



## **Linee guida per la diagnosi, la terapia e il follow-up della malattia celiaca e della dermatite erpetiforme**



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 12 giugno 2023**

Prodotta da:

*Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE)*

*Società Italiana di Endoscopia Digestiva (SIED)*

*Associazione Italiana Gastroenterologi ed endoscopisti digestivi Ospedalieri (AIGO)*

*Società Italiana Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)*

## **Composizione gruppo di sviluppo**

### **RESPONSABILI DEL PROGETTO**

**Federico Biagi**, Unità di Gastroenterologia, ICS Maugeri, Università di Pavia

### **COMITATO TECNICO SCIENTIFICO**

**Federico Biagi**, Unità di Gastroenterologia, ICS Maugeri, Università di Pavia

**Fabiana Zingone**, UOC Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Azienda Ospedale-Università di Padova

**Bruno Annibale**, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Facoltà di Medicina e Psicologia Sapienza Università di Roma

### **PANEL DI ESPERTI**

**Fabiana Zingone**, Gastroenterologa, UOC Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Azienda Ospedale-Università di Padova

**Luca Elli**, Gastroenterologo, UOC Gastroenterologia ed Endoscopia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

**Ermenegildo Galliani**, Gastroenterologo, UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, AULSS1 Dolomiti Veneto, Ospedale San Martino -Belluno

**Flavio Valiante**, Gastroenterologo, UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, AULSS1 Dolomiti Veneto -Feltre (BL)

**Marco Montagnani**, Gastroenterologo, UO Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna - Policlinico S.Orsola

**Renata Auricchio**, Pediatra, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università di Napoli Federico II

**Federico Biagi**, Gastroenterologo, Unità di Gastroenterologia, ICS Maugeri, Università di Pavia

## **REVISORI ESTERNI INDIPENDENTI**

**Antonio Carroccio**, Medico Interno, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello", Università di Palermo

**Giacomo Pietro Ismaele Caio**, Gastroenterologo, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università of Ferrara

**Camilla Vassallo**, Dermatologa, Policlinico San Matteo

## **PANEL EVIDENCE REVIEW TEAM**

**Ileana Baldi**, Biostatistico, Dipartimento di Scienze Cardio Toraco Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova

**Cristina Canova**, Biostatistico, Dipartimento di Scienze Cardio Toraco Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova

**Honoria Ocagli**, Epidemiologo, Dipartimento di Scienze Cardio Toraco Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova

**Alessandra Casamento**, Specializzando in Statistica Sanitaria e Biometria, Dipartimento di Scienze Cardio Toraco Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova

**Giacomo Berti**, Specializzando in Statistica Sanitaria e Biometria, Dipartimento di Scienze Cardio Toraco Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova

## **INDICE**

Riassunto .....	7
Tabella 1. Sintesi dei Quesiti e delle raccomandazioni. ....	8
Capitolo 1.....	13
Premessa .....	13
Introduzione .....	14
Razionale .....	16
Obiettivi e ambiti di applicazione della LG .....	16
Capitolo 2.....	17
Materiali e Metodi .....	17
Gruppo di lavoro .....	17
Quesiti PICO .....	17
Ricerca bibliografica e selezione della letteratura .....	17
WHO Handbook for guideline development .....	18
Strategia di ricerca e fonti .....	19
Criteri di inclusione ed esclusione .....	19
Valutazione dell'idoneità degli studi .....	19
Valutazione della qualità .....	20
Grading delle raccomandazioni .....	21
Sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni .....	21
Aggiornamento .....	22
Capitolo 3.....	23
Risultati .....	23

Quesiti e raccomandazioni .....	24
Diagnosi di malattia celiaca .....	24
Quesito 1.1. Nella popolazione generale, chi dovrebbe essere studiato per malattia celiaca (MC)? .....	24
Quesito 1.2. Nei pazienti con sospetta celiachia, quale test sierologico è più appropriato? .....	33
Quesito 1.4. Nei pazienti con sospetta celiachia, lo studio genetico è necessario per il raggiungimento della diagnosi di malattia celiaca? .....	40
Quesito 1.5. Nei pazienti con malattia celiaca o sospetta malattia, la videocapsula ha un ruolo nella gestione della malattia? .....	43
Quesito 1.6. Nei pazienti con sospetta celiachia, quale algoritmo diagnostico adottare per formulare una corretta diagnosi? .....	46
Dieta senza glutine .....	53
Quesito 2. Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia quali consigli adottare per una corretta dieta senza glutine? .....	53
Follow-up della malattia celiaca .....	57
Quesito 3. Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, qual è il corretto follow-up da adottare? .....	57
Complicanze della malattia celiaca .....	64
Quesito 4. Nei pazienti con mancata risposta alla dieta aglutinata, quali approfondimenti sono necessari per escludere qualsiasi complicanza di malattia celiaca? .....	64
Diagnosi e follow-up nei bambini .....	67
Quesito 5.1 Nei pazienti pediatrici con sospetta diagnosi di celiachia, qual è il corretto iter diagnostico? .....	67
Quesito 5.2 Nei pazienti pediatrici con diagnosi di celiachia, qual è il corretto follow-up? .....	68

Dermatite Erpetiforme .....	71
Utilizzatori della Linee Guida .....	81
Applicabilità .....	81
Appendice .....	83
Bibliografia .....	95

## Riassunto

**Introduzione:** La malattia celiaca (MC) è una patologia immuno-mediata innescata dal consumo di glutine in individui geneticamente predisposti. La prevalenza di MC è aumentata significativamente nel tempo, prevalentemente grazie all'utilizzo di test diagnostici per MC sempre più accurati, ma anche a causa dell'identificazione di gruppi di pazienti ad alto rischio di sviluppare MC. La stesura di queste linee guida è stata necessaria al fine di fornire ai medici di medicina generale, ai pediatri, ai gastroenterologi e a tutti gli altri specialisti, una guida sulla gestione della diagnosi e del follow-up dei pazienti celiaci.

**Metodi:** Queste linee guida sono state sviluppate dalla Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, sulla base della metodologia di produzione delle linee guida riconosciute in ambito internazionale (“WHO handbook for guideline development, 2<sup>nd</sup> Edition”) e ispirati a principi di trasparenza, riproducibilità e rigore metodologico. A seguito di una revisione sistematica della letteratura, è stata utilizzata la metodologia di valutazione, sviluppo e valutazione delle raccomandazioni per valutare la certezza delle prove (Metodologia Grade). Le raccomandazioni sono state sviluppate da un gruppo di lavoro composto da gastroenterologi, un pediatra con particolare esperienza nella malattia celiaca, esperti in revisioni sistematiche.

**Risultati:** Queste linee guida forniscono una guida pratica per la diagnosi, la gestione e il follow-up dei pazienti celiaci e con dermatite erpetiforme, sia in ambito pediatrico che adulto, utile sia per la medicina di base che in ambito specialistico. Abbiamo sviluppato quattro sessioni sulla diagnosi, dieta priva di glutine, follow-up e rischio di complicanze negli adulti, una sessione incentrata sulla diagnosi e il follow-up nei bambini e una sulla diagnosi e gestione della dermatite erpetiforme.

**Conclusioni:** Queste linee guida possono aiutare i medici a migliorare la diagnosi e la gestione dei pazienti con MC.

**Tabella 1. Sintesi dei Quesiti e delle raccomandazioni.**

<b>Diagnosi di malattia celiaca</b>	
Quesito 1.1. Nella popolazione generale, chi dovrebbe essere studiato per malattia celiaca (MC)?	
<b>1.1.1 Nella popolazione generale, si raccomanda di richiedere la sierologia per MC nei soggetti adulti con sintomi/segni classici o non classici di malattia o appartenenti a gruppi a rischio</b>	<b>Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove</b>
Quesito 1.2. Nei pazienti con sospetta celiachia, quale test sierologico è più appropriato?	
<b>1.2.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di utilizzare l'anticorpo anti-transglutaminasi tissutale di classe IgA per la rilevazione di MC a qualsiasi età</b>	<b>Raccomandazione forte, forte qualità delle prove</b>
<b>1.2.2 Nei pazienti con sospetta celiachia, si suggerisce di utilizzare gli anticorpi anti-endomisio IgA come test di conferma per gli anti-transglutaminasi tissutale a basso titolo</b>	<b>Raccomandazione condizionata, bassa qualità delle prove</b>
<b>1.2.3 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di dosare il livello di IgA totale contemporaneamente ai test sierologici. Nei soggetti con deficit selettivo totale di IgA, alla diagnosi e al follow-up si raccomanda di eseguire test basati su IgG (anti-gliadina deamidata IgG o anti-transglutaminasi 2 IgG)</b>	<b>Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove</b>
<b>1.2.4 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di eseguire tutti i test sierologici diagnostici mentre i pazienti seguono una dieta contenente glutine</b>	<b>Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove</b>
Quesito 1.3. Nei pazienti con sospetta celiachia, l'esecuzione della biopsia intestinale è necessaria per una corretta diagnosi di malattia celiaca nell'adulto?	
<b>1.3.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda l'esecuzione della biopsia duodenale per confermare la diagnosi nei pazienti adulti con sierologia positiva per celiachia</b>	<b>Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico</b>
Quesito 1.4. Nei pazienti con sospetta celiachia, lo studio genetico è necessario per il raggiungimento della diagnosi di malattia celiaca?	
<b>1.4.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di non utilizzare il test HLA-DQ2/DQ8 di routine nella diagnosi iniziale di MC</b>	<b>Raccomandazione forte, molto bassa qualità delle prove</b>
Quesito 1.5. Nei pazienti con malattia celiaca o sospetta malattia, la videocapsula ha un ruolo nella gestione della malattia?	

**1.5.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di non utilizzare la videocapsula per la diagnosi iniziale di MC, se non nei rari casi in cui l'esame endoscopico non può essere eseguito, mentre può essere utilizzata nel follow-up per le complicanze associate alla MC**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

Quesito 1.6. Nei pazienti con sospetta celiachia, quale algoritmo diagnostico adottare per formulare una corretta diagnosi?

**1.6.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di basare la diagnosi di MC sulla base di dati clinici, sierologici ed istologici. La positività degli anticorpi in presenza di atrofia dei villi conferma la diagnosi di MC**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

**1.6.2 Nei pazienti con sospetta celiachia, si suggerisce di formulare la diagnosi di celiachia potenziale in presenza di positività antincorpale (anti-tTG IgA e EMA), confermata in un laboratorio di secondo livello e assenza di atrofia all'istologia (rivalutato da un anatomo patologo esperto) e compatibilità genetica. La decisione di iniziare la dieta priva di glutine andrà concordata con il paziente, e la decisione deve, in particolare, valutare la presenza o meno di segni e/o sintomi di malattia.**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

**1.6.3 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di non considerare un incremento dell'infiltato dei IEL in assenza di atrofia dei villi nelle biopsie duodenali (Marsh1) un reperto istologico specifico per MC, mentre vanno escluse altre cause. Marsh 1 senza sierologia non è MC**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

**1.6.4 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di formulare la diagnosi di celiachia sieronegativa, quando c'è la sierologia per MC, sia IgA che IgG negativa, presenza di quadro istologico compatibile con celiachia (Marsh 3) e presenza di genetica compatibili, e solo dopo aver escluso altre possibili cause di atrofia dei villi. Si raccomanda di valutare la risposta istologica dopo almeno 12 mesi di dieta**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

**1.6.5 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di eseguire in pazienti che già seguono una dieta priva di glutine, prima dell'esecuzione dei test necessari per la diagnosi, un challenge con glutine**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

**1.6.6 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di basare la diagnosi di MC sulla base di dati clinici, sierologici ed istologici. La positività degli anticorpi in presenza di atrofia dei villi conferma la diagnosi di MC**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

## **Dieta senza glutine**

Quesito 2. Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia quali consigli adottare per una corretta dieta senza glutine?

**2.1 Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia, si raccomanda una dieta priva di glutine per tutta la vita**

Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico

**2.2 Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia, si suggerisce di richiedere una valutazione da parte di una dietista esperta e dedicata in particolare nelle fasi iniziali della dieta**

Raccomandazione condizionata, basata sul consenso clinico

**2.3 Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia, si raccomanda di studiare eventuali deficit di micronutrienti essenziali quali il ferro, l'acido folico, la vitamina D e B12**

Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove

**2.4 Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia, si raccomanda una dieta, non solo priva di glutine, ma anche equilibrata con un adeguato apporto di fibre**

Raccomandazione forte, molto bassa qualità delle prove

## **Follow-up della malattia celiaca**

Quesito 3. Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, qual è il corretto follow-up da adottare?

**3.1 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda, una valutazione dei sintomi, bioumorale e anticorpale nel corso del follow-up**

Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove

**3.2 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di richiedere una biopsia duodenale al follow-up in coloro che hanno una mancata risposta clinica e/o bioumorale alla dieta senza glutine**

Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove

**3.3 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di sottoporre a screening sierologico i familiari di 1° grado dei nuovi pazienti affetti da MC. Quelli che risultano positivi agli anticorpi, e/o presentano sintomi suggestivi, vanno sottoposti a biopsia duodenale**

Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico

**3.4 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si suggerisce di invitare ad eseguire il vaccino anti-pneumococco al momento della diagnosi di MC, particolarmente se sono presenti altre comorbidità**

Raccomandazione condizionata, molto bassa qualità delle prove

**3.5 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di eseguire una MOC DEXA al momento della diagnosi di MC in tutti i pazienti con sintomi/segni di malassorbimento; tutti gli altri vanno comunque sottoposti a MOC non oltre i 30-35 anni di età**

Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove

**3.6 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di ripetere una MOC-DEXA ogni 2 o 3 anni in pazienti con bassi livelli di densità ossea, scarsa aderenza alla dieta aglutinata o persistenza di atrofia dei villi. Pazienti celiaci con normale densità ossea alla diagnosi devono ripeterla ogni 5 anni**

Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove

**3.7 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di valutare i pazienti celiaci alla diagnosi e al follow-up la presenza di disturbi psicologici ed un supporto specifico dovrebbe essere previsto quando richiesto**

Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove

### **Complicanze della malattia celiaca**

Quesito 4. Nei pazienti con mancata risposta alla dieta aglutinata, quali approfondimenti sono necessari per escludere qualsiasi complicanza di malattia celiaca?

**4.1 Nei pazienti con mancata risposta alla dieta aglutinata, si raccomanda di considerare la diagnosi di malattia refrattaria 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**

Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove

**4.2 Nei pazienti con mancata risposta alla dieta aglutinata, si raccomanda di considerare l'uso di prednisolone/budesonide per il trattamento iniziale della malattia refrattaria nell'attesa della valutazione presso il centro specializzato al quale il paziente deve essere indirizzato nel più breve tempo possibile**

Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove

### **Diagnosi e follow-up della malattia celiaca nei bambini**

Quesito 5.1 Nei pazienti pediatrici con sospetta diagnosi di celiachia, qual è il corretto iter diagnostico?

**5.1.1 Nei pazienti pediatrici con sospetta diagnosi di celiachia, si raccomanda di effettuare la diagnosi di MC senza biopsia duodenale nei bambini con alti livelli di anti-tTG IgA ( $> 10$  volte ULN) ed EMA positivi. In tutti gli altri casi (anti-tTG  $< 10$  volte il limite della norma o discrepanza con i risultati degli anti-EMA) è mandatorio eseguire una biopsia duodenale di conferma.**

Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove

Quesito 5.2 Nei pazienti pediatrici con diagnosi di celiachia, qual è il corretto follow-up?

<b>5.2.1 Nei pazienti pediatrici con diagnosi di celiachia, si raccomanda di iniziare una dieta senza glutine solo quando la diagnosi di MC è stata posta in modo definitiva</b>	
<b>Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove</b>	
<b>5.2.2 Nei pazienti pediatrici con diagnosi di celiachia, si raccomanda di programmare una graduale transizione delle cure mediche di un adolescente con MC al gastroenterologo. Il trasferimento deve essere condiviso con il paziente e deve includere una relazione scritta circa la diagnosi e i principali dati del follow-up</b>	
<b>Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove</b>	
<b>Dermatite erpetiforme</b>	
Quesito 6.1 Nei pazienti con sospetta dermatite erpetiforme, qual è il corretto iter diagnostico?	
<b>6.1.1 Nei pazienti con sospetta dermatite erpetiforme, si raccomanda che la diagnosi si basi sulla ricerca dei depositi di IgA granulari mediante immunofluorescenza diretta nelle papille dermiche della cute peri-lesionale</b>	
<b>Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove</b>	
Quesito 6.2 Nei pazienti con dermatite erpetiforme, qual è il corretto follow-up?	
<b>6.2.1 Nei pazienti con dermatite erpetiforme, si raccomanda di procedere alla ricerca degli anticorpi specifici della celiachia e della biopsia intestinale per verificare la presenza di una concomitante MC</b>	
<b>Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove</b>	
<b>6.2.2 Nei pazienti con dermatite erpetiforme, si raccomanda una dieta senza glutine per tutta la vita</b>	
<b>Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico</b>	

## Capitolo 1.

### Premessa

La stesura di queste linee guida è nata dall'idea di voler aiutare il collega medico senza una specifica competenza della malattia celiaca nella diagnosi e nella terapia dei pazienti affetti da questa patologia. Tutte le raccomandazioni presenti in questo testo si basano sull'esperienza clinica e scientifica degli autori. La letteratura è stata indagata per valutare le nuove evidenze a sostegno delle presenti raccomandazioni di esperti, utilizzando una metodologia ispirati a principi di trasparenza e riproducibilità e rigore metodologico.

In questa linea guida, forti raccomandazioni a fronte di una bassa qualità delle prove, sono giustificate in quanto questi due aspetti sono bilanciati all'interno di un processo di giudizio ponderato. Questo aspetto viene discusso nei singoli quesiti affrontati. E' infatti previsto che gli sviluppatori di linee guida possano aver bisogno di integrare i fattori probatori, come qualità, quantità e coerenza, con un giudizio ponderato per l'applicabilità l'uso delle raccomandazioni delle linee guida nella pratica clinica.

## Introduzione

La malattia celiaca (MC) è una patologia immuno-mediata scatenata dall'ingestione del glutine in soggetti geneticamente predisposti (Ludvigsson et al. 2012). In passato è stata definita con diversi termini, spesso confondenti, quali morbo celiaco, sprue, sprue celiaca, sprue nostrana, sprue non tropicale, enteropatia glutine dipendente. Sulla base di motivazioni cliniche, sierologiche e istopatologiche, vengono, poi, riconosciuti diversi sottotipi di MC, quali la MC potenziale, la MC sieronegativa e la MC refrattaria/complicata. Questi diversi sottotipi verranno descritti in sezioni dedicate.

La dermatite erpetiforme (DE), è una patologia autoimmune della cute, secondaria all'assunzione di glutine, che si associa frequentemente alla MC; la lesione tipica è caratterizzata da lesioni vesicolari, che insorgono su cute eritematosa e si presentano in diverse fasi di evoluzione. Tali lesioni vesicolari sono estremamente pruriginose e hanno distribuzione cutanea simmetrica (Caproni et al. 2009).

Si vuole solo ricordare l'esistenza di altre condizioni collegate al consumo del glutine o del frumento, quali l'allergia al grano, l'atassia da glutine e la sensibilità al glutine/grano non-celiaca.

Il glutine, fattore scatenante di tali condizioni cliniche, è un complesso di proteine non solubili in acqua presente in diversi cereali fra cui frumento/grano (e sue varianti quali farro, spelta, khorasan), orzo e segale che conferisce agli impasti viscosità, elasticità, resistenza e coesione consentendo una buona lievitazione trattenendo acqua e anidride carbonica. L'avena merita un approfondimento a parte che verrà affrontato nel paragrafo sulla dieta agglutinata. Dal punto di vista chimico-fisico è possibile isolare le frazioni proteiche del glutine sottponendo a lavaggio in acqua un impasto di acqua e farina. Tale lavaggio eliminerà dall'impasto tutte le componenti idrosolubili (amido, albumine e globuline) lasciando una sostanza collosa organizzata in un reticolo tridimensionale costituito da sole proteine insolubili (gliadine e glutenine) che nell'insieme è definito glutine.

La prevalenza della MC è significativamente aumentata negli ultimi anni, così come per maggior parte delle patologie immunomediate (Rubio-Tapia et al. 2009; Catassi et al. 2010), ma il marcato aumento delle diagnosi è anche da ricollegare sia all'utilizzo di sempre più efficaci metodi diagnostici, sia all'individuazione di gruppi di pazienti a elevato rischio di MC (Ludvigsson and Murray 2019). Inoltre, è stato recentemente suggerito che l'aumento della prevalenza della MC

negli ultimi 30-40 anni possa essere correlata alla contemporanea riduzione della mortalità infantile generale (Biagi et al. 2018a). Non può, però, non evidenziarsi che la maggior parte dei pazienti rimane, comunque, ancora non diagnosticata.

Nei paesi occidentali la prevalenza della MC si attesta sullo 0.6% per i casi diagnosticati mediante biopsia duodenale e sale all'1.0% negli screening sierologici su popolazione generale. Il rapporto tra femmine e maschi varia a seconda delle casistiche, ma il sesso femminile è sempre più rappresentato. La MC è nota per poter essere diagnosticata a qualsiasi età: almeno 70% dei pazienti vengono, infatti, diagnosticati oltre i 20 anni di età (Fasano et al. 2003; Makharia et al. 2022). È verosimile che in alcuni di questi pazienti la MC sia insorta nell'infanzia e che sia stata diagnosticata solo nell'età adulta, in altri, invece, la malattia può insorgere direttamente nell'età adulta (Catassi et al. 2010).

