

## Celiachia, terminologie e categorie a rischio: paragone fra linee guida

La malattia celiaca (MC) è una malattia autoimmune cronica multiorgano che colpisce soprattutto il piccolo intestino, precipitata dall'esposizione del glutine nella dieta, in individui geneticamente predisposti<sup>1</sup>. La MC è attivata dall'ingestione di glutine, una componente proteica di cereali quali grano, farro, orzo, segale, khamut, e recede con la dieta senza glutine.

Esaminiamo le terminologie e le principali raccomandazioni allo screening riguardo alla MC, dal punto di vista americano (American College of Gastroenterology e American Gastroenterological Association), inglese (British Society of Gastroenterology) internazionale (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines), e italiano (Protocollo diagnosi e follow-up celiachia, GU n.191 19/8/2015).

[American College of Gastroenterology \(2013\)](#)<sup>2</sup>: l'ACG seleziona nella popolazione generale due categorie, con aumentato rischio di MC (vedi tabella 1).

L'indicazione al test con anti-tTG2 viene postasoprattutto in caso di pazienti sintomatici, in caso di ipertransaminasemia non spiegata, e condizioni per le quali la celiachia è causa trattabile (vedi tabella 2).

*Tabella 1: condizioni nelle quali la MC si presenta con un'incidenza più alta rispetto alla popolazione generale, oppure per le quali la dieta senza glutine potrebbe essere benefica*

<i>Alto rischio di celiachia (&gt;2 volte la prevalenza rispetto alla popolazione generale)</i>	<i>Celiachia come causa meno comune ma trattabile</i>
Malassorbimento asintomatico Diarrea con perdita di peso Diarrea cronica +/- dolore addominale Carenza marziale +/- anemia Malattie metaboliche dell'osso e osteoporosi prematura Gonfiore/senso di pienezza postprandiale Perdita di peso inspiegata Ipertransaminasemia Atrofia villare diagnosticata incidentalmente Dermatite erpetiforme Neuropatia periferica Aftosi orale Rallentamento della crescita Denti discolorati o alterazioni nella formazione dello smalto dentario Tireopatie Sindrome dell'intestino irritabile Sindrome di Turner, sindrome di Down	Emosiderosi polmonare Infertilità inspiegata, maschile o femminile Dispepsia Amenorrea Astenia cronica Malassorbimento di terapia sostitutiva tiroidea Epilessia o atassia Stipsi Dolore addominale ricorrente

[American Gastroenterological Association \(2018\)](#)<sup>3</sup>: a dicembre 2018 è stata accettata dalla rivista *Gastroenterology* una Expert review della AGA, che si propone di aggiornare le indicazioni per la diagnosi e al follow up della celiachia.

In base ai dati della letteratura, viene sottolineata l'importanza del test anticorpale in condizioni di maggior probabilità di diagnosi.

In presenza di segni e sintomi di malassorbimento, il test sierologico ha un'accuratezza diagnostica del 98-100%.

Esistono inoltre condizioni ad aumentato rischio, nelle quali c'è un'aumentata probabilità di diagnosi di MC, ad es. malattie autoimmuni (diabete mellito di tipo 1, tiroidite ed epatite autoimmune), anomalie

cromosomiche (sindrome di Down e di Turner), familiarità (la prevalenza nei familiari di primo grado asintomatici è del 7,5%).

Viene consigliato quindi il test per la celiachia in caso di probabilità pre-test del 5-10%, che si ottiene selezionando i pazienti con segni/sintomi indicativi di CD oppure nei pazienti asintomatici appartenenti alle categorie a rischio. Inoltre, viene ipotizzato un possibile buon risultato con lo screening nella popolazione generale mediante il dosaggio degli anti-tTG2.

[World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease \(2016-2017\)](#)<sup>4</sup>:

Rifacendosi al consensus di Oslo<sup>1</sup>, la celiachia viene divisa in:

*-Forma classica, con segni e sintomi di malassorbimento*, come diarrea, steatorrea, anemia ferropriva, e perdita di peso o ritardo di crescita.

