

## INTRODUZIONE

**L**a celiachia o malattia celiaca (MC) è un'enteropatia autoimmune permanente scatenata in soggetti geneticamente predisposti dall'ingestione del glutine, la frazione proteica alcol solubile del grano ed altri cereali, quali segale ed orzo (1-3). La principale proteina del glutine del grano è la gliadina, le corrispondenti proteine di orzo e segale si chiamano ordeina e secalina, rispettivamente (4). La predisposizione genetica della MC consiste nella presenza dei genotipi DQ2 o DQ8 del sistema di istocompatibilità HLA. La presenza di una di queste due molecole sulla membrana delle cellule del sistema immunitario è condizione necessaria, ma non sufficiente per determinare lo sviluppo della MC. Infatti mentre la quasi totalità delle persone affette da celiachia è portatore del DQ2 e DQ8, solo il 30% della popolazione caucasica portatrice di DQ2/8 è affetta da MC. La predisposizione genetica non è casuale, infatti le molecole DQ2 e DQ8 svolgono un ruolo fondamentale nel riconoscimento dei peptidi della gliadina da parte del sistema immune e quindi dello sviluppo della malattia (5,6).

La prevalenza della MC è attualmente stimata intorno a 1 – 1.5%, sia nei bambini che negli adulti, ne risulta quindi affetto una persona su 100. La distribuzione della MC a livello mondiale è omogenea, anche se la frequenza di malattia può variare in maniera consistente da Paese a Paese (2, 7). I programmi di screening serologici e la maggior conoscenza e consapevolezza della malattia da parte degli operatori sanitari hanno permesso di individuare i casi di MC con presentazione extra – intestinale o paucisintomatica e di definire che la MC ha una prevalenza simile in Europa e nei Paesi con popolazioni di origine Europea, dove da tempo è nota, ma anche in quelle Regioni dove fino agli anni '90 questa condizione era considerata rara, quali Stati Uniti, Medio-Oriente, Africa Settentrionale e Centrale e Sud-America. Pertanto, anche in considerazione del fatto che non vi è possibilità di guarigione, è possibile definire la MC come la più frequente intolleranza alimentare a livello mondiale (7, 8).

L'estrema variabilità dei sintomi e segni con cui la MC si manifesta rende spesso la diagnosi della MC difficile e di conseguenza frequenti sono i casi di diagnosi tardive o addirittura sbagliate. Recenti studi riportano che il periodo medio che intercorre dalla presa di consapevolezza dei sintomi da parte del paziente alla diagnosi supera i sei anni (9). Si stima addirit-

tura che per ogni celiaco diagnosticato, ce ne siano almeno dieci non consapevoli di essere affetti e che, di conseguenza, non seguono la terapia dietetica, esponendosi a sintomi che inficiano severamente la qualità della vita e alla comparsa delle complicanze della MC, tra le quali le più temibili, quelle neoplastiche (10, 11).

## SINTOMATOLOGIA

**L**a MC si manifesta con presentazioni cliniche estremamente polimorfe e variabili, a seconda dell'età del paziente. La forma classica, così chiamata in quanto è stata la prima ad essere descritta e per molto tempo l'unica forma ad essere conosciuta, è caratterizzata da sintomi gastrointestinali da malassorbimento (vomito, diarrea, alvo alterno, calo ponderale, deficit di crescita) molto importanti, ed è generalmente frequente nei pazienti in età pediatrica. Negli adolescenti e nei giovani adulti, la malattia si manifesta frequentemente con un quadro clinico dominato da sintomi e segni extra – intestinali, a carico di organi ed apparati diversi quali il sistema nervoso centrale, cute, apparato endocrino, sistema immunitario, emolinfopoietico e ginecologico (forme atipiche).

Tra gli adulti, la MC colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini, con un rapporto di 3:1 e si manifesta tipicamente con segni e sintomi dovuti a malattie autoimmuni, osteoporosi, anemia microcitica sideropenica o megaloblastica da deficit da vitamina B12, reflusso gastro-esofageo, ipertransaminasemia, ipocalcemia e dermatite erpetiforme. Molti pazienti adulti giungono alla diagnosi di MC dopo essere stati trattati per molti anni come affetti da colon irritabile o altre malattie gastro-intestinali, dopo essere stati ospedalizzati più volte ed addirittura trattati chirurgicamente (forme pauci-sintomatiche).