Nello sviluppo delle patologie glutine-correlate, entrano in gioco sia fattori ambientali che genetici. Il ruolo svolto dai geni HLA-DQA1 e HLA-DQB1 nella presentazione al sistema immune dei peptidi del glutine fa sì che il locus HLA sia il più importante fattore genetico nello sviluppo della MC (Wolters and Wijmenga 2008; Megiorni and Pizzuti 2012).

Per quanto riguarda, poi, i fattori ambientali, anche se l'esposizione al glutine è il fattore predominante per lo sviluppo della MC, altri fattori potrebbero avere un ruolo rilevante nella perdita della tolleranza al glutine o, per lo meno, nell'innesco dei sintomi (Meijer et al. 2018). Recenti studi hanno dimostrato che il rischio di sviluppare la MC è indipendente dalle modalità di allattamento e dall'epoca di introduzione del glutine durante lo svezzamento (Vriezinga et al. 2014; Lionetti et al. 2014); un ruolo rilevante nell'innesco della malattia assumono, invece, le quantità di glutine assunte durante i primi 3 anni di vita (Andrén Aronsson et al. 2019; Mårlild et al. 2019; Lund-Blix et al. 2019; Caio et al. 2019).

## Razionale

La stesura di queste linee guida si è resa necessaria al fine di fornire ai medici di medicina generale, ai pediatri, ai gastroenterologi e a tutti gli altri specialisti, una guida sulla gestione della diagnosi e del follow-up dei pazienti celiaci.

## Obiettivi e ambiti di applicazione della LG

Obiettivo primario di queste linee guida è la definizione della migliore gestione della MC, dalla diagnosi al follow-up, applicabile sia nell'ambito della medicina di base, sia in ambito specialistico. Le raccomandazioni sono riassunte in tabella 1 e presentate nel dettaglio nel terzo capitolo.

## Capitolo 2.

### Materiali e Metodi

Lo sviluppo del presente documento sulle linee guida della malattia celiaca è stato commissionato dalla Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE) nell'ambito del progetto del Sistema nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). A tale proposta hanno collaborato anche colleghi proposti dai comitati direttivi di altre società scientifiche: l'Associazione Italiana Gastroenterologi ed endoscopisti digestivi Ospedalieri, (AIGO) la Società Italiana di Endoscopia Digestiva (SIED) e la Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP).

Per la stesura delle presenti linee guida si sono seguita le indicazioni WHO *Handbook for guideline development* (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>): identificazione delle domande prioritarie e degli outcome, ricerca delle evidenze, valutazione e sintesi delle evidenze, formulazione di raccomandazioni e stesura delle linee guida, pianificazione per la divulgazione, implementazione, valutazione dell'impatto e aggiornamento delle raccomandazioni.

#### Gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro è composto da sei gastroenterologi, un pediatra con particolare competenza in MC e tre esperti senior e due esperti junior in revisioni sistematiche e stesura di linee guida. Inoltre sono stati coinvolti tre revisori esterni per una rivalutazione di quanto riportato.

#### Quesiti PICO

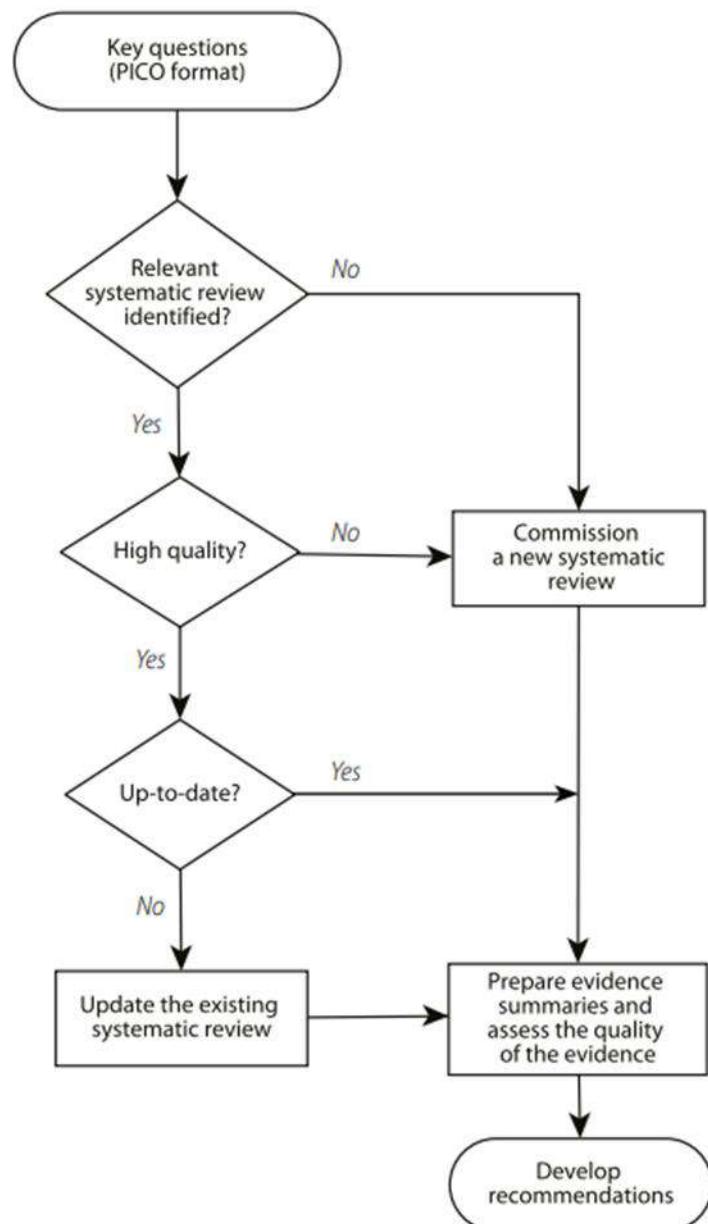
In un primo incontro online nel marzo 2020, il gruppo di ricerca ha identificato 13 domande cliniche a cui rispondere utilizzando l'acronimo PICO: popolazione, intervento, controllo e outcome (PICO) (Tabella 1). La definizione dell'importanza dei quesiti PICO è stata definita in base ai seguenti criteri: valutazione delle tematiche affrontate nelle precedenti linee guida pubblicate, definizione di un iter diagnostico, terapeutico e gestione del follow-up per i medici di medicina generale e per gli specialisti di qualiasi branca.

#### Ricerca bibliografica e selezione della letteratura

Per rispondere ai quesiti PICO è stata sviluppata una ricerca bibliografica (ultimo aggiornamento febbraio 2023). Si sono seguiti i seguenti step (flowchart): 1) individuazione di linee

guida già esistenti sull'argomento, 2) verifica dell'esistenza di preesistenti revisioni sistematiche della letteratura, 3) revisione di letteratura su studi primari quando non disponibili revisioni sistematiche pubblicate.

### Is a new systematic review needed?



WHO Handbook for guideline development

Le revisioni sistematiche commissionate hanno seguito lo standard della metodologia PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>).

Sono state selezionate esclusivamente revisioni sistematiche (RS), con o senza meta-analisi. Una volta trovate RS per un Quesito si è valutata la rilevanza, la qualità e il livello di aggiornamento. Per quanto riguarda il livello di aggiornamento sono state considerate unanimemente aggiornate le revisioni pubblicate negli ultimi 10 anni (dal 2012 a seguire), eccetto che per i Quesiti 5.1 e 5.2, riferiti alla popolazione pediatrica, in cui è stato inclusa una rilevante revisione pubblicata nel 2011 (Crowley et al. 2011).

#### Strategia di ricerca e fonti

La ricerca bibliografica è stata effettuata utilizzando MEDLINE (accessibile tramite PubMed) i database elettronici EMBASE e il Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library) dal 1985 al 2023 (in Appendice, tabella S1, sono riportate le parole chiave utilizzate per la ricerca bibliografica). I lavori sono stati selezionati prima sulla base dei titoli e degli abstracts, i lavori ritenuti utili al fine della realizzazione della linea guida sono stati letti per esteso. La bibliografia di ogni articolo e delle linee guida consultate è stata revisionata (*backward citation*).

#### Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di inclusione utilizzati per la scelta di lavori sono stati l'età: pazienti inferiori ai 18 anni per i Quesiti 5.1.e 5.2, pazienti con età  $\geq 18$  per i Quesiti 1.2 e 1.3, tutte le età per gli altri Quesiti; sono stati quindi considerate le RS di studi RCT, studi osservazionali, prospettici e retrospettivi, con o senza meta-analisi scritti in lingua inglese. Sono state escluse revisioni narrative, editoriali o commenti. Nel caso in cui più revisioni sistematiche si sovrapponessero in termini di quesito di ricerca e studi inclusi, sono state eliminate le revisioni ridondanti.

Ogni componente del gruppo di ricerca ha lavorato su specifici Quesiti: si sono svolte due votazioni per verificare il grado complessivo di accordo sulle raccomandazioni sviluppate da ciascun membro del gruppo di ricerca. Si sono poi tenuti due incontri finali per produrre il manoscritto finale. Il manoscritto è stato poi rivisto da due revisori esterni indipendenti (AC, GPI).

#### Valutazione dell'idoneità degli studi

Due revisori indipendenti (HO, GB) hanno lavorato in doppio per selezionare sulla base di titolo ed abstract gli studi candidati all'inclusione, per poi revisione il full text e determinarne l'elegibilità. Se lo studio era considerato elegibile, i dati sono stati estratti dagli stessi revisori. La selezione degli

articoli è stata effettuata utilizzando il software Covidence (Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia; disponibile su [www.covidence.org](http://www.covidence.org)).

## Valutazione della qualità

Per valutare la qualità delle revisioni sistematiche incluse è stata utilizzata l'AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)-2 tool (Shea et al. 2017). Ciascun item dell'AMSTAR 2 può essere valutato come sì, no, o non applicabile.

AMSTAR-2 non è progettato per produrre un punteggio, ma per collocare le revisioni sistematiche in una delle quattro categorie di qualità (criticamente bassa, bassa, moderata e alta) sulla base di difetti in sette domini chiave. I domini chiave sono: (a) protocollo registrato prima dell'inizio della revisione (punto 2), (b) adeguatezza della ricerca bibliografica (punto 4), (c) giustificazione per escludere singoli studi (punto 7), (d) rischio di parzialità da singoli studi inclusi nella revisione (punto 9), (e) adeguatezza dei metodi meta-analitici (punto 11), (f) considerazione del rischio di distorsione nell'interpretazione dei risultati della revisione (punto 13) e (g) valutazione della presenza e del probabile impatto di bias di pubblicazione (punto 15).

Le revisioni sono state suddivise in base alla valutazione della qualità nelle seguenti categorie:

- molto basso: la revisione ha più di un difetto critico e non dovrebbe essere invocata per fornire un riepilogo accurato e completo degli studi disponibili;
- basso: la revisione ha un difetto critico e potrebbe non fornire una sintesi accurata e completa degli studi disponibili che affrontano la questione di interesse;
- moderato: la revisione sistematica ha più di un punto debole, ma nessun difetto critico. Può fornire una sintesi accurata dei risultati degli studi disponibili che sono stati inclusi nella revisione;
- alto: la revisione sistematica fornisce una sintesi accurata e completa dei risultati degli studi disponibili che affrontano la questione di interesse.

La valutazione del *risk of bias* degli studi considerati per rispondere ai quesiti 6.1 e 6.2 relativi alla diagnosi di celiachia e corretto follow-up in pazienti con dermatite erpetiforme è stata effettuata con la Newcastle Ottawa Scale (NOS) (Wells et al. 2020).

## Grading delle raccomandazioni

Il Gruppo di lavoro ha seguito la metodologia GRADE (<https://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità dell'evidenza delle dichiarazioni/raccomandazioni e ha classificato le raccomandazioni in quattro categorie: raccomandazione forte per un intervento (*che implica farlo*), raccomandazione condizionata per un intervento (*che implica probabilmente farlo*), condizionata contro un intervento (*che implica probabilmente non farlo*) e forte contro un intervento (*che implica non farlo*). La qualità delle prove è stata classificata in quattro categorie: qualità alta, moderata, bassa o molto bassa, sulla base della valutazione della qualità della letteratura Quesito specifica. Le raccomandazioni si sono inoltre basate su altri fattori, come le conseguenze desiderabili e indesiderabili di strategie di gestione alternative, la variabilità dei valori e delle preferenze e l'uso delle risorse (costi).

## Sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

Il gruppo metodologico ha riassunto le prove di efficacia e sicurezza degli interventi in tabelle sinottiche che riportano le caratteristiche generali dello studio, la sintesi degli effetti con l'indicazione della loro entità e la qualità delle prove.

Le tabelle includono gli esiti valutati come “critici” o “importanti”.

Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte, condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD). Secondo questo metodo, le raccomandazioni possono essere espresse come “forti” o “condizionate” (a favore o a sfavore), mediante espressioni standard quali:

Il panel raccomanda di utilizzare (raccomandazione “forte a favore”).

Il panel suggerisce di utilizzare (raccomandazione “condizionata a favore”).

Il panel suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “condizionata a sfavore”).

Il panel raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “forte a sfavore”).

Infine, il panel ha fornito le giustificazioni per le raccomandazioni finali, includendo rilevanti considerazioni sull'implementazione, sugli indicatori di monitoraggio e valutazione e sulle priorità per la ricerca.

## **Aggiornamento**

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e della conseguente disponibilità di letteratura di interesse, l'aggiornamento del documento è previsto entro 2 anni.

In particolare, le ricerche bibliografiche saranno aggiornate dalla data dell'ultima ricerca fino alla data del previsto aggiornamento, e si cercheranno e valuteranno per l'inclusione di nuovi studi reperiti e pertinenti ai singoli quesiti.

## Capitolo 3.

### Risultati

Sono state identificate le linee guida dell'American College of Gastroenterology (Rubio-Tapia et al. 2023), della European Society for the study of Coeliac Disease (ESsCD) (Al-Toma et al. 2019), della British Society of Gastroenterology (Hill et al. 2015), della European Society Paediatric Gastroenterology (Husby et al. 2020, Mearin et al. 2022) e il consensus statement della European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (Görög et al. 2021) per quanto riguarda la dermatite erpetiforme. La revisione sistematica ha identificato 29 revisioni che sono state considerate per rispondere ai quesiti 1.1 (diagnosi popolazione generale), 1.2 (test sierologico più appropriato), 1.4 (studio genetico), 1.5 (videocapsula), 2 (dieta senza glutine), 3 (follow-up), 4 (complicanze della malattia celiaca), 5.1 (diagnosi in paziente pediatrico), (follow-up pediatrico). Nella tabella S2 in Appendice sono riportate le valutazioni della qualità degli revisioni identificate secondo l'AMSTAR-2 score.

La RS per rispondere ai quesiti 6.1 e 6.2 relativi all'iter diagnostico e al corretto follow-up in pazienti con celiachia e dermatite erpetiforme ha portato all'inclusione di 11 studi originali. In tabella S4 sono riportate le principali caratteristiche degli studi inclusi, 4 per il 6.1 e 7 per il 6.2 e la valutazione del risk of bias secondo la NOS scale.

## Quesiti e raccomandazioni

### Diagnosi di malattia celiaca

Quesito 1.1. Nella popolazione generale, chi dovrebbe essere studiato per malattia celiaca (MC)?

P: Popolazione generale con diagnosi di patologia autoimmune della tiroide, epatica, gastrica, reumatica e diabete

I:

C:

O: Diagnosi di MC

**1.1.1 Nella popolazione generale, si raccomanda di richiedere la sierologia per MC nei soggetti adulti con sintomi/segni classici o non classici di malattia o appartenenti a gruppi a rischio**

**Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove**

#### *Introduzione*

La MC è caratterizzata da una elevata variabilità clinica. Secondo le definizioni di Oslo (Ludvigsson et al. 2012), la presentazione classica di malattia nella popolazione adulta è caratterizzata da segni e sintomi di malassorbimento con diarrea, steatorrea, perdita di peso mentre la forma non classica può presentare sintomi sia gastrointestinali che extra intestinali ed è caratterizzata dall'assenza di segni e sintomi da malassorbimento. Accanto poi alle forme sintomatiche, alcuni pazienti possono presentare, alla diagnosi, nessun sintomo o segno di malattia (MC asintomatica), sebbene in molti di questi casi l'inizio della malattia comporti l'acquisizione di un nuovo stato di benessere mai sperimentato prima dal soggetto. Il riconoscimento di sintomi o patologie associate alla malattia celiaca è il primo passo per il riconoscimento della patologia. Dati finlandesi hanno evidenziato come la strategia del “case finding” e la maggiore attenzione alla MC hanno reso possibile un maggior numero di diagnosi (Virta et al. 2009).

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 1.1.1*

Per rispondere alla raccomandazione relativa all'indagine di malattia celiaca nella popolazione generale sono state considerate 17 revisioni. Le patologie su cui è considerata la prevalenza sono le seguenti: anemia da deficit di ferro (Mahadev et al. 2018), intestino irritabile (Irvine et al. 2017, Nimri et al. 2022), helicobacter pylori (Yue et al. 2022), disordini metabolici ossei e osteoporosi (Mosca et al. 2022; Ganji et al. 2019; Heikkilä et al. 2015), problemi di fertilità e gravidanza (Arvanitakis et al. 2023; Castaño et al. 2019), patologie autoimmuni (Roy et al. 2016; Haggård et al. 2021), crisi celiaca (Balaban et al. 2019), patologie epatiche (Jena et al. 2023), sclerosi multipla

(Olfati et al. 2022), alopecia (Lee et al. 2022), dispepsia (Singh et al. 2022) e accuratezza indicatori diagnostici (Elwenspoek et al. 2022).

Lo studio condotto da Mahadev et al. (Mahadev et al. 2018) ha identificato 18 studi e ha valutato la prevalenza di MC in 2998 pazienti con anemia da deficit di ferro. La prevalenza della malattia celiaca (confermata da biopsia) risulta in 143 pazienti (proporzione pesata 3.2%, 95% CI: 2.6-3.9) in pazienti con anemia da deficit di ferro. L'anno di pubblicazione, la proporzione di donne, l'età alla diagnosi di malattia celiaca e la prevalenza nella popolazione generale non sono risultate essere associate con la prevalenza di MC in pazienti con anemia da deficit di ferro nella meta-regressione. Gli autori, vista la prevalenza di malattia celiaca uno ogni 31 pazienti con anemia da deficit di ferro, ribadiscono che si tratta di un importante fattore di rischio indipendentemente dalle caratteristiche demografiche. Pertanto, gli autori concludono che l'endoscopia con biopsia dovrebbe essere utilizzata anche in pazienti in cui in cui si hanno altri sospetti eziologici.

L'articolo di Irvine et al. (Irvine et al. 2017) è l'aggiornamento di una precedente revisione sistematica e va a valutare l'utilità di un eventuale screening sierologico per la MC in individui con sindrome del intestino irritabile. La ricerca ha individuato 36 studi prospettici, per un totale di 15,256 pazienti di cui 9,275 (60.8%) con diagnosi di intestino irritabile. Gli odds ratio aggregati per IgA AGAs positivi, EMA e/o tTG e malattia celiaca comprovata da biopsia in soggetti con intestino irritabile rispetto ai controlli erano di 3.21 (95% CI: 1.55-6.65), 2.75 (95% CI: 1.35-5.61) e 4.48 (95% CI: 1.35-5.61), rispettivamente. La prevalenza aggregate di MC – diagnosticata mediante test sierologici, in particolare valutando i livelli di anticorpi IgA antigliandina, anticorpi endomisiali +/- anticorpi per le transglutaminasi e biopsia del duodeno – in individui con sospetta IBS è pari al 2.6-5.7% (95% CI: 1.6-3.8). La prevalenza diminuisce a 1.1% (95% CI: 0.4-2.3) considerando da soli gli anticorpi endomisio e risulta di 3.1% (95% CI: 1.8-4.6) considerando gli anticorpi anti-transglutaminasi. Nella metanalisi di Nimri et al. (Nimri et al. 2022) è stata confermata l'associazione tra MC e colite microscopica. Ventisei studi con un totale di 22802 soggetti con colite microscopica sono stati inclusi. La MC è significativamente associata alla colite microscopica (OR 8.276; 95% CI: 5.888-11.632; p<0.001). Nimri e colleghi (Nimri et al. 2022) hanno calcolato che l'occorrenza di colite microscopica nei pazienti celiaci è stato del 6.2% (95% CI: 4.1-9.2; p<0.001), mentre l'occorrenza per la MC nei pazienti con colite microscopica è stato del 6.1% (95% CI: 3.9-9.5; p<0.001). La prevalenza di MC è stata riscontrata in entrambi i tipi di colite microscopica: 5.2% (95% CI: 2.2-12.1; p<0.001) nella colite collagenosa, 6.3% (95% CI: 3.4-11.5; p<0.001) nella colite linfocitaria. Gli autori concludono che l'associazione tra le due malattie

dovrebbe essere presa in considerazione dai gastroenterologi al momento della valutazione dell'uno o dell'altro tipo di pazienti, in particolare se questi non rispondono in maniera ottimale alla terapia di prima linea.