Gli adulti hanno prevalentemente diarrea cronica, perdita di peso, anemia ferropriva, gonfiore addominale, astenia, edemi discrasici, osteoporosi; i bambini hanno in aggiunta ritardo di crescita, vomito, dolore addominale cronico, e irritabilità.

*-Forma non classica, senza segni e sintomi di malassorbimento*, con sintomi gastrointestinali aspecifici in assenza di malassorbimento, oppure con manifestazioni extra intestinali. Le manifestazioni possono essere mono- o oligo-sintomatiche, di solito a bassa intensità:

- Distensione o dolore addominale, dispepsia, sazietà precoce, crisi celiaca (sindrome colera-simile), ipertransaminasemia inspiegata, costipazione cronica nei bambini
- Astenia, cefalea cronica, neuropatie periferiche, depressione o ansia, irritabilità
- Manifestazioni dermatologiche (rash, psoriasi, vescicole),
- Deficit di folati e B12, osteopenia, ritardo nella formazione dello smalto dentario
- Infertilità, menopausa precoce oppure ritardo puberale, aborti inspiegati, parti precoci o ritardo di crescita nel feto

*-Forma asintomatica*: vari pazienti, soprattutto quelli diagnosticati durante lo screening, non riportano sintomi, nonostante la presenza di lesioni intestinali caratteristiche. La dieta senza glutine porta frequentemente ad un miglioramento della qualità di vita, anche nei pazienti che si consideravano asintomatici alla diagnosi. Studi di familiarità hanno mostrato che almeno il 50% dei nuovi diagnosticati hanno un decorso asintomatico della malattia. Molti dei pazienti "asintomatici" però riferiscono "una nuova normalità" dopo l'inizio della dieta senza glutine, e molti di loro rimangono comunque in dieta senza glutine.

Non vengono considerate forme latenti di celiachia.

Vengono riconosciute situazioni per le quali è consigliato un atteggiamento proattivo di case-finding per MC (vedi tabella 2).

[British Society of Gastroenterology \(2014\)](#)<sup>5</sup>: pure gli inglesi riconoscono la presenza di una *forma classica*, che si presenta con un quadro di malassorbimento caratterizzato da diarrea, steatorrea, perdita di peso e ritardo di crescita, una forma *non classica*, con una vasta gamma di segni e sintomi, ad es. anemia, sintomi addominali vaghi (spesso simili alla sindrome dell'intestino irritabile), neuropatie, atassia, depressione, bassa statura, osteomalacia e osteoporosi, patologie epatiche, complicanze gravidiche e linfoma, e una *forma asintomatica*, nei pazienti tipicamente diagnosticati con screening (per familiarità o presenza di condizioni ad alto rischio).

Viene suggerito un atteggiamento attivo di case finding, piuttosto che uno screening di massa. Il test anticorpale viene quindi consigliato per i pazienti sintomatici per MC, e per pazienti ad alto rischio di

celiachia, con prevalenza di malattia fra il 2 e il 5%, come anemia ferropriva, sindrome di Down, diabete mellito di tipo 1, osteoporosi, IBS sospetta. I familiari di primo grado, se sintomatici, possono essere testati.

Protocollo di diagnosi e follow up italiano (2015)<sup>6</sup>: in aggiunta alle *forme classica, atipica e silente*, viene contemplata pure la forma *potenziale*, caratterizzata da un pattern sierologico tipicamente positivo, in presenza di un quadro istologico intestinale normale o solo lievemente alterato. Con il passare del tempo la forma potenziale può evolvere in una celiachia conclamata sul piano istologico.

Vengono definite alcune situazioni (*gruppi a rischio*), come i familiari, alcune patologie autoimmuni, alcune cromosomopatie e il deficit selettivo di IgA, nelle quali si osserva una maggiore prevalenza di celiachia, che rappresentano pertanto una chiara indicazione alla indagine sierologica.

