

DGR 1561 dd. 29.6.2007

PREMESSO che la Legge n. 123 del 4 luglio 2005 recante “Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia”, definisce la malattia celiaca o celiachia una intolleranza permanente al glutine, riconoscendola come malattia sociale;

ATTESO che, al momento attuale delle conoscenze, si stima che il numero dei soggetti affetti da celiachia senza definizione di diagnosi sia elevato, ossia che per ogni paziente accertato vi siano 7-10 soggetti con patologia non diagnosticata;

CONSIDERATO che la malattia celiaca è stata storicamente considerata una patologia ad esordio nei primi anni di vita con sintomi classici legati al malassorbimento, ma che sono in costante aumento le forme ad esordio tardivo, caratterizzate da sintomi gastrointestinali atipici o da manifestazioni extra-gastrointestinali;

CONSIDERATO altresì che la diagnosi precoce e di conseguenza una tempestiva esclusione dalla dieta degli alimenti contenenti glutine, non solo permette una risoluzione della sintomatologia, ma previene l’instaurarsi di complicanze gravi e ad elevato impatto sociale;

VISTI gli art. 2 e art. 3 della suddetta legge che dispongono che le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano predispongano progetti obiettivi, azioni programmatiche e altre idonee iniziative dirette a fronteggiare la malattia celiaca ed indichino gli interventi operativi più idonei a definire un programma che permetta di assicurare la formazione e l’aggiornamento professionali della classe medica al fine di facilitare l’individuazione dei celiaci, siano essi sintomatici o appartenenti a categorie a rischio, a prevenire le complicanze e monitorare le patologie associate e a definire i test diagnostici e di controllo per i pazienti affetti da morbo celiaco;

RAVVISATA pertanto la necessità di identificare nella Regione Friuli Venezia Giulia percorsi diagnostici uniformi e condivisi della malattia e di fornire strumenti semplici e di facile applicabilità ai medici per il riconoscimento precoce dei sintomi compatibili, al fine di una diagnosi precoce;

ATTESO che la dieta priva di glutine è il cardine della terapia della celiachia e che l’aderenza alla dieta deve essere rigorosa ai fini di una completa remissione della malattia e della prevenzione delle possibili complicanze;

CONSIDERATA la disponibilità di test semplici e di facile applicabilità per il monitoraggio della corretta adesione alla dieta priva di glutine;

RAVVISATA l’opportunità di identificare un percorso assistenziale e di follow-up comune per i soggetti affetti da celiachia residenti sul territorio regionale atto a monitorare l’aderenza alla dieta priva di glutine, a prevenire le complicanze e ad identificare precocemente le eventuali malattie associate;

ATTESO che obiettivo prioritario nelle cure del paziente con celiachia è agevolare l’inserimento dei celiaci nelle attività quotidiane scolastiche, sportive e lavorative, attraverso un accesso sicuro ai servizi di ristorazione collettiva;

VISTO l’art. 4, comma 3 della Legge n. 123 del 4 luglio 2005, che dispone che nelle mense delle strutture scolastiche e ospedaliere e nelle mense delle strutture pubbliche debbano essere somministrati, previa richiesta degli interessati, anche pasti senza glutine;

VISTO l’art 5, comma 2 della suddetta legge che prevede che le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano provvedano all’inserimento di moduli informativi sulla celiachia nell’ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionale rivolte ai ristoratori e agli albergatori;

RAVVISATA pertanto l’opportunità di istituire programmi formativi per gli addetti ai servizi di ristorazione e per gli albergatori al fine di agevolare l’attività predetta;

VISTA la delibera giuntale n. 3163 del 22 dicembre 2006 che approva le “Linee annuali per la gestione del servizio sanitario regionale nel 2007”, le quali prevedono

che le Aziende Sanitarie attuino interventi educativo-informativi e che alla programmazione e realizzazione di tali interventi possano partecipare anche le Associazioni di Volontariato;

SENTITA l'Associazione Italiana Celiachia -ONLUS- Friuli Venezia Giulia, già attiva nel suddetto ambito che ha espresso la disponibilità a dare il suo contributo, considerata l'esperienza maturata nell'ambito dell'organizzazione degli eventi educativo-informativi;

VISTO il Provvedimento del 16 marzo 2006 della Conferenza Permanente per i rapporti tra Stato, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano concernente i criteri di ripartizione dei fondi destinati al capitolo avente ad oggetto "Somministrazione di pasti senza glutine, previa richiesta degli interessati nelle mense delle strutture scolastiche, ospedaliere e pubbliche" e al capitolo "Istituzione di moduli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionale rivolte a ristoratori e ad albergatori";

RITENUTO pertanto, per le motivazioni di cui sopra, di recepire le indicazioni contenute nel protocollo "Percorso diagnostico-assistenziale per i soggetti affetti da malattia celiaca", elaborato da specialisti nella materia con la collaborazione delle Associazioni di Volontariato, al fine di garantire percorsi diagnostici ed assistenziali comuni e condivisi della malattia, di fornire strumenti semplici e di facile applicabilità per il riconoscimento precoce dei sintomi compatibili, atti a ridurre al minimo le mancate diagnosi o le diagnosi tardive e di assicurare ai soggetti affetti da celiachia un monitoraggio clinico omogeneo su tutto il territorio regionale, finalizzato alla prevenzione e al riconoscimento precoce di eventuali complicanze o malattie associate;

RITENUTO altresì di promuovere l'organizzazione di percorsi formativi sulla celiachia nell'ambito dell'aggiornamento professionale del personale sanitario e di favorire la promozione di iniziative di aggiornamento e formazione degli addetti alla ristorazione e degli albergatori, al fine di agevolare per i pazienti, accessi sicuri alla ristorazione collettiva;

TUTTO CIO' PREMESSO su proposta dell'Assessore alla Salute e Protezione Sociale all'unanimità

DELIBERA

- 1.** Di approvare il protocollo "Percorso diagnostico-assistenziale per i soggetti affetti da malattia celiaca", di cui all'Allegato 1 - che fa parte integrante del presente provvedimento.
- 2.** Di promuovere l'organizzazione di percorsi formativi sulla celiachia nell'ambito dell'aggiornamento professionale del personale sanitario.
- 3.** Di stabilire che le Aziende Sanitarie si attivino per la promozione di iniziative nell'ambito di aggiornamento e formazione per gli addetti alla ristorazione e per gli albergatori, avvalendosi del contributo della Associazione Italiana Celiachia - ONLUS- Friuli Venezia Giulia.

