

COSA C'È DI NUOVO

Le nuove linee guida per la gestione della diagnosi e del follow-up dei pazienti celiaci



Di Francesca Manza, MEDICO E DOTTORANDA DI RICERCA, AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA DI FERRARA - ARCISPEDALE SANT'ANNA

Lisa Lungaro, NUTRIZIONISTA E CLINICAL STUDY COORDINATOR, AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA DI FERRARA - ARCISPEDALE SANT'ANNA

Giacomo Caio, DIRETTORE CENTRO PROVINCIALE PER LA DIAGNOSI ED IL FOLLOW-UP DELLA MALATTIA CELIACA E PATOLOGIE GLUTINE RELATE, AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA DI FERRARA - ARCISPEDALE SANT'ANNA

L'interesse nei confronti dello studio e della gestione della malattia celiaca è vivo, in particolar modo per quanto riguarda l'attenzione alla qualità della vita del paziente e le possibili complicanze che possono derivare sia dall'aderenza ad un regime dietetico restrittivo per tutta la vita che alla malattia stessa. Non solo, la celiachia è una patologia in aumento la cui prevalenza sta raggiungendo quasi il 2% in Italia: questo dato pone delle nuove sfide per noi Medici e per il Sistema Sanitario Nazionale sia a livello epidemiologico che diagnostico; l'obiettivo però rimane sempre quello di garantire il miglior standard di assistenza e di qualità delle cure al paziente.

Per questo motivo, recentemente, sono state riviste le linee guida sulla gestione della diagnosi e del follow-up dei pazienti celiaci, sia a livello Nazionale che Internazionale.

Le nuove Linee Guida Italiane, pubblicate a giugno 2023, ampliano le indicazioni del 2015, avvalendosi nello specifico di una metodologia rigorosa riconosciuta a livello internazionale che ha previsto dapprima una revisione dei dati presenti in letteratura e in seguito l'elaborazione di raccomandazioni sostenute dall'esperienza clinica di un gruppo di esperti in materia. A fine anno, anche la comunità scientifica internazionale si è espressa riguardo alcuni temi caldi che riguardano la gestione del paziente celiaco.

Di seguito un riassunto e una integrazione dei punti più salienti di questi importanti documenti per quanto riguarda la gestione della malattia celiaca dell'adulto.

Diagnosi

Le Linee Guida del 2023 confermano e integrano quanto già scritto in precedenza riguardo alle popolazioni a rischio, che devono essere sottoposte a screening per celiachia. Sottolineano in particolare modo la sintomatologia e i segni clinici che devono far sospettare la malattia (tra questi riteniamo opportuno ricordare, tra gli altri, la carenza di ferro, sintomi “tipo intestino irritabile”, osteopenia, aftosi orale, dolori articolari, dermatiti, mal di testa, alterazioni della sfera riproduttiva), ma anche le condizioni cliniche associate alla celiachia, come ad esempio le tiroiditi autoimmuni, la psoriasi o più in generale le malattie con genesi autoimmune.

Il test diagnostico da utilizzare come esame di primo livello sono gli anticorpi di classe IgA rivolti contro la transglutaminasi tissutale di tipo 2 (Anti-tTG IgA), in associazione con il dosaggio delle IgA totali. Il dosaggio di queste ultime è infatti fondamentale per identificare eventuali deficit nella produzione di IgA, che talvolta si può associare alla celiachia. Come test di conferma, è suggerito l'utilizzo degli anticorpi anti-endomisio (EMA) IgA. I test sierologici basati sulla ricerca di IgG (anti-gliadina deamidata IgG o anti-transglutaminasi 2 IgG) vanno utilizzati solamente nei casi di deficit selettivo di IgA. È importante sottolineare che questi esami ematici vanno eseguiti mentre il paziente sta ancora assumendo glutine: i titoli anticorpali, infatti, tendono a negativizzarsi dopo un periodo di dieta aglutinata.