Esistono inoltre segni e sintomi suggestivi nei quali è indicato lo screening sierologico per la celiachia (cosiddetto *case-finding*): i classici segni/sintomi da malassorbimento, disturbi della fertilità, manifestazioni dermatologiche, e quadri neurologici (vedi tabella 2).

Tabella 2: raccomandazioni allo screening: compazione fra le linee guida.

<p><a href="#">Linee guida ACG 2013</a></p> <p>Raccomandazione forte in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Pazienti con segni, sintomi, o evidenza laboratoristica di <u>malassorbimento</u>, come diarrea cronica con perdita di peso, steatorrea, dolore addominale o gonfiore post-prandiale</li><li>✓ Pazienti con segni, sintomi, o evidenza laboratoristica per i quali la MC è una <u>causa trattabile (tabella 1)</u>.</li><li>✓ Pazienti con un <u>familiare di primo grado</u> che hanno segni o sintomi o evidenza laboratoristica suggestivi per MC</li><li>✓ <u>Ipertransaminasemia per la quale non è stata trovata nessuna causa.</u></li><li>✓ <u>Pazienti affetti da DM1 se segni, sintomi, o evidenza laboratoristica di MC</u></li></ul> <p>Raccomandazione condizionale invece in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Familiari di primo grado asintomatici.</u></li></ul>
<p><a href="#">Linee guida AGA 2018</a></p> <p>Screening raccomandato se probabilità pre-test &gt; 5%:</p> <p>Segni e sintomi di <u>malassorbimento</u></p> <p>Condizioni ad <u>aumentato rischio</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Malattie autoimmuni (DM1, tiroidite autoimmune, epatite autoimmune),</li><li>✓ Sindrome di Down e Turner</li><li>✓ Familiari di primo grado</li></ul> <p><u>Screening di massa?</u></p>
<p><a href="#">British Society of Gastroenterology 2014</a></p> <p>Test anticorpale raccomandato per:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Pazienti con segni e sintomi compatibili per MC</li><li>✓ Condizioni ad <u>aumentato rischio</u> (anemia ferropriva, sindrome di Down, diabete mellito di tipo 1, osteoporosi, IBS sospetta)</li><li>✓ Familiari di primo grado sintomatici</li></ul>
<p><a href="#">World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2016-2017</a></p> <p>Atteggiamento proattivo di case-finding per MC:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Pazienti con <u>manifestazioni cliniche suggestive per MC</u>: Diarrea cronica o intermittente (es. IBS), anemia da carenza di ferro, ritardo della crescita, perdita di peso, ritardo puberale, amenorrea primaria o secondaria, astenia persistente, dermatite erpetiforme o rash simili, fratture da fragilità/osteopenia/osteoporosi, infertilità, atassia, ipertransaminasemia inspiegata</li><li>✓ Condizioni associate con un <u>aumentato rischio di MC</u>: Diabete mellito di tipo 1, tireopatie</li></ul>

autoimmuni, epatiti autoimmuni, sindrome di Down, Turner, Williams, Deficit selettivo di IgA, ipertransaminasemia. NB: queste condizioni possono non essere correlate alla celiachia, ma la loro alta prevalenza nella MC rende indicato il test sierologico per MC.

- ✓ Tutti i parenti di primo grado dovrebbero essere sottoposti a screening per MC. Circa il 7-10% dei parenti di primo grado possono sviluppare la malattia celiaca, e il loro rischio varia in base alla parentela con il probando (dal 9% per i cugini al 3% ai genitori). La sierconversione cumulativa nei pazienti DQ2 omozigoti è stata stimata attorno l'1%/anno, con l'incidenza massima fra 12 e 36 mesi

### Linee guida italiane 2015

*Gruppi a rischio* per i quali lo screening è raccomandato:

- ✓ Familiarità. La frequenza di MC tra i familiari del celiaco è di circa il 10 %;
- ✓ Altre malattie autoimmuni associate, soprattutto il diabete di tipo 1 (5-10%), le malattie tiroidee autoimmuni (5%), l'epatite autoimmune e le m. infiammatorie croniche intestinali;
- ✓ S. di Down (5-10%), di Turner e di Williams;
- ✓ Deficit selettivo di IgA, il quale comporta una falsa negatività dei marcatori sierologici di celiachia di tipo IgA.

