gruppi a rischio	Raccomandazione forte, qualità delle prove moderata
Nei pazienti con sospetta MC, quale test sierologico è più appropriato?	Si raccomanda di cercare l'anticorpo anti-transglutaminasi di classe IgA a qualsiasi età	Raccomandazione forte, qualità delle prove forte
	Si suggerisce di cercare gli anticorpi anti-endomisio IgA come test di conferma se anti-transglutaminasi tissutale a basso titolo	Raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa
	Si raccomanda di dosare il livello di IgA totale contemporaneamente ai test sierologici. Nei soggetti con deficit selettivo totale di IgA, alla diagnosi e al follow-up si raccomanda di eseguire test basati su IgG (anti-gliadina deamidata o anti-transglutaminasi)	Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa
	Si raccomanda di eseguire tutti i test sierologici diagnostici mentre i pazienti seguono una dieta contenente glutine	Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa
Nei pazienti adulti con sospetta MC, l'esecuzione della biopsia intestinale è necessaria per una corretta diagnosi?	Si raccomanda l'esecuzione della biopsia duodenale per confermare la diagnosi nei pazienti adulti con sierologia positiva per MC	Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico
Nei pazienti con sospetta MC, lo studio genetico è necessario per il raggiungimento della diagnosi?	Si raccomanda di non utilizzare il test HLA-DQ2/DQ8 di routine nella diagnosi iniziale di MC	Raccomandazione forte, molto bassa qualità delle prove
Nei pazienti con sospetta MC, quale algoritmo diagnostico adottare per formulare una corretta diagnosi?	Si raccomanda di basare la diagnosi di MC sui dati clinici, sierologici ed istologici. La positività degli anticorpi anti-transglutaminasi in presenza di atrofia dei villi conferma la diagnosi di MC	Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico

**Tabella 2 - Condizioni predisponenti o di rischio per MC in cui le Linee Guida raccomandano l'esecuzione di test sierologici per la ricerca della MC<sup>1</sup>**

- ▶ Familiari di I grado di pazienti celiaci
- ▶ Anemia sideropenica
- ▶ Dolori addominali ricorrenti
- ▶ Afte ricorrenti / difetti dello smalto dentale
- ▶ Tiroidite di Hashimoto e malattia di Graves
- ▶ Iperamilasemia pancreatica non spiegata
- ▶ Diarrea cronica
- ▶ Deficit di ferro, acido folico e vitamina B<sub>12</sub>
- ▶ Nausea, vomito ricorrente
- ▶ Ipertransaminasemia altrimenti inspiegabile
- ▶ Dermatite erpetiforme (DH)
- ▶ Psoriasi o altre lesioni cutanee diverse dalla DH
- ▶ Deficit di IgA
- ▶ Perdita di peso non spiegabile da altra causa
- ▶ Sindrome da intestino irritabile
- ▶ Colite microscopica
- ▶ Epilessia
- ▶ Osteopenia / osteoporosi
- ▶ Atassia o neuropatia periferica inspiegabile
- ▶ Altre malattie autoimmuni (epatite autoimmune, colangite biliare primitiva, sindrome di Sjögren,...)
- ▶ Infertilità, aborto ricorrente, menarca tardivo, menopausa precoce
- ▶ Sindrome da stanchezza cronica, fibromialgia
- ▶ Iposplenismo o asplenia funzionale
- ▶ Sindrome di Down o di Turner o di Williams

che chiarisse quale specialista debba farsi carico del follow-up. Viene ribadito in modo chiaro che è opportuno procedere con lo screening sierologico sui familiari di I grado (Tabella 4).

Altrettanta chiarezza riscontriamo nella raccomandazione relativa alla prescrizione della DEXA: in tutti i pazienti con segni di malassorbimento, e comunque in tutti i pazienti con MC, non oltre i 30-35 anni di età, anche in assenza di segni di malassorbimento; successivamente ogni 2-3 anni in pazienti con bassi livelli di densità ossea, scarsa aderenza alla dieta aglutinata o persistenza di atrofia dei villi oppure ogni 5 anni nei pazienti con densità ossea normale. All'interno delle Linee Guida è inserita la raccomandazione condi-

zionata ad eseguire la vaccinazione contro lo pneumococco. In realtà il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-20256 non inserisce la MC tra le patologie in cui è raccomandata la vaccinazione anti-pneumococcica mentre la Circolare Ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023 - 2024"<sup>7</sup> indica i pazienti con sindromi da malassorbimento intestinale tra le categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente. Il fabbisogno vaccinale del paziente con MC avrebbe necessità di una accurata valutazione delle evidenze ed eventualmente esplicitato in modo più chiaro.