Regione Friuli Venezia Giulia

Percorso diagnostico - assistenziale per i soggetti affetti da malattia celiaca

Il protocollo è stato elaborato da:

Stefano Martelossi, Marco De Carli^o, Dario Sorrentino[§] e Nicoletta Orzes*

SS Gastroenterologia Pediatrica/Clinica Pediatrica, IRCCS “Burlo Garofolo” -Trieste

^oSOC Medicina 2^o, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Santa Maria della Misericordia”- Udine

[§]Cattedra di Gastroenterologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Santa Maria della Misericordia” - Udine

*Servizio di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, Ospedale Civile - Gorizia

Con la collaborazione di:

Giorgio Benedetti

Servizio di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, Azienda Ospedaliera “Santa Maria degli Angeli” - Pordenone

Luigi Buri

U.O. Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Ospedali Riuniti” - Trieste

Renato Cannizzaro

S.O. Gastroenterologia, Centro di Riferimento Oncologico -IRCCS - Aviano

Paola Melli

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Santa Maria della Misericordia”- Udine

Maurizio Zilli

S.O.C. Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Santa Maria della Misericordia” - Udine

e dell’Associazione Italiana Celiachia – ONLUS – Friuli Venezia Giulia

INDICE

	Pagina
<i>Introduzione</i>	3
Sintomi e complicanze	4
Strumenti diagnostici	6

Protocollo diagnostico	9
Formalizzazione di diagnosi	13
Monitoraggio della malattia celiaca	15
Screening dei familiari	19
Bibliografia	20

Abbreviazioni usate nel testo

MC	= Malattia celiaca
GFD	= Gluten free diet (Dieta priva di glutine)
CEC	= Epilessia occipitale con calcificazioni endocraniche
h anti-tTG	= Anti-transglutaminasi tessutale umana
EMA	= Anticorpi anti-endomisio
AGA	= Anticorpi anti-glutine
AAA	= Anticorpi anti-actina
ce	= Cellule epiteliali
IEL	= Linfociti intraepiteliali
LES	= Lupus Eritematoso Sistemico
IDDM	= Diabete Mellito Insulino-Dipendente
TPO	= Tireoperossidasi

INTRODUZIONE

La malattia celiaca (MC) è definita come intolleranza permanente al glutine contenuto in alcuni cereali (in particolare frumento, orzo e segale) in grado di determinare, in soggetti geneticamente predisposti, un'enteropatia caratterizzata da atrofia dei villi, iperplasia delle cripte ed infiltrato linfocitario intraepiteliale¹.

Le alterazioni istopatologiche a livello intestinale determinano la comparsa di malassorbimento, che può essere manifesto con la tipica diarrea e perdita di peso, subclinico con sintomi atipici quali stipsi e

dispepsia, oppure può estrinsecarsi con sintomi extraintestinali come anemia sideropenica o da carenza di acido folico, osteopenia, osteoporosi.

L'intolleranza permanente al glutine geneticamente determinata può manifestarsi anche in completa assenza di sintomi intestinali con manifestazioni a carico della cute, del sistema nervoso, osteoarticolare ed ematopoietico. In alcuni casi può essere del tutto silente sul piano clinico, come nei soggetti identificati nel corso di screening (ad esempio familiari di primo grado di celiaci).

Una dieta priva di glutine (GFD) porta alla regressione delle lesioni a carico della mucosa intestinale, consentendo un regolare assorbimento dei nutrienti. La maggior parte dei celiaci, a patto di osservare strettamente tale dieta, può condurre una vita regolare, senza alcun tipo di complicanze.

Sebbene sia stata inserita dalla legislazione italiana tra le patologie rare, la celiachia è una malattia frequente, con una prevalenza negli studi su popolazione generale, pediatrica ed adulta, di 1 caso ogni 100 abitanti^{2,3}. La maggioranza dei casi rimane ancor oggi senza diagnosi; in Italia il numero di celiaci conosciuti è di circa 70.000, con una stima di casi totali, realmente presenti sul territorio nazionale, 7-10 volte superiore rispetto a quelli diagnosticati.

Con i mezzi diagnostici attualmente disponibili (anticorpi specifici, esame istologico standardizzato, ricerca genetica) è possibile, nella maggior parte dei casi, formulare correttamente la diagnosi di celiachia, eliminando le diagnosi basate su false positività per anticorpi (positività solo degli anticorpi antiglutine o degli anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgG, in soggetti senza deficit di IgA), sulla presenza della sola predisposizione genetica (HLA DQ2/DQ8, presente nel 30% della popolazione generale) o su una storia clinica presunta di scarsa tolleranza al glutine (meteorismo, "tensione addome", difficoltà alla "digestione", scariche)⁴.

Una diagnosi precoce della malattia, seguita da un tempestivo allontanamento del glutine dalla dieta, può evitare complicanze temibili e ad elevato impatto sociale, come tumori ed altre malattie invalidanti.

Scopo di questo protocollo è offrire a tutti i medici, e non solo agli specialisti della patologia, delle linee guida semplici ed applicabili su tutto il territorio regionale, che permettano di identificare tempestivamente il maggior numero di celiaci, riducendo al minimo le mancate diagnosi ed evitando nel contempo le "false" diagnosi, tuttora numerose. Il presente documento propone inoltre un percorso assistenziale e di follow-up comune a tutti i soggetti affetti da MC.

L'obiettivo è quello dell'identificazione dei casi oggi misconosciuti, di una diagnosi tempestiva con il conseguente avvio di un trattamento precoce e di un monitoraggio comune e standardizzato al fine di prevenire le complicanze legate alla malattia.

SINTOMI E COMPLICANZE

La celiachia è stata considerata una malattia pediatrica ad esordio precoce, ma l'incidenza delle forme ad esordio tardivo e le diagnosi in età adulta stanno progressivamente aumentando.

Forma classica

La forma classica è solitamente caratterizzata da un esordio precoce, attorno ai 6-24 mesi, con manifestazioni cliniche legate al malassorbimento.

I sintomi sono prevalentemente intestinali, in particolare diarrea cronica, addome globoso, inappetenza, vomito e conseguente arresto della crescita. Possono associarsi segni o sintomi carenziali, quali anemia sideropenica o da deficit di acido folico, deficit emocoagulativi, osteopenia, deficit vitaminici ed edemi.

Forma ad esordio tardivo

Sempre più spesso la celiachia viene diagnosticata nel bambino più grandicello o in età adulta. In genere, in questi casi, i sintomi intestinali sono meno specifici (stipsi, dispepsia, dolori addominali ricorrenti) o anche assenti, mentre prevalgono le manifestazioni extraintestinali (ritardo puberale, bassa statura, osteopenia, osteoporosi, infertilità, poliabortività ed associazione con disordini autoimmuni), come dettagliato nella tabella 1.

Forme silenti

La disponibilità attuale di test sensibili e specifici, a basso costo e a scarsa invasività, oltre a facilitare l'identificazione delle forme di malattia con manifestazioni atipiche (come ad esempio infertilità, poliabortività, ecc) ha permesso di identificare forme silenti della malattia (ad esempio familiari di celiaci) che un tempo rimanevano non diagnosticate.

Le complicanze

Le complicanze della celiachia sono strettamente correlate alla mancata diagnosi, alla diagnosi tardiva o alla non aderenza alla dieta di esclusione. Si tratta non solo di complicanze legate al malassorbimento (osteoporosi, bassa statura ecc), ma anche di patologie autoimmuni⁵, di gravi alterazioni della parete intestinale, quali digiuno-ileite ulcerativa e sprue collagenosica ed infine di una maggiore probabilità di insorgenza di neoplasie a carico dell'apparato gastroenterico, in particolare linfomi non Hodgkin a localizzazione intestinale.