Inoltre, sta aumentando il numero di soggetti diagnosticati affetti da MC in seguito a programmi di screening serologici sulla popolazione generale o su gruppi a rischio (parenti di soggetti celiaci, soggetti affetti da Sindrome di Down, Sindrome di Turner o diabete mellito insulino-dipendente di I tipo) che al momento della diagnosi non presentano nessun sintomo o disturbo o lamentano soltanto un senso di malessere generale e discomfort dopo un pasto con cibi contenenti glutine (forme silenti) (7, 12).

In diversi Paesi, compresa l'Italia, screening serologici per la MC condotti tra i soggetti donatori di sangue (quindi sani al tal punto da superare la visita medica per la donazione) hanno riportato una alta prevalenza di questa malattia, vicina al 1% registrata nella popolazione generale (13,14).

## DIAGNOSI

**L**a diagnosi di MC viene posta dopo il riscontro istologico delle caratteristiche lesioni a livello della mucosa duodenale: -1) atrofia dei villi intestinali; - 2) iperplasia delle cripte - 3) infiltrazione della lamina propria da parte dei linfociti mucosali (15, 16). Pertanto, per la diagnosi di MC, è necessario eseguire l'esame endoscopico a livello duodenale con prelievo biotico di più frammenti della mucosa intestinale. Questo esame è invasivo, costoso e, nella maggior parte dei pazienti, richiede l'esecuzione in sedazione o narcosi. Quindi è fondamentale individuare attentamente i pazienti da sottoporre a questo esame, evitando di includere troppi soggetti che poi risultano negativi e di lasciare fuori soggetti malati.

I soggetti da sottoporre ad esame endoscopico vengono attualmente individuati in seguito al sospetto clinico da parte del Medico Curante e/o Specialista (presenza di sintomi, segni e/o risultati degli esami di laboratorio suggestivi di MC) e alla presenza nel siero di anticorpi (anti endomisio - EMA ed anti transglutaminasi - Ab anti tTG, di classe IgG ed IgA). Negli anni '80 furono infatti identificati questi anticorpi ad elevate sensibilità e specificità (entrambi superiori al 95%) per la MC. Si ha da allora a disposizione un marker serologico, dosabile con un prelievo di pochi ml di sangue periferico, che permette di individuare molto accuratamente i soggetti da sottoporre all'accertamento endoscopico definitivo.

Tra questi test serologici, il più indicato per un primo screening dei soggetti con sospetta celiachia, per l'ottimo rapporto tra sensibilità/specificità e costo, è il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgA; ma, in considerazione del fatto che i soggetti celiaci hanno frequentemente deficit di IgA, è opportuno eseguire anche il dosaggio delle IgA totali e se questo risulta sotto il range di normalità, è opportuno eseguire anche il dosaggio degli Ab anti tTG di classe IgG.

Gli anticorpi anti-endomisio per motivi di costo, di dipendenza dall'operatore e di difficoltà di reperimento del substrato (si effettuano mediante tecniche di immunofluorescenza su esofago di scimmia) sono da utilizzare per i casi in cui il dosaggio degli Ab anti tTG è risultato dubbio (17-20).

Negli ultimi anni, si sono state accumulate evidenze scientifiche sull'utilità degli anticorpi anti peptidi deamidati della gliadina nella diagnosi e nel follow - up della MC. Questi anti-

corpi cross – reagiscono con l'enzima transglutaminasi 2, ma non con l'endomisio, risultando potenzialmente utili per la diagnosi e il follow-up in quei pazienti celiaci EMA negativi. La specificità e la sensibilità degli anticorpi anti peptidi deamidati della gliadina e conseguentemente il potere predittivo positivo e negativo sono riportati alti nei pazienti celiaci sia in età pediatrica che adulti. Pur non essendo attualmente disponibili per l'uso clinico routinario, tali anticorpi potrebbero risultare utili nella futura pratica clinica soprattutto per la diagnosi nei bambini con età inferiore ai 2 anni di età. Infatti nei pazienti in questa fascia di età, la sensibilità degli EMA e degli anticorpi anti-transglutaminasi non è soddisfacente e tuttora si ricorre al dosaggio degli anticorpi anti-gliadina (AGA) (21-22).

La determinazione del genotipo per l'allele DQ2 e DQ8 rimane non consigliata di routine dal momento che indica solo una predisposizione alla MC e il riscontro di positività potrebbe portare alla medicalizzazione di un soggetto che non è celiaco e non vi è alcuna prova che possa diventarlo. E' invece utile da eseguire nei soggetti con sintomatologia dubbia o con esame istologico della mucosa intestinale non dirimente, al fine di valutare se si tratti di un soggetto a rischio (15, 23,24).