Infine, le Linee Guida raccomandano, sia pure con bassa qualità di prove, la necessità di valutare la presenza di disturbi psicologici e la necessità di un supporto specifico. Pensiamo che sia una indicazione pertinente in particolar modo se si considera che spesso la diagnosi di MC riguarda adolescenti e giovani adulti.

La mancata risposta alla dieta aglutinata e le complicanze della MC sono tra gli aspetti più difficili da trattare sia per la loro intrinseca difficoltà diagnostico-terapeutica sia perchè la letteratura fornisce dati molto variabili se non addirittura contrastanti.

La dieta aglutinata nella maggioranza dei casi permetterà un netto miglioramento del quadro clinico e istologico del paziente. Nel caso di una mancata risposta clinica con alterazioni di laboratorio permanenti, si invierà il paziente al centro di riferimento per rivalutazione diagnostica ed approfondimento endoscopico. La persistenza del corteo sintomatologico attribuibile a MC nonostante l'aderenza a dieta aglutinata potrebbe essere spia di altre condizioni cliniche. Le complicanze che principalmente sono associate alla MC sono la digiuno-ileite ulcerativa, il linfoma enteroepatico a cellule T (EATL), l'adenocarcinoma intestinale, il linfoma B intraddominale e la sprue collagenosica.

### Conclusioni

Tra i destinatari di queste Linee Guida figura il MMG accanto allo specialista gastroenterologo e a specialisti di altre branche, come l'endocrinologo, il ginecologo o l'ematologo che possono nella loro attività giornaliera incontrare un paziente con sospetta MC e quindi dover richiedere le corrette analisi per la conferma della diagnosi di MC. L'obiettivo di tali raccomandazioni è facilitare la gestione della MC nella pratica clinica. Ciò si traduce in una riduzione del numero di pazienti ancora non identificati come celiaci, garantendo un corretto e tempestivo invio del paziente allo specialista di riferimento. Il documento guida i clinici attraverso la variegata possibilità di presentazione dei sintomi classici e non classici della malattia celiaca e del contesto di rischio associato ad essa, al fine di identificare correttamente i soggetti che devono essere sottoposti al test sierologico prima dell'inizio della dieta senza glutine. Complessivamente, le raccomandazioni mirano a promuovere una diagnosi accurata e

**Tabella 3 - Indicazioni per una corretta dieta priva di glutine<sup>1</sup>**

QUESITO	RACCOMANDAZIONE	GRADO DI EVIDENZA
Nei pazienti con nuova diagnosi di MC quali consigli adottare per una corretta dieta senza glutine?	Si raccomanda una dieta priva di glutine per tutta la vita	Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico
	Si raccomanda di valutare eventuali deficit di micronutrienti essenziali quali ferro, acido folico, vitamina D e B12	Raccomandazione forte, qualità delle prove moderata
	Si raccomanda una dieta, non solo priva di glutine, ma anche equilibrata con un adeguato apporto di fibre	Raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa

Tabella 4 - Indicazioni per un corretto follow up della MC e della dermatite erpetiforme<sup>1</sup>

QUESITO	RACCOMANDAZIONE	GRADO DI EVIDENZA
Nei pazienti con diagnosi confermata di MC, qual è il corretto follow-up da adottare?	Si raccomanda una valutazione dei sintomi, bioumorale e anticorpale nel corso del follow-up	Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa
	Si raccomanda di richiedere una biopsia duodenale al follow-up in coloro che hanno una mancata risposta clinica e/o bioumorale alla dieta senza glutine	Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa
	Si raccomanda di sottoporre a screening sierologico i familiari di 1° grado dei nuovi pazienti affetti da MC. Quelli che risultano positivi agli anticorpi, e/o presentano sintomi suggestivi, vanno sottoposti a biopsia duodenale	Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico
	Si suggerisce di invitare ad eseguire il vaccino anti-pneumococco al momento della diagnosi di MC, particolarmente se sono presenti altre comorbidità	Raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa
	Si raccomanda di eseguire una MOC DEXA al momento della diagnosi di MC in tutti i pazienti con sintomi/segni di malassorbimento; gli MC asintomatici vanno comunque sottoposti a MOC a partire dai 30-35 anni di età	Raccomandazione forte, qualità delle prove moderata
	Si raccomanda di ripetere una MOC-DEXA ogni 2 o 3 anni in pazienti con bassi livelli di densità ossea, scarsa aderenza alla dieta aglutinata o persistenza di atrofia dei villi. Pazienti celiaci con normale densità ossea alla diagnosi devono ripeterla ogni 5 anni	Raccomandazione forte, qualità delle prove moderata
	Si raccomanda di valutare i pazienti celiaci alla diagnosi e al follow-up per la presenza di disturbi psicologici: un supporto specifico dovrebbe essere previsto quando richiesto	Raccomandazione forte, qualità delle prove bassa