Recentemente è stato dimostrato che tali complicanze possono insorgere anche nei pazienti con enteropatia non severa⁶.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E MALATTIE ASSOCIATE ALLA CELIACHIA		
Sindrome da malassorbimento	Malattie autoimmuni	Altre
<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea cronica • Arresto della crescita • Anemia sideropenica o da deficit di ac. folico • Bassa statura • Osteopenia • Osteoporosi • Ritardo puberale 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatite erpetiforme • Atassia autoimmune • Epatite celiaca • CEC • Infertilità/Poliabortività • Difetti dello smalto dentario • Alopecia • Stomatite aftosa ricorrente • Cirrosi biliare • Diabete insulino-dipendente • Tiroidite autoimmune • S. di Sjogren • Epatite autoimmune • Miastenia gravis • Miocardiopatia dilatativa 	<ul style="list-style-type: none"> • S. di Down • S. di Williams • S. di Turner • Deficit di IgA

Tabella 1

CEC = epilessia occipitale con calcificazioni endocraniche

STRUMENTI DIAGNOSTICI

I test da impiegare nel percorso diagnostico della celiachia sono i **markers anticorpali** e la **biopsia intestinale**. Sebbene la biopsia rimanga ancora il “gold standard” per la diagnosi, la sierologia riveste un ruolo altrettanto importante in quanto:

- a) permette l'identificazione dei soggetti da sottoporre a biopsia intestinale;
- b) consente di pervenire alla diagnosi di certezza, che il paziente si trascina “per tutta la vita”, eseguendo una sola biopsia intestinale, se patologica;
- c) aiuta a monitorare l'aderenza alla dieta aglutinata del paziente celiaco.

I criteri ESPGHAN del 1990, riassunti nella tabella 2, permettono di formulare la diagnosi di celiachia senza dover dimostrare la glutine-dipendenza della lesione intestinale (che un tempo richiedeva l'esecuzione di 2-3 biopsie), qualora vi sia la positività degli anticorpi specifici associata alla dimostrazione di danno istologico compatibile con MC⁷.

La ripetizione della biopsia intestinale deve oggi essere eseguita, per una diagnosi di certezza, solo nei casi controversi.

CRITERI ESPGHAN 1990 PER LA DIAGNOSI DI CELIACHIA

- Positività per sierologia compatibile con MC
 - Danno istologico compatibile con MC
 - Risposta clinica e sierologica alla GFD
 - Soggetti di età superiore ai 2 anni
 - Esclusione di altre condizioni che mimano la MC
-

Tabella 2

MARKERS ANTICORPALI

Anticorpi anti-transglutaminasi

Il test anticorpale risultato più idoneo ad individuare i soggetti con sospetta celiachia è la ricerca degli anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgA,

metodica che utilizza l'antigene transglutaminasi tessutale umano ricombinante (h anti-tTG IgA). Il test presenta le caratteristiche di un'elevata sensibilità, di una buona specificità, di riproducibilità e di basso costo⁸. La determinazione degli h anti-tTG, viene eseguita con metodica ELISA, una procedura ben standardizzata, altamente riproducibile e ripetibile in tutti i laboratori di analisi, tramite l'impiego di kit diagnostici commerciali.

Nei soggetti con deficit totale di IgA (IgA < 5 mg/dl), andranno anche ricercati e valutati eventualmente come diagnostici, gli anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgG⁹.

Anticorpi anti-endomisio

Il test che utilizza la ricerca di anticorpi anti-endomisio (EMA) è dotato di maggiore specificità, ma è lievemente meno sensibile del test h anti-tTG. Va rilevato che è una metodica di immunofluorescenza, soggetta ad una forte variabilità interindividuale da operatore ad operatore, con conseguenti problemi di attendibilità e riproducibilità che ne limitano l'utilizzo come test di primo livello.

La positività degli EMA rafforza molto la diagnosi per l'elevata specificità del test. È infatti stato dimostrato che i soggetti con positività per anticorpi anti-endomisio ed esame istologico normale hanno un'elevatissima probabilità di sviluppare un'enteropatia negli anni successivi¹⁰.

Anticorpi anti-glutine

Nei bambini di età inferiore ai 2 anni è consigliabile associare alla determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi, anche la ricerca degli anticorpi anti-glutine (AGA) IgA e degli AGA IgG in caso di deficit totale di IgA.

Gli AGA non devono essere utilizzati per la diagnosi nelle età superiori ai 2 anni per la loro bassa sensibilità e specificità (presenza di numerosi falsi positivi soprattutto in soggetti con allergie, flogosi intestinali e diarrea)¹¹.

In sintesi:

- Il test anticorpale da eseguire in prima istanza è la ricerca degli h anti-tTG IgA, alla quale va sempre associata la determinazione dei livelli sierici delle IgA totali.
- Nei soggetti con deficit totale di IgA (IgA < 5 mg/dl), andranno anche ricercati e valutati eventualmente come diagnostici, gli h anti-tTG IgG.
- Nei bambini di età inferiore ai 2 anni è consigliabile associare la determinazione degli AGA IgA e degli AGA IgG in caso di deficit totale di IgA.
- Nei bambini di età superiore ai 2 anni, gli AGA non devono essere utilizzati per la diagnosi, per la loro bassa sensibilità e specificità.

BIOPSIA INTESTINALE

La biopsia intestinale viene eseguita nel corso di un'esofagogastroduodenoscopia.

Per la valutazione della biopsia intestinale deve essere utilizzata la classificazione di Marsch modificata da Oberhuber, che è un grading istologico accettato universalmente¹² (tabella 3).

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE LESIONI INTESTINALI NELLA CELIACHIA

• Aumento IEL (>40/100 ce)	Tipo 1
• Iperplasia delle cripte	Tipo 2
• Atrofia lieve dei villi	Tipo 3a
• Atrofia subtotale dei villi	Tipo 3b
• Atrofia totale dei villi	Tipo 3c

Tabella 3

IEL = linfociti intraepiteliali ; ce= cellule epiteliali

Tutte le lesioni riportate nella tabella sono compatibili con la diagnosi di MC ed autorizzano la formulazione della diagnosi, quando supportate dalla sierologia e dalla clinica.

L'accuratezza diagnostica ottimale per l'interpretazione istologica della biopsia intestinale si raggiunge eseguendo almeno 4 prelievi biopsici intestinali, che vanno esattamente orientati su acetato di cellulosa. Le sedi di tali prelievi devono essere almeno una al bulbo duodenale e le restanti in seconda e terza porzione duodenale. In questo modo si riduce significativamente il numero di esami di difficile interpretazione^{13,14}.

In rarissimi casi selezionati (soggetti con forte sospetto clinico e presenza di genetica predisponente, con biopsia normale e/o anticorpi assenti, vedi figura 1), potranno essere di aiuto alla diagnosi indagini sul prelievo biopsico di immunocistochemica (anticorpi monoclonali anti-CD3/CD8, ricerca infiltrato linfocitario gamma/delta) e di produzione in situ di anticorpi anti-tTG, indagini che possono essere effettuate in laboratori specializzati¹⁵.

