

Linee guida per la diagnosi, valutazione e trattamento della celiachia

Antonino Cartabellotta^{1*}, Anna Linda Patti², Patrizia Alvisi³, Giuseppina Drago⁴, Franco Berti⁵

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

La celiachia è una malattia autoimmune nella quale l'ingestione di glutine (presente nel frumento, orzo e segale) attiva una risposta immunitaria anomala, determinando un'infiammazione cronica dell'intestino tenue e malassorbimento di nutrienti. La celiachia è una malattia frequente che nel Regno Unito colpisce circa l'1% della popolazione¹. Anche se inizialmente la sintomatologia può essere limitata o assente, la celiachia può avere una vasta gamma di presentazioni cliniche. Il trattamento della celiachia prevede una dieta priva di glutine a vita: la malattia non adeguatamente trattata può comportare gravi complicanze a lungo termine. I familiari di primo grado di una persona celiaca e i pazienti affetti da alcune patologie (es. diabete di tipo 1 e sindrome di Down) hanno un rischio aumentato di sviluppare la malattia celiaca.

Questo articolo riassume le raccomandazioni recentemente aggiornate dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sulla diagnosi, valutazione e trattamento della celiachia². Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre. Queste raccomandazioni aggiornano e sostituiscono quelle contenute nella precedente linea guida sulla celiachia.

1. Diagnosi

Prescrivere i test di laboratorio per la celiachia a:

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

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

- Considerare i test di laboratorio nei soggetti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:
 - alterazioni del metabolismo osseo (osteopenia, osteomalacia)
 - sintomi neurologici inspiegati (in particolare neuropatia periferica, atassia)
 - ridotta fertilità inspiegata o aborto spontaneo ricorrente
 - aumento persistente degli enzimi epatici di eziologia non nota
 - difetti dello smalto dentale
 - sindrome di Down
 - sindrome di Turner

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

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

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

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

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

Publicato 8 settembre 2016

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

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Test di laboratorio

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Consulenza specialistica nei soggetti con sospetta celiachia

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

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

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

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

4. Monitoraggio

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

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

- Non utilizzare i soli test di laboratorio per verificare se

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

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

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

5. Celiachia non responsiva e refrattaria

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

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

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

6. Informazione e supporto

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

[Raccomandazione basata su studi qualitativi di qualità da bassa a moderata]

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

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

- Essere consapevoli che i pazienti celiaci possono sviluppare ansia e depressione che dovrebbero essere diagnosticate e trattate secondo le raccomandazioni delle relative linee guida NICE³⁻⁶ *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

7. Consigli dietetici

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

8. Potenziali ostacoli all'implementazione

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

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

9. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha evidenziato le seguenti priorità:

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

BIBLIOGRAFIA

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