*Condizioni a rischio (case finding):*

- ✓ Disturbi intestinali cronici (dolore addominale, stipsi, diarrea, meteorismo)
- ✓ Stomatite aftosa ricorrente
- ✓ Ipoplasia dello smalto dentario
- ✓ Ipostaturalità
- ✓ Ipertransaminasemia
- ✓ Sideropenia (con o senza anemia)
- ✓ Stanchezza cronica
- ✓ Rachitismo, osteopenia
- ✓ Dermatite erpetiforme
- ✓ Anomalie dello sviluppo puberale
- ✓ Orticaria ricorrente
- ✓ Disturbi della fertilità (abortività spontanea, menarca tardivo, menopausa precoce, infertilità)
- ✓ Epilessia con calcificazioni endocraniche ed altre patologie neurologiche (atassia, polineurite, etc.)
- ✓ Disturbi del comportamento alimentare (anoressia nervosa)

### Commenti

Nonostante queste linee guida trattino la stessa patologia, esse contengono alcuni punti di comunione, ma anche aspetti di discordanza.

Tutte le linee guida sono concordi nell'indicare lo screening per MC nel paziente con segni e sintomi addominali e di malassorbimento, ad es. classici sintomi addominali (che possono ricordare una sindrome IBS-like), carenza marziale, carenze vitaminiche.

Ci sono alcune condizioni che rappresentano per tutti un'indicazione riconosciuta: determinate cromosomopatie (soprattutto la sindrome di Down e Turner), i disturbi del metabolismo osseo, ipertransaminasemie inspiegate.

I disturbi della fertilità non altrimenti spiegati, il ritardo di crescita o di sviluppo puberale, nonché la poliabortività, vengono evidenziati soprattutto nelle linee guida ACG, internazionali e italiane.

Il test per i familiari di primo grado invece è un punto dibattuto: sebbene le linee guida italiane, AGA ed internazionalilo consiglino per l'alta frequenza familiare di celiaci misconosciuti, l'AGC e gli inglesi preferiscono raccomandarlo soprattutto in presenza di sintomi, per l'assenza di chiaro beneficio allo screening.

L'autoimmunità, soprattutto il DM1, le tireopatie autoimmuni e le epatiti autoimmuni, sono una condizione di rischio comune alle linee guida internazionali, AGA, inglesi e italiane: quest'ultime inoltre raccomandano lo screening allargato pure alle MICI e in caso di deficit selettivo di IgA. Le linee guida ACG invece non considerano l'autoimmunità come chiara indicazione al test anticorpale, ad eccezione dei pazientisintomatici affetti da DM1.

Le più recenti linee AGA concludono le indicazioni di test con un pallido spiraglio per un eventuale screening di massa nella popolazione generale, facendo riferimento ai dati dello studio svedese ETICS<sup>7</sup>, nel quale due coorti di bambini, per un totale di 13279 pazienti, sono stati posti a screening, riuscendo a diagnosticare la MC in 230 pazienti (1.7% della popolazione). Questa possibilità di screening però non è condivisa dalle restanti linee guida.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52.
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76; quiz 677. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
3. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease: Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2018 Dec 19. pii: S0016-5085(18)35408-8. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.010. [Epub ahead of print]
4. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdoway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
5. Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):755-768. doi: 10.1097/MCG.0000000000000919.
6. Protocollo diagnosi e follow-up celiachia (GU n.191 19/8/2015)
7. Webb C, Norström F, Myléus A, Ivarsson A, Halvarsson B, Högberg L, Lagerqvist C, Rosén A, Sandström O, Stenhammar L, Carlsson A. Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jun;60(6):787-91. doi: 10.1097/MPG.0000000000000688.