Nei rari casi di difficile diagnosi, questa dovrà necessariamente basarsi anche e soprattutto sulla risposta clinica alla dieta aglutinata e sulla dimostrazione della glutine-dipendenza della lesione intestinale.

In sintesi:

- in caso di positività sierologia, un'unica biopsia intestinale (con 4 prelievi nelle sedi su esposte) è sufficiente per una diagnosi di certezza ("per tutta la vita");
- in assenza di positività per anticorpi specifici, la diagnosi definitiva dovrà essere confermata dalla ripetizione di una seconda e a volte anche da una terza biopsia dopo challenge per dimostrare la glutine-dipendenza della lesione intestinale;

- in rari casi selezionati potranno essere di ausilio approfondimenti su prelievo biotico, eseguibili in laboratori specializzati.

ANALISI GENETICA

La malattia celiaca è strettamente associata ad alcuni specifici alleli degli antigeni di istocompatibilità di classe seconda, noti come HLA DQ2 (presente nel 90-95% dei celiaci) e HLA DQ8 (presente nel 5% dei celiaci). Sembra che solo il 2% dei soggetti con MC non possieda questi peculiari alleli HLA, che peraltro sono presenti nel 25-30% della popolazione generale¹⁶.

Sulla base di tali osservazioni è evidente che la presenza di questi alleli ha un alto valore predittivo negativo e un basso valore predittivo positivo. In altre parole la presenza degli alleli DQ2 e DQ8 è una condizione necessaria, ma non sufficiente, per la diagnosi di celiachia. La loro ricerca ha lo scopo di escludere la diagnosi piuttosto che di formularla.

Infatti, in loro assenza, la MC è altamente improbabile, mentre nei casi dubbi (soggetti con forte sospetto clinico in assenza di anticorpi specifici) la loro presenza può orientare all'esecuzione della biopsia intestinale.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

Primo obiettivo dell'iter diagnostico è quello di individuare i soggetti con segni e/o sintomi sospetti di celiachia da sottoporre alla determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi e ai quali proporre, nel caso di positività degli stessi, l'esecuzione della biopsia intestinale per la conferma diagnostica.

Nel Friuli Venezia Giulia, sulla base di un'esperienza dei General Practitioners inglesi¹⁷, per un anno è stata applicata da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) la strategia del "case findings" con l'obiettivo di selezionare sulla base di una griglia di segni e sintomi, i soggetti da sottoporre al dosaggio degli anticorpi h anti-tTG. Il 2,5% dei 1488 pazienti selezionati sulla base della griglia dei sintomi da parte di 66 MMG e 60 PLS è risultato positivo per h anti-tTG e in 32 su 37 casi, la biopsia intestinale ha confermato la diagnosi di celiachia¹⁸.

Data la difficoltà di creare una griglia che sia al contempo sufficientemente semplice ed onnicomprensiva delle svariate manifestazioni cliniche della celiachia, vengono proposti come ausilio e orientamento per la diagnosi di

celiachia sia nell'adulto che nel bambino alcuni criteri clinici, già utilizzati nel Friuli Venezia Giulia (tabelle 4 e 5) ¹⁸.

CRITERI DI SOSPETTO PER MALATTIA CELIACA NEGLI ADULTI

- Soggetti diagnosticati come celiaci in passato e considerati "guariti"
 - Anemia (*Hb < 11.5 g/dl per donne e < 12 g/dl per gli uomini*)
 - Familiarità per celiachia o per malattie autoimmuni
 - Diarrea e/o malassorbimento
 - Astenia/fatica cronica
 - Sindrome dell'intestino irritabile
 - Tiroidite autoimmune (*con anticorpi positivi*)
 - Patologia autoimmune (*artrite reumatoide, LES, IDDM, miocardiopatie*)
 - Epilessia resistente al trattamento farmacologico o epilessie con calcificazioni intracraniche. Atassia
 - Infertilità e/o aborti multipli
 - Artralgie ricorrenti o croniche (*più di sei mesi*)
 - Dermatite erpetiforme (*anche solo sospetta*), vitiligine, alopecia, orticaria cronica idiopatica
 - Linfoma intestinale non-Hodgkin
 - Ipertransaminasemia isolata persistente (*valori di ALT-AST maggiori di 2 volte la norma per più di 3 mesi*)
 - Stomatite aftosa ricorrente (*più di 4 episodi/anno*)
 - Osteopenia e osteoporosi precoce (*maschi < 60 aa, donne premenopausa*)
 - Deficit di IgA
-

Tabella 4

CRITERI DI SOSPETTO PER MALATTIA CELIACA IN ETÀ PEDIATRICA

- Arresto della crescita o ritardo di crescita (≤ 3 centile), pubertà ritardata ($F > 13$ anni; $M > 15$ anni). Bassa statura
 - Anemia ($Hb < 10.5$ g/dl, in assenza di altre cause note)
 - Astenia/fatica cronica
 - Familiarità per celiachia o malattie autoimmuni
 - Dolori addominali ricorrenti, diarrea cronica e/o malassorbimento
 - Ipertransaminasemia isolata persistente (valori di ALT-AST maggiori di 2 volte la norma per più di 3 mesi)
 - Difetti dello smalto dentario
 - Stomatite aftosa ricorrente (più di 4 episodi/anno)
 - Epilessia resistente al trattamento farmacologico o epilessia con calcificazioni intracraniche
 - Patologia autoimmune (tiroidite autoimmune, artrite reumatoide, LES, IDDM, malattie infiammatorie croniche intestinali, vitiligine, alopecia)
 - Osteopenia
 - Sindrome di Down e di Turner
 - Deficit di IgA
-

Tabella 5

Una volta selezionati i soggetti con sospetto clinico di celiachia, viene attivato il percorso diagnostico riassunto in figura 1.

Il protocollo proposto, che delinea un iter diagnostico basato su criteri scientifici condivisi, risulta appropriato per porre od escludere, nella grande maggioranza dei casi, la diagnosi di MC.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