Nella Gazzetta Ufficiale del 7 febbraio 2008, n. 32, S.O. è stato pubblicato l'accordo tra Governo, le regioni e le province autonome sul "documento di inquadramento per la diagnosi e il monitoraggio della celiachia e relative patologie associate", in attuazione dell'articolo 3 della legge 123/05. Questo documento definisce che i test diagnostici per la diagnosi di MC - i markers anticorpali e la biopsia duodenale con analisi istologica del frammento, secondo la classificazione Marsh – Oberhuber - devono essere utilizzati attraverso tre diversi percorsi, a seconda che ci si trovi di fronte a: 1) soggetti con forte sospetto clinico di celiachia, 2) soggetti con bassa probabilità di celiachia e 3) genitori e fratelli - familiari di I grado - di pazienti celiaci già diagnosticati. Inoltre, il documento definisce gli scopi del monitoraggio nella MC (verifica della compliance alla dieta senza glutine, diagnosi di alterazioni metaboliche associate alla MC, identificazione precoce di complicanze autoimmuni e neoplastiche) e gli esami diagnostici da eseguire per un efficace monitoraggio.

La pubblicazione in Gazzetta Ufficiale delle linee guida per la diagnosi e il monitoraggio della MC assicurerà l'uniformità della procedure diagnostiche su tutto il territorio nazionale e di conseguenza, l'aumento del numero di pazienti celiaci diagnosticati.

## RETE NAZIONALE DI PRESIDII ACCREDITATI

**A**l fine di tutelare i soggetti affetti da malattie rare, tra cui ancora risulta inserita la celiachia, è stata istituita una rete nazionale di presidi accreditati e di Centri interregionali di riferimento individuati dalle Regioni, per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. I Presidi della rete sono stati individuati in base alla documentata esperienza in attività diagnostica o terapeutica specifica e all'ideale dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari. I Centri interregionali di riferimento assicurano, ciascuno per il bacino territoriale di competenza, la gestione delle informazioni e della documentazione, il coordinamento dei presidi della Rete, al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l'appropriata terapia, qualora esistente, anche mediante l'adozione di specifici protocolli concordati.

Elenco nazionale dei Presidi e dei Centri sanitari inclusi nella Rete:

Legenda sigle:

- ⇒ AOU = Azienda Ospedaliero-Universitaria
- ⇒ AO = Azienda Ospedaliera
- ⇒ O = Ospedale
- ⇒ ASL = Azienda Sanitaria Locale
- ⇒ ASM = Azienda Sanitaria di Matera
- ⇒ ASUR ZT = Azienda Sanitaria Unica Regionale Zona Territoriale
- ⇒ AUSL = Azienda Unità Sanitaria Locale
- ⇒ ULSS = Unità Locale Socio-Sanitaria
- ⇒ UO = Unità Operativa
- ⇒ UOS = Unità Operativa Semplice
- ⇒ UOC = Unità Operativa Complessa
- ⇒ USL = Unità Sanitaria Locale

**REGIONE BASILICATA****PRESIDI ACCREDITATI**

<b>CITTA'</b>	<b>STRUTTURA</b>	<b>INDIRIZZO</b>	<b>TEL/FAX/E-M@IL</b>
MATERA	Azienda Sanitaria di Matera	U.O. di Pediatria-Ospedale Madonna delle Grazie C.da Cattedra Ambulan- te-matera	n. p.

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

<b>CITTA'</b>	<b>STRUTTURA</b>	<b>INDIRIZZO</b>	<b>TEL/FAX/E-M@IL</b>
POTENZA	Azienda Ospedaliera San Carlo	U.O. di pediatria Ospe- dale San Carlo -Via Potito petrone-Potenza	n. p.

**REGIONE CALABRIA****PRESIDI ACCREDITATI**

<b>CITTA'</b>	<b>STRUTTURA</b>	<b>INDIRIZZO</b>	<b>TEL/FAX/E-</b>
COSENZA	A.O. Annunziata—U.O. di Pe- diatria	n. p.	n. p.
CATANZARO	Clinica Pediatrica di UNI Ca- tanzaro	n. p.	n. p.
REGGIO CALABRIA	A.O. BIANCHI "Melacrino Morelli"	n. p.	n. p.

