



ALLEGATO A alla Dgr n. 2712 del 29 dicembre 2014

pag.

DOCUMENTO DI INQUADRAMENTO PER LA DIAGNOSI ED IL MONITORAGGIO DELLA CELIACHIA

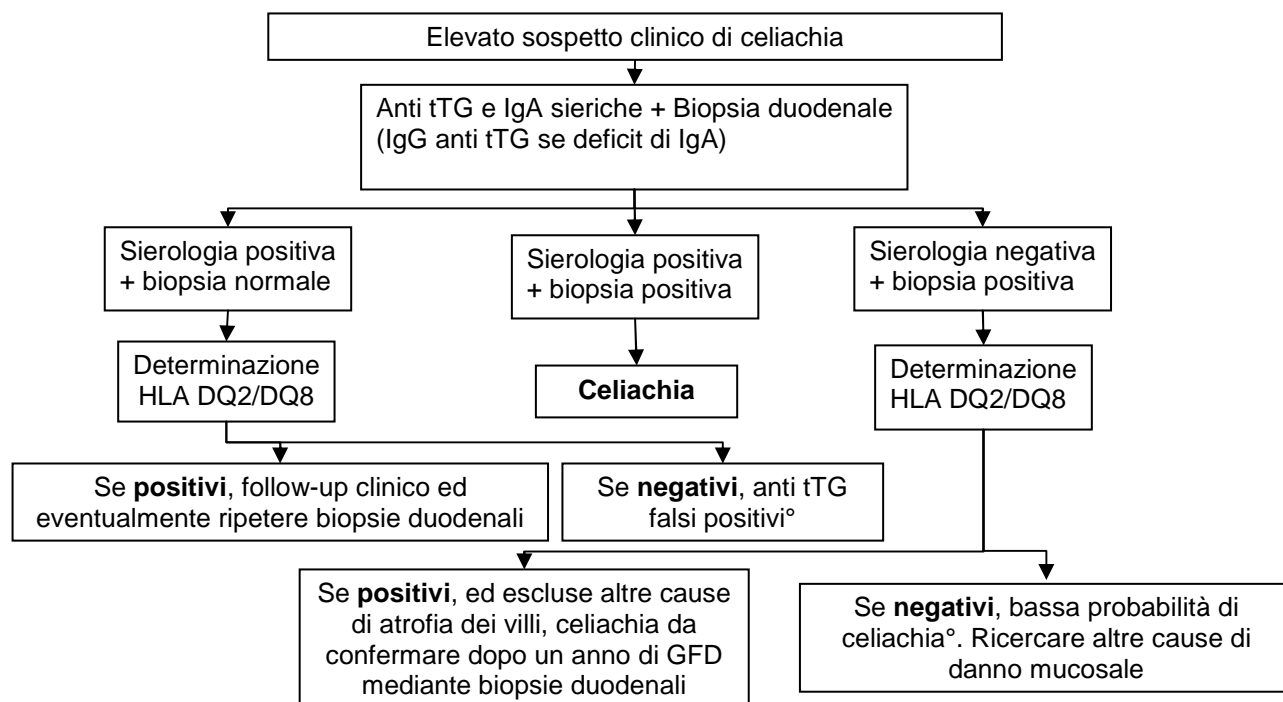
Quesito 1 – Qual è il protocollo diagnostico della malattia celiaca negli adulti?

Raccomandazioni:

- I. La determinazione di anticorpi anti-tran glutaminasi (anti tTG) e delle IgA totali sono i test di scelta per la valutazione sierologica iniziale nei soggetti con sospetta celiachia. LOE 1
- II. In caso di deficit di IgA è indicata la determinazione di test che considerino le IgG ad es. anti tTG o anticorpi anti peptidi della gliadina deamidata (anti DGP). LOE 2
- III. Non è più indicata la determinazione degli anticorpi anti-gliadina LOE 1 o l'utilizzo di test sierologici multipli per la valutazione iniziale dei soggetti con sospetta celiachia. LOE 3
- IV. In caso di elevato sospetto clinico di celiachia le biopsie intestinali per la valutazione istologica vanno eseguite anche in caso di sierologia negativa. LOE 2
- V. Tutte le indagini per la diagnosi di celiachia vanno effettuate in soggetti a dieta libera contenente glutine. LOE 1
- VI. La determinazione istologica duodenale è un punto fondamentale per la diagnosi di celiachia. Si raccomanda l'esecuzione di un adeguato numero di biopsie (n. 1-2 del bulbo ed almeno 4 del duodeno distale). LOE 1
- VII. La presenza di lesioni istologiche duodenali "minime" (aumento del numero di linfociti intraepiteliali CD3 positivi) in assenza di atrofia dei villi è un reperto non specifico per celiachia (si raccomanda la valutazione di altre cause). LOE 1
- VIII. Non esiste test sierologico o alterazione istologica patognomonica per celiachia per cui la diagnosi deve basarsi sulla combinazione di storia clinica, dati sierologici e reperti istologici duodenali. LOE 1