Yue et al. (Yue et al. 2022) hanno quantificato la relazione tra *H. pylori* e MC e analizzato l'impatto dell'*H. pylori* sui sintomi e sulla classificazione della MC. La metanalisi ha incluso 25 articoli per un totale di 141.355 soggetti. Il tasso di infezione da *H. pylori* nei pazienti celiaci era 0.57 volte maggiore rispetto ai controlli (OR: 0.57; 95% CI: 0.44-0.75); differenze statistiche sono state riscontrate anche nei sottogruppi dei bambini (OR: 0.53; 95% CI: 0.33-0.85) e adulti (OR: 0.63; 95% CI: 0.49-0.81). Inoltre, gli autori osservano che i pazienti celiaci con *H. pylori* avevano maggiori probabilità di mostrare sintomi quali dolore addominale (OR 2.5; 95% CI: 1.35-4.62), diarrea (OR 1.56; 95% CI: 1.09-2.24) e distensione (OR: 2.75; 95% CI: 1.74-4.35). Tuttavia, *H. pylori* non ha avuto alcun effetto sulla classificazione della MC. Yue e colleghi (Yue et al. 2022) hanno confermato, quindi, la correlazione tra *H. pylori* e celiachia, ma non ne è stata scoperta la causalità. A tale scopo saranno determinanti, anche a livello terapeutico, futuri studi prospettici.

In Heikkilä et al. (Heikkilä et al. 2015) la RS ha individuato 16 studi osservazionali per valutare l'associazione tra MC e disordini metabolici ossei. Da questa metanalisi di studi caso-controllo e *cross-sectional* è emerso che soggetti con diagnosi di MC presentano un rischio di fratture ossee doppio rispetto ad individui non celiaci. Nel caso di studi prospettici, tale rischio è pari al 30% (95% CI: 1.14-1.50) per qualsiasi tipo di frattura, incrementa fino al 69% (95% CI: 1.10-2.59) specificatamente per fratture dell'anca. Di conseguenza, gli autori sottolineano che la MC può essere associata ad un aumentato rischio di fratture ossee ed in particolare a fratture dell'anca.

Ganji et al. (Ganji et al. 2019) vanno a valutare la prevalenza di osteoporosi e osteopenia in uomini e donne in premenopausa con diagnosi di malattia celiaca. La revisione ha considerato 433 studi per un totale di 563 pazienti provenienti dall'Inghilterra, Brasile, India, Ungheria e Polonia. Similmente a Heikkila et al. (Heikkila et al. 2015), anche Ganji et al. (Ganji et al. 2019) concludono che la MC potrebbe essere associata ad aumentato rischio di fratture ossee. La prevalenza aggregate di osteoporosi è del 14.4% (95% CI: 9-20.5) e di osteopenia del 39.6% (95% CI 31.1-48.8) in uomini e donne premopausa rispettivamente. Gli autori suggeriscono che la perdita ossea ha una prevalenza maggiore in pazienti con diagnosi di malattia celiaca e che può essere associata con un

aumento rischio di fratture. Altresì, gli autori aggiungono che sono necessarie nuove ricerche case-control che prendono in considerazione fattori confondenti tra cui età e menopausa.

Nella loro revisione sistematica, Mosca et al. (Mosca et al. 2022) hanno valutato lo stato della densità minerale ossea tra i giovani adulti con una recente diagnosi di MC ed, altresì, hanno esaminato l'effetto di una dieta priva di glutine, di integratori alimentari come la vitamina D o dei farmaci antiriassorbitivi sul recupero della densità minerale ossea. Sono stati identificati 3 studi, uno trasversale e due longitudinali, ed inclusi 188 pazienti, costituiti da donne di età compresa tra 29 e 37 anni. Tale popolazione presentava una densità minerale ossea inferiore rispetto ai controlli sani. Una rigorosa dieta priva di glutine potrebbe aumentare la densità minerale ossea nel corso di un periodo di follow-up fino a 5 anni.

Al fine di determinare la sieroprevalenza e prevalenza di MC tra le donne con problemi di fertilità, una RS di 23 studi è stata condotta da Castaño et al. (Castaño et al. 2019). La metanalisi ha riportato una seroprevalenza aggregata di MC dell'1.3%-1.6% in donne con infertilità, ciò implica una probabilità tre volte superiore di infertilità in pazienti con diagnosi di MC rispetto ai controlli. A causa della bassa dimensione campionaria (in media 258 soggetti), gli autori non riportano alcuna informazione sulla prevalenza aggregata ma suggeriscono che ulteriori studi con dimensioni maggiori sono necessari al fine di supportare i dati attuali di un maggiore rischio di Celiachia in donne con problemi riproduttivi e di conseguenza raccomandare uno screening per tale patologia in questo gruppo donne.

La metanalisi di Arvanitakis et al. (Arvanitakis et al. 2023) ha stimato il rischio di esiti avversi in gravidanza nelle donne con malattia celiaca ed inoltre l'effetto della diagnosi precoce della malattia e della conseguente aderenza a una dieta priva di glutine sulle complicazioni ostetriche. In dettaglio, a partire da 14 studi di coorte e 4 studi caso-controllo, gli autori hanno dimostrato che il rischio di aborto spontaneo (RR 1.35; 95% CI: 1.10-1.65), la restrizione di crescita fetale (RR 1.68; 95% CI: 1.34-2.10), la morte intrauterina (RR 1.57; 95% CI: 1.17-2.10), il parto pretermine (RR 1.29; 95% CI: 1.12-1.49) o cesareo (RR 1.10; 95% CI: 1.03-1.16) e un basso peso medio alla nascita (differenza media -176.08; 95% CI: -265.79, -86.38) erano significativamente più elevati nelle donne in gravidanza affette da MC. L'analisi per sottogruppi, invece, ha rivelato che la MC non diagnosticata aumentava il rischio di restrizione di crescita fetale, morte intrauterina, parto pretermine e basso peso medio alla nascita, mentre la diagnosi precoce di MC non era collegata ad alcun esito avverso della gravidanza. Pertanto, gli autori concludono che la mancata

diagnosi di MC è associata ad un rischio più elevato di esiti avversi della gravidanza; la diagnosi precoce della malattia e la sua gestione attraverso una dieta priva di glutine possono migliorare l'esito di tali associazioni.

Roy et al. (Roy et al. 2016) hanno valutato se esista un'associazione tra patologia autoimmune della tiroide e MC in una meta-analisi di 27 articoli, per un totale di 6,024 individui affetti da patologia autoimmune della tiroide. La prevalenza aggregata di MC confermata da biopsia tra quest'ultimi del 1.6% (95% CI: 1.3-1.9). Inoltre, la prevalenza aggregata risulta maggiore nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti (6.2% vs 2.7%, 95% CI). Inoltre la prevalenza è maggiore in pazienti con ipertiroidismo rispetto all'ipotiroidismo 2.6% (95% CI: 0.7-4.4) e 1.4% (95% CI: 1.0-1.9) rispettivamente. Di conseguenza, evidenziato che 1/62 pazienti di patologia autoimmune della tiroide risulta positivo alla biopsia per MC, gli autori suggeriscono che tali pazienti siano sottoposti a uno screening per la MC.

Gli 8 lavori inclusi nella metanalisi di Haggård et al. (Haggård et al. 2021) valutano la potenziale associazione tra MC comprovata da biopsie ed epatite autoimmune, (567 pazienti). Gli autori identificano una prevalenza aggregate di MC del 3.5% (95% CI: 1.6-5.3) in soggetti con epatite autoimmune. Se si considerano anche gli studi che hanno valutato la prevalenza di celiachia con test sierologici senza biopsia la prevalenza aggregata su 1817 individui con epatite autoimmune risulta di 2.9% (95% CI: 2.1-3.8). Data la prevalenza superiore alla popolazione generale gli autori suggeriscono di considerare di sottoporre a screening per la MC pazienti con epatite autoimmune.

Jena et al. (Jena et al. 2023) hanno studiato valutato il coinvolgimento epatico in pazienti pazienti con malattia celiaca e l'effetto di una dieta priva di glutine su livelli elevati di transaminasi. La loro metanalisi - condotta su 42 studi, per un totale di 8976 pazienti - ha calcolato che la proporzione aggregata dei pazienti che presentavano transaminasi elevate è stata complessivamente del 21.42% (95% CI: 17.02-26.59; I<sup>2</sup>: 94%), con una prevalenza simile tra adulti (21.20%) e bambini (21.51%). L'eziologia più comune è stata una epatopatia legata a malattia celiaca (49.23%, CI 95%: 30.09-68.59; I<sup>2</sup>: 87%). L'aderenza ad una dieta priva di glutine è stata osservata nel 90.27%. La percentuale di pazienti celiaci con anomalie epatiche che hanno mostrato una risposta alla dieta priva di glutine è stata complessivamente dell'86.39% (95% CI: 80.04–90.95; I<sup>2</sup>: 74%). In conclusione, gli autori ribadiscono che il 21.42% dei pazienti celiaci studiati ha mostrato un coinvolgimento epatico e tra questi quasi la metà presentava una epatopatia legata a malattia celiaca.

La crisi celiaca è una condizione potenzialmente fatale. Balaban et al. (Balaban et al. 2019) hanno intrapreso una revisione di casi di crisi celiaca. Nei 29 articoli inclusi, sono stati considerati 42 pazienti con malattia celiaca di età media 50 anni con un rapporto femmine:maschi di 2:1. Tra i pazienti considerati 37 hanno ricevuto la diagnosi di MC a seguito di un episodio di crisi celiaca, secondo gli autori, si è sviluppata precedentemente alla diagnosi di MC nell'88.1% dei casi o in seguito ad una bassa aderenza ad una dieta priva di glutine nel rimanente 11.9%. Il 25% dei pazienti ha presentato un fattore scatenante la crisi celiaca, tra cui infezioni, trauma o chirurgia.

Lo studio di Olfati et al. (Olfati et al. 2022) ha valutato la prevalenza aggregata di MC in individui con sclerosi multipla. La metanalisi da loro effettuata ha incluso 16 studi, sia trasversali che di coorte e caso-controllo, per un totale di 31,418 individui affetti da sclerosi multipla distribuiti in tutti i continenti (eccetto per l'Africa) e con età media tra i 35 e 55 anni. Tra questi, il numero totale di casi possibili o confermati di MC individuati è stato di 124. Cinque studi hanno fornito informazioni sui controlli, 22,394 individui, sani o con patologie differenti dalla sclerosi multipla, e riportato tra questi 22 casi di MC. A partire da questi dati, Olfati e colleghi (Olfati et al. 2022) hanno calcolato che nei pazienti con sclerosi multipla la prevalenza aggregata di MC era pari a 0 ( $I^2$ : 88.2%,  $p<0.001$ ), mentre gli odds aggregati di MC sono stati pari a 0.46 (95% CI: 0.19-1.1;  $I^2$ : 0,  $p=0.9$ ). Di conseguenza gli autori concludono che non appare esserci una prevalenza rilevante di MC nei casi di sclerosi multipla.

Lee et al. (Lee et al. 2022) hanno determinato l'associazione tra alopecia areata e MC attraverso una metanalisi che ha coinvolto otto pubblicazioni: quattro studi trasversali che riportano la prevalenza di MC nei pazienti con alopecia areata e quattro studi, due trasversali e due di coorte, che invece identificano la prevalenza di alopecia areata nei pazienti celiaci. In totale 64,897 pazienti e 8,662,729 controlli sono stati analizzati nella metanalisi, che ha rivelato non solo una prevalenza di più alta di MC nei soggetti con alopecia areata rispetto a quelli senza alopecia areata (OR: 7.59; 95% CI: 4.92-11.70;  $I^2$ : 0%), ma anche una maggiore prevalenza di alopecia areata negli individui con MC rispetto a quelli non celiaci (OR: 2.32; 95% CI: 2.02-2.67;  $I^2$ : 0%). Continuano gli autori che, sebbene il GRADE dei lavori inclusi sia stato moderato a causa del loro limitato numero e delle differenze tra questi, la metanalisi suggerisce per la prima volta un'associazione epidemiologica bidirezionale tra alopecia areata e MC. L'associazione potrebbe variare in base all'etnia e ulteriori ricerche per rivelare i meccanismi patologici alla base dell'associazione tra le due malattie sono necessarie.

Singh et al. (Singh et al. 2022) hanno determinato la prevalenza di MC nei pazienti con diagnosi di dispepsia in una metanalisi che ha incluso 21 studi ed esaminato 10,275 individui con dispepsia. Tra questi, la sieroprevalenza aggregata di MC, valutata attraverso la positività degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale e/o anti-endomisio, è stata del 4.8% (95% CI: 2.8-6.7, I<sup>2</sup>: 87.7%), mentre la prevalenza aggregata di MC confermata da biopsia è stata dell'1.5% (95% CI: 1.0-1.9; I<sup>2</sup>: 59.8%). Sia la sieroprevalenza (OR: 1.8, 95% CI: 0.8-4.0, I<sup>2</sup>: 0%) che prevalenza di MC confermata da biopsia (OR: 1.4, 95% CI: 0.8-2.4, I<sup>2</sup>: 0%) non sono risultati più elevati nei pazienti con dispepsia rispetto ai controlli. Alla luce del fatto che la prevalenza aggregata di MC nei pazienti con dispepsia non è stata significativamente superiore a quella della popolazione generale, Singh e collaboratori (Singh et al. 2022) non supportano lo screening dei pazienti con dispepsia per la MC.

Elwenspoek et al. (Elwenspoek et al. 2022) hanno condotto tre metanalisi per studiare l'accuratezza degli indicatori diagnostici, dei test sierologici e dei test genetici per la Celiachia in adulti e bambini. Per quanto riguarda i sintomi considerati, le stime PPV con i loro 95% CI hanno rivelato che la presenza di uno qualsiasi di tali sintomi non aumenta la probabilità di avere la celiachia oltre i livelli riscontrati nella popolazione generale. Tra le condizioni di rischio, la dermatite erpetiforme è stata quella che ha mostrato sensibilità, specificità e PPV più elevati (PPV stimato all'1% di prevalenza di Celiachia 29% (95% CI: 3-72, da notare l'intervallo di confidenza molto ampio). Gli autori hanno un stimato un VPP > 2% per anemia, diabete di tipo 1, osteoporosi e patologia cronica del fegato; inoltre, hanno calcolato che individui con malattia della tiroide, subfertility, aborti ripetuti o sindrome dell'intestino irritabile presentano una probabilità 1.5-2 volte maggiore di avere la celiachia rispetto alla popolazione generale, con un intervallo di confidenza completamente al di sopra della prevalenza nella popolazione dell'1%. Non è apparsa una maggiore probabilità di celiachia tra le persone con sclerosi multipla. Per i soggetti con una storia familiare di Celiachia, risulta il 2.7% (95% CI: 1.2-3.0) in più di probabilità di avere la celiachia rispetto alla popolazione generale. Pazienti con anemia, diabete di tipo 1, osteoporosi, patologie alla tiroide, deficit di immunoglobulina A, sindrome di Down, sindrome di Turner o familiarità per patologia celiaca hanno maggiori probabilità di avere diagnosi di malattia celiaca e a questi si dovrebbe offrire un test.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 1.1.1*

Le revisioni sistematiche identificate hanno mostrato la seguente distribuzione della qualità metodologica: alta (n=1), moderata (n=10), bassa (n=5) e molto bassa (n=4).

### *Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento.

### *Giustificazione*

L'aumentata prevalenza della malattia celiaca in condizioni cliniche specifiche supporta la ricerca della malattia in diversi setting: sintomi classici di malassorbimento ma anche quadri gastrointestinali ed extraintestinali e in patologie associate. Gli autori raccomandano la ricerca della malattia celiaca mediante lo studio sierologico in tutte le condizioni cliniche elencate di seguito:

- Familiari di I grado di pazienti celiaci
- Diarrea cronica
- Perdita di peso non spiegabile da altra causa
- Anemia da carenza di ferro
- Deficit di ferro, acido folico e vitamina B12
- Scarsa crescita nei bambini
- Stipsi ostinata nel bambino
- Sintomi compatibili con sindrome da intestino irritabile
- Dolori addominali ricorrenti
- Nausea, vomito ricorrente
- Colite microscopica
- Ulcerazioni aftose ricorrenti / difetti dello smalto dentale
- Transaminasi epatiche elevate altrimenti inspiegabili
- Dermatite erpetiforme
- Tiroidite di Hashimoto e malattia di Graves
- Psoriasi o altre lesioni cutanee diverse dalla DH

- Altre malattie autoimmuni (ad es. gastrite autoimmune, epatite autoimmune, colangite biliare primitiva, sindrome di Sjögren, DMT1)
- Iperamilasemia-iperenzimemia pancreatica non spiegata
- Deficit di IgA
- Osteopenia / osteoporosi
- Atassia o neuropatia periferica inspiegabile
- Epilessia
- Infertilità, aborto spontaneo ricorrente, menarca tardivo, menopausa precoce
- Sindrome da stanchezza cronica, fibromialgia
- Iposplenismo o asplenia funzionale
- Sindrome di Down o di Turner o di Williams

#### *Future ricerche*

Sono necessarie ulteriori evidenze su possibili vantaggi di uno screening di popolazione nella popolazione adulta e pediatrica. Inoltre, la letteratura manca di revisioni sistematiche e metanalisi riguardanti molti dei sintomi e segni associati alla malattia celiaca ed elencati sopra, tuttavia studi osservazionali (non inclusi in questa linee guida) e la pratica clinica sono a supporto di tale raccomandazione.

**Quesito 1.2. Nei pazienti con sospetta celiachia, quale test sierologico è più appropriato?**

P: Popolazione adulta a rischio di MC

I: Qualsiasi test sierologico per MC

C: Qualsiasi standard di riferimento

O: Accuratezza diagnostica del test sierologico nell'identificare la MC

**1.2.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di utilizzare l'anticorpo anti-transglutaminasi tissutale di classe IgA per la rilevazione di MC a qualsiasi età**

**Raccomandazione forte, forte qualità delle prove**

**1.2.2 Nei pazienti con sospetta celiachia, si suggerisce di utilizzare gli anticorpi anti-endomisio IgA come test di conferma per gli anti-transglutaminasi tissutale a basso titolo**

**Raccomandazione condizionata, bassa qualità delle prove**

**1.2.3 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di dosare il livello di IgA totale contemporaneamente ai test sierologici. Nei soggetti con deficit selettivo totale di IgA, alla diagnosi e al follow-up si raccomanda di eseguire test basati su IgG (anti-gliadina deamidata IgG o anti-transglutaminasi 2 IgG)**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

**1.2.4 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di eseguire tutti i test sierologici diagnostici mentre i pazienti seguono una dieta contenente glutine**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

*Introduzione*

Successivamente agli anticorpi IgA-anti-gliadina (AGA), abbandonati per la loro scarsa accuratezza nella diagnosi della MC, sono stati sviluppati altri anticorpi, anti-reticolina, poi anti-endomisio (EMA) e, infine, gli anticorpi anti-transglutaminasi tipo 2 (conosciuta come anticorpi anti transglutaminasi, (anti-tTG IgA). L'identificazione della TG2, come antigene bersaglio per gli anticorpi EMA IgA, è stato un importante passo avanti (Dieterich et al. 1997).

Gli anti-tTG IgA, seppur rappresentano un test molto accurato ai fini diagnostici, presentano una più bassa sensibilità rispetto agli anticorpi anti-endomisio a causa della possibile bassa positività anche in altre patologie: ipergammaglobulinemia, malattie autoimmuni, malattia epatica cronica, scompenso cardiaco congestizio e gastroenteriti (Leffler and Shuppan 2010) pertanto possiamo considerare che il test anti-tTG IgA è il test più sensibile per MC, mentre EMA IgA è il test più specifico. È importante considerare che il 2-3% dei pazienti con MC è affetto da deficit di IgA, pertanto, i livelli di IgA totali devono essere misurati contemporaneamente ai test sierologici

(McGowan et al. 2008). In caso di deficit di IgA, devono essere ricercati gli anticorpi di classe IgG anti-gliadina deamidati (anti-DGP IgG) e/o gli anti-tTG IgG.

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 1.2.1 e 1.2.2*

Per rispondere alla raccomandazione relativa all'utilizzo dell'anticorpo anti-transglutaminasi tissutale di classe IgA per la rilevazione di MC a qualsiasi età e anticorpi antiendomisio IgA come test di conferma per gli anti-transglutaminasi è stata presa in considerazione una sola revisione sistematica.

Lo studio di Sheppard et al. (Sheppard et al. 2022) ha valutato l'accuratezza dei test sierologici per la diagnosi di Celiachia in un campione di 28,338 pazienti seguiti da specialisti. La popolazione considerata è composta sia da adulti (6,575) che bambini (3,021), la cui diagnosi di Celiachia è stata confermata attraverso biopsia duodenale in 881 e 1,746 soggetti rispettivamente. L'accuratezza degli esami sierologici per la Celiachia risulta essere elevata. In dettaglio, i test per gli anticorpi IgA anti-transglutaminasi hanno presentato una sensibilità del 90.7% (95% CI: 87.3-93.2; threshold: 15 U/mL) negli adulti e del 97.7% (95% CI: 91.0-99.4) nei bambini. La specificità, invece, è apparsa essere leggermente più bassa: 87.4% (95% CI: 84.4-90.0) negli adulti e 70.2% (95% CI: 39.3-89.6) nei bambini. Da qui gli autori suggeriscono che i test per gli anticorpi anti-transglutaminasi siano particolarmente indicati ad escludere una diagnosi di celiachia.

Nel caso dei test per gli anticorpi IgA anti-endomisio, questi hanno mostrato una sensibilità minore rispetto agli esami di cui sopra e uguale all' 88.0% (95% CI: 75.2-94.7; threshold: 1:5) negli adulti and 94.5% (95% CI: 88.9-97.3; threshold: 1:10) nei bambini. La specificità è stata più alta e pari al 99.6% (95% CI: 92.3-100.0) negli adulti e 93.8% (95% CI: 85.2-97.5) nei bambini. Di conseguenza i test per gli anticorpi anti-endomisio potrebbero prestarsi bene a confermare una diagnosi di Celiachia, per esempio come esami secondari a seguito di un test per le IgA anti-transglutaminasi positivo.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazioni 1.2.1 e 1.2.2*

La revisione presa in considerazione presenta una qualità bassa.

#### *Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento.

### *Giustificazione*

Nonostante l'eterogeneità tra i diversi studi sia stata elevata e probabilmente da ricondursi alla varietà nei threshold per la positività dei test, nella prevalenza di Malattia Celiachia o nelle differenti procedure di biopsia del duodeno, i dati presentati evidenziano l'utilità dei test sierologici come primo step verso la diagnosi di Celiachia.

### *Future ricerche*

Sono necessarie ulteriori evidenze su possibili vantaggi di uno screening di popolazione nella popolazione adulta e pediatrica.

**Quesito 1.3. Nei pazienti con sospetta celiachia, l'esecuzione della biopsia intestinale è necessaria per una corretta diagnosi di malattia celiaca nell'adulto?**

P: Popolazione adulta a rischio di MC

I: Biopsia intestinale

C: Qualsiasi standard di riferimento

O: Accuratezza diagnostica e sicurezza della biopsia intestinale

**1.3.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda l'esecuzione della biopsia duodenale per confermare la diagnosi nei pazienti adulti con sierologia positiva per celiachia**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

#### *Introduzione*

L'esame bioptico rappresenta da sempre il gold standard nella diagnosi della celiachia. L'accuratezza diagnostica della sierologia specifica per la celiachia ha portato negli ultimi anni, anche alla luce dell'invasività e dei costi della procedura, a riconsiderare questo ruolo. Tuttavia ai fine di queste linee guida, gli autori si esprimono ancora in supporto dell'esecuzione di tale esame nell'iter diagnostico della celiachia.

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 1.3.1*

La raccomandazione relativa all'esecuzione della biopsia duodenale nella diagnosi di pazienti adulti non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell'opinione degli esperti.

Gli aspetti endoscopici caratteristici della MC sono fessurazioni della mucosa, nodularità della mucosa, atrofia del bulbo con evidente visibilità vascolare sottomucosa e perdita, riduzione o “scalloping” delle pliche di Kerckring. Questi aspetti presentano alta specificità per MC e per le altre forme di atrofia non celiaca (Balaban et al. 2015), tuttavia, è di estrema importanza considerare che circa 1/3 dei nuovi casi diagnosticati di MC presentano quadri endoscopici totalmente normali. In caso di sospetta MC, le biopsie devono, quindi, essere effettuate anche quando il quadro endoscopico del duodeno appare endoscopicamente normale (Dickey and Hughes 2001). Esistono alcune tecniche associate all'endoscopia per migliorare la diagnosi di MC, ma queste sono ancora limitate dalla disponibilità, competenza, tollerabilità e costi (Cammarota et al. 2009). I riscontri patologici in MC possono essere discontinui e possono coinvolgere aree del duodeno con gradi di gravità variabili (Ravelli et al. 2010). Le biopsie multiple della seconda/terza porzione duodenale (almeno 4) devono essere sempre effettuate, se si sospetta una diagnosi di MC.

(Lebwohl et al. 2011). Effettuare, poi, biopsie a livello del bulbo duodenale, può aumentare l'accuratezza diagnostica in modo significativo, in considerazione del fatto che ci sono casi in cui l'enteropatia può essere limitata proprio a questo livello (Kurien et al. 2012) soprattutto in un contesto di forme cliniche di media gravità e in assenza di segni di malnutrizione (Mooney et al. 2016).

Ogni biopsia deve essere effettuata con una singola presa e orientata, così da consentire una migliore valutazione del profilo villare (Latorre et al. 2015), orientandola poi su filtri millipore di acetato di cellulosa.

La valutazione anatomo-patologica, poi, si baserà sulle applicazioni di classificazioni ben standardizzate. In particolare Marsh nel 1992 ha proposto un sistema di gradualità dei cambiamenti istologici nella MC rispetto alla loro gravità, per una corretta identificazione delle lesioni istologiche della MC (Marsh 1992). Successivamente, Rostami e poi Oberhuber hanno proposto un report standardizzato, basato sulla classificazione di Marsh, nella quale lo stadio 3 viene suddiviso in 3A, 3B e 3C, caratterizzati rispettivamente da lieve, moderata e grave atrofia dei villi (Rostami et al. 1999; Oberhuber et al. 1999).

Ad oggi, questa classificazione di Marsh modificata, è utilizzata dalla maggioranza dei patologi sia per le diagnosi, sia per il follow-up, per constatare la regressione delle lesioni dopo congruo periodo di dieta aglutinata, anche se lo stesso Marsh ha messo in discussione le sottoclassificazioni delle lesioni di grado 3 (Marsh et al. 2015). Infine Corazza e Villanacci hanno proposto una classificazione più semplice, con l'obiettivo di minimizzare i disaccordi tra patologi e facilitare il confronto di biopsie ripetute nel follow-up (Corazza and Villanacci 2005).

La valutazione anatomo-patologica delle biopsie del piccolo intestino dovrebbe essere svolta su campioni biotecnici che consentano la visualizzazione di 3-4 unità villi-cripte consecutive e correttamente orientate (disposte parallelamente tra di loro). Il normale rapporto tra altezza villare e profondità delle cripte varia da 3:1 a 5:1 a livello della seconda porzione duodenale, mentre un rapporto di 2:1 è considerato normale per il bulbo duodenale (Villanacci et al. 2011). Il riscontro di linfociti intraepiteliali sporadici (IEL) è da considerarsi normale: più evidente lungo la porzione laterale dei villi, decresce in numero dalla base degli stessi verso l'apice, in un pattern definito decrescente (Goldstein 2004). Un conteggio di oltre 25 IEL/100 cellule epiteliali rappresenta, invece, un valore aumentato di IELs rispetto alla norma (Rostami et al. 2017). La tabella 2 riporta i punti essenziali che un corretto referto anatomo-patologico dovrebbe contenere.

Tabella 2: Punti essenziali per un corretto referto anatomo-patologico

1. Il numero complessivo di biopsie effettuate al II duodeno e al bulbo
2. Orientamento adeguato o meno delle biopsie
3. La percentuale di IEL (l'utilizzo di immunoistochimica per CD3 nei casi dubbi).
4. L'architettura dei villi (normale, con atrofia parziale, sub-totale o totale). Presenza di iperplasia delle cripte, altezza dei villi in rapporto alla profondità delle cripte
5. La descrizione del contenuto della lamina propria: nella MC c'è un'infiltrazione con linfociti, plasma cellule ed eosinofili ed occasionalmente neutrofili
6. La presenza delle ghiandole di Brunner.
7. Un quadro riassuntivo con utilizzo della classificazione modificata di Marsh o quella di Corazza-Villanacci.

In considerazione della grande variabilità delle manifestazioni cliniche di malattia e dei vari aspetti istologici che possono essere confusi con MC, è indispensabile un confronto tra patologi e gastroenterologi.

*Qualità dell'evidenza raccomandazione 1.3.1*

Non applicabile.

*Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento.

*Giustificazione*

La biopsia duodenale è raccomandata in tutti gli adulti che risultino positivi alla sierologia così come ogni qualvolta c'è un forte sospetto clinico di malattia.

### *Future ricerche*

Le evidenze del prossimo futuro evidenzieranno meglio la possibilità di identificare un sottogruppo di pazienti in cui è possibile evitare la biopsia come conferma della malattia celiaca in età adulta.

Quesito 1.4. Nei pazienti con sospetta celiachia, lo studio genetico è necessario per il raggiungimento della diagnosi di malattia celiaca?

P: Popolazione generale a rischio di MC

I: Test genetico per la ricerca di geni HLA

C: Qualsiasi standard di riferimento

O: Accuratezza diagnostica del test genetico

**1.4.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di non utilizzare il test HLA-DQ2/DQ8 di routine nella diagnosi iniziale di MC**

**Raccomandazione forte, molto bassa qualità delle prove**

#### *Introduzione*

Un test negativo per HLA-DQ2/8 rende la diagnosi di MC molto improbabile (valore predittivo negativo > 99%) (Megiorni and Pizzuti 2012). La maggioranza dei pazienti (fino al 90-95%) presenta gli eterodimeri DQ2 codificati dagli alleli DQA1\*05 e DQB1\*02. Si sottolinea che la presenza di queste molecole HLA rappresenta una “conditio sine qua non” per lo sviluppo della MC ma essendo queste presenti in un 30-40% della popolazione generale, non hanno di per sé alcun ruolo diagnostico (Megiorni et al. 2009). Per il lettore che fosse interessato ad approfondire l’argomento, specifichiamo che gli alleli DQA1\*05 e DQB1\*02 possono essere presenti, insieme, sullo stesso cromosoma (configurazione in cis, codificata dai geni DQA1\*0501 e DQB1\*0201, che porta alla produzione di una molecola di superficie HLA DQ2.5) oppure separati, uno su un cromosoma e l’altro sul cromosoma omologo (configurazione in trans, codificata dai geni DQA1\*0201 e DQB1\*0202 su un cromosoma e dai geni DQA1\*0505 e DQB1\*0301 sull’altro cromosoma), tale configurazione porta, comunque, alla formazione di una molecola HLA DQ2.5 di superficie (Sollid et al. 1989, Abadie et al. 2011). I pochi pazienti che non presentano la molecola HLA DQ2.5 presentano quasi tutti una molecola HLA di superficie DQ8, codificata dai geni DQA1\*0301 e DQB1\*0302. I pochissimi pazienti celiaci, invece, che non presentano né una molecola DQ2.5, né una molecola DQ8 presentano una molecola DQ2.2, codificata dai geni DQA1\*0201 e DQB1\*0202. Sebbene sia molto raro, è possibile, infine, ritrovare pazienti senza le molecole HLA sopracitate, ma con solo una molecola HLA DQ7.5, codificata dai geni DQA1\*0505 e DQB1\*0301. Pertanto, il test HLA-DQ2 / DQ8 dovrebbe essere utilizzato per escludere la MC in situazioni cliniche selezionate, tra cui (Pallav et al. 2014):

- a) quando i risultati della sierologia specifica per MC e dell'istologia sono discordanti: assenza di atrofia all'istologia in pazienti con anti-tTG ed EMA positivi oppure nei casi di atrofia dei villi con sierologia negativa;
- b) valutazione dei pazienti in cui non è stato eseguito alcun test per la MC prima di iniziare la dieta priva di glutine;
- c) nei familiari di primo e secondo grado se si vuole escludere la predisposizione genetica.

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 1.4*

Per rispondere alla raccomandazione relativa lo studio genetico è necessario per il raggiungimento della diagnosi di malattia celiaca sono state prese in considerazione due sole revisioni sistematiche.

Aboulaghras et al. (Aboulaghras et al. 2023) hanno intrapreso una metanalisi sulla distribuzione degli antigeni HLA di classe II DQ2 e/o DQ8 in pazienti adulti affetti da Celiachia. A partire da 13 studi che hanno considerato 3,158 pazienti e 26,863 controlli – la maggior parte di sesso femminile (63%) e con un'età media di  $42.70 \pm 14.21$  anni – gli autori hanno rilevato che gli omozigoti DQ2/DQ2 hanno il più alto rischio di sviluppare la celiachia. Secondo i risultati di questo studio, infatti, l'odds ratio per la doppia dose di HLA-DQB1\*02 (ovvero l'allele codificante per DQ2) era significativamente più alto nei pazienti celiaci adulti rispetto ai controlli (OR: 2.39; 95% CI: 1.15-4.96;  $p = 0.019$  secondo il modello a effetti random;  $p < 0.0001$  secondo al modello a effetti fissi). I risultati ottenuti da questa ricerca hanno, quindi, confermato l'associazione dell'allele DQ2 e DQ8 con la Celiachia. La conoscenza del grado di rilevanza delle associazioni dell'allele HLA potrebbe essere inclusa in algoritmi dedicati alla valutazione del rischio nelle diverse popolazioni. Queste osservazioni, continuano gli autori, contribuiscono al dibattito circa la potenziale implementazione di strategie di screening massa per la celiachia negli adulti.

Elwenspoek et al. (Elwenspoek et al. 2022) hanno condotto tre metanalisi per studiare l'accuratezza degli indicatori diagnostici, dei test sierologici e dei test genetici per la Celiachia in adulti e bambini. L'ultima metanalisi effettuata da Elwenspoek et al. (Elwenspoek et al. 2022) ha avuto lo scopo di stimare l'accuratezza dei test genetici HLA-DQ2 and/or -DQ8 per la Celiachia e ha incluso quattro studi ( $n = 12,087$ ), caso-controllo e di coorte, condotti su bambini. Tre studi sono stati giudicati a basso rischio di bias. Non è stata riscontrata eterogeneità. La presenza di HLA-DQ2 o di HLA-DQ8 ha avuto una sensibilità summary del 99.2% (95% CI: 83.4-100) e una specificità

summary del 55.6% (95% CI: 50.2-60.9). Queste percentuali sottolineano che è la negatività del test ad essere utile per escludere la malattia celiaca, mentre la sua positività non è utile ai fini diagnostici

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 1.4*

La revisione presa in considerazione presenta una qualità molto bassa (Aboulaghras et al.2023) e bassa (Elwenspoek et al. 2022).

#### *Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a sfavore dell'intervento

#### *Giustificazione*

Gli studi confermano la bassa specificità del test genetico e quindi il suo utilizzo solo in specifici sottogruppi al fine di escludere la presenza di malattia.

#### *Future ricerche*

Futuri studi potranno essere utili per identificare geni non HLA relativi implicati nella predisposizione genetica della malattia celiaca. Inoltre bisognerà approfondire i vantaggi di un programma di screening mediante test genetici, già analizzato in una popolazione pediatrica italiana (Lionetti et al. 2023).

**Quesito 1.5.** Nei pazienti con malattia celiaca o sospetta malattia, la videocapsula ha un ruolo nella gestione della malattia?

P: Popolazione generale con o a rischio di MC

I: Enteroscopia con videocapsula

C: Qualsiasi standard di riferimento

O: Accuratezza diagnostica e sicurezza dell'enteroscopia; Resa diagnostica

**1.5.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di non utilizzare la videocapsula per la diagnosi iniziale di MC, se non nei rari casi in cui l'esame endoscopico non può essere eseguito, mentre può essere utilizzata nel follow-up per le complicanze associate alla MC**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 1.5.1*

Per rispondere alla raccomandazione relativa all'utilizzo della videocapsula nella diagnosi di malattia celiaca sono state prese in considerazione due RS.

La metanalisi condotta da Rokkas et al. (Rokkas and Niv 2012) ha stimato l'accuratezza della videocapsula endoscopica in 166 individui. Per quanto riguarda la performance diagnostica delle videocapsule nel rilevare cambiamenti nella mucosa di pazienti con celiaca non curata, gli autori riportano una sensibilità aggregata dell'89% (95% CI: 82-94) e specificità del 95% (89-98), ROC 0.958. Inoltre, i dati aggregati hanno mostrato un valore predittivo positivo (VPP) di 12.90 (95% CI: 2.89-57.58) e un valore predittivo negativo (VPN) di 0.16 (95% CI: 0.10-0.25). Un VPP pari a 12.90 (95% CI: 2.89-57.58) indica di quanto gli odds della malattia aumentino quando la videocapsula endoscopica rileva cambi nella mucosa associate con la Celiachia, mentre un VPN di 0.16 (95% CI: 0.10-0.25) dà un'idea di quanto gli odds della malattia diminuiscono se videocapsula endoscopica non percepisce alcuna modificazione della mucosa associata alla Celiachia. Il diagnostic odds ratio aggregato, la cui magnitudine esprime la forza dell'associazione tra il risultato della videocapsula endoscopica e Celiachia, è risultato di 102.79 (95% CI: 33.207-318.18). Mentre non è stata osservata eterogeneità tra gli studi per quanto riguarda la sensibilità (Q-test=4.71, d.f.=5, p=0.4523, I<sup>2</sup>:0.0%), gli autori evidenziano eterogeneità in termini di specificità (Q-test=18.68, d.f.=5, p=0.0022, I<sup>2</sup>:73.2%).

Gli autori (Rokkas and Niv 2012) concludono che, nonostante la videocapsula endoscopica non sia accurata quanto la biopsia, potrebbe costituire un metodo alternativo di diagnosi di Celiachia,

indicato soprattutto per coloro che non possano sottoporsi a gastroscopia o che presentino sintomi gastrointestinali nonostante l'aderenza ad una dieta priva di glutine o ancora nei pazienti positivi ai test sierologici ma negative alla biopsia. Per definire l'esatto ruolo della videocapsula endoscopica nella diagnosi della malattia sarebbe però opportuno disegnare nuovi grandi trial multicentrici.

Elli et al. (Elli et al. 2017) hanno valutato la resa diagnostica riguardo l'utilizzo dell'enteroscopia con videocapsula e a doppio pallone, per rilevare eventi avversi, quali lesioni premaligne o maligne, nell'intestino tenue in caso di Celiachia.

La videocapsula endoscopica è stato l'oggetto di 10 studi (5 prospettici e 5 retrosprospettivi), 3 (1 prospettico e 2 retrospettivi) lavori invece si sono focalizzati sull'enteroscopia wired. La metanalisi ha considerato 439 pazienti (con un'età media di 44 anni e di cui 115 uomini) sottoposti a videocapsula endoscopica ed in 76 pazienti (di cui 29 uomini) sottoposti a enteroscopia (enteroscopia a doppio pallone o enteroscopia a spinta), in Europa e Nord America. Tale metanalisi ha evidenziato i seguenti risultati: 12 tumori e 47 lesioni premaligne sono stati rilevati dalla videocapsula endoscopica, mentre 8 tumori e 13 lesioni premaligne sono stati rilevati dalla enteroscopia. In particolare, per l'enteroscopia con capsula, la resa diagnostica aggregata è stata dell'1.9% (95% CI: 0.5-3.8; I<sup>2</sup>: 12%) nel caso di malignità e dell'8.4% (95% CI: 2.1-17.7; I<sup>2</sup>: 87%) nel rilevare condizioni premaligne. Per l'enteroscopia , la resa diagnostica aggregata è stata dell'8.7% (95% CI: 0-21.2; I<sup>2</sup>: 81%) per le malignità, del 16.7% (95% CI: 8.7-26.3; I<sup>2</sup>: 0%) per le digiunoileite ulcerativa. In pazienti con celiachia refrattaria, la resa diagnostica delle tecniche enteroscopiche è stata dell'1.8% (95% CI: 0-7.7) per le neoplasie e del 22.3% (95% CI: 8.2-39.7) per le lesioni premaligne. In conclusione, gli autori ribadiscono l'efficacia diagnostica delle tecniche enteroscopiche nel determinare la presenza di malignità nell'intestino tenue in caso di Celiachia complicata.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazioni 1.5.1*

La revisione presa in considerazione presentano una qualità molto bassa (Rokkas e Niv, 2012) e bassa (Elli et al, 2017).

#### *Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a sfavore dell'intervento (in relazione alla diagnosi di celiachia).

### *Giustificazione*

L'utilizzo della VCE e dell'enteroscopia vanno considerati soltanto in quelle condizioni di sospetta complicanza di malattia celiaca.

Quesito 1.6. Nei pazienti con sospetta celiachia, quale algoritmo diagnostico adottare per formulare una corretta diagnosi?

P: Popolazione generale con sintomi/segni di MC

I: Strategia diagnostica

C:

O: Accuratezza diagnostica della strategia

**1.6.1 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di basare la diagnosi di MC sulla base di dati clinici, sierologici ed istologici. La positività degli anticorpi in presenza di atrofia dei villi conferma la diagnosi di MC**

Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico

**1.6.2 Nei pazienti con sospetta celiachia, si suggerisce di formulare la diagnosi di celiachia potenziale in presenza di positività anticorpale (anti-tTG IgA e EMA), confermata in un laboratorio di secondo livello e assenza di atrofia all'istologia (rivalutato da un anatomo patologo esperto) e compatibilità genetica. La decisione di iniziare la dieta priva di glutine andrà concordata con il paziente, e la decisione deve, in particolare, valutare la presenza o meno di segni e/o sintomi di malattia.**

Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico

**1.6.3 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di non considerare un incremento dell'infiltrato dei IEL in assenza di atrofia dei villi nelle biopsie duodenali (Marsh1) un reperto istologico specifico per MC, mentre vanno escluse altre cause. Marsh 1 senza sierologia non è MC**

Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico

**1.6.4 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di formulare la diagnosi di celiachia sieronegativa, quando c'è la sierologia per MC, sia IgA che IgG negativa, presenza di quadro istologico compatibile con celiachia (Marsh 3) e presenza di genetica compatibili, e solo dopo aver escluso altre possibili cause di atrofia dei villi. Si raccomanda di valutare la risposta istologica dopo almeno 12 mesi di dieta**

Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico

**1.6.5 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di eseguire in pazienti che già seguono una dieta priva di glutine, prima dell'esecuzione dei test necessari per la diagnosi, un challenge con glutine**

Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico

**1.6.6 Nei pazienti con sospetta celiachia, si raccomanda di basare la diagnosi di MC sulla base di dati clinici, sierologici ed istologici. La positività degli anticorpi in presenza di atrofia dei villi conferma la diagnosi di MC**

Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico

## *Introduzione*

L'iter diagnostico della malattia celiaca è un processo articolato che parte sempre da un sospetto clinico che deve essere poi confermato dalla sierologia e quindi dal riscontro di atrofia duodenale. Ai casi classici, in cui si rilevano positività sia sierologica che istologica, si accompagnano casi meno comuni caratterizzati da discordanza tra sierologia e istologia che devono essere ben riconosciuti e studiati al fine di evitare false diagnosi. I casi più complessi dovrebbero essere indirizzati ad un centro di riferimento. Importante infine sottolineare che in caso di severo malassorbimento o forte sospetto clinico, la biopsia duodenale va in ogni caso eseguita, per escludere la celiachia sieronegativa e altre forme di enteropatie non legate alla celiachia.

### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 1.6.1*

La raccomandazione relativa la diagnosi di MC sulla base di dati clinici, sierologici ed istologici non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell'opinione degli esperti.

Ci sono numerose sovrapposizioni tra i sintomi gastrointestinali presenti nella MC e quelli riscontrabili in altre patologie GI. Il miglioramento dei sintomi alla sospensione del glutine o il peggioramento degli stessi dopo la sua reintroduzione ha un basso valore predittivo per MC, pertanto non deve essere utilizzato come criterio diagnostico, se non supportato da altre evidenze. Il riscontro di positività anticorpale (anti-tTG e EMA) in pazienti con atrofia dei villi intestinali conferma la diagnosi di MC (Kelly et al. 2015; Makharia et al. 2022). Recenti studi sottolineano quanto un livello di anti-tTG IgA superiori o uguali a 10 volte il valore normale sia predittivo di atrofia dei villi, ponendo, quindi, le basi di possibili modifiche delle linee guida, in linea con ciò che già accade nei celiaci diagnosticati in età pediatrica, dove è possibile fare diagnosi senza l'esecuzione della EGDS (Penny et al. 2020; Popp et al. 2021). Le maggiori perplessità legate a questo approccio nella popolazione adulta sono legate all'eventuale mancata diagnosi di patologie benigne associate alla celiachia e individuabili in corso di esame endoscopico come le gastriti autoimmuni o gastriti linfocitiche (Maimaris et al. 2020), dal fatto che, sin dalla diagnosi, la MC può essere associata a complicanze come l'adenocarcinoma del piccolo intestino e il linfoma a cellule T associato ad enteropatie così come l'utilizzo dell'esame endoscopico eseguito al momento della diagnosi come esame di confronto rispetto a quelli eseguiti al follow-up qualora i pazienti non rispondano alla dieta (Al-toma et al. 2007).

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 1.6.2*

La raccomandazione relativa la diagnosi di MC sulla diagnosi di celiachia potenziale in presenza di positività antincorpale (anti-tTG IgA e EMA) non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell'opinione degli esperti.

In caso di anti-tTG positivi e biopsia negativa, si consiglia ripetere il dosaggio presso un laboratorio di secondo livello, associando la ricerca degli EMA e, in caso di positività a entrambi gli anticorpi, richiedere la revisione dei vetrini da parte di un anatomo-patologo esperto. Qualora sia confermata un'assenza di atrofia all'istologica (Marsh 0-2, Corazza-Villanacci grado A) con positività antincorpale (anti-tTG e EMA), bisogna assicurarsi che il paziente fosse a dieta con glutine al momento della biopsia, e in caso di dieta a basso contenuto di glutine, è raccomandato ripetere la biopsia dopo 2-6 settimane di introduzione adeguata di glutine. Lo studio dell'HLA DQ2-8 dovrebbe essere inoltre richiesto. In caso, quindi, di sierologia positiva a entrambi anti-tTG ed EMA, ma biopsia duodenale negativa, con predisposizione genetica presente, i pazienti possono essere ritenuti "celiaci potenziali". In caso di MC potenziale confermata, la decisione di iniziare la dieta priva di glutine andrà concordata con il paziente, e la decisione deve, in particolare, valutare la presenza o meno di segni e/o sintomi di malattia(Szaflarska-Poplawska 2021; Imperatore et al. 2017; Volta et al. 2016a).

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 1.6.3*

La raccomandazione relativa non considerare un incremento dell'infiltrato dei IEL in assenza di atrofia dei villi non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell'opinione degli esperti.

In caso di anti-tTG a basso titolo, con negatività degli EMA e Marsh 1, non è possibile formulare la diagnosi di MC, ma piuttosto è consigliato la ripetizione antincorpale a 6-12 mesi. È possibile seguire tale approccio anche qualora il sospetto di MC fosse molto alto, sempre supportato dalla presenza di una predisposizione genetica.

La duodenite linfocitica (Marsh-1) è presente nel 3.8% della popolazione negativa alla serologia per MC (Aziz et al. 2010). Solo il 16% circa dei casi di duodenite linfocitica è stato diagnosticato come MC (Green et al. 2005). Similmente, ci sono cause di atrofia dei villi nelle biopsie duodenali che non sono MC. La tabella 3 mostra cause diverse dalla MC di Marsh 1 e atrofia dei villi. Le infezioni da Helicobacter pylori sono frequentemente associate a un'istologia Marsh 1. La sua eradicazione

di solito comporta una normalizzazione del conteggio degli IEL duodenali (Galli et al. 2017). L’analisi delle concomitanti biopsie gastriche e/o della sierologia è necessaria in queste situazioni per dirimere i dubbi.

#### *Sintesi dell’evidenza raccomandazione 1.6.4*

La raccomandazione relativa alla diagnosi di celiachia sieronegativa, quando c’è la sierologia per MC, sia IgA che IgG negativa non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell’opinione degli esperti.

La celiachia sieronegativa rappresenta una condizione clinica poco frequente, spesso sovrastimato per una non corretta definizione, la cui prevalenza resta non definita (Schiopatti et al. 2019). Il termine sieronegativo deve essere utilizzato nel caso di un paziente con negatività sierologica (anti-tTG e EMA con normale espressione delle IgA o negatività degli IgG DGP e IgG anti-tTG e deficit di IgA), predisposizione genetica e atrofia dei villi, una volta escluso tutte le altre possibili cause di atrofia (Schiopatti, et al. 2018; Aziz et al. 2017; Volta et al. 2016b). In questi soggetti, per porre diagnosi di MC, è necessario verificare il miglioramento del danno intestinale, dopo almeno un anno dall’inizio della dieta. Inoltre, è suggerito completare l’iter diagnostico nei pazienti sieronegativi con la ricerca dell’HLA. La diagnosi differenziale con altre enteropatie, elencate in tabella 3, necessita dell’integrazione dei fattori clinici, anatomico-patologici e genetici, pertanto, si raccomanda di inviare tali pazienti presso centri terziari dedicati alla MC (Leonard et al. 2021a).

#### *Sintesi dell’evidenza raccomandazione 1.6.5*

La raccomandazione relativa al challenge con glutine prima di eseguire test diagnostici in pazienti con sospetta celiachia già in regime dietetico modificato non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell’opinione degli esperti.

La normalizzazione degli anticorpi e del quadro istologico non è immediata dopo l’inizio della dieta, tuttavia la loro negatività in corso di dieta priva di glutine, anche se da pochi mesi, non può escludere la diagnosi di MC, in caso sia presente una predisposizione genetica HLA DQ2/DQ8. Pertanto è raccomandato, prima di studiare un paziente già a dieta priva di glutine, inviarlo presso un centro di riferimento, dove potrà eseguire un “gluten challenge”, ossia il paziente dovrebbe reintrodurre glutine per almeno 14 giorni (meglio se esteso per 6-8 settimane), alla quantità di almeno 3-10 gr di glutine al giorno (2-6 fette di pane), prima di sottoporsi al controllo biotecnico

(Leffler et al. 2013). Un recente studio randomizzato controllato ha paragonato l'assunzione di 3 gr di glutine con quella di 10 gr, per una durata di 14 giorni, verificando che solo i 10 gr inducevano nella maggior parte dei casi la comparsa di un danno intestinale (Leonard et al. 2021b).

Il quantitativo e la durata necessaria per la ricomparsa del danno istologico e la ricomparsa degli anticorpi specifici per la MC può variare da individuo a individuo, pertanto può essere utile una valutazione anticorpale anche ad una distanza maggiore dalla ripresa della dieta con glutine.

**Tabella 3:** Diagnosi differenziale di MC con o senza atrofia dei villi

<b>Isolato aumento delle IEL in assenza di atrofia dei villi</b>	
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	Farmaci (antinfiammatori, inibitori di pompa protonica)
Sovraccrescita batterica	
Sindrome dell'ansa cieca	Patologie autoimmuni (artrite reumatoide, tiroidite di Hashimoto, LES, sclerosi multipla, enteropatia autoimmune)
Coliti microscopiche (linfocitica e collagenosica)	
Sensibilità al glutine non celiaca	Immunodeficienza comune variabile
Ulcera peptica	Graft versus Host Disease
Gastroduodenite associata a infezione da Helicobacter Pylori	Allergie alimentari (latte vaccino, soia, pesce, uova, etc.)
Infezioni (gastroenteriti virali, Giardia, Cryptosporidium)	
<b>Atrofia dei villi e incremento IEL</b>	
Infezioni (sprue tropicale, Giardia, sindrome di Whipple, Mycobacterium avium, enteropatia in corso di AIDS)	Immunodeficienza comune variabile
Sprue collagenosica	Graft versus Host Disease
Enteropatia autoimmune	Farmaci (micofenolato mofetile, colchicina, sartani, MTX)
Malattia di Crohn	Chemioterapia, Radioterapia
Gastroenterite eosinofila	Terapia immunomodulatoria (anticorpi anti-CTLA4)
Sovraccrescita batterica	Amiloidosi
Enteropatia associata al linfoma delle cellule T	

### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 1.6.6*

La raccomandazione relativa si raccomanda di basare la diagnosi di MC sulla base di dati clinici, sierologici ed istologici non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell'opinione degli esperti.

### *Qualità dell'evidenza raccomandazioni 1.6.1-1.6.6*

Non applicabile.

### *Altri test alla diagnosi*

I test di permeabilità intestinale: sebbene i test di permeabilità (test del d-xilosio, rapporto lattulosio-mannitolo) possano rilevare i cambiamenti grossolani della permeabilità intestinale associati alla MC, la loro sensibilità e specificità sono piuttosto variabili e questi test non sono raccomandati per la diagnosi di MC (Gan et al. 2022).

Immagini radiologiche ed ecografiche: vi sono alcune immagini radiologiche ed ecografiche che possono suggerire la MC, per esempio un numero ridotto di pliche digiunali, un aumento del numero di pliche ileali, dilatazione dell'intestino tenue, ispessimento della parete, intussuscezione, linfoadenopatia mesenterica (cavitàzione), alterazioni vascolari e atrofia splenica (Van Weyenberg et al. 2015; Soresi et al. 2011; Fraquelli et al. 2004)

Ricerca anticorpi tissutali: in un'ampia coorte di pazienti con MC e controlli sani, è stato dimostrato che la determinazione dei depositi di autoanticorpi IgA specifici per TG2 della mucosa dell'intestino tenue è uno strumento possibile nella diagnostica della MC in casi selezionati (Koskinen et al. 2010). Depositi di autoanticorpi sono stati trovati in pazienti con MC sieronegativa così come nelle forme di MC potenziale. Un altro possibile metodo diagnostico è il dosaggio degli EMA e delle TG2 nel terreno di coltura delle biopsie dell'intestino tenue (Carroccio et al. 2006; Carroccio et al. 2011).

Altri test sierologici: sono stati recentemente studiati la ricerca nel sangue dell'HLA-DQ-tetramero del glutine per il rilevamento di cellule T MC4  $\beta$  specifiche del glutine (Sarna et al. 2018) e del complesso TG2-peptite deamidato di gliadina (Choung et al. 2019).

### *Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e inesistenti sia a favore dell'intervento.

### *Giustificazione*

Le evidenze supportano l'iter diagnostico che inizia dal sospetto clinico, prosegue con la ricerca sierologica e termina con l'esecuzione della biopsia duodenale (Figura S1). Risultati discordanti dovranno essere valutati attentamente e interpretati come celiachia potenziale o sieronegativa.

### *Future ricerche*

La letteratura mirerà ad individuare, anche nella popolazione adulta, un sottogruppo di pazienti che possa evitare la biopsia intestinale, limitando l'iter diagnostico della celiachia alla sola sierologia.

## Dieta senza glutine

Quesito 2. Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia quali consigli adottare per una corretta dieta senza glutine?

P: Popolazione generale con nuova diagnosi di MC

I: Educazione alimentare per una corretta dieta senza glutine

C:

O: Risposta clinica e complicanze

**2.1 Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia, si raccomanda una dieta priva di glutine per tutta la vita**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

**2.2 Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia, si suggerisce di richiedere una valutazione da parte di una dietista esperta e dedicata in particolare nelle fasi iniziali della dieta**

**Raccomandazione condizionata, basata sul consenso clinico**

**2.3 Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia, si raccomanda di studiare eventuali deficit di micronutrienti essenziali quali il ferro, l'acido folico, la vitamina D e B12**

**Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove**

**2.4 Nei pazienti con nuova diagnosi di celiachia, si raccomanda una dieta, non solo priva di glutine, ma anche equilibrata con un adeguato apporto di fibre**

**Raccomandazione forte, molto bassa qualità delle prove**

### *Introduzione*

La base del trattamento della MC è la dieta senza glutine. Ai pazienti celiaci occorre prescrivere di evitare i cereali e i cibi derivanti dal grano, orzo o segale evitando ogni contaminazione (Hollon et al. 2013). Ai pazienti dovrebbe essere consigliato di leggere le etichette degli alimenti per accertarsi sul contenuto o meno di glutine (Commission Regulation (EC) No 41/2009). È noto che l'aderenza alla dieta senza glutine aumenta nelle persone che sono state maggiormente informate sulla MC e la dieta. Anche il supporto da parte dei familiari e degli operatori sanitari ha un impatto favorevole (Ludvigsson et al. 2015).

Una review sistematica su 35 lavori suggerisce che, se pur la quantità di glutine tollerata varia tra le persone affette da MC, una assunzione quotidiana di < 10 mg non sembra in grado di causare alterazioni istologiche significative (Akobeng and Thomas 2008, Hischenhuber et al. 2006). La

Commissione Europea (legge EC41/2009), a partire dal 2012 ha specificato che i cibi definiti “senza glutine” dovrebbero contenere non più di 20 ppm di glutine, livello considerato sicuro per i pazienti con MC. Tra i vari cereali consentiti, molto dibattuto è l’utilizzo dell’avena, si sottolinea tuttavia che quest’ultima non è contaminata con glutine ed è sicura per quasi tutti i pazienti celiaci (Pinto-Sachez et al. 2017, Tapsas et al. 2014)

Al momento della diagnosi i pazienti dovrebbero essere inviati a una dietista per inquadrare adeguatamente la dieta (Madden et al. 2016). È auspicabile avere a disposizione una dietista dedicata alla MC, per poter evitare potenziali deficit nutrizionali dovuti alla dieta senza glutine e istruire i pazienti sulla corretta gestione della dieta e sulle possibili alternative al glutine con alimenti comunque salutari.

#### *Sintesi dell’evidenza raccomandazione 2.1*

La raccomandazione relativa alla dieta priva di glutine per tutta la vita non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell’opinione degli esperti.

#### *Qualità dell’evidenza raccomandazione 2.1*

Non applicabile.

#### *Sintesi dell’evidenza raccomandazione 2.2*

La raccomandazione relativa alla dieta priva di glutine per tutta la vita non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell’opinione degli esperti.

#### *Qualità dell’evidenza raccomandazione 2.2*

Non applicabile.

#### *Sintesi dell’evidenza raccomandazione 2.3*

La raccomandazione relativa a deficit di micronutrienti essenziali quali il ferro, l’acido folico, la vitamina D e B12 deriva da una revisione sistematica oltre che alle indicazioni di buona pratica clinica.

Lo studio condotto da Mahadev et al. (Mahadev et al. 2018) ha identificato 18 studi e ha valutato la prevalenza di Celiachia in 2,998 pazienti con anemia da deficit di ferro. La prevalenza della malattia celiaca (confermata da biopsia) risulta in 143 pazienti (proporzione pesata: 3.2%, 95% CI: 2.6-3.9) in pazienti con anemia da deficit di ferro. L’anno di pubblicazione, la proporzione di donne, l’età alla diagnosi di malattia celiaca e la prevalenza nella popolazione generale non sono

risultate essere associate con la prevalenza di MC in pazienti con anemia da deficit di ferro nella meta-regressione. Gli autori, vista la prevalenza di malattia celiaca uno ogni 31 pazienti con anemia da deficit di ferro, ribadiscono che si tratta di un importante fattore di rischio indipendentemente dalle caratteristiche demografiche. Pertanto, gli autori concludono che l'endoscopia con biopsia dovrebbe essere utilizzata anche in pazienti in cui in cui si hanno altri sospetti eziologici.

Lo studio della vitamina B12 e acido folico e la vitamina D completano lo studio dello stato malassorbitivo presente nei soggetti celiaci.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 2.3*

La revisione presa in considerazione presentano una qualità moderata.

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 2.4*

La raccomandazione relativa a una dieta, non solo priva di glutine, ma anche equilibrata con un adeguato apporto di fibre deriva da una revisione sistematica oltre che alle indicazioni di buona pratica clinica.

La ricerca di Romão et al. (Romão et al. 2021) ha valutato dell'indice glicemico del pane senza glutine e dei suoi ingredienti principali, in quanto un elevato indice glicemico del pane senza glutine potrebbe contribuire allo sviluppo di malattie croniche. Gli autori hanno eseguito una metanalisi su 132 campioni di pane senza glutine a partire da 18 studi. 5 articoli hanno testato l'indice glicemico in vivo, undici in vitro e due studi hanno testato entrambi i metodi. L'analisi di Romão ha mostrato che il 60.7% (CI 95%: 40.2-78.1) dei campioni di pane presentato negli studi era caratterizzato da indici glicemici elevati, mentre soltanto il 18.2% (CI 95%: 11.7-27.2) dei campioni è stato classificato come a basso indice glicemico. La metanalisi ha presentato un'eterogenicità moderata/bassa tra gli studi ( $I^2$ : 61% e <1% per entrambi gli indici glicemici alti e bassi), evidenziando di conseguenza l'alto profilo glicemico del pane senza glutine. Da questo studio è stato anche messo in luce che gli indici glicemici inferiori sono stati trovati in formulazioni a base di farina di *Colocasia esculenta* o arricchite con fibre, yogurt e cagliata, lievito madre, psyllium, idrocolloidi, enzimi, fruttani e amido resistente, evidenziando l'efficacia di questi ingredienti nell'abbassare l'indice glicemico di questo tipo di pane.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 2.4*

La revisione presa in considerazione presentano una qualità molto bassa.

### *Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento.

### *Giustificazione*

Il paziente celiaco alla diagnosi necessita di una guida che possa accompagnarlo nell'inizio della dieta senza glutine, al fine di facilitarne la comprensione ed evitare delle complicanze legate alla dieta stessa. La figura della dietista è considerata importante in questo setting. Il rischio di sindrome metabolica va attentamente monitorato, così come i rischi di contaminazione di glutine involontaria e volontaria.

### *Future ricerche*

Nonostante l'efficacia della dieta senza glutine, il rischio di contaminazioni, la possibile mancata risposta alla dieta e l'impatto sulla qualità di vita, ha indotto i ricercatori a identificare possibili alternative terapeutiche. Sono infatti in fase di studio diverse molecole che agiscono su diversi punti della cascata patogenetica della malattia celiaca. L'obiettivo primario di questi studi è al momento individuare una terapia in grado di supportare la dieta senza glutine per migliorarne l'efficacia. Inoltre, sarà importante studiare il rischio di sindrome metabolica nella popolazione celiaca a dieta senza glutine e come evitarla. Mancano in letteratura, infine studi sistematici a sostegno dei test sierologici da richiedere al follow-up come la vitamina B12, ac. folico e vitamina D.

## Follow-up della malattia celiaca

Quesito 3. Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, qual è il corretto follow-up da adottare?

P: Popolazione generale con diagnosi confermata di MC

I: Piano di follow-up

C:

O: Risposta clinica e complicanze

**3.1 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda, una valutazione dei sintomi, bioumorale e antincorpale nel corso del follow-up**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

**3.2 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di richiedere una biopsia duodenale al follow-up in coloro che hanno una mancata risposta clinica e/o bioumorale alla dieta senza glutine**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

**3.3 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di sottoporre a screening sierologico i familiari di 1° grado dei nuovi pazienti affetti da MC. Quelli che risultano positivi agli anticorpi, e/o presentano sintomi suggestivi, vanno sottoposti a biopsia duodenale**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

**3.4 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si suggerisce di invitare ad eseguire il vaccino anti-pneumococco al momento della diagnosi di MC, particolarmente se sono presenti altre comorbidità**

**Raccomandazione condizionata, molto bassa qualità delle prove**

**3.5 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di eseguire una MOC DEXA al momento della diagnosi di MC in tutti i pazienti con sintomi/segni di malassorbimento; tutti gli altri vanno comunque sottoposti a MOC non oltre i 30-35 anni di età**

**Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove**

**3.6 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di ripetere una MOC-DEXA ogni 2 o 3 anni in pazienti con bassi livelli di densità ossea, scarsa aderenza alla dieta aglutinata o persistenza di atrofia dei villi. Pazienti celiaci con normale densità ossea alla diagnosi devono ripeterla ogni 5 anni**

**Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove**

**3.7 Nei pazienti con diagnosi confermata di malattia celiaca, si raccomanda di valutare i pazienti celiaci alla diagnosi e al follow-up la presenza di disturbi psicologici ed un supporto**

**specifico dovrebbe essere previsto quando richiesto**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

### *Introduzione*

È stato dimostrato che l'aderenza alla dieta migliora con un regolare follow-up eseguito nell'ambito di una struttura clinica con uno specifico interesse per la MC (Hughey et al. 2017). Idealmente, la struttura dovrebbe disporre sia di un gastroenterologo, sia di un dietista con uno specifico interesse per la MC. È loro compito far capire al paziente alla diagnosi l'importanza di seguire rigorosamente una dieta aglutinata e di istruirlo al riguardo. I pazienti possono inoltre essere incoraggiati a iscriversi a una associazione dei pazienti come supporto nel loro nuovo percorso.

Nel primo anno dopo la diagnosi, il follow-up deve essere stretto per ottimizzare l'aderenza alla dieta e motivare il paziente ad adattarsi a questa nuova situazione. Una volta che la condizione si è stabilizzata e il paziente segue la dieta senza problemi, il follow-up può essere rallentato e avere una scadenza annuale o bi-annuale. A ogni visita di controllo si dovrà valutare il quadro clinico del momento e porlo in relazione con i sintomi presenti al momento della diagnosi; analogamente si dovranno valutare i principali parametri bioumorali (emocromo, indici di flogosi, bilancio marziale, dosaggio vitaminico, elettroliti, enzimi epatici, ormoni e anticorpi tiroidei e assetto metabolico) e confrontarli con le alterazioni laboratoristiche presenti al momento della diagnosi (Kreutz et al. 2020). Bisogna, in particolare, porre attenzione al rischio di comparsa di sindrome metabolica descritta nei pazienti a dieta (Rispo et al. 2020). L'aderenza alla dieta aglutinata andrà valutata mediante un attento colloquio dietologico, l'utilizzo di questionari dedicati valutanti la compliance (Biagi et al. 2009), e mediate il dosaggio degli anticorpi anti-tTG IgA di cui andrà valutato il progressivo calo sino alla negativizzazione (Sugai et al. 2010).

Bisognerà valutare caso per caso, l'opportunità di procedere a una gastroscopia con biopsia duodenale di controllo per valutare l'entità della risposta istologica alla dieta aglutinata, in particolare, questa dovrà essere sempre eseguita in pazienti con mancata risposta clinica e/o bioumorale alla dieta, in pazienti con diagnosi di MC sieronegativa e in coloro che presentano alla diagnosi "predittori" di rischio di complicanze (Pekki et al. 2017). In linea generale, se consideriamo che alla diagnosi di MC un'età >45 anni e la presenza di gravi segni e sintomi da malassorbimento, sono i principali "predittori" di complicanze (Biagi et al. 2018b), ne consegue che le modalità di follow-up di un paziente diagnosticato all'età di 60 anni per diarrea e dimagramento,

non potranno essere le stesse di quelle usate per un giovane adulto asintomatico o paucisintomatico alla diagnosi. Nel primo caso, infatti, il follow-up dovrà essere molto stretto, sempre in un centro dedicato alla MC, e si dovrà procedere a una gastroscopia con biopsia duodenale di controllo.

Si consiglia di eseguire le prime due visite (a sei e 12 mesi) presso il centro di riferimento. Manca ancora un accordo per definire quale sia il setting ideale dove eseguire le visite successive del paziente celiaco (centro di riferimento o medico di medicina generale con comprovata esperienza nella gestione della MC), chiaramente la scelta va definita anche in base alla storia clinica del paziente. In ogni caso, in presenza di mancata risposta alla dieta o sospetto di complicanze, il paziente deve essere indirizzato presso il centro di riferimento il prima possibile.

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 3.1 e 3.2*

Le raccomandazioni relative alla valutazione dei sintomi, bioumorale e anticorpale nel corso del follow-up e alla biopsia duodenale al follow-up in colore che hanno una mancata risposta clinica e/o bioumorale alla dieta senza glutine derivano da due revisione sistematiche oltre che alle indicazioni di buona pratica clinica.

Silvester et al. (Silvester et al. 2017) hanno stimato la sensibilità e la specificità dei test per le IgA anti-transglutaminasi tissutale e anti-endomisio nell'identificare i pazienti celiaci che presentano atrofia villosa persistente nonostante una dieta priva di glutine. Attraverso una metanalisi eseguita su 26 studi di soggetti con malattia celiaca confermata da biopsia, gli autori hanno mostrato che i test sierologici hanno individuato i pazienti con atrofia villosa persistente con alti livelli di specificità: 0.83 per il test per le IgA anti-transglutaminasi tissutale (95% CI: 0.79-0.87) e 0.91 per il test per le IgA anti-endomisio (95% CI: 0.87-0.94). Tuttavia, hanno rilevato l'atrofia dei villi con bassi livelli di sensibilità: 0.50 per il test per le IgA anti-transglutaminasi tissutale (95% CI: 0.41-0.60) e 0.45 per il test per le IgA anti-transglutaminasi tissutale (95% CI: 0.34-0.57). I test hanno avuto livelli simili di prestazioni sia nei pazienti pediatrici che adulti. A seguito della scoperta della bassa sensibilità (inferiore al 50%) dei test per le IgA sieriche anti-transglutaminasi tissutale e anti-endomisio nel rilevare l'atrofia villosa persistente, gli autori ribadiscono la necessità di marker più accurati e non invasivi per riconoscere danni alla mucosa nei bambini e adulti celiaci che stanno seguendo una dieta priva di glutine. In pratica clinica, la negatività sierologica e la remissione dei sintomi e segni possono ritenersi suggestivi di una buona risposta alla dieta e della assenza di contaminazioni. Tuttavia in base all'esito di questa metanalisi, in caso di persistenza di

sintomi e segni di malattia, bisogna eseguire una gastroscopia nel follow-up anche in caso di negatività della sierologia.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 3.1 e 3.2*

La revisione presa in considerazione presenta una qualità bassa.

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 3.3*

La raccomandazione relativa allo screening sierologico dei familiari di 1° e 2° grado dei nuovi pazienti affetti da MC non si è potuta valutare con la metodologia GRADE, ma deriva dalla buona pratica clinica sulla base dell'opinione degli esperti.

È consigliabile sottoporre a screening sierologico i familiari di 1° e 2° grado dei nuovi pazienti affetti da MC, indipendentemente dalla presenza di segni o sintomi sospetti di malattia, mediante la ricerca degli anti-tTG IgA e delle IgA totali (Rubio-Tapia et al. 2008). La ricerca degli anticorpi dovrebbe essere eseguita al momento della diagnosi del familiare e dopo 4 anni e ogni qualvolta utile per sopravvenuto sospetto clinico (Biagi et al. 2009). Quelli che risultano positivi agli anticorpi, o presentano sintomi suggestivi, vanno sottoposti a biopsia duodenale. In casi selezionati è possibile richiedere l'HLA-DQ2/DQ8 per valutare la predisposizione genetica alla MC (Pallav et al. 2014).

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 3.4*

La raccomandazione relativa al vaccino anti-pneumococco al momento della diagnosi di MC deriva da una revisione sistematica oltre che alle indicazioni di buona pratica clinica.

Simons et al. (Simons et al. 2018) hanno valutato il rischio di infezione pneumococcica nei pazienti con diagnosi di celiachia. Una metanalisi è stata effettuata dagli autori su 3 articoli che si sono basati su 3 database— ovvero lo Swedish National Inpatient Register, l'Oxford Record Linkage Study e l'English National Hospital Episode Statistics, che hanno reclutato tra i 2,044 e i 29,012 pazienti di Celiachia e tra 14,494 e 592,174 controlli. In dettaglio, i pazienti celiaci e con infezione confermata da pneumococco sono stati confrontati con uno specifico gruppo di riferimento costituito da pazienti ricoverati e/o popolazione generale. A partire da questi dati, gli autori hanno stimato che gli odds di infezione da pneumococco erano più alti tra i pazienti celiaci ospedalizzati rispetto ai controlli (OR: 1.66; 95% CI: 1.43-1.92). Non è stata riscontrata dagli autori eterogeneità ( $Q[1] = 1.17$ ;  $p = 0.56$ ;  $I^2: 0\%$ ). Considerato, infine, che i pazienti celiaci presentano un elevato rischio di infezione pneumococcica, Simons e collaboratori suggeriscono la vaccinazione

pneumococcica preventiva per i celiaci, soprattutto per coloro di età compresa tra 15 e 64 anni che non hanno ricevuto le vaccinazioni pneumococciche da bambini.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 3.4*

Le revisione presa in considerazione presenta una qualità molto bassa.

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 3.5 e 3.6*

La raccomandazione relativa alla MOC DEXA al momento della diagnosi di MC deriva da tre revisioni sistematiche oltre che alle indicazioni di buona pratica clinica.

In Heikkilä et al. (Heikkilä et al. 2015) la ricerca sistematica ha individuato 16 studi osservazionali per valutare l'associazione tra malattia celiaca e disordini metabolici ossei. Da questa metanalisi di studi *case-control* e *cross-sectional* è emerso che soggetti con diagnosi di Celiachia presentano un rischio di fratture ossee doppio rispetto ad individui non celiaci. Nel caso di studi prospettici, tale rischio è pari al 30% (95% CI: 1.14-1.50) per qualsiasi tipo di frattura, incrementa fino al 69% specificatamente per fratture dell'anca. Di conseguenza, gli autori sottolineano che la Celiachia può essere associate ad un aumentato rischio di fratture ossee ed in particolare a fratture dell'anca.

Ganji et al. (Ganji et al. 2019) vanno a valutare la prevalenza di osteoporosi e osteopenia in uomini e donne in premenopausa con diagnosi di malattia celiaca. La revisione ha considerato 433 studi per un totale di 563 pazienti provenienti dall'Inghilterra, Brasile, India, Ungheria e Polonia. Similmente a Heikkila et al. (Heikkilä et al. 2015), anche Ganji et al. (Ganji et al. 2019) concludono che la Celiachia potrebbe essere associata ad aumentato rischio di fratture ossee. La prevalenza aggregate di osteoporosi è del 14.4% (95% CI: 9-20.5) e di osteopenia del 39.6% (95% CI: 31.1-48.8) in uomini e donne premopausa rispettivamente. Gli autori suggeriscono che la perdita ossea ha una prevalenza maggiore in pazienti con diagnosi di malattia celiaca e che può essere associata con un aumento rischio di fratture. Altresì, gli autori aggiungono che sono necessarie nuove ricerche case-control che prendono in considerazione fattori confondenti tra cui età e menopausa.

Lo studio di Oliveira et al. (Oliveira et al. 2022) valuta l'effetto di una dieta priva di glutine sulla densità minerale ossea in 28 studi che includono bambini e adolescenti con malattia celiaca. La dieta senza glutine aumenta il contenuto di minerale osseo e di densità minerale ossea in pazienti con celiachia rispettivamente di SMD = 0.39 (95% CI: 0.16-0.62) e di SMD = 0.29 (95% CI: 0.10-

0.47). Gli autori concludono che una dieta priva di glutine è associata con livelli maggiori di BMC e BMD sia in bambini che adolescenti con malattia celiaca.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 3.5 e 3.6*

Le revisioni prese in considerazione presentano una qualità bassa e moderata.

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 3.7*

La raccomandazione relativa alla presenza di disturbi psicologici deriva da due revisioni sistematiche oltre che alle indicazioni di buona pratica clinica.

La metanalisi di Burger et al. (Burger et al. 2017) ha quantificato l'effetto della dieta priva di glutine sulla qualità della vita legata alla salute (health related quality of life, HRQoL) in pazienti con celiachia. A partire da 16 studi (8 trasversali e 8 prospettici) e 2.728 soggetti, gli autori stabiliscono che i) la dieta priva di glutine migliora significativamente la HRQoL, in termini di stato generale di benessere psicologico (psychological general well-being, PGWB-Total) (differenza media= 7.34; 95% CI: 1.96-12.72; p = 0.008), di questionario sullo stato di salute SF-36 (Short-Form 36-Item Health Survey, SF-36) per l'indice dello stato di salute mentale (Mental Component Score, MCS) (differenza media= 7.37; 95% CI: 1.84-12.90; p = 0.009) e SF-36 per l'indice dello stato di salute fisica (Physical Component Score, PCS) (differenza media= 5.72; 95% CI: 1.50-9.95; p = 0.008); ii) i pazienti a dieta senza glutine mostrano una HRQoL comparabile con il controllo per il PGWB-Total (differenza media= -0.72; 95% CI: -2.71-1.27; p = 0.48), ma livelli significativamente più bassi per l'SF-36 MCS (differenza media= -4.09; 95% CI: -6.17- -2.01; p = 0.0001) e PCS (differenza media= -4.57; 95% CI: -6.97 - -2.17; p = 0.0002); iii) i pazienti che aderiscono alla dieta priva di glutine e sintomatici alla diagnosi presentano una HRQoL inferiore rispetto ai pazienti identificati attraverso uno screening ma asintomatici alla diagnosi (differenza media= -3.73; 95% CI: -6.77 - -0.69; p = 0.02); iv) i pazienti che aderiscono rigorosamente hanno una migliore HRQoL rispetto ai pazienti che non aderiscono rigorosamente per SF-36 MCS (differenza media= 7.70; 95% CI: 4.61-10.79; p < 0.00001) e per SF-36 PCS (differenza media= 3.23; 95% CI: 1.33-5.14; p = 0.0009). Dai risultati di cui sopra, Burger e colleghi concludono che la dieta priva di glutine migliora significativamente ma non normalizza la HRQoL negli adulti con celiachia. L'aderenza alla dieta, inoltre, migliora la HRQoL.

La metanalisi di Clappison et al. (Clappison et al. 2020) ha fornito una maggiore comprensione delle manifestazioni psichiatriche nella malattia Celiachia. Dai 37 articoli considerati

hanno rilevato un aumento significativo del rischio per il disturbo dello spettro autistico (OR: 1.53; 95% CI: 1.24-1.88;  $p < 0.001$ ), disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (OR: 1.39; 95% CI: 1.18-1.63;  $p < 0.001$ ), depressione (OR: 2.17; 95% CI: 2.17-11.15;  $p < 0.0001$ ), ansia (OR 6.03; 95% CI: 2.22-16.35;  $p < 0.0001$ ) e disturbi dell'alimentazione (OR: 1.62; 95% CI: 1.37-1.91;  $p < 0.001$ ) tra la popolazione affetta da celiachia rispetto ai controlli sani. Non sono state riscontrate differenze significative per il disturbo bipolare (OR: 2.35; 95% CI: 2.29-19.21;  $p = 0.43$ ) o la schizofrenia (OR: 0.46; 95% CI: 0.02-10.18;  $p = 0.62$ ). Al fine di indagare sulle specifiche spiegazioni biologiche ed un eventuale effetto della dieta priva di glutine sull'associazione della Celiachia con un aumentato rischio di depressione, ansia, disturbi alimentari, autismo e ADHD, gli autori sottolineano che ulteriori ricerche sono necessarie.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 3.7*

Le revisioni prese in considerazione presentano una qualità molto bassa (Clappison et al. 2020) e moderata (Burger et al. 2017).

#### *Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento.

#### *Giustificazione*

Nel corso del follow-up si raccomanda monitorare i sintomi e segni di malattia e la progressiva negativizzazione dei test sierologici. Solo in caso di persistenza di sintomi e segni di malattia, una volta esclusa altre possibili diagnosi, bisogna procedere con l'esecuzione di una biopsia duodenale per escludere la possibilità di una mancata risposta alla dieta o una inadeguata aderenza alla stessa.

#### *Future ricerche*

La ricerca futura dovrà focalizzarsi sulla individuazione di marcatori che possano identificare contaminazioni nella dieta. Tra questi è già disponibile, la valutazione nelle urine e/o sulle feci dei peptidi immunogeni della gliadina (GIP). Negli ultimi anni, multipli studi hanno dimostrato una elevata accuratezza di queste metodiche nell'individuare pazienti con persistente atrofia intestinale (Comino et al. 2016, Moreno et al. 2017, Ruiz-Carnicer et al. 2020), causate da contaminazioni di glutine nella dieta.

## Complicanze della malattia celiaca

Quesito 4. Nei pazienti con mancata risposta alla dieta aglutinata, quali approfondimenti sono necessari per escludere qualsiasi complicanza di malattia celiaca?

P: Popolazione generale con diagnosi di MC

I: Strategia diagnostica

C:

O: Complicanze della MC

**4.1 Nei pazienti con mancata risposta alla dieta aglutinata, si raccomanda di considerare la diagnosi di malattia refrattaria 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**

**Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove**

**4.2 Nei pazienti con mancata risposta alla dieta aglutinata, si raccomanda di considerare l'uso di prednisolone/budesonide per il trattamento iniziale della malattia refrattaria nell'attesa della valutazione presso il centro specializzato al quale il paziente deve essere indirizzato nel più breve tempo possibile**

**Raccomandazione forte, moderata qualità delle prove**

### *Introduzione*

Mancata risposta alla dieta aglutinata e complicanze della MC sono tra gli aspetti più difficili da trattare per il gastroenterologo, sia per la loro intrinseca difficoltà diagnostica-terapeutica sia per la difficoltà a interpretare la letteratura che fornisce spesso dati molto variabili se non addirittura contrastanti. Le complicanze affliggono, infatti, secondo diverse fonti, dallo 0.2% al 30% di tutti i pazienti adulti affetti da MC. È chiaro che prevalenze così diverse sono dovute a diverse interpretazioni dei vari aspetti clinici che vengono riscontrati nei pazienti affetti da MC (Penny et al. 2020). Noi riteniamo che condizioni dovute al malassorbimento intestinale di micronutrienti e vitamine (osteoporosi, per esempio) e malattie autoimmuni associate non debbano essere considerate tra le complicanze della MC (Schiepatti et al. 2020).

Il paziente affetto da MC che inizia una rigorosa dieta priva di glutine è un paziente che nella stragrande maggioranza dei casi va incontro ad un franco miglioramento clinico ed istologico. La valutazione di tale miglioramento clinico deve essere, pertanto, il punto di partenza per la valutazione dei pazienti affetti da MC in dieta aglutinata. I pazienti in cui tale

risposta clinica sia insoddisfacente, e/o in cui sono persistenti alterazioni di laboratorio indicative di malassorbimento, vanno inviati al centro di riferimento, dove si verificherà la correttezza della diagnosi iniziale di MC e si prenderà in considerazione l'eventuale esecuzione di una biopsia duodenale di controllo. È importante considerare che la presenza di sintomi a dieta aglutinata potrebbe essere correlata ad altre condizioni cliniche, quali ad esempio intolleranza al lattosio, colite microscopica, o sindrome dell'intestino irritabile, che andranno trattate come tali e non considerate, quindi, espressione di una mancata risposta alla dieta aglutinata (Schiapatti et al. 2020). Un quadro istologico normale o l'evidenza di un quadro di Marsh 1 possono essere a supporto di queste diagnosi alternative. Inoltre, bisogna verificare in questi pazienti la corretta aderenza a una dieta aglutinata attraverso una dettagliata intervista dietetica e l'utilizzo di questionari standardizzati, per escludere contaminazioni volontarie o meno nella dieta.

La persistenza o la ricomparsa di sintomi e segni di malassorbimento associato ad un quadro di atrofia intestinale, dopo almeno 12 mesi di una corretta dieta aglutinata, rientra nel quadro di MC refrattaria, di cui si conoscono due forme, la MC refrattaria di tipo 1 e quella di tipo 2, che andranno gestite nel centro di riferimento. Questi pazienti, in particolare quelli affetti da MC refrattaria di tipo 2, sono a rischio di progressione a digiuno-ileite ulcerativa e linfoma enteropatico a cellule T (EATL) (Huojoel and Murray 2020, Cording et al. 2021, Al Somali et al. 2021). Non va poi dimenticato i pazienti con MC hanno un alto rischio di altre complicanze quali adenocarcinoma intestinale, linfoma B intraddominale e sprue collagenosica (Tabella 5) (Biagi and Corazza 2010, Corrao et al. 2001, Pelizzaro et al. 2021).

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 4.1 e 4.2*

La raccomandazione relativa alla presenza di disturbi psicologici deriva dalle indicazioni di buona pratica clinica e dalla *consensus statement* della American Gastroenterological Association (AGA) (Green et al. 2022).

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 4.1 e 4.2*

Non applicabile.

#### *Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento.

### *Giustificazione*

La rarità delle complicatezze associate alla celiachia fa sì che non vi siano studi sistematici a sostegno delle raccomandazioni. Tuttavia risulta essenziale il loro riconoscimento e l'invio del paziente in centri dedicati.

### *Future ricerche*

La ricerca futura dovrà focalizzarsi in questo ambito ad individuare possibili terapie per le complicatezze della malattia celiaca al fine di ridurre l'elevata morbidità e mortalità ancora associate a queste condizioni cliniche.

## Diagnosi e follow-up nei bambini

Quesito 5.1 Nei pazienti pediatrici con sospetta diagnosi di celiachia, qual è il corretto iter diagnostico?

P: Popolazione pediatrica con sintomi/segni di MC

I: Strategia diagnostica

C:

O: Diagnosi di MC

**5.1.1 Nei pazienti pediatrici con sospetta diagnosi di celiachia, si raccomanda di effettuare la diagnosi di MC senza biopsia duodenale nei bambini con alti livelli di anti-tTG IgA ( $> 10$  volte ULN) ed EMA positivi. In tutti gli altri casi (anti-tTG  $< 10$  volte il limite della norma o discrepanza con i risultati degli anti-EMA) è mandatorio eseguire una biopsia duodenale di conferma.**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

### *Introduzione*

Pur presentando la malattia celiaca nella popolazione pediatrica molte similitudini con quella negli adulti vi sono delle peculiarità che meritano di essere sottolineate.

### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 5.1.1*

La raccomandazione relativa al corretto iter diagnostico deriva dalle indicazioni di buona pratica clinica e dalle Linee guida della European Society Paediatric Gastroenterology (Husby et al. 2020).

### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 5.1.1*

Non applicabile.

**Quesito 5.2 Nei pazienti pediatrici con diagnosi di celiachia, qual è il corretto follow-up?**

P: Popolazione pediatrica con diagnosi di MC

I: Piano di follow-up

C:

O: Risposta clinica e complicanze

**5.2.1 Nei pazienti pediatrici con diagnosi di celiachia, si raccomanda di iniziare una dieta senza glutine solo quando la diagnosi di MC è stata posta in modo definitivo**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

**5.2.2 Nei pazienti pediatrici con diagnosi di celiachia, si raccomanda di programmare una graduale transizione delle cure mediche di un adolescente con MC al gastroenterologo. Il trasferimento deve essere condiviso con il paziente e deve includere una relazione scritta circa la diagnosi e i principali dati del follow-up**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

*Sintesi dell'evidenza raccomandazione 5.2.1 e 5.2.2*

La raccomandazione relativa al corretto follow-up deriva dalle indicazioni di buona pratica clinica e dalle Linee guida della European Society Paediatric Gastroenterology (Mearin et al 2022). La raccomandazione relativa alla dieta senza glutine nei pazienti pediatrici deriva inoltre da due revisioni sistematiche oltre che alle indicazioni di buona pratica clinica.

Negli gli adolescenti con malattie croniche il passaggio ai servizi di assistenza per adulti può risultare in una scarsa performance degli indicatori di salute e mancato follow-up. Crowley et al. (Crowley et al. 2011) hanno, quindi, esaminato sistematicamente le evidenze dell'efficacia dei programmi di transizione dell'assistenza da pediatrica ad adulta nei giovani di età compresa tra 11 e 25 anni con malattie croniche (fisiche o mentali) o disabilità e hanno identificato le loro componenti di successo. L'analisi descrittiva dei 10 studi inclusi ha individuato tre grandi categorie di intervento, rivolte al paziente (programmi educativi, sviluppo delle competenze), al personale (coordinatori della transizione, cliniche gestite sia da medici pediatrici e che per adulti) e alla fornitura di servizi (cliniche distinte per giovani adulti, supporto telefonico fuori orario, follow-up potenziato). Le strategie più comunemente utilizzate nei programmi di successo sono state l'educazione del paziente e la presenza di specifiche cliniche di transizione (composte da medici pediatrici e per adulti o cliniche dedicate ai giovani adulti all'interno dei servizi per gli adulti). La maggior parte degli studi

che hanno valutato le cure di transizione hanno interessato pazienti con diabete mellito e, secondo gli autori, non è noto quanto queste strategie siano generalizzabili ad altre condizioni.

Ho et al. (Ho et al. 2023) hanno studiato il benessere psicosociale dei bambini e adolescenti con malattia celiaca. Gli autori hanno revisionato sistematicamente 43 studi in termini di outcome di qualità della vita legata alla salute (HRQoL), adattamento psicologico, salute mentale e funzionamento sociale. Risultati misti sono emersi per la HRQoL e la salute mentale, mentre sono state identificate come aree di difficoltà per i bambini e gli adolescenti con Celiachia le seguenti: l'adattamento psicologico e le strategie di coping adattivo ed il funzionamento sociale. Tuttavia, specificano Ho e colleghi, l'eterogeneità nella metodologia e nelle caratteristiche dei partecipanti tra gli studi è stata elevata. Nonostante questa revisione si conclude con risultati contrastanti per quanto riguarda la HRQoL e la salute mentale dei giovani celiaci, gli autori hanno messo in luce come la Celiachia e la dieta priva di glutine richiedono un adattamento psicologico e abbiano un effetto sul funzionamento sociale. In aggiunta, questa revisione sottolinea la necessità sia dell'integrazione dell'assistenza fisica e psicosociale che di ricerche future per determinare le più idonee misure di screening del benessere psicosociale e gli interventi psicologici più efficaci per popolazione qui considerata. Secondo Ho e collaboratori, la ricerca futura dovrebbe valutare l'evoluzione degli outcome psicosociali nel tempo, considerato l'aumento della disponibilità di alimenti senza glutine e i cambiamenti nelle politiche di etichettatura degli alimenti. Infine, secondo gli autori, uno screening di routine del benessere psicosociale è giustificato per identificare coloro che necessitano di supporto.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 5.2.1 e 5.2.2*

Non applicabile.

#### *Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili*

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento.

#### *Giustificazione*

Seguiamo nella popolazione pediatrica quanto è stato estesamente riportato dalle Linee guida della European Society Paediatric Gastroenterology (Husby et al. 2020, Mearin et al. 2022).

*Future ricerche*

Le ricerche future potrebbero focalizzarsi sulla prevenzione dello sviluppo della malattia, individuandone tutti i possibili fattori di rischio e sulla validità di un efficace programma di screening.

## Dermatite Erpetiforme

Quesito 6.1 Nei pazienti con sospetta dermatite erpetiforme, qual è il corretto iter diagnostico?

P: Popolazione con sintomi/segni di dermatite erpetiforme

I: Strategia diagnostica

C:

O:

**6.1.1 Nei pazienti con sospetta dermatite erpetiforme, si raccomanda che la diagnosi si basi sulla ricerca dei depositi di IgA granulari mediante immunofluorescenza diretta nelle papille dermiche della cute peri-lesionale**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

Quesito 6.2 Nei pazienti con dermatite erpetiforme, qual è il corretto follow-up?

P: Popolazione con diagnosi di dermatite erpetiforme

I: Piano di follow-up

C:

O: Risposta clinica e complicanze

**6.2.1 Nei pazienti con dermatite erpetiforme, si raccomanda di procedere alla ricerca degli anticorpi specifici della celiachia e della biopsia intestinale per verificare la presenza di una concomitante MC**

**Raccomandazione forte, bassa qualità delle prove**

**6.2.2 Nei pazienti con dermatite erpetiforme, si raccomanda una dieta senza glutine per tutta la vita**

**Raccomandazione forte, basata sul consenso clinico**

## *Introduzione*

La dermatite erpetiforme (DE) è una malattia autoimmune della cute associata all'assunzione di glutine che frequentemente si associa alla MC. Entrambe le malattie si verificano in individui sensibili al glutine, condividono gli stessi aplotipi HLA e migliorano con la dieta priva di glutine.

Secondo le linee guida della Accademia Europea di Dermatologia e Venerologia (EADV) (Görög et al. 2021), la microscopia ad immunofluorescenza diretta (DIF) rappresenta il gold standard nella diagnosi di DH; cioè è necessaria eseguirla in ogni individuo sospettato di avere DH. La pelle perilesionale non coinvolta viene suggerito come sito di biopsia ottimale per la microscopia DIF (Zone et al. 1996). I principali risultati della DIF sono depositi di IgA microgranulari o microgranulari-fibrillari all'estremità delle papille dermiche e depositi di IgA microgranulari lungo la giunzione dermo-epidermica (DEJ) (Dmochowski et al. 2003).

La anti transglutaminasi epidermica (anti-eTG3) fa parte dei depositi di IgA nella pelle DH e la maggior parte dei pazienti con DH ha anticorpi circolanti contro la TG3 (Bonciolini et al. 2018). Mentre gli anticorpi specifici per TG3 sono buoni marcatori di DH e talvolta possono essere rilevati anche in pazienti con DH senza i classici anticorpi anti-tTG IgA (che sono di tipo 2), si verificano anche in una frazione sostanziale di casi di MC senza lesioni cutanee visibili.

La revisione condotta appositamente per la dermatite erpetiforme ha incluso complessivamente 17 studi, di cui 4 sono inerenti al PICO 6.1, invece 13 inerenti al PICO 6.2 (in Appendice la flowchart nella Figura S2).

La Tabella S4 in Appendice illustra le caratteristiche degli studi e le valutazioni secondo la scala Newcastle-Ottawa.

## *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 6.1.1*

La raccomandazione si basa su 4 articoli originali (Borroni et al. 2013, Antiga et al. 2019, Antiga et al. 2021, Bonciolini et al. 2018).

Antiga et al. (Antiga et al. 2019) attraverso uno studio multicentrico cross-sectional, hanno caratterizzato le informazioni demografiche, cliniche e i dati di laboratorio dei pazienti con la dermatite erpetiforme. Tra i 151 pazienti arruolati, il rapporto maschio-femmine è di 1.2:1.

La mediana dell'età al momento della diagnosi era di 41 anni. I maschi avevano un ritardo nella diagnosi significativamente più lungo rispetto alle donne (9 vs 3 mesi,  $p = 0.01$ ). L'immunofluorescenza diretta (DIF) è risultata positiva nel 94,7% dei pazienti, mentre la biopsia duodenale ha mostrato atrofia dei villi da parziale a totale nel 70,1% dei pazienti. Inoltre, nelle pazienti di sesso femminile il rapporto di tiroiditi autoimmuni era del 14.1%.

In un successivo studio multicentrico condotto da Antiga et al. (Antiga et al 2021), biopsie cutanee di pazienti celiaci appena diagnosticati, senza lesioni sospette di DE, sono stati analizzati attraverso la DIF. I controlli includevano volontari sani e pazienti sia con sintomi intestinali che con eruzioni cutanee non collegate alla celiachia. I depositi granulari di IgA o IgA1 nella pelle erano presenti in 29 su 45 pazienti con diagnosi di celiachia e in nessuno dei controlli inclusi. L'immunofluorescenza diretta correlava significativamente ( $p < 0,05$ ) con i livelli sierici di TG3. I depositi granulari di IgA in questo studio mostrano una bassa sensitività, ma alta specificità, come marker cutaneo di celiachia indipendente dalla DE.

Bonciolini et al. (Bonciolini et al. 2018) hanno valutato se i depositi di IgA potessero essere trovati nella pelle di pazienti con MC con altre forme di lesioni cutanee, diverse dalla DE. La DIF è stata effettuata sulla biopsia della pelle perisionale di 6 pazienti con celiachia ma senza DH, e come controllo su 12 pazienti non celiaci con lesioni cutanee. I depositi di IgA sono stati trovati nei pazienti con celiachia, ma assenti in quelli del gruppo controllo. In conclusione, i depositi di IgA sono marker immunopatologico per la celiachia, e coloro che risultano positivi dovrebbero essere controllati più attentamente per fare una diagnosi differenziale tra dermatite erpetiforme e le altre malattie infiammatorie della pelle.

In uno studio trasversale Borroni et al. (Borroni et al. 2013) hanno studiato l'utilità degli anticorpi aanti-eTG3 per distinguere la DE e MC dalle altre malattie gastrointestinali e dermatologiche. Sono stati testati gli anticorpi anti-eTG3 di 308 pazienti: 44 con dermatite erpetiforme non trattata, 99 con celiachia non trattata, 70 con altre malattie dermatologiche e 95 con altre malattie gastrointestinali. Nei pazienti con DE non trattata, i livelli di anticorpi eTG erano significativamente maggiori rispetto a quelli con DE trattata con una dieta senza glutine, i pazienti celiaci non trattati, i controlli con altre malattie gastrointestinali e dermatologiche. Nel gruppo di individui con celiachia non trattata gli antieTG3 erano fortemente correlati con gli anticorpi anti-tTG IgA (che sono di tipo 2), sebbene in quelli con dermatite erpetiforme non trattata questa correlazione non risultava statisticamente

significativa ( $p = 0.187$ ). In conclusione, la determinazione degli anticorpi IgA eTG nel siero potrebbe efficacemente distinguere la DE non trattata dalle altre malattie dermatologiche, ed è molto sensibile alla dieta priva di glutine.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 6.1.1*

Gli articoli presi in considerazione presentano una qualità moderata (Borroni et al. 2013, Bonciolini et al. 2019) e alta (Antiga et al. 2019, Antiga et al. 2021).

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 6.2.1*

La raccomandazione si basa su 1 articolo originale (Mansikka et al. 2017).

Mansikka et al. (Mansikka et al. 2017) hanno analizzato da una raccolta prospettica di dati riguardanti pazienti con DE, la variazione nel tempo degli esiti istologici di biopsie duodenali e come, in questi pazienti, gli anticorpi anti-tTG IgA nel siero correlano con il danno mucosale. Sono stati inclusi per questo studio 393 pazienti con DE in cui erano state effettuate delle biopsie duodenali. Queste biopsie sono state calcolate in 3 periodi di 15 anni ciascuno, e nell'ultimo periodo sono state correlate agli anticorpi nel siero. La prevalenza di atrofia villiare grave (SVA) diminuisce significativamente dal primo all'ultimo periodo. Una crescita concomitante era stata osservata per l'atrofia villiare parziale (PVA), mentre l'architettura villiare normale è cresciuta dal 25% al 30%. I pazienti con grave o parziale atrofia villiare avevano dei livelli di anticorpi anti-tTG IgA significativamente più alti rispetto a quelli con un'architettura villiare normale (SVA median 41.5 U/mL; PVA median 16.5 U/mL; NVA median 2.75 U/mL). In conclusione, si mostra una significante decrescita nella frequenza dell'atrofia villiare grave in pazienti diagnosticati con DE; e i livelli di anticorpi sierici IgA anti-TG IgA sono correlati al danno dell'intestino tenue.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 6.2.1*

L'articolo preso in considerazione presenta una qualità moderata (Mansikka et al. 2017).

#### *Sintesi dell'evidenza raccomandazione 6.2.2*

A supporto della raccomandazione sono stati considerati 12 articoli originali (Hervonen et al. 2016, Mansikka et al. 2018a, Mansikka et al. 2018b, Pasternack et al. 2015, Pasternack et al.

2019, Pasternack et al. 2021, Pasternack et al. 2022, Čelakovská et al. 2021, Grainge et al. 2012, Sankari et al. 2020, Alakoski et al. 2020).

Alakoski et al. (Alakoski et al. 2020) hanno pubblicato un lavoro nel quale miravano ad indagare la sicurezza e la qualità della vita a lungo termine, oltre che gli effetti sulla salute del consumo di avena in 312 pazienti affetti da DE trattati a lungo termine. I dati di riferimento sono stati raccolti dalle cartelle cliniche dei pazienti e i dati di follow-up da questionari o interviste e sono stati utilizzati questionari convalidati per valutare la qualità della vita. Con la conduzione di tale studio si è scoperto che 256 pazienti (82%) stavano consumando avena all'interno della loro dieta priva di glutine. I dati del follow-up a lungo termine hanno mostrato che non vi erano differenze in presenza di malattie a lungo termine, complicanze della celiachia o uso di farmaci tra coloro che consumavano e non consumavano avena ( $p > 0.05$  per i sintomi cutanei e gastrointestinali). Questa ricerca ha dimostrato che i consumatori di avena hanno avuto una migliore qualità della vita e hanno riportato sintomi gastrointestinali in corso meno frequentemente (4% vs 19%,  $p = 0.004$ ) al follow-up rispetto a quelli che non consumavano avena. Inoltre, lo studio ha stabilito che l'avena è sicura per i pazienti affetti da DE e che a lungo termine sembra migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da DE.

Čelakovská et al. (Čelakovská et al. 2021) hanno caratterizzato un gruppo di pazienti affetti da DE e svolto l'analisi statistica dei seguenti parametri: età, genere, gravità della DE, dose di dapsone assunta ed anti-tTG IgA. Per quanto riguarda la gravità della malattia, tale veniva valutata durante gli ultimi 3 anni dello studio con un esaminazione clinica dei pazienti, che erano classificati in 3 livelli: lieve (sporadiche papille eritematoso che provocavano un leggero prurito) per 69 pazienti (56.6%), moderata (alcuni gruppi di lesioni con prurito moderato) per 48 pazienti (39.3%), e severa (lesioni diffuse con prurito intenso) per 5 pazienti (4.1%). Quasi tutti i soggetti arruolati nello studio stavano svolgendo una terapia a base di dapsone, più precisamente 118 pazienti (96.7%), invece tutti svolgevano una dieta priva di glutine. Infine, Celakovska et al. hanno rilevato una media di 6.25 U/ml di IgA-TGA per la forma lieve di DE, di 14.45 U/ml per quella moderata, e di 10.33 U/ml per quella severa. Sebbene non sia stata evidenziata una correlazione tra livelli di anti-tTG IgA e gravità della malattia ( $p = 0.166$ ), è stato visto un trend in aumento di anti-tTG IgA tra la forma lieve della malattia verso le forme più gravi.

Nel loro studio, Grainge et al. (Grainge et al. 2012) hanno cercato di stimare quanto aumenta il rischio di avere un tumore maligno tra i pazienti con MC e DE dopo la diagnosi e il trattamento, utilizzando i dati di una coorte con un follow-up medio di 25 anni. I rapporti di incidenza standardizzati sono stati calcolati per confrontare i tassi di incidenza del cancro in questo gruppo di pazienti celiaci della regione scozzese di Lothian con quelli della popolazione generale della Scozia. Complessivamente, il rischio di qualsiasi tumore maligno nei pazienti con MC rispetto alla popolazione generale è aumentato del 40% (rapporto di incidenza standardizzato (SIR) = 1.41; CI 95% 1.09-1.78). Un aumento del rischio di cancro in generale è persistito fino a 15 anni, oltre i quali non è stato osservato alcun aumento complessivo di tale rischio, sebbene il rischio di linfoma non-Hodgkin sia rimasto elevato oltre i 15 anni (SIR = 5.15; CI 95% 1.40-13.2). Invece, per quanto riguarda i pazienti con DE, non è stato evidenziato un aumento significativo del rischio di riscontrare un tumore maligno (SIR = 0.99; CI 95% 0.65-1.44). Infine, il rischio complessivo di malignità nei pazienti celiaci diminuisce con il tempo dopo la diagnosi e non aumenta significativamente dopo 15 anni (SIR = 0.92 CI 95% 0.61-1.33). La maggior parte dell'aumento del rischio può essere attribuita allo sviluppo di neoplasie ematologiche, nonostante il loro tasso assoluto di insorgenza molto basso.

Per determinare se si verificano casi refrattari di DE con rash attivo e persistente atrofia dell'intestino tenue, Hervonen et al. (Hervonen et al. 2016) hanno analizzato l'atrofia villiare e i livelli sierici di IgA una serie di 403 pazienti con DE. Sono stati identificati sette pazienti, che avevano seguito una dieta priva di glutine per una media di 16 anni, ma che necessitavano ancora di dapsone per trattare i sintomi della DE. Di questi, un paziente è deceduto per adenocarcinoma mucinoso prima del riesame. Al riesame cutaneo sono stati riscontrati depositi di IgA in 5/6 pazienti refrattari e 3/16 pazienti con DE di controllo con una buona risposta dietetica. La mucosa dell'intestino tenue è stata studiata al riesame dei 5 pazienti con DE refrattari e 8 di controllo ed era normale in tutti i 5 pazienti refrattari e 7/8 con DE di controllo. Un paziente con DE refrattario è deceduto per adenocarcinoma, ma nessun linfoma si è sviluppato in nessuno dei pazienti. Questo studio documenta per la prima volta che nella DE refrattaria in cui l'eruzione cutanea non risponde a una dieta priva di glutine, la mucosa dell'intestino tenue guarisce. Ciò differisce dalla celiachia refrattaria, in cui la mucosa dell'intestino tenue non guarisce con una dieta priva di glutine.

Mansikka et al. (Mansikka et al. 2018a) hanno studiato se la presenza o assenza dell'atrofia villiare alla diagnosi influenza la prognosi a lungo termine della DE. I dati sono stati raccolti dai registri di 352 pazienti con DE e 248 celiaci, e il follow-up tramite questionario da 181 DE e 128 MC che seguivano una dieta priva di glutine. Dei pazienti con DE, 72% avevano l'atrofia villiare alla diagnosi, e questi pazienti erano significativamente più giovani alla diagnosi comparata a quelli con una mucosa intestinale normale (37 vs 54 anni,  $p<0.001$ ). Il recupero clinico attraverso la dieta priva di glutine non era significativamente differente tra i gruppi con la dermatite erpetiforme. I pazienti con la celiachia avevano più spesso osteoporosi/osteopenia, malattie tiroidee, tumori e sintomi gastrointestinali comparati alla DE. Infine, l'atrofia villiare al momento della diagnosi non ha evidenziato un impatto sulla durata del ricovero clinico o la salute a lungo termine del paziente.

Mansikka et al. (Mansikka et al. 2018b) hanno valutato la durata del rash prima della diagnosi in 446 pazienti con DE, analizzando i risultati in 3 periodi di 15 anni. La diagnosi è stata considerata in ritardo quando la durata del rash prima della diagnosi era maggiore o uguale a 2 anni. Con questo studio sono stati analizzati i vari fattori associati al ritardo diagnostico (età, genere, periodo di diagnosi, gravità del rash cutaneo, livello di atrofia villiare). Entro i 45 anni, la durata mediana dell'eruzione cutanea prima della diagnosi è diminuita significativamente, da 12 a 8 mesi ( $p = 0.002$ ) e l'occorrenza di una diagnosi ritardata è diminuita dal 47% al 25% ( $p = 0.002$ ). Il sesso femminile, la presenza di atrofia dei villi e una diagnosi di DE prima del 2,000 erano significativamente associati a una diagnosi ritardata. In conclusione, il presente studio ha mostrato che un quarto dei pazienti ha attualmente un ritardo diagnostico di 2 anni o più.

Lo scopo dello studio condotto da Pasternack et al. (Pasternack et al. 2015) era valutare se i pazienti con DE trattati a lungo termine con la dieta senza glutine soffrissero di sintomi gastrointestinali persistenti e se sperimentassero un abbassamento della qualità della vita. I sintomi gastrointestinali e la qualità della vita sono stati valutati in 78 pazienti con DE trattati con la dieta senza glutine a lungo termine utilizzando i questionari validati dalla Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Psychological General Well-Being e Short Form 36 Health Survey. I risultati sono stati confrontati con 110 controlli sani, valori di riferimento basati sulla popolazione e 371 controlli con la MC a dieta senza glutine. L'età media dei

pazienti con DE al momento dello studio era di 57 anni e il 51% era di sesso maschile. Differenze significative nei sintomi gastrointestinali o nella qualità della vita non sono state rilevate quando i pazienti con DE trattati sono stati confrontati con i controlli sani, ma i soggetti con DE avevano sintomi gastrointestinali meno gravi e una migliore qualità della vita rispetto al gruppo controllo di celiaci. I pazienti con DE di sesso femminile presentavano sintomi gastrointestinali più gravi e una vitalità ridotta rispetto ai pazienti con DE di sesso maschile. La presenza di sintomi cutanei e l'aderenza o la durata della dieta priva di glutine non hanno avuto alcuna influenza sui sintomi gastrointestinali o sulla qualità della vita. Si conclude che i pazienti con DE trattati con la dieta priva di glutine a lungo termine non soffrono dell'onere del trattamento dietetico e hanno una qualità della vita paragonabile a quella dei controlli.

Pasternack et al. (Pasternack et al 2019) miravano a valutare il rischio di fratture dell'anca e di altre fratture trattate in ospedale nella DE e nella celiachia in un'area ad alta prevalenza di tale malattia con buona aderenza a una dieta priva di glutine. Il National Hospital Discharge Register ha esaminato le fratture dell'anca, dell'omero prossimale, del polso e della caviglia in 368 pazienti con DE trattati e 1,076 con malattia celiaca tra il 1970 e il 2015. I tassi di incidenza della frattura dell'anca per i pazienti affetti da DE e celiachia sono stati confrontati con quelli della popolazione generale. I tassi di incidenza della frattura dell'anca per i pazienti affetti da DE e celiachia non differivano dalla popolazione generale (DE 4%, MC 2%). Nelle donne di età compresa tra 80 e 89 anni, l'incidenza di fratture dell'anca era più alta nella DE che nella celiachia, ma il rischio di qualsiasi frattura trattata in ospedale era inferiore nella DE rispetto alla celiachia (2,435, 95% CI 893-5,300 e 706 (95% CI: 146-2,064) per 100,000 persone all'anno, rispettivamente). I pazienti con DE e celiachia con fratture trattate in ospedale sono stati diagnosticati in età avanzata, ma il grado di danno della mucosa dell'intestino tenue non differiva significativamente tra i pazienti con e senza fratture. L'incidenza della frattura dell'anca non è aumentata nella DE trattata o nella MC in un'area con alti tassi di consapevolezza e conformità alimentare. Tuttavia, i pazienti con DE sembrano avere complessivamente un rischio inferiore di fratture rispetto alla celiachia.

Pasternack et al. (Pasternack et al. 2021) hanno esaminato la prevalenza e i fattori associati a sintomi cutanei prolungati (cioè >2 anni) e in corso in 237 pazienti con DE. Tra i pazienti con DE, il 38% presentava sintomi prolungati dopo la diagnosi e il 14% presentava sintomi

cutanei in corso al follow-up (durata mediana della dieta priva di glutine 24 anni). Una grave eruzione cutanea alla diagnosi è stata associata a sintomi cutanei sia prolungati che continui. Inoltre, i pazienti con DE con sintomi cutanei in corso al follow-up erano stati sottoposti al trattamento dietetico per un tempo più breve ed erano meno spesso a dieta rigorosa rispetto ai pazienti con DE senza sintomi cutanei in corso.

Un secondo studio condotto da Pasternack et al. (Pasternack et al. 2022) ha confrontato attraverso un questionario l'aderenza a una dieta priva di glutine, i sintomi clinici e il benessere tra femmine e maschi in una coorte di 237 pazienti trattati a lungo termine (mediana 24 anni) con DE. Le femmine avevano una migliore aderenza a una dieta priva di glutine ( $p=0.022$ ) e usavano il dapsone significativamente meno spesso al momento dello studio rispetto ai maschi. L'insorgenza di sintomi cutanei era uguale in entrambi i sessi, ma la qualità della vita dermatologica, calcolata con il Dermatology Life Quality Index (DLQI), era inferiore nelle femmine e i sintomi gastrointestinali erano più gravi tra le femmine con dermatite erpetiforme rispetto ai maschi. In conclusione, le pazienti trattate a lungo termine con DE hanno una migliore aderenza a una dieta priva di glutine, ma manifestano anche sintomi clinici più gravi rispetto ai maschi.

Lo studio condotto da Sankari et al. (Sankari et al. 2020) indaga la responsività al glutine delle plasmacellule intestinali che secernono anticorpi anti-TG3 e anti-tTG IgA (di classe 2) in 16 pazienti trattati con DH sottoposti alla somministrazione di glutine. La frequenza di entrambe le popolazioni di plasmacellule è aumentata significativamente durante il test, ed era correlata con i corrispondenti livelli sierici di autoanticorpi. Le plasmacellule specifiche per anti-TG3 erano assenti in tutti i 18 pazienti con malattia celiaca non trattata, oltre a 7 soggetti di controllo non celiaci che non seguivano una dieta priva di glutine. Questi risultati indicano che, nella DE, sia le plasmacellule intestinali che secernono anticorpi anti-TG3, che quelle di anti-tTG, sono dipendenti dal glutine, e che le plasmacellule che secernono anticorpi anti-TG3 sono specifiche per DE.

#### *Qualità dell'evidenza raccomandazione 6.2.2*

Gli articoli presi in considerazione presentano una qualità moderata (Hervonen et al. 2016, Mansikka et al. 2018a, Mansikka et al. 2018b, Pasternack et al. 2021, Pasternack et al. 2022, Pasternack et al. 2015, Čelakovská et al. 2021, Grainge et al. 2012, Sankari et al. 2020, Alakoski et al. 2020) e alta (Pasternack et al. 2019).

### ***Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili***

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento.

### ***Giustificazione***

In caso di quadro clinico sospetto per dermatite erpetiforme è raccomandato procedere con la ricerca della malattia celiaca mediante la ricerca degli anticorpi antitransglutamansi IgA. Il campionamento biotecnico cutaneo potrà essere utilizzato a supporto della diagnosi. La dieta senza glutine rappresenta l'unica terapia disponibile.

### ***Future ricerche***

Future ricerche potranno focalizzarsi sullo studio dei meccanismi alla base dello sviluppo della DH e sul trattamento delle sue forme refrattarie.

## Utilizzatori della Linee Guida

Queste linee guida sono destinate al medico di medicina generale, allo specialista gastroenterologo e a specialisti di altre branche, come l'endocrinologo, il ginecologo o l'ematologo che possono nella loro attività giornaliera incontrare un paziente con sospetta celiachia e quindi dover richiedere le corrette analisi per la conferma o l'esclusione della diagnosi di celiachia. Inoltre possono essere utilizzate dal medico di medicina generale e dallo specialista gastroenterologo per seguire nel follow-up il paziente celiaco, così da riconoscere adeguatamente eventuali carenze o sospettare eventuali complicanze.

## Applicabilità

Le raccomandazioni contenute in questo documento si applicano a diversi contesti clinici, tra cui medici di medicina generale, specialisti in gastroenterologia, dermatologi e altri professionisti sanitari coinvolti nella diagnosi e nella gestione della malattia celiaca. L'obiettivo di tali raccomandazioni è facilitare la gestione della malattia celiachia e della dermatite erpetiforme nella pratica clinica. Ciò si traduce in una riduzione del numero di pazienti ancora non identificati come celiaci, garantendo un corretto e tempestivo invio del paziente allo specialista di riferimento ed un corretto follow-up da parte sia del medico di medicina generale che dello specialista.

Si sono messi in evidenza i vari ostacoli, quali l'identificazione di soggetti a rischio, ritardi diagnostici determinati da inizio di diete senza glutine prima del completamento dell'iter diagnostico, o l'esecuzione di errati test diagnostici. Mediante il loro utilizzo, i clinici diventano consapevoli dei sintomi classici e non classici della malattia celiaca e del contesto di rischio associato ad essa, al fine di identificare correttamente i soggetti che devono essere sottoposti al corretto test sierologico prima dell'inizio della dieta senza glutine. Inoltre, viene sottolineata la forte associazione tra la dermatite erpetiforme e la malattia celiaca e l'importanza di valutare la presenza della malattia celiaca in questi pazienti, al fine di evitare ritardi diagnostici ed impiego di terapie inadeguate. Complessivamente, le raccomandazioni mirano a promuovere una diagnosi accurata e tempestiva della malattia celiaca nella popolazione generale, consentendo l'identificazione precoce dei pazienti che potrebbero beneficiare di ulteriori indagini diagnostiche e la gestione appropriata della malattia, consentendo una gestione adeguata e una migliore assistenza sanitaria per questi individui.

Inoltre, queste raccomandazioni mirano a garantire che i pazienti, una volta ricevuta la nuova diagnosi di celiachia, ricevano un trattamento adeguato e siano in grado di gestire efficacemente la dieta priva di glutine per tutta la vita. L'obiettivo è migliorare la qualità di vita, promuovere un apporto nutrizionale bilanciato e quindi prevenire l'insorgenza di altre patologie come la sindrome metabolica. Inoltre, queste linee guida mirano a prevenire le complicanze associate alla celiachia, che sebbene rare, sono associate a un elevato rischio di mortalità. La Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE) ha promosso la stesura di queste linee guida per garantire una corretta gestione della malattia celiaca e della dermatite erpetiforme sia negli adulti che nei bambini, diffondendo le conoscenze disponibili e migliorando l'approccio diagnostico-terapeutico.

**Ente finanziatore:** nessun finanziatore. La realizzazione delle LG non è stata influenzato da alcuno sponsor.

## Appendice

**Table S1.** Strategia di ricerca PubMed.

<b>Filtro:</b> Systematic review, Review, Meta-analysis	
<b>Periodo:</b> 2012 - 2023	
<b>Ultimo aggiornamento:</b> 28/02/2023	
(“celiac disease ”[Mesh]	2623
OR “celiac disease”[tiab]	
OR “coeliac disease”[tiab]	
OR coeliac[tiab]	
OR celiac[tiab]	
OR “celiac disease ”[MeSH Terms]	2171
OR “celiac disease”[Text Word]	
OR “coeliac disease”[Text Word]	
OR “Disease, Celiac”	109
OR “Gluten Enteropathy”	
OR “Enteropathy, Gluten”	
OR “Gluten Enteropathies”	
OR “Gluten-Sensitive Enteropathy”	
OR “Gluten Sensitive Enteropathy”	
OR “Gluten-Sensitive Enteropathies”	
OR “Sprue, Celiac”	
OR “Nontropical Sprue”	
OR “Celiac Sprue”	
OR “Sprue”	
OR Gluten	1711
OR glutenin	
OR gliadin)	

**Tabella S2.** Valutazione AMSTAR delle revisioni sistematiche e meta-analisi incluse per rispondere ai quesiti

AUTORE	1	2	3	4*	5	6	7	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	GIUDIZIO
Aboulaghlas 2023																	Criticamente basso
Arvanitakis 2023																	Alto
Balaban 2019																	Criticamente basso
Burger 2017																	Moderato
Castaño 2019																	Moderato
Clappison 2020																	Criticamente basso
Crowley 2011																	Basso
Elli 2017																	Basso
Elwenspoek 2022																	Basso
Ganji 2019																	Basso
Haggård 2021																	Criticamente basso
Heikkilä 2015																	Moderato
Ho 2022																	Moderato
Irvine 2017																	Moderato
Jena 2023																	Moderato
Lee 2022																	Basso
Mahadev 2018																	Moderato
Mosca 2022																	Moderato

Nimri 2022															Basso
Olfati 2022															Criticamente basso
Oliveira 2022															Moderato
Rokkas 2012															Criticamente basso
Romão 2021															Criticamente basso
Roy 2016															Criticamente basso
Sheppard 2022															Basso
Silvester 2017															Basso
Simons 2017															Criticamente basso
Singh 2022															Basso
Yue 2022															Moderato

1: I quesiti della ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includono i componenti pico?; 2: La revisione contiene una dichiarazione esplicita che i metodi sono stati stabiliti prima di intraprendere la revisione stessa e vengono giustificati eventuali deviazioni significative dal protocollo?; 3: Gli autori della revisione spiegano circa la loro selezione dei disegni di studio da includere nella revisione?; 4: Gli autori della revisione utilizzano una strategia di ricerca bibliografica completa?; 5: Gli autori della revisione eseguono la selezione degli studi in duplicato?; 6: Gli autori della revisione eseguono l'estrazione dei dati in duplicato?; 7: Gli autori della revisione forniscono un elenco degli studi esclusi e ne giustificano l'esclusione?; 8: Gli autori della revisione descrivono gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato?; 9: Gli autori della revisione utilizzano una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (rob) nei singoli studi inclusi nella revisione?; 10: Gli autori della revisione specificano le fonti di finanziamento per gli studi inclusi nella revisione?; 11: In caso di metanalisi, gli autori della revisione utilizzano metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?; 12: In caso di metanalisi, gli autori della revisione valutano il potenziale impatto del rob sui risultati e/o sintesi delle evidenze dei singoli studi?; 13: Gli autori della revisione tengono conto del rob negli studi primari durante l'interpretazione/discussione dei risultati della revisione?; 14: Gli autori della revisione forniscono una spiegazione soddisfacente e una discussione di qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione?; 15: In caso di una sintesi quantitativa, gli autori della revisione svolgono un'indagine adeguata sul bias di pubblicazione e ne discutono il probabile impatto sui risultati della revisione?; 16: Gli autori della revisione segnalano potenziali fonti di conflitto di interessi, inclusi eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

I campi in verde, rosso o giallo indicano le domande amstar 2 la cui risposta corrisponde, rispettivamente, a si, no o non applicabile.

\* indica le domande amstar 2 considerate critiche per la determinazione della valutazione finale.

**Tabella S3.** Strategia di ricerca PubMed per i Quesiti 6.1 e 6.2.

<b>Filtro:</b> Nessuno			
<b>Ultimo aggiornamento:</b> 27/04/2023			
<b>Periodo:</b> dal 2012			
Concept disease			
1		(“celiac disease”[Mesh] OR “celiac disease”[Title/Abstract] OR “coeliac disease”[Title/Abstract] OR coeliac[Title/Abstract] OR celiac[Title/Abstract])	26,588 results
		OR “celiac disease ”[MeSH Terms] OR “celiac disease”[Title/Abstract] OR “coeliac disease”[Title/Abstract]	26,589 results
2		OR “Disease, Celiac”[Title/Abstract] OR “Gluten Enteropathy”[Title/Abstract] OR “Enteropathy, Gluten”[Title/Abstract] OR “Gluten Enteropathies”[Title/Abstract] OR “ Gluten-Sensitive Enteropathy ” [Title/Abstract] OR “ Gluten Sensitive Enteropathy ” [Title/Abstract] OR “ Gluten-Sensitive Enteropathies ” [Title/Abstract] OR “Sprue, Celiac”[Title/Abstract] OR “Nontropical Sprue”[Title/Abstract] OR “Celiac Sprue”[Title/Abstract] OR “Sprue”[Title/Abstract]	29,007 results
		OR Gluten[Title/Abstract]	17,281 results

		OR glutenin[Title/Abstract] OR gliadin[Title/Abstract]	
		OR "diet, gluten-free"[MeSH Terms] OR "diet, gluten-free"[Title/Abstract])	3,002 results
1 OR 2			30,113 results
		AND	
		("dermatitis herpetiformis"[MeSH Terms] OR "dermatitis herpetiformis"[Title/Abstract] OR "Duhring Disease"[Title/Abstract])	3,358 results

**Tabella S4.** Caratteristiche degli studi inclusi per rispondere ai Quesiti 6.1 e 6.2 su dermatite erpetiforme (DE).

Quesito 6.1 – Raccomandazione 6.1.1											
Studio	Disegno di studio	Paese	Pazienti totali	Pazienti con DE	Genere	Età media	Diagnosi	Fattore di rischio	Outcome	NOS	
Antiga 2019	Cross sectional	Italia	151	151	46,4% F	41 (0-85) <sup>1</sup>	IgA immunofluorescenza	Genere	Dati demografiche, caratteristiche cliniche e dati di laboratorio dei pazienti con DE	7	
Antiga 2021	Cross sectional	Italia	45	0	64,4% F	40 (18-80) <sup>2</sup>	biopsia duodenale (diagnosi per celiachia), immunofluorescenza diretta di IgA (DE)	Celiachia	IgA	8	
Bonciolini 2019	Cross sectional	Italia	18	0	100% F casi; 83,3% F controlli	41 casi; 34,8 controlli <sup>1 2</sup>	IgA immunofluorescenza	MC	Depositi di IgA	6	
Borroni 2013	Cross sectional	Italia	308	44	46,8% F (DE 43%, MC 78%, DC 56%, GC 67%)	DE 38 (16-76); MC 34,3 (13-72); DC 58,9 (16-92); GC 40,3 (16-75)	IgA immunofluorescenza	DE e MC	Anticorpi e TG sierologici	6	
Quesito 6.2 - Raccomandazione 6.2.1											
Studio	Disegno	Paese	Pazienti	Pazienti	Genere	Età media	Diagnosi	Fattore di rischio	Outcome	NOS	

	<b>di studio</b>		<b>totali</b>	<b>con DE</b>						
Mansikka 2017	Coorte	Finlandia	393	393	45,5% F sul totale; 47% F 1° periodo; 47% F 2° periodo; 32% F 3° periodo	37,7 (18-69) 1° periodo; 43,7 (20-84) 2° periodo; 52,1 (19-75) 3° periodo <sup>1</sup>	IgA immunofluorescenza	Livelli di IgA nel siero	Prevalenza dell'atrofia grave dei villi	6

**Quesito 6.2 - Raccomandazione 6.2.2**

<b>Studio</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Paese</b>	<b>Pazienti totali</b>	<b>Pazienti con DE</b>	<b>Genere</b>	<b>Età media</b>	<b>Diagnosi</b>	<b>Fattore di rischio</b>	<b>Outcome</b>	<b>NOS</b>
Alakoski 2020	Coorte	Finlandia	312	312	49% F casi, 46% F controlli	37 <sup>2</sup> (27-50) casi, 39 <sup>2</sup> (24-48) controlli	tipico quadro clinico e dimostrazione di depositi di IgA granulare	Assunzione di avena	Sintomi a lungo termine della DE	4
Celakovska 2021	Cross sectional	Czech Republic	122	122	25% F	56 (25-86)	tipico quadro clinico e dimostrazione di depositi di IgA granulare	Dose di Dapsone, livelli di IgA nel siero, età e genere	Livelli di IgA-TGA, gravità della Dermatite	6

Grainge 2012	Coorte	Scotland	519	84	36% F casi, 61% F controlli	40,2 (7-69) casi, 26,3 (0-81) controlli	Viene confermata dai registri medici	DE e MC	Comparsa di un tumore maligno	6
Hervonen 2016	Cross sectional	Finlandia	403	403	29% F casi, 18% F controlli	30 (12-51) casi; 33 (7-60) controlli	tipico quadro clinico e dimostrazione di depositi di IgA granulare	Dieta priva di glutine	Dati demografici, dieta senza glutine e caratteristiche cliniche	6
Mansikka 2018a	Coorte	Finlandia	600	352	51% F DE normale, 49% F DE atrofia, 78% F controlli	52 (3-84) DE normale; 37 (4-78) DE atrofia; 42 (7-75) controllo <sup>1 2</sup>	tipico quadro clinico e dimostrazione di depositi di IgA granulare	DE (con o senza atrofia dei villi)	caratteristiche della prognosi a lungo termine	5
Mansikka 2018b	Cross sectional	Finlandia	446	446	49% F	43 (3-83) <sup>1</sup>	tipico quadro clinico e dimostrazione di depositi di IgA granulare	Età, genere, gravità del rash cutaneo, livelli di atrofia villiare	Tempismo nella diagnosi della DE	8

Pasternack 2015	Cross sectional	Finlandia	559	78	49% F casi; 81% F controlli sani; 81% F controlli MC	57 (28-81) casi; 48 (23-87) controlli sani; 56 (19-92) controlli MC <sup>1 2</sup>	Viene confermata dai registri medici	DE e MC	Qualità della vita e sintomi gastrointestinali	6
Pasternack 2019	Coorte	Finlandia	1444	368	49% F casi; 68% F controlli	5% <18, 67% 18- 50, 29% >50 (casi); 21% <18, 52% 18-50, 26% >50 (controlli)	IgA immunofluorescenza	DE e MC	Fratture alle ossa	7
Pasternack 2021	Coorte	Finlandia	237	237	44% F casi, 48% F controlli	44 (30-63) casi; 48 (27-49) controlli	tipico quadro clinico e dimostrazione di depositi di IgA granulare con l'immunofluorescenza diretta	Sintomi della pelle prolungati dopo la diagnosi e trattamento con dapsone	Proseguimento dei sintomi dermatologici	4
Pasternack 2022	Coorte	Finlandia	237	237	46,8% F	63 (54-72) casi; 65 (55-75) controlli <sup>2</sup>	tipico quadro clinico e dimostrazione di depositi di IgA granulare con l'immunofluorescenza diretta	Genere	Dati demografici, dieta senza glutine e caratteristiche cliniche	5
Sankari 2020	Coorte	Finlandia	58	16	31% F casi, 70% F controlli	58 <sup>2</sup> (37-72) casi, 50 <sup>2</sup> (18-72) MC non trattati, 48 <sup>2</sup> (19-72) MC	IgA immunofluorescenza	Dieta priva di glutine	Plasmacellule intestinali specifiche per TG3 e TG2	5