tempestiva della MC nella popolazione generale, consentendo l'identificazione precoce dei pazienti che potrebbero beneficiare di ulteriori indagini diagnostiche. La cura del paziente con MC ha il fine di migliorare la qualità di vita, promuovere un apporto nutrizionale bilanciato e quindi prevenire l'insorgenza di altre patologie come la sindrome metabolica, e per tali obiettivi ci auguriamo percorsi di follow-up più strutturati e condivisi con la Medicina Generale.

### Bibliografia

- [https://www.iss.it/documents/20126/8404120/LG+390+SIGE+et+al\\_Celiachia.pdf/e0490ac4-973a-99eb-965c-e623766eb694?t=1686566030468](https://www.iss.it/documents/20126/8404120/LG+390+SIGE+et+al_Celiachia.pdf/e0490ac4-973a-99eb-965c-e623766eb694?t=1686566030468)
- Relazione annuale al Parlamento sulla Celiachia. Anno 2021

- [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3308\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3308_allegato.pdf)
- [https://static.celiachia.it/assets/uploads/2024/01/Protocollo-mod-reint-glutine\\_File\\_inUso.pdf?\\_gl=1\\*1b62yh5\\*\\_up\\*MQ.\\*\\_\\*ga\\*NDUwNTg4NzguMTcxMTIwOTc10A.\\*\\_\\*ga\\_\\*SC8729CCZW\\*MTcxMTIwOTc1Ny4xLjAuMTcxMTIwOTc1Ny4wLjAuMA..SC8729CCZW\\*MTcxMTIwOTc1Ny4xLjAuMTcxMTIwOTc1Ny4wLjAuMA..](https://static.celiachia.it/assets/uploads/2024/01/Protocollo-mod-reint-glutine_File_inUso.pdf?_gl=1*1b62yh5*_up*MQ.*_*ga*NDUwNTg4NzguMTcxMTIwOTc10A.*_*ga_*SC8729CCZW*MTcxMTIwOTc1Ny4xLjAuMTcxMTIwOTc1Ny4wLjAuMA..SC8729CCZW*MTcxMTIwOTc1Ny4xLjAuMTcxMTIwOTc1Ny4wLjAuMA..)
- <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728113/nota-96.pdf>
- Melini V, et al. Gluten-free diet: gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients* 2019;11:170.
- <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/piano-nazionale-vaccini-2023-2025>
- <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=93294&parte=1%20&serie=null>

Tabella 5 - Indicazioni per la valutazione e gestione della malattia refrattaria e delle complicanze<sup>1</sup>

QUESITO	RACCOMANDAZIONE	GRADO DI EVIDENZA
Nei pazienti con mancata risposta alla dieta aglutinata, quali approfondimenti sono necessari per escludere qualsiasi complicanza di malattia celiaca?	Si raccomanda di considerare la diagnosi di malattia refrattaria in caso di persistenza o ricomparsa di sintomi e/o segni di malassorbimento, nonostante la dieta priva di glutine dopo almeno 1 anno, se la diagnosi iniziale è stata confermata e si sono escluse altre possibili cause dei sintomi	Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico Raccomandazione forte, qualità delle prove moderata
	Si raccomanda l'uso di prednisolone/budesonide per il trattamento iniziale della malattia refrattaria nell'attesa della valutazione presso il centro specializzato al quale il paziente deve essere indirizzato nel più breve tempo possibile	Raccomandazione forte, qualità delle prove moderata