ALGORITMI DIAGNOSTICI:

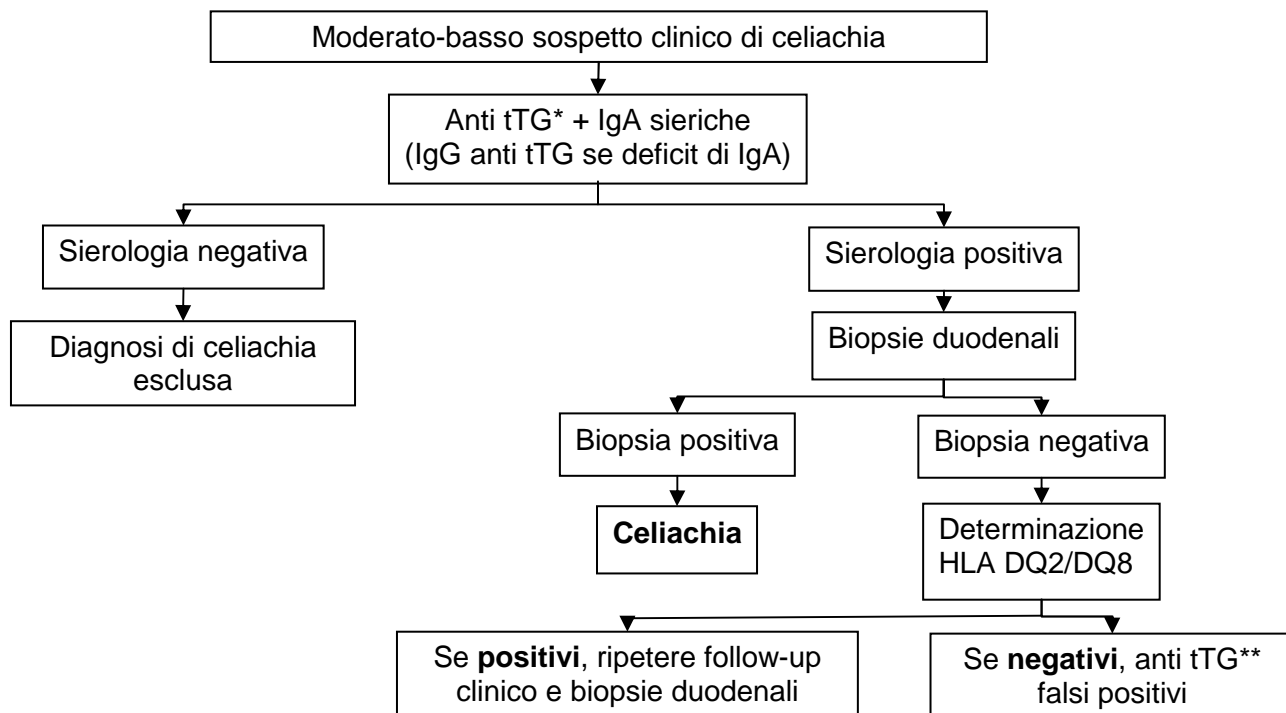
FLOW CHART DIAGNOSTICA PER ALTO RISCHIO DI CELIACHIA



°rari casi di celiachia DQ2-DQ4 negativi

Casi particolari discordanti per istologia e sierologia da inviare a Centri di alta specializzazione