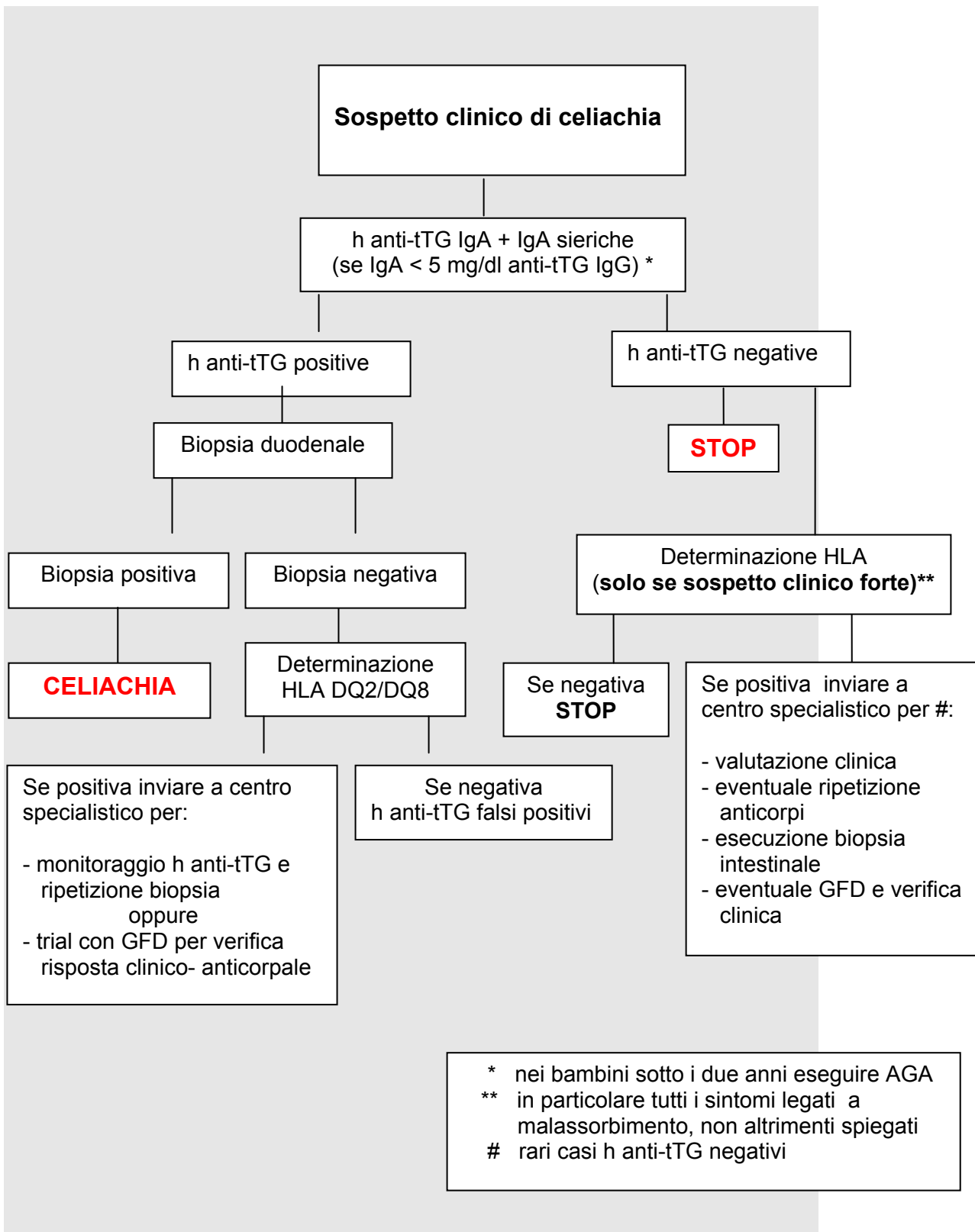


Figura 1

L'esame da eseguirsi in prima battuta è la ricerca degli h anti-tTG IgA ed il dosaggio delle IgA totali. Nel caso le IgA totali dovessero risultare < 5 mg/dl, andranno dosati gli h anti-tTG IgG, che nei soggetti con deficit di IgA si sono dimostrati dotati di elevata sensibilità.

Nei bambini di età inferiore ai 2 anni, come già detto, si esegue anche la ricerca degli AGA IgA o IgG (in caso di deficit di IgA).

Positività anticorpi anti-transglutaminasi

In caso di positività della ricerca degli h anti-tTG si eseguirà la biopsia duodenale e la diagnosi di celiachia sarà confermata se viene riscontrata una lesione duodenale compatibile con la classificazione di Marsch.

Se la sierologia è positiva e la biopsia è normale si procede alla determinazione degli alleli HLA DQ2/DQ8:

- se il soggetto non possiede gli alleli HLA DQ2 e DQ8, gli h anti-tTG sono da considerarsi dei falsi positivi e la diagnosi di celiachia è quasi certamente da escludere. È noto tuttavia dalla letteratura che esistono rari casi di intolleranza al glutine che non presentano l'aplotipo DQ2/DQ8¹⁹.
- se invece la ricerca degli HLA DQ2/DQ8 risulta positiva, il caso deve essere inviato presso un centro specialistico di riferimento che avrà essenzialmente due opzioni:
 - a) monitorare l'andamento degli anticorpi nel tempo e decidere se ripetere eventualmente la biopsia duodenale (utilizzando metodiche più sofisticate);
 - b) in rari casi fortemente sintomatici, eseguire un trial con dieta aglutinata per valutarne l'impatto sul quadro clinico-anticorpale.

Negatività anticorpi anti-transglutaminasi

In caso di negatività della ricerca degli h anti-tTG, la diagnosi di celiachia è altamente improbabile per l'elevata sensibilità del test.

Se vi è un forte sospetto clinico (in particolare tutti i sintomi legati al malassorbimento, non altrimenti spiegati), e solo in questo caso data l'alta prevalenza degli HLA DQ2/DQ8 nella popolazione generale, andrà eseguita la ricerca degli aplotipi HLA DQ2/DQ8:

- se assenti la diagnosi di celiachia potrà essere definitivamente esclusa;
- se presenti il caso deve essere inviato presso un centro specialistico di riferimento per l'esecuzione, previa rivalutazione della clinica ed eventuale ripetizione degli anticorpi, della biopsia intestinale, utilizzando metodiche più sofisticate, e per la valutazione di un possibile trial clinico con GFD.

E' necessario che i centri di riferimento di terzo livello al quale i rari pazienti con difficoltà diagnostiche dovranno essere inviati siano in grado di eseguire sulla biopsia intestinale anche indagini di ultrastruttura, immunocistochimica e/o test in grado di valutare la presenza di "segni di attivazione" mucosale, anche nell'ambito di progetti di ricerca atti a valutare correttamente questi rari casi.

FORMALIZZAZIONE DELLA DIAGNOSI

Un volta definita la diagnosi di celiachia viene avviato un iter di presa in carico del paziente che prevede:

- ricerca di patologia associata e di complicanze legate alla celiachia;
- adeguata istruzione del paziente e della famiglia sull'alimentazione senza glutine;
- informazioni al paziente sull'esistenza di associazioni di volontariato operanti sul territorio regionale e nazionale.

Ricerca di patologia associata e di complicanze legate alla celiachia

La celiachia si associa frequentemente (fino al 25% dei casi diagnosticati in età adulta) a patologie autoimmuni, alcune frequenti e asintomatiche all'esordio, come la tiroidite, altre meno frequenti e clinicamente evidenti, come il diabete insulino-dipendente e la sindrome di Sjogren. Importante pertanto è raccogliere un'accurata anamnesi familiare e ricercare segni subclinici, possibili indicatori di una malattia autoimmune.

Si consiglia di determinare in tutti i celiaci neo-diagnosticati, gli anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi (TPO) e di valutare la funzionalità tiroidea per la frequente associazione con la tiroidite.

Vanno inoltre ricercate le complicanze legate principalmente al malassorbimento (anemia sideropenica e da deficit di acido folico, osteopenia, ipocolesterolemia, ipoalbuminemia).