L'utilizzo dell'analisi genetica HLA non è raccomandata per la diagnosi iniziale di celiachia. Infatti, un test positivo per HLA-DQ2/DQ8 non necessariamente correla con l'effettiva presenza di malattia, essendo alleli presenti in circa il 30% della popolazione globale. Attualmente, per la diagnosi di malattia celiaca nell'adulto, è ancora richiesta la biopsia duodenale che attesti atrofia della mucosa intestinale. Una corretta lettura dei campioni dovrebbe comprendere anche la quantificazione e descrizione dell'infiltrato infiammatorio, la caratterizzazione dello stato della mucosa (architettura di villi e cripte, presenza delle ghiandole di Brunner) e un quadro riassuntivo con utilizzo della

classificazione modificata di Marsh o quella di Corazza-Villanacci. L'effettiva diagnosi di celiachia prevede quindi di avere dati clinici suggestivi, una positività della sierologia anticorpale specifica, e riscontro di atrofia dei villi alle biopsie intestinali (Marsh 3a, 3b o 3c). Un riscontro isolato di un incremento dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale in assenza di atrofia dei villi nelle biopsie duodenali (Marsh 1) non è un reperto istologico specifico per malattia celiaca. Nonostante sia argomento di dibattito, non è quindi attualmente possibile fare diagnosi di celiachia nell'adulto con la sola presenza di positività per i titoli anticorpali sopra citati. Le attuali evidenze, inoltre, non consentono l'utilizzo della videocapsula a fini diagnostici.

Dieta senza glutine e follow up

Come è noto, la stretta aderenza alla dieta senza glutine rimane l'unica terapia efficace per la risoluzione del quadro istologico e sintomatologico. È quindi fondamentale fornire al paziente le informazioni e gli strumenti necessari per la completa aderenza a questo regime dietetico, e riservare al Medico delle strategie che possano monitorare l'effettiva aderenza alla dieta aglutinata da parte degli assistiti.

Sia nelle Linee Guida Nazionali che in quelle Internazionali, il dietista o nutrizionista esperto in patologie glutine relate riveste un





ruolo fondamentale nell'educazione e nella gestione del paziente. La dieta senza glutine, infatti, può avere un impatto non solo sulla qualità della vita dei pazienti, ma anche sul loro stato di salute. È importante elaborare dei piani dietetici equilibrati, per garantire un adeguato apporto di fibra alimentare, macro e micro nutrienti. La dieta senza glutine, specie se ricca di prodotti sostitutivi processati, espone ad un maggior rischio di steatosi epatica e disfunzioni metaboliche, che possono predisporre ad un aumentato rischio cardiovascolare. Per questo, glicemia, profilo lipidico ed epatico devono essere dosati regolarmente. Le Linee Guida Internazionali propongono anche l'utilizzo di questionari validati come strumento a supporto

del clinico, qualora un dietista esperto non fosse disponibile. Inoltre, qualora lo si ritenga necessario, sarebbe opportuno fornire un supporto psicologico specifico.

Dopo la diagnosi è indicato eseguire le prime due visite a distanza di 6 e 12 mesi e in seguito controlli ogni 12/24 mesi. Specialmente nelle fasi iniziali è raccomandata una valutazione dei sintomi e un monitoraggio dei marcatori bioumorali e anticorpali. Il dosaggio degli anticorpi anti tTG IgA nei follow-up è consigliato: valori persistentemente positivi suggeriscono una scarsa aderenza alla dieta, mentre valori negativi non possono confermare la sua corretta esecuzione o l'assenza di esposizione, anche involontaria, al glutine stesso. Il dosaggio anticorpale non

correla neppure con il grado di risoluzione dell'atrofia dei villi, è quindi opportuno prestare particolare attenzione ai pazienti che lamentano persistenza dei sintomi seppur in presenza di sierologia negativa. La ripetizione della gastroscopia in un paziente a dieta aglutinata stretta deve essere riservata a casi specifici e non a pratica routinaria. Le Linee Guida Internazionali specificano quali sono le indicazioni per eseguirla: la persistenza di sintomi, l'insorgenza di nuovi sintomi di allerta (perdita di peso, astenia, diarrea, etc.) o anemia, persistenza di positività anticorpale nonostante la dieta.