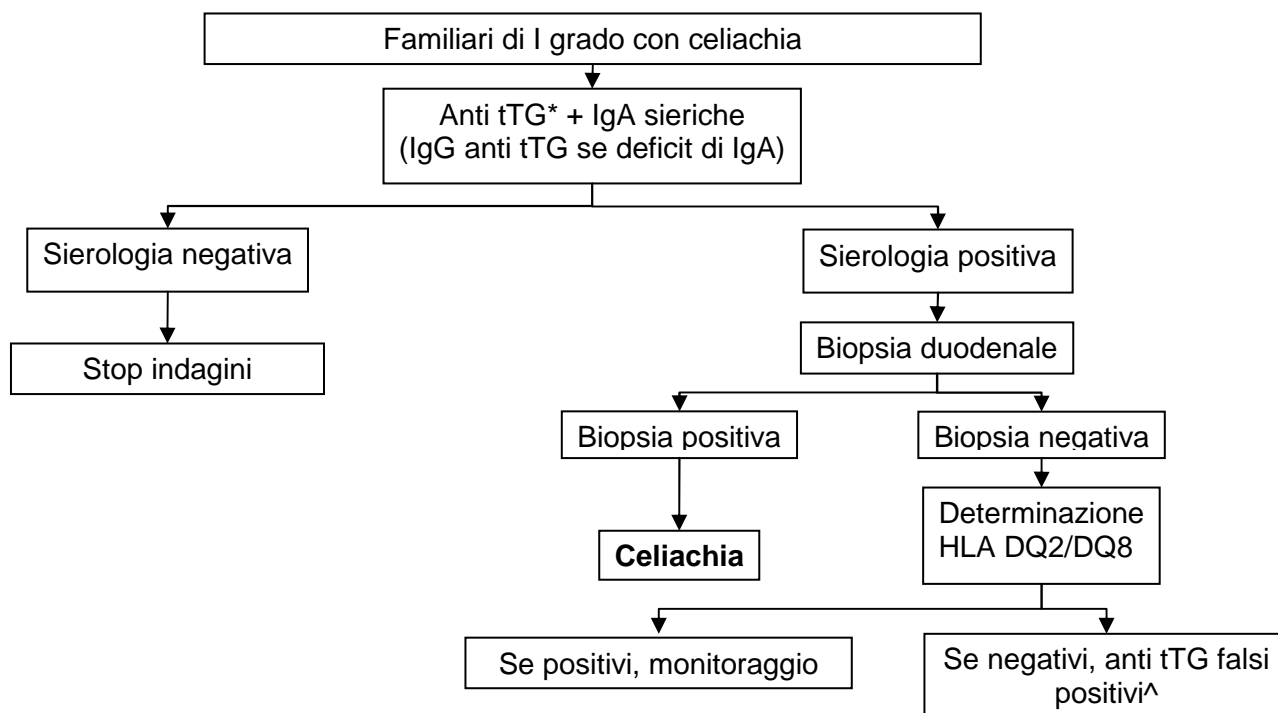
FLOW CHART DIAGNOSTICA PER MODERATO-BASSO RISCHIO DI CELIACHIA



*nel caso di età < 2 anni ricerca AGA oltre agli anti tTG

** rari casi di celiachia DQ2-DQ4 negativi

FLOW CHART DIAGNOSTICA PER FAMILIARITA' DI I GRADO PER CELIACHIA



*nel caso di età < 2 anni ricerca AGA oltre agli anti tTG

^ rari casi di celiachia DQ2-DQ4 negativi

Bibliografia di riferimento

1. Rubio-Tapia A et al Am J Gastroenterol 2013
2. Gazzetta Ufficiale n. 32 del 7-2-2008

Quesito 2 – In quali casi è indicato il test genetico negli adulti?**Raccomandazioni:**

La determinazione dell'HLA-DQ2/DQ8 non è indicata di routine nella diagnosi iniziale di celiachia per il basso valore predittivo positivo (VPP12%) che non aumenta la performance diagnostica a fronte di elevati costi. LOE 2

Il suo utilizzo, visto l'elevatissimo valore predittivo negativo (VPN 99%), viene raccomandato nelle seguenti condizioni LOE 2:

I. Specifici soggetti dove la discordanza dei risultati sierologici ed istologici non consenta di raggiungere in maniera non equivoca la diagnosi di malattia.

Per esempio:

- a. riscontro di lesioni istologiche duodenali "minime" (aumento di linfociti intraepiteliali CD3+ senza iperplasia delle cripte) in soggetti con sierologia negativa;
- b. valutazione di soggetti già in dieta aglutinata in cui non siano stati effettuati test sierologici in dieta libera;
- c. soggetti con sierologia borderline (almeno due determinazioni) ed istologia negativa;
- d. soggetti con sospetta celiachia refrattaria nei quali resti dubbia la diagnosi originaria di celiachia.