In sintesi :

- esami ematici consigliati alla diagnosi: emocromo, ferritina, albuminemia, folati, calcemia, fosforemia, PTH, 25-OH-vitamina D, glicemia, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, transaminasi, fosfatasi alcalina, γ GT, prove di funzionalità tiroidea e anticorpi anti-tireoglobulina e anti-TPO.
- la densitometria ossea è indicata nei soggetti diagnosticati in età adulta, anche se non vi è consenso unanime in letteratura.

A l i m e n t a z i o n e s e n z a g l u t i n e

L'aderenza alla dieta aglutinata è il principio basilare della terapia della celiachia.

La GFD dovrà essere rigorosa e mantenuta per tutta la vita per consentire la completa remissione della malattia e prevenire l'insorgenza di complicanze.

Al paziente andrà ricordato come la dieta naturalmente senza glutine, inserita in una corretta ed equilibrata alimentazione, è priva di effetti collaterali carenziali, ossia è una dieta sana, completa e bilanciata e non determina carenze nutrizionali.

Non va dimenticato il forte impatto sociale che questa modalità di alimentazione ha in un soggetto abituato ad una "dieta mediterranea", in cui il pane e la pasta hanno un significato che va al di là del puro ruolo nutrizionale.

Per tale motivo al momento della comunicazione di diagnosi, ma anche nel corso del follow-up, diventa fondamentale una corretta e continua informazione.

In questo ambito sarebbe auspicabile una stretta collaborazione tra specialisti dei presidi e dietisti dei Servizi di dietetica clinica delle ASS, che consenta una adeguata formazione del soggetto e della sua famiglia nel seguire un'alimentazione priva di glutine.

Ancora oggi, infatti, i dati della letteratura riportano una scarsa compliance alla dieta da parte degli adulti (fino al 50-70%), dovuta principalmente ad un'inadeguata informazione ed a problematiche sociali^{20,21}.

In linea generale andrà favorita una dieta senza glutine "naturale", ossia utilizzando cibi naturalmente privi di glutine, andranno date informazioni sui cibi "gluten free" e sul riconoscimento di alimenti sicuramente privi di glutine.

Altre informazioni utili al paziente

In questo ambito assume particolare importanza portare a conoscenza il paziente e i familiari dell'esistenza di associazioni di volontariato operanti sul territorio regionale e nazionale in grado di dare informazioni e supporto nella vita di tutti i giorni nel drastico cambio delle abitudini alimentari.

MONITORAGGIO DELLA MALATTIA CELIACA

La presa in carico del paziente affetto da celiachia coinvolge più figure professionali: il medico di medicina generale e il pediatra di libera scelta assumono un ruolo prioritario, così come la dietista il cui intervento è importante per un corretto orientamento, specie in caso di eventuali imperfezioni e/o trasgressioni alla dieta aglutinata.

Lo specialista dovrebbe essere interpellato quando vi siano dubbi sulla diagnosi, sull'insorgenza di possibili complicanze, in caso di una malattia non responsiva alla dieta o comunque in ogni situazione inspiegabile e/o ingestibile.

Il follow-up del paziente celiaco è finalizzato al monitoraggio degli aspetti riassunti nella tabella 6.

FINALITÀ DEL MONITORAGGIO
• Verifica della compliance alla dieta e formazione continua sulla GFD
• Identificazione precoce di patologia autoimmune associata
• Monitoraggio di eventuali alterazioni metaboliche (dislipidemia, steatoepatite non alcolica)
• Diagnosi precoce di possibili complicanze neoplastiche (linfoma) e non (malattia celiaca refrattaria, digiuno-ileite ulcerativa, sprue collagenosica, iposplenismo), in particolare nei casi diagnosticati in età adulta

Tabella 6

Verifica della compliance alla dieta senza glutine

Il primo obiettivo del monitoraggio è quello di valutare la corretta adesione alla dieta priva di glutine.

Tra i diversi test sierologici oggi disponibili, gli h anti-tTG IgA (IgG nei soggetti con deficit totale di IgA) forniscono le migliori informazioni per monitorare la compliance alla GFD. Hanno il vantaggio inoltre di essere una metodica riproducibile e confrontabile tra i diversi laboratori.

Tra gli altri test sierologici disponibili va segnalato che:

- gli EMA sono dotati di scarsa sensibilità per minime trasgressioni e soggetti a variabilità di risultato operatore dipendente;
- gli AGA sono gravati da numerose false positività e negatività;
- gli anticorpi anti-actina (AAA) potrebbero costituire un marker potenzialmente interessante per monitorare l'aderenza alla dieta, in quanto sembra che il loro titolo si negativizzi entro i primi 5 mesi di dieta aglutinata. Tuttavia, attualmente, non vi sono in letteratura dati completamente validati, tali da giustificare un loro impiego nel follow-up.

Gli h anti-tTG rientrano nel range della norma nella maggioranza dei casi a sei mesi dall'inizio della dieta. Alcuni soggetti hanno una negativizzazione più tardiva, dovuta principalmente alle possibili difficoltà iniziali a mantenere una dieta stretta. Ne consegue che solo una persistenza della positività dopo un anno di dieta andrà considerata come possibile segno di trasgressioni.

La mancata negativizzazione del titolo anticorpale, tuttavia, non deve essere sempre conclusiva per una mancata aderenza alla dieta. E' stato infatti dimostrato che gli anticorpi possono permanere elevati in un sottogruppo di pazienti, malgrado una rigorosa GFD.

Nei casi dubbi, ad esempio persistenza di h anti-tTG elevati dopo un anno con anamnesi negativa per imperfezioni dietetiche, potrà essere ripetuta la biopsia intestinale per valutare la risposta istologica, ma questa dovrà essere riservata a casi particolari e non essere la norma in considerazione alla segnalazione di persistenza di minime alterazioni macroscopiche e istologiche anche in soggetti con buona adesione alla dieta aglutinata.

Peraltro piccole e saltuarie trasgressioni non positivizzano gli h anti-tTG.

Ne consegue che per verificare la stretta aderenza alla dieta un passo fondamentale nel monitoraggio del paziente è rappresentato dal counseling che dovrebbe essere effettuato sempre, prima della valutazione degli esami.

L'anamnesi deve essere eseguita in maniera accurata, possibilmente da personale dedicato e formato sull'argomento con il supporto di una dietista.

In genere un'anamnesi accurata è in grado di fornire elementi utili che correlano bene anche con il danno intestinale.

Il counseling ha inoltre lo scopo di rivedere e ridiscutere con il paziente le abitudini dietetiche e di rafforzare le motivazioni del soggetto celiaco ad osservare una stretta aderenza alla dieta aglutinata.

Monitoraggio delle condizioni cliniche e di patologie associate

Durante i controlli andranno monitorate le condizioni cliniche del paziente, valutato l'accrescimento staturale-ponderale nei bambini e verificata l'insorgenza di possibili patologie autoimmuni.

Va ricordato che il paziente in dieta aglutinata può andare incontro a complicanze metaboliche che sono rappresentate essenzialmente dalla dislipidemie, dal sovrappeso e dalla steatoepatite non alcolica, con frequenza maggiore rispetto ai soggetti "non celiaci". Queste alterazioni possono essere determinate dal concorrere di più fattori: la ripresa dell'assorbimento intestinale e una dieta non sufficientemente bilanciata, più ricca in grassi (contenuti anche nei cibi "gluten free") e più povera di scorie.