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

<b>CITTA'</b>	<b>STRUTTURA</b>	<b>INDIRIZZO</b>	<b>TEL/FAX/E-M@IL</b>
COSENZA	A.O. Annunziata— U.O. di Pediatria	n. p.	n. p.
CATANZARO	Clinica Pediatrica Uni- versità di Catanzaro	n. p.	n. p.
REGGIO CALABRIA	A.O. BIANCHI "Melacrino Morelli"	n. p.	n. p.

**REGIONE CAMPANIA****PRESIDI ACCREDITATI**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
AVELLINO	ASL AV1 U.O. Gastroenterologia	P.O. di Ariano Irpino P.O. di S. Angelo dei Lombardi	☎ 0825.877342
AVELLINO	ASL AV2 U.O. Medicina Ambulatorio di Gastroenterologia Ambulatorio di Gastroenterologia Pediatrica	p.o. Landolfi Solofra Via degli Imbimbo -Av	☎ 0825.530419 0825.292066
BENEVENTO	ASL BN1 U.O.C. Pediatria-Neonatologia	Ospedale Fatebenefratelli S.C. di Gesù—Benevento	☎ 0824-771111
CASERTA	ASL CE1 U.O. Diagnostica Gastroenterologia	P.O. Marcianise rione Santella	☎ 0823-690683
CASERTA	ASL CE 2 UOSD di Endoscopia Digestiva Diagnostica e terapeutica	P.O. S.G. Moscati di Aversa (CE) - Via Gramsci	☎ 081-5001533
NAPOLI	ASL NA1 U.O. Gastreenterologia U.O. Pediatria U.O. Gastroenterologia U.O. Medicina	P.O. S. Paolo P.O. S. Paolo P.O. S.S. Annunziata P.O. C. Ascalesi P.O. Pellegrini P.O. San Gennaro P.O. Presidio sanitario intermedio NA est P.O. Incurabili P.O. San Giovanni Bosco	☎ 081-2547821 /7811/7848/7942 081-2542518/2504/ 2532 081-2542518-2036 081-2543379/45009 081-2544025/49466 081-2545279/5280/ 5278
NAPOLI	ASL NA2 U.O. Gastroenterologia	P.O. Santa Maria delle Grazie Pozzuoli (NA)	☎ 081-8552293/ 98
NAPOLI	ASL NA3 U.O. Gastroenterologia	P.O. San Giovanni di Dio	☎ 081-8891111
NAPOLI	ASL NA 4 U.O. di Gastroenterologia U.O. Pediatria	P.O. di Nola (NA) P.O. Pollena Trocchia (NA)	☎ 081- 8223236/3215
NAPOLI	ASL NA 5 U.O. di Gastroenterologia U.O. Pediatria	P.O. Maresca Torre del Greco (NA) P.O. De luca e Rossano di Vico Equense (NA)	☎ 081-8490105
SALERNO	ASL SA 1 U.OSD di Pediatria Servizio Endoscopia Digestiva	P.O. Cava de Tirreni (SA)	☎ 089- 445538/445385
SALERNO	ASL SA2 U.O. di Pediatria U.O. Endoscopia Digestiva	P.O. S. Maria della Speranza di Battipaglia (SA)	
SALERNO	ASL SA3 U.O. di Pediatria U.O. di Gastroenterologia	P.O. "S.LUCA" di Vallo della Lucania della Lucania (SA)	☎ 0974-711318 0975-373242
AVELLINO	A.O.S Giuseppe Moscati U.O. di Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva		☎ 0825-203234 0825-203334
BENEVENTO	A.O. Rummo U.O.C di Gastroenterologia U.O.C. di Pediatria	Via dell'Angelo	
CASERTA	A.O. S.Sebastiano U.O. di Gastroenterologia U.O. di Pediatria		☎ 0823-232401 ☎ 0823-232013



CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
NAPOLI	A.O. Cardarelli U.O.S. di Gastroenterologia Pediatrica		☎ 081-7472714-2723
NAPOLI	A.O. MONALDI UOSC di Gastroenterologia	Via Cardarelli, 9	☎ 081-7472232
NAPOLI	A.O. Santobono-Pausilipon Dipartimento Pediatria-U.O. di Gastroenterologia Endoscopia digestiva - medico chirurgica	Via Mario Fiore Napoli	☎ 081-2205848
SALER- NO	A.O.S.G. di Dio e Ruggi D' Aragona U.O. di Gastroenterologia U.O. di Pediatria		
NAPOLI	AUP Federico II DAS di Pediatria DAS Clinica Medica A.F. Gastroenterologia, Patol. Infima. e Malassorbimento DAS Clinica Medica A.F. Gastroenterologia—Eepatologia DAS Clinica Medica A.F. Gastroenterologia—Malattie Epatogastroenterologia Critiche	Via Pansini, 5 Napoli	☎ 081-7463504 /62375 081-7462708 081-7462762 081-7467762 081-07462753
NAPOLI	AUP SECONDA UNIVERSITA' U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Das di pediatria	Via Costantinopoli, 104 Napoli	☎ 081-5665116 081-5666455

**REGIONE EMILIA ROMAGNA****PRESIDI ACCREDITATI**

<b>CITTA'</b>	<b>STRUTTURA</b>	<b>INDIRIZZO</b>	<b>TEL/FAX/E-M@IL</b>
PIACENZA	USL di Piacenza Ospedale "Guglielmo da Saliceto"	via Taverna, 49 29100 Piacenza	☎ 0523 301.111
PIACENZA	USL di Piacenza Ospedale di Castel San Giovanni	viale 2 Giugno 29015 Castel San Giovanni	☎ 0523 880.111
PIACENZA	USL di Piacenza Ospedale di Borgonovo Val Tidone	via Seminò, 20 29011 Borgonovo Val Tidone	☎ 0523 846.211
PIACENZA	USL di Piacenza Ospedale di Bobbio	via Garibaldi 1 29022 Bobbio	☎ 0523 962.111
PIACENZA	USL di Piacenza Ospedale di Fiorenzuola d'Arda	Corso Garibaldi 33 29017 Fiorenzuola d'Arda	☎ 0523 9890
PIACENZA	USL di Piacenza Ospedale "G. Verdi" di Villanova sull'Arda	via Dante Alighieri, 23 29010 Villanova sull'Arda	☎ 0523 833.811
PIACENZA	USL di Piacenza Ospedale di Cortemaggiore	via Libertà, 6 29016 Cortemaggiore	☎ 0523 832.811
PARMA	A.O.U. di Parma Ospedale Maggiore	via Gramsci, 14 43100 Parma	☎ 0521 702.111/703.111
PARMA	USL di Parma Ospedale di Fidenza	via Don Enrico Tincati Loc. Vaio— 43036 Fidenza	☎ 0524 515.111/638
PARMA	USL di Parma Ospedale di San Secondo Parmense	via Vitali Mazza, 4 - 43017 San Secondo Parmense	☎ 0521 371.111
PARMA	USL di Parma Ospedale "Santa Maria"	via Benefattori, 12 43043 Borgo Val di Taro	☎ 0525 9701/265
REGGIO EMILIA	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia Arcispedale "Santa Maria"	(viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia	tel. 0522 296.111
REGGIO EMILIA	USL di Reggio Emilia Ospedale di Guastalla	via Donatori di sangue, 1 42016 Guastalla	☎ 0522 837.111
REGGIO EMILIA	USL di Reggio Emilia Ospedale "Franchini"	via Barilla, 16 42027 Montecchio Emilia	☎ 0522 860.111
REGGIO EMILIA	USL di Reggio Emilia Ospedale "San Sebastiano"	via Mandriolo Superiore, 11 42015 Correggio	☎ 0522 630.111
REGGIO EMILIA	USL di Reggio Emilia Ospedale "C. Magati"	via Martiri della libertà, 6 42019 Scandiano	☎ 0522 850.111
REGGIO EMILIA	USL di Reggio Emilia Ospedale "Sant'Anna"	via Roma, 2 42035 Castelnuovo né Monti	☎ 0522 617.111
MODENA	Ospedale Policlinico di Modena	(via del Pozzo 71, 41100 Modena	059 4222.111
MODENA	USL di Modena Nuovo Ospedale Sant'Agostino estense	via Giardini, 1355 41100 Modena	☎ 059 435.111
MODENA	USL di Modena Ospedale Estense	viale V.Veneto, 9 41100 Modena	☎ 059 435.111
MODENA	Ospedale "Regina Margherita"	via A. Costa, 8 41013 Castelfranco Emilia	☎ 059 929.111
MODENA	USL di Modena Ospedale "Ramazzini"	via Guido Molinari, 2 41012 Carpi	☎ 059 659.111
MODENA	USL di Modena Ospedale di Finale Emilia	via Trento Trieste, 8 41034 Finale Emilia	☎ 0535 654.911