II. Soggetti adulti asintomatici, sierologicamente negativi, appartenenti a gruppi a rischio per malattia celiaca.

I soggetti ad alto rischio sono pazienti portatori di anomalie cromosomiche (S. di Down, S. di Turner), pazienti affetti da malattie autoimmuni (es. tiroidite autoimmune, S. di Addison, diabete di tipo I, gastrite autoimmune), familiari di primo grado di pazienti affetti da malattia celiaca. La determinazione in questi casi dell'aplotipo HLA-DQ2/DQ8 offre il vantaggio di evitare ulteriori accertamenti nei soggetti che risultano non portatori e di confermare il rischio di malattia e la conseguente necessità di follow-up nei portatori dell'aplotipo HLA-DQ2/DQ8.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Si sottolinea tuttavia che, in questi soggetti, non esiste un follow-up codificato e non è stato dimostrato un aumento del rischio di complicanze maggiori rispetto alla popolazione generale. Pertanto, al momento attuale in attesa di ulteriori evidenze, si consiglia il solo follow-up clinico riservando la determinazione dell'HLA-DQ2/DQ8 qualora questi soggetti presentino delle caratteristiche cliniche di sospetto di celiachia o rientrino nel punto I.

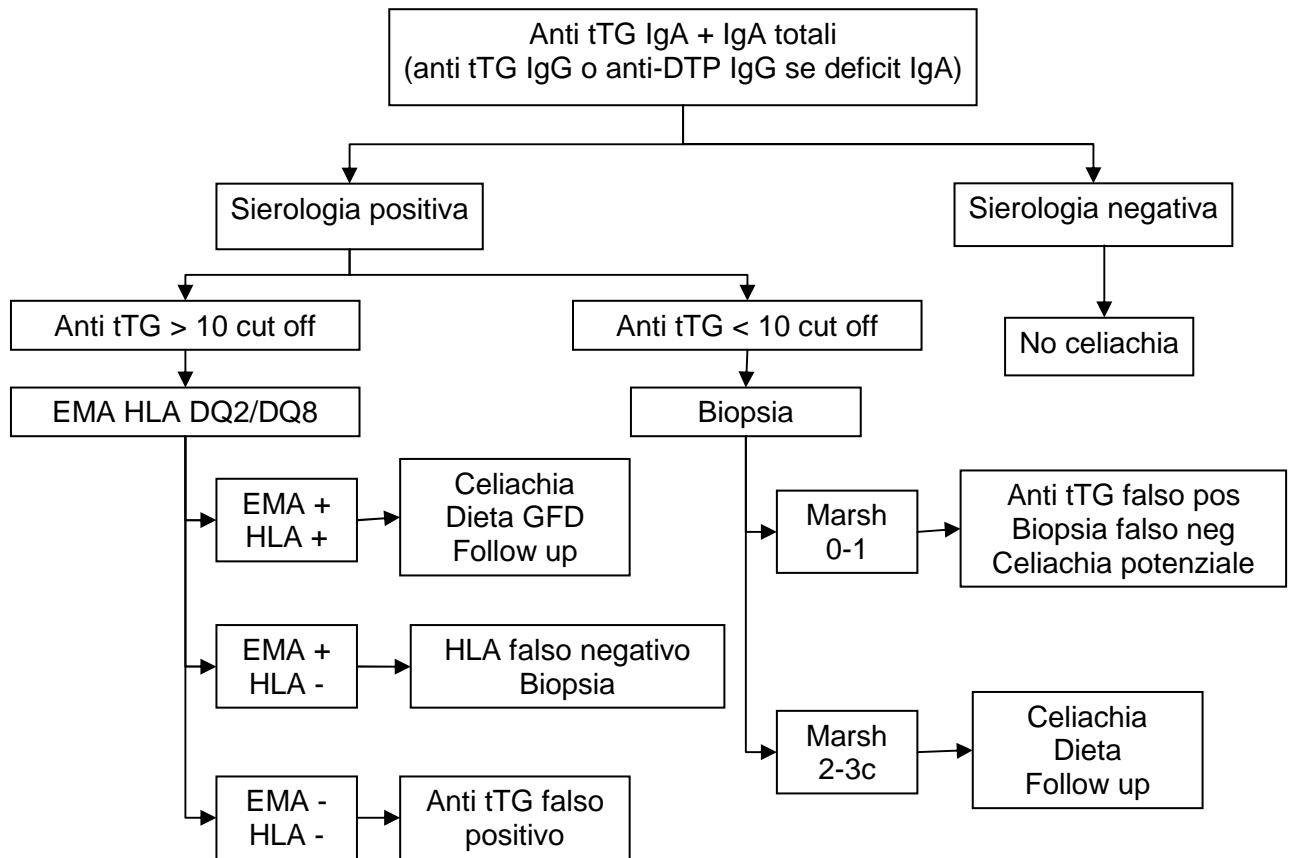
Bibliografia di riferimento

1. Megiorni et Pizzuti *J Biomed Sci* 2012; 19:88
2. Rubio-Tapia et al *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656-676
3. Mubarak A et al *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(4):428-30

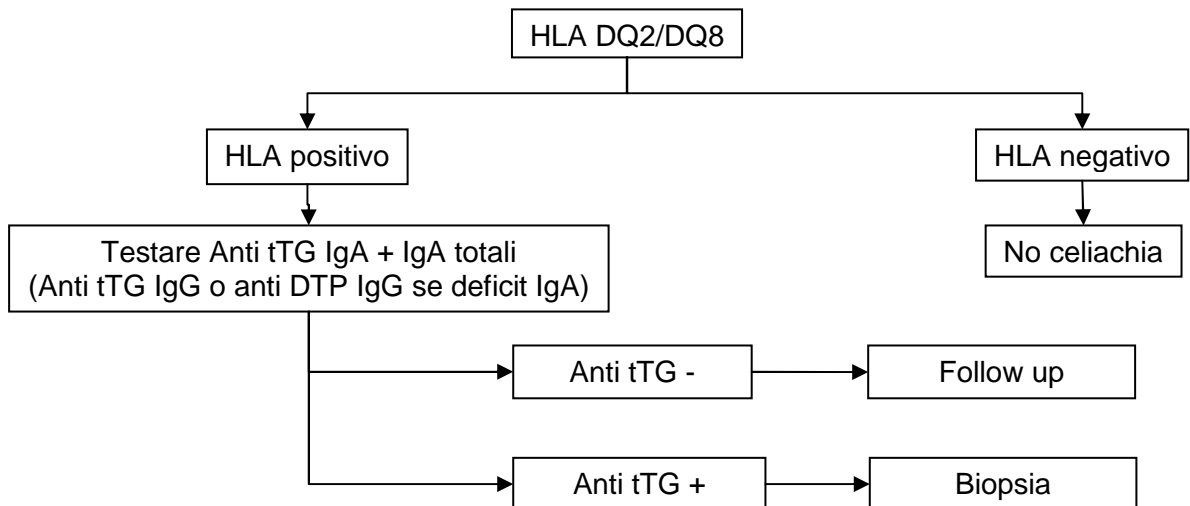
Quesito 3 – Qual è il protocollo diagnostico della malattia celiaca nel paziente pediatrico?**Raccomandazioni:**