Anche per tale motivo al momento della diagnosi e nel follow-up diventano cruciali la raccomandazione di una dieta che comprenda il più possibile cibi naturalmente privi di glutine e il supporto di una dietista. Controlli ematochimici (trigliceridi e colesterolo) sono indicati nel corso delle visite programmate.

Frekuensi dei controlli

Il monitoraggio dovrebbe essere sistematicamente eseguito a tre mesi, sei mesi e un anno dalla formalizzazione della diagnosi.

A tre mesi è sufficiente un controllo clinico con verifica della compliance alla dieta da parte del medico di medicina generale o del pediatra di libera scelta, mentre a sei mesi e un anno andranno eseguiti alcuni esami bioumorali (emocromo, ferritina, colesterolo totale e HDL, trigliceridi) e la determinazione degli anticorpi specifici (h anti-tTG IgA) e di alcuni markers di autoimmunità (anticorpi anti-tiroide e TSH).

Successivamente si consiglia un controllo ogni 12-24 mesi con ripetizione degli esami ematochimici. L'obiettivo è quello di valutare la compliance alla dieta, la funzione assorbente intestinale e l'eventuale insorgenza di tiroidite autoimmune.

Altre indagini di laboratorio potranno essere richieste in casi selezionati sulla base di eventuali patologie associate riscontrate alla diagnosi (anemia, diabete, osteopenia, ecc).

La densitometria ossea, se patologica, andrà ripetuta a distanza di 18 mesi dalla diagnosi.

Si consiglia che il controllo ad un anno dalla diagnosi sia eseguito dallo specialista, così come i controlli dei casi con persistenza dei sintomi dopo i primi 6 mesi di dieta aglutinata, o con comparsa di nuovi sintomi e/o segni di aggravamento.

Il monitoraggio consigliato è riassunto nella tabella 7.

MONITORAGGIO MALATTIA CELIACA	
CONTROLLI	TIMING
Visita medica con intervista dietetica	⇒ a 3-6 mesi dalla diagnosi ⇒ a 12 mesi c/o Centro specialistico ⇒ ogni 12-24 mesi
Esami bioumorali: <ul style="list-style-type: none">- emocromo, ferritina (ed eventuali altri esami patologici alla diagnosi) Marker metabolici: <ul style="list-style-type: none">- colesterolo totale e HDL, trigliceridi Marker immunologici e di autoimmunità: <ul style="list-style-type: none">- h anti-tTG IgA (IgG se deficit di IgA)- TSH, anti-tireoglobulina, anti-TPO	⇒ a 6 -12 mesi dalla diagnosi ⇒ ogni 12-24 mesi

Tabella 7

Diagnosi precoce delle complicanze

Oltre alle note conseguenze dovute al malassorbimento, altre rare e possibili complicanze a lungo termine della MC sono rappresentate da:

- la celiachia refrattaria
- la digiunoileite ulcerativa
- la spue collagenosica
- l'iposplenismo
- il linfoma a cellule T
- le neoplasie dell'orofaringe-esofago-intestino tenue

Tali complicanze sono rare (< 1%), interessano esclusivamente soggetti diagnosticati tardivamente o che non aderiscono alla dieta senza glutine e sono tutte caratterizzate dalla mancata risposta alla dieta aglutinata e da gravi sintomi di malassorbimento.

Nei soggetti in cui non vi sia una risposta alla dieta senza glutine oltre a considerare l'ipotesi più probabile, che deve essere sempre ben indagata, di trovarsi di fronte ad una malattia in fase attiva per trasgressioni volontarie, è importante escludere le seguenti condizioni:

- intolleranza al lattosio
- insufficienza pancreatica
- intestino irritabile

Tali patologie andranno sempre prese in considerazione in caso di sospetto di una celiachia refrattaria o di altre complicanze.

Nei casi dubbi, dopo la determinazione degli h anti-tTG, e se positivi, dopo una rivalutazione della correttezza della dieta, anche con la collaborazione della dietista, andrà eseguita la biopsia intestinale.

I rari casi di celiachia refrattaria, come anche le complicanze tumorali della celiachia (linfoma), necessitano per la loro complessità di essere monitorati da Centri con elevata esperienza nel trattamento di tali patologie.

Gli approfondimenti diagnostici utili nel paziente celiaco con persistenza dei sintomi vengono schematizzati nella figura 2.