Centrale è anche il monitoraggio del profilo biochimico dei micronutrienti essenziali quali il ferro, l'acido folico, la vitamina D e B12, che potrebbero risultare carenti e necessitare di reintegro, e del profilo tiroideo, in quanto le patologie a carico della tiroide sono strettamente associate alla celiachia. Uno dei punti più salienti sottolineati dalle Linee Guida Italiane è la prescrizione di una densitometria ossea in tutti i pazienti che alla diagnosi presentano segni e sintomi di malassorbimento. La densitometria andrà comunque eseguita in tutti i pazienti attorno al 30°-35° anno di età e ripetuta ogni 2/3 anni in caso di anormalità, ed è raccomandata ogni 5 se la densità ossea risulta nei limiti di norma. L'osteoporosi nel celiaco ha un'incidenza maggiore rispetto alla popolazione generale e ha una genesi multifattoriale.

In futuro la ricerca dei peptidi immunogenici della gliadina (GIP) su feci e urine, già in uso a scopi di ricerca, potrebbe diventare uno strumento utile per valutare sia l'aderenza alla dieta che la persistenza di atrofia dei villi. Sono necessarie però ulteriori evidenze per poterli utilizzare nella pratica clinica.

Complicanze

Sebbene le complicanze nella malattia celiaca (in particolare malattia celiaca refrattaria, linfoma intestinale e adenocarcinoma dell'intestino tenue) siano un evento raro, rappresentano una sfida per il Medico sia per la loro intrinseca difficoltà diagnostica-terapeutica che per gli scar-

si e talvolta contrastanti dati presenti in letteratura. La diagnosi di malattia refrattaria va sospettata 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. I casi di malattia celiaca refrattaria vanno prontamente indirizzati a centri specializzati di terzo livello e in questi casi è raccomandato il trattamento iniziale con corticosteroidi.

Conclusioni

La crescente attenzione da parte dei Medici e delle Istituzioni, unitamente ai progressi diagnostici, è motivo di dibattito e confronto per ottimizzare le strategie di gestione dei pazienti. Inoltre, nei prossimi anni, un contributo fondamentale per la ricerca sulla celiachia sarà fornito dall'Osservatorio Nazionale, istituito in seguito all'approvazione dello screening per diabete di tipo 1 e celiachia nei bambini da 1 a 17 anni, a settembre 2023, con una previsione della crescita del numero delle diagnosi. Per questi motivi, la collaborazione tra Istituzioni ed Enti di Ricerca è fondamentale, e la creazione e l'applicazione delle Linee Guida è di centrale importanza per la presa in carico e il follow-up dei pazienti. ♦

BIBLIOGRAFIA

Elli L, Leffler D, Cellier C, et al. *Guidelines for best practices in monitoring established coeliac disease in adult patients*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 21, 198–215 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00872-2>

Zingone F, Maimaris S, Auricchio R, Caio GPI, Carroccio A, Elli L, Galliani E, Montagnani M, Valiante F, Biagi F. *Guidelines of the Italian societies of gastroenterology on the diagnosis and management of coeliac disease and dermatitis herpetiformis*. *Dig Liver Dis*. 2022 Oct;54(10):1304-1319. doi: 10.1016/j.dld.2022.06.023. Epub 2022 Jul 17. PMID: 35858884.

Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. *Celiac disease: a comprehensive current review*. *BMC Med*. 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z. PMID: 31331324; PMCID: PMC6647104.

Lungaro L, Manza F, Costanzini A, Barbalinardo M, Gentili D, Caputo F, Guarino M, Zoli G, Volta U, De Giorgio R, Caio G. *Osteoporosis and Celiac Disease: Updates and Hidden Pitfalls*. *Nutrients*. 2023 Feb 22;15(5):1089. doi: 10.3390/nu15051089. PMID: 36904090; PMCID: PMC10005679.