- I. La diagnosi di celiachia in età pediatrica deve essere effettuata da un Pediatra con interesse Gastroenterologico che opera in un Centro Pediatrico di Riferimento Regionale.
- II. In età pediatrica la malattia celiaca può manifestarsi con sintomi suggestivi (*) quali diarrea cronica, vomito ricorrente, distensione addominale, ipopressia, arresto della crescita o calo ponderale, irritabilità (forma classica). LOE 2
- III. Attualmente tuttavia, la malattia celiaca tende a manifestarsi sempre più spesso nella forma non classica, senza diarrea né malassorbimento, ma con altri sintomi quali stipsi, alvo alterno, dolore addominale e/o manifestazioni extraintestinali quali dermatite erpetiforme, anemia sideropenica da causa non identificata, bassa statura, ritardo puberale, stomatite aftosa, ipoplasia dello smalto dentario, ipertransaminasemia da causa non identificata, disturbi neurologici da causa non identificata, osteoporosi/osteopenia, miocardiopatia dilatativa, artriti autoimmuni. LOE 2
- IV. Tutti gli accertamenti diagnostici devono essere intrapresi quando i pazienti seguono una dieta libera (con glutine). LOE 1
- V. La determinazione degli anticorpi antitransglutaminasi (anti tTG) IgA, previo dosaggio delle IgA sieriche totali, è il test di prima linea raccomandato dalla letteratura internazionale per l'elevata sensibilità e specificità e per il basso costo rispetto agli Ac anti-Endomisio IgA (EMA). LOE 1
- VI. In soggetti con deficit di IgA totali è raccomandata la determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi (anti tTG) IgG o degli anticorpi antigliadina deamidata IgG (DTP-IgG). LOE 2
- VII. Nei bambini di età inferiore ai 2 anni con tTG IgA negativi, è raccomandata la determinazione degli anticorpi antigliadina deamidata IgG (DTP-IgG). LOE 2
- VIII. Sulla base delle crescenti evidenze di stretta correlazione fra titolo degli anticorpi antitransglutaminasi e severità del quadro istologico, le nuove linee guida propongono che in alcune circostanze lo specialista Gastroenterologo Pediatra possa considerare di non effettuare la biopsia intestinale. In particolare la biopsia può non essere praticata nel caso della contemporanea presenza delle seguenti circostanze: sintomi suggestivi di malattia celiaca (vedi sopra *), titoli elevati di IgA antitransglutaminasi (>10 volte al cut off di normalità), positività degli anticorpi anti-endomisio, presenza di alleli HLA DQ2 e/o DQ8. LOE 3
- IX. In presenza di sintomi clinici suggestivi (*), con positività degli anti tTG IgA (con valori tuttavia < 10 volte il cut off di normalità) o, in deficit di IgA, con positività degli anti tTG IgG o DTP-IgG, la diagnosi deve essere confermata dall'indagine istologica (acquisendo per via endoscopica almeno 5 biopsie: quattro in seconda e terza porzione duodenale ed una a livello del bulbo). LOE 1
- X. In presenza di sintomi non classici isolati va sempre eseguita, come conferma diagnostica la biopsia intestinale. LOE 1
- XI. L'interpretazione dell'esame istologico si basa sulla classificazione di Marsh/mod. Oberhuber (affiancata da quella di Corazza-Villanacci). La diagnosi di celiachia è confermata in presenza di lesioni di Marsh 2-3c; se istologia normale (Marsh 0) o vi è il solo incremento dei linfociti intraepiteliali (IEL>25 per 100 cell epiteliali – Marsh 1) si raccomanda la valutazione di altre ipotesi diagnostiche. LOE 1
- XII. Nei casi di celiachia potenziale (con mucosa normale o con lesioni minime, sierologia positiva per anti tTG IgA e/o EMA IgA, positività per HLA-DQ2 e/o DQ8) non sono presenti linee guida che indichino se il paziente deve iniziare il trattamento con dieta aglutinata o rimanere a dieta libera in stretto follow-up clinico e sierologico. Tali pazienti vanno riferiti ai centri di riferimento per la valutazione del singolo caso e del suo follow-up.
- XIII. Malattie associate ad un incrementato rischio di sviluppare la celiachia: Diabete mellito tipo 1, Deficit selettivo di IgA, S. Down, S. Williams, S. Turner, S. Sjogren, tiroidite autoimmune, epatite autoimmune, alopecia areata. LOE 1
- XIV. Vi è poi una forte evidenza che nei genitori e nei fratelli di celiaci vi sia un aumentato rischio di sviluppare la malattia, con una prevalenza che va dal 6 al 12%. LOE 1

BAMBINI CON SINTOMI SUGGERITIVI PER MALATTIA CELIACA



BAMBINI ASINTOMATICI A RISCHIO GENETICO, PAZIENTI CON MALATTIE ASSOCIATE



Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

I nuovi criteri diagnostici sono basati sulle crescenti evidenze della stretta correlazione tra titolo di anticorpi antitransglutaminasi e severità del quadro istologico. LOE 1

Il presente documento ha lo scopo di armonizzare il percorso diagnostico della malattia celiaca, aumentandone la specificità, di permettere la diagnosi dei casi che sfuggono, aumentandone la sensibilità e specificità e di prevenire le complicanze per le quali i soggetti celiaci hanno maggior rischio.

Bibliografia di riferimento

1. Husby S et al *JPGN* 2012; 54(1):136-160.
2. Murch S et al *Arch Dis Child* 2013; 98:806-811.

Quesito 4 – Quando è possibile evitare l'esame istologico nel paziente pediatrico? Qual è il protocollo alternativo?**Raccomandazioni:**

La biopsia può essere omessa nei pazienti pediatrici qualora si verifichino contemporaneamente le seguenti circostanze: segni e/o sintomi suggestivi di celiachia con un titolo di Ac anti-tTg IgA > a 10 volte il valore di riferimento, successivamente confermato da un secondo prelievo eseguito in un Centro di Riferimento Regionale, positività degli Ac anti-Endomisio IgA (EMA), e positività degli aptotipi HLA DQ 2 e/o DQ8. La diagnosi verrà confermata dalla successiva negativizzazione degli anticorpi anti tTG e dalla risposta clinica alla dieta priva di glutine (GFD). LOE 3

I sintomi suggestivi di malattia celiaca sono: diarrea cronica, vomito ricorrente, distensione addominale, ipoessia, arresto della crescita o calo ponderale, irritabilità. LOE 2

Frequentemente tali sintomi si manifestano poco dopo lo svezzamento, ma possono manifestarsi in qualsiasi età pediatrica (forma classica).

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Molti lavori retrospettivi in letteratura hanno confermato la correlazione esistente, nei pazienti con segni e/o sintomi suggestivi di celiachia, fra elevato titolo anticorpale degli Ac anti-tTg (>10 volte il valore di riferimento) e danno istologico mucosale alla biopsia intestinale (Grado 2-3c Marsh). LOE 1

Bibliografia di riferimento

1. Murch S et al *Arch Dis Child* 2013; 98:806-811
2. Husby S et al *JPGN* 2012; 54(1)
3. Klapp G et al *JPGN* 2013; 56(3)
4. Volta U *JPGN* 2013; 56(3):241
5. Donaldson MR, Book LS et al *J Clin Gastroent* 2008; 42(3):256-260
6. Aita A et al *Clin Chim Acta* 2013; 421(5):202-207
7. Pavanello PM et al *Dig and Liv Disease* 2011; 43(supplement 5):S421-S422.

Quesito 5 – In quali casi è indicato il test genetico nel paziente pediatrico?

Raccomandazioni:

- I. Il principale determinante della suscettibilità genetica allo sviluppo di celiachia è la presenza di HLA DQ2/DQ8. LOE 1
- II. Per il suo valore predittivo positivo basso (è presente nel 30-40% della popolazione e solo l'1% sviluppa la malattia) non è indicato come test di prima linea in soggetti sintomatici: la presenza di HLA DQ2/DQ8 da sola non permette di porre diagnosi di celiachia. LOE 2
- III. L'assenza di HLA DQ2/DQ8 ha invece elevatissimo valore predittivo negativo (99%).
LOE 2
- IV. L'esecuzione dell'indagine genetica deve essere preceduta dalla spiegazione del suo significato: non diagnostico, ma predittivo con il principale scopo di escludere dalla prosecuzione delle indagini i soggetti negativi.

Le recenti linee guida pubblicate in letteratura indicano l'esecuzione di HLA DQ2/DQ8 nelle seguenti categorie:

- a. Bambini sintomatici (sintomi "classici") con livello di anti tTG IgA > 10 volte il cut-off, in un secondo prelievo, in associazione al dosaggio degli EMA al fine di evitare l'esecuzione della biopsia duodenale in accordo con le recenti linee guida. LOE 3
- b. Bambini sintomatici con discordanza tra sierologia ed istologia (presenza di anticorpi specifici in almeno due determinazioni e assenza di lesioni duodenali). LOE 2
- c. Bambini sintomatici con riscontro di lesioni duodenali minime (Marsh 1) e sierologia negativa. LOE 2 (Vedi punto III)

Bambini asintomatici appartenenti a categorie a rischio (diabete mellito tipo 1, deficit selettivo di IgA, S. Down, S. Williams, S. Turner, S. Sjogren, tiroidite autoimmune, epatite autoimmune, parenti di 1° grado di pazienti celiaci), solo in seconda battuta, dopo determinazione degli anti tTG IgA risultata ripetutamente negativa. LOE 2

Bibliografia di riferimento

1. Husby S et al *JPGN* 2012; 54(1)
2. Murch S et al *Arch Dis Child* 2013; 98:806-811
3. Megiorni F *J Biomed Sci* 2012; 19:88.

Quesito 6 – Quali sono gli esami da effettuare per un corretto follow-up dei pazienti adulti? E con quale periodicità?

Raccomandazioni:

- I. La terapia della celiachia è la dieta aglutinata stretta per tutta la vita LOE 1. Al momento attuale non essendoci altre terapie, la valutazione dietetica comprensiva dell'educazione alla dieta aglutinata stretta e la valutazione dell'aderenza al trattamento dietetico, effettuata da dietisti esperti, resta l'unico strumento disponibile. LOE 2
- II. I soggetti con celiachia devono essere regolarmente monitorati per la condizione clinica, l'aderenza alla dieta e l'eventuale insorgenza di complicanze. LOE 2
- III. La rivalutazione del quadro istologico duodenale è raccomandata solo nei soggetti con non risposta clinica nonostante adeguato periodo di trattamento con dieta aglutinata stretta. LOE 2

Il monitoraggio clinico-biumorale include la verifica della normalizzazione degli esami di laboratorio alterati al momento della diagnosi. LOE 2

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Si suggerisce di eseguire un primo controllo clinico e biumorale a 12 mesi dalla diagnosi. Si raccomanda follow-up clinico per verificare l'adesione del paziente alla dieta aglutinata e valutare eventuali necessità di controllo biumorale.

Bibliografia di riferimento

1. Herman ML et al *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(8):893-899
 2. Rubio-Tapia A et al *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656-676
- Haines ML et al *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1042-1066

Quesito 7 – Quali sono gli esami da effettuare per un corretto follow-up dei pazienti pediatrici? E con quale periodicità?**Raccomandazioni:**

Si suggerisce di eseguire il primo controllo a 6-12 mesi dalla diagnosi ed i successivi ogni 1-2 anni mediante:

- ✓ Visita pediatrica con intervista dietetica.
- ✓ Esami biochimici: emocromo, ferritina, vit D₃, transaminasi, glicemia.
- ✓ Markers immunologici e di autoimmunità: anti tTG IgA, (DTP IgG o anti-tTG IgG nel caso in cui il paziente non presenti anticorpi antitransglutaminasi IgA), TSH.
- ✓ Valutazioni dietetiche: 2 valutazioni nel primo anno dalla diagnosi di celiachia, poi valutazioni periodiche negli anni successivi, in base all'andamento clinico.

LOE 2

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Le complicanze (denutrizione, fragilità ossea, pubertà ritardata, anemia cronica, mancato raggiungimento staturale secondo target genetico) della malattia celiaca sono più frequenti quando la diagnosi è tardiva e la dieta aglutinata non è seguita correttamente. Le complicanze più temibili (iposplenismo, sprue o celiachia refrattaria, colite collagenosica, digiunoileite ulcerativa, linfoma non Hodgkin ed altre neoplasie di intestino tenue ed esofago) sono rare ed eccezionali per l'età pediatrica. Nella maggioranza dei casi una diagnosi precoce ed una dieta rigorosa sono in grado di ridurre significativamente la loro incidenza. LOE 2

Indicazioni al monitoraggio:

- ✓ verifica della compliance alla dieta (valutazione dello stato nutrizionale per evitare stati di denutrizione o di sovrappeso, dell'adeguato apporto di nutrienti, della correttezza della dieta aglutinata, delle resistenze socio-psicologiche alla compliance);
- ✓ sviluppo di patologia autoimmune associata nonostante la dieta aglutinata (per es. tiroidite autoimmune);
- ✓ possibile sviluppo di complicanze neoplastiche e non (raro in età pediatrica).

LOE 2

Bibliografia di riferimento

1. Fabiani E et al *J Pediatr* 2000; 136(6):841-843
 2. Kaukinen K et al *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(3):311-315
 3. Kavak US et al *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2003; 37(4):434-436
 4. Järdesin O et al *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(3):344-348
 5. Wagner G et al *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(5):555-561
 6. Basso D et al *Clin Chem* 2009; 55(1):150-157
 7. Roma E et al *J Hum Nutr Diet* 2010; 23:176-182
 8. Giersiepen K et al *JPGN* 2012; 54(2):229-241
 9. Sharkey LM et al *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:1278-1291
 10. Aita A et al *Clin Chim Acta* 2013; 421(5):202-7
- Murch S et al *Arch Dis Child* 2013; 98:806-811

LOE 1: "Forte raccomandazione, alto livello di evidenza"

LOE 2: "Forte raccomandazione, moderato livello di evidenza"

LOE 3: "Raccomandazione limitata, moderato livello di evidenza"