ITER DIAGNOSTICO IN CASO DI PERSISTENZA DI SINTOMI GASTROENTERICI

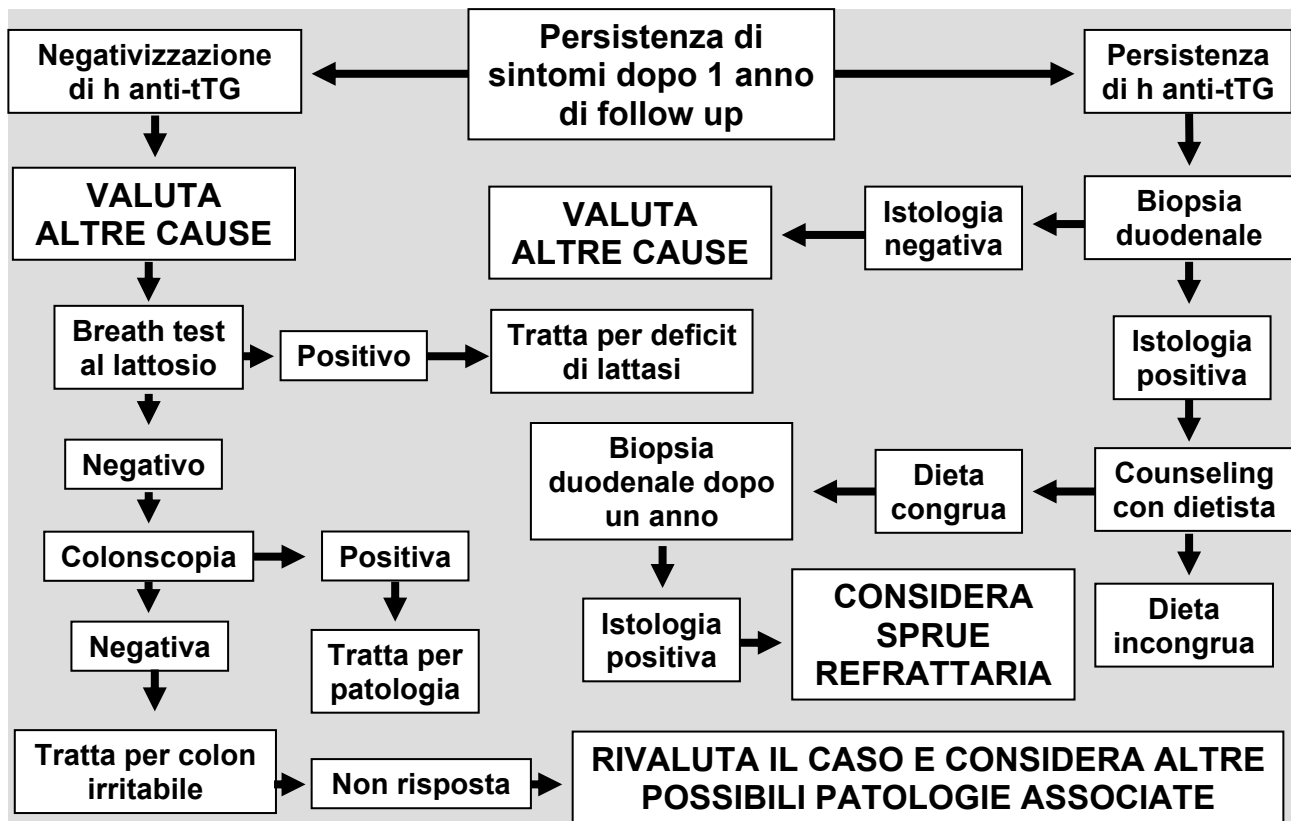


Figura 2

SCREENING DEI FAMILIARI

Screening nei familiari

La celiachia ha una chiara e sufficientemente caratterizzata predisposizione genetica (HLA DQ2/DQ8), con una forte familiarità: concomitanza della patologia nei gemelli omozigoti del 90%, prevalenza nei familiari di primo grado del 10-15%.

Ne deriva che tutti i familiari di primo grado, ma anche quelli di secondo grado che presentano una prevalenza simile, dovrebbero essere sottoposti a screening sierologico, con esecuzione degli h anti-tTG IgA e delle IgA totali (anche in questo caso se sussiste un deficit di IgA totale andranno determinati gli h anti-tTG IgG) e in caso di positività seguire lo stesso iter diagnostico con esecuzione di biopsia intestinale per confermare la diagnosi.

Follow-up nei familiari risultati negativi allo screening

E' noto peraltro che la positivizzazione degli h anti-tTG può avvenire nel tempo e quindi si rende necessario anche considerare un percorso di follow-up per i familiari risultati negativi allo screening sierologico, con la ripetizione nel tempo degli anticorpi h anti-tTG.

Le indagini sierologiche andranno programmate ogni 2 anni circa nei soggetti in età pediatrica, anche se asintomatici, per una diagnosi precoce e una prevenzione della complicanze, come la bassa statura, l'osteopenia o l'anemia e probabilmente anche per la prevenzione di una parte della patologia autoimmune, a forte impatto nell'età di rapido accrescimento, mentre in età adulta sarà attivata una sorveglianza clinica atta ad identificare precocemente l'eventuale comparsa di segni o sintomi suggestivi di malattia celiaca.

Determinazione dell'HLA

Per ridurre il numero dei familiari, risultati negativi allo screening, da sottoporre ad esami sierologici serati è utile la determinazione dell'aplotipo HLA DQ2/DQ8. Questo test, permette di definire tra i familiari, i soggetti con predisposizione genetica alla celiachia, ai quali riservare il follow-up anticorpale. La determinazione dell'aplotipo potrebbe trovare indicazione solo in casi selezionati e nei familiari di 1° grado in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120:636-651.
2. Tommasini A, Not T, Martelossi S, Ventura A, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 98:512-5.
3. Volta U, Bellantani S, Bianchi F et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001; 46:1500-1505.
4. Kaukinen K, Turjanmaa K, Maki M et al. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 942-946.
5. Ventura A, Magazzù G, Gerarduzzi T, Greco L. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders. *Gut* 2002 (Dec); 51 (6): 897.

6. Kaukinen K, Maki M, Partanen J, Sievanen H, Collin P. Celiac disease without atrophy. *Dig Dis Sci* 2001; 46:879-887.
7. Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D, Visakorpi J. Report of working group of European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition: revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
8. Sulkanen S, Halttunen T et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunoassay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1322-1328.
9. Lenardht A, Martelossi S et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and antigliadin IgG antibodies in the diagnosis of celiac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Disease* 2004; 36:730-4.
10. Collin P, Helin H, Maki M et al. Follow-up of patients positive in reticulin and gliadin antibody test with normal small bowel biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:595-598.
11. Baldas V, Martelossi S and SIGENP working group. Serological screening of celiac disease: choosing the best test under two years. Abstract. 38 Annual meeting of the ESPGHAN. Porto, 2005.
12. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:1185-1194.
13. Ravelli A, Villanacci et al. Variability of Histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:177-185.
14. Thanasi E, Nenna R et al. Villous atrophy of the duodenal bulb in coeliac disease of children: a multicentre study. Abstract, 38 Annual meeting of the ESPGHAN. Porto, 2005.
15. [Kaukinen K](#), [Peraaho M](#), [Collin P](#), [Partanen J](#), [Woolley N](#), [Kaartinen T](#), [Nuutinen T](#), [Halttunen T](#), [Maki M](#), [Korponay-Szabo I](#). Small-bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in coeliac disease without villous atrophy: a prospective and randomized clinical study. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:564-72.
16. Greco L, Corazza G et al. Genome search in celiac disease. *Ann J Hum Genet* 1998; 62:669-675.
17. Hin H et al. Coeliac disease in primary care: case findings study *BMJ* 1999; 318:164-7.

18. Berti I, Martellosi S et al. Celiac disease in primary care: evaluation of a case-finding strategy. *Dig Liver Dis* 2006;38 (7):461-467.
19. Karelk K, Louka AS, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02(DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol* 2003; 64:469-477.
20. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349:1755-59.
21. [Vahedi K](#), [Mascart F](#), [Mary JY](#), et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. [Am J Gastroenterol](#) 2003; 98:1079-87.

NOTA:

Ad oggi la celiachia, nonostante sia ormai dimostrata un'elevata prevalenza della malattia, è inserita nell'elenco delle patologie rare, anche se il Ministero della Salute sta rivedendo tale elenco.

Stante la normativa vigente, nella regione FVG la malattia può essere certificata nelle seguenti strutture accreditate:

Trieste: **Clinica Pediatrica IRCSS “Burlo Garofolo”**
U.O. Medicina Clinica – Azienda Ospedaliero-Universitaria “Ospedali Riuniti”

Udine: **U.O. Medicina 2 – Azienda Ospedaliero-Universitaria “ Santa Maria della Misericordia”**
Clinica Pediatrica – Azienda Ospedaliero-Universitaria “Santa Maria della Misericordia”

Pordenone: **U.O. Gastroenterologia - Azienda Ospedaliera “Santa Maria degli Angeli”**
S.O.C. Gastroenterologia – Centro Riferimento Oncologico IRCCS - Aviano (con particolare riguardo alle complicanze neoplastiche)

La ridefinizione delle strutture di riferimento per la diagnosi e cura della sprue celiaca viene rinviata alla revisione dell'elenco delle malattie rare a cura del Ministero della Salute.

Il presente protocollo è stato redatto tenendo conto dei principi generali contenuti nella proposta di documento nazionale “Linee guida per la diagnosi ed il monitoraggio della malattia celiaca e relative complicanze”, di prossima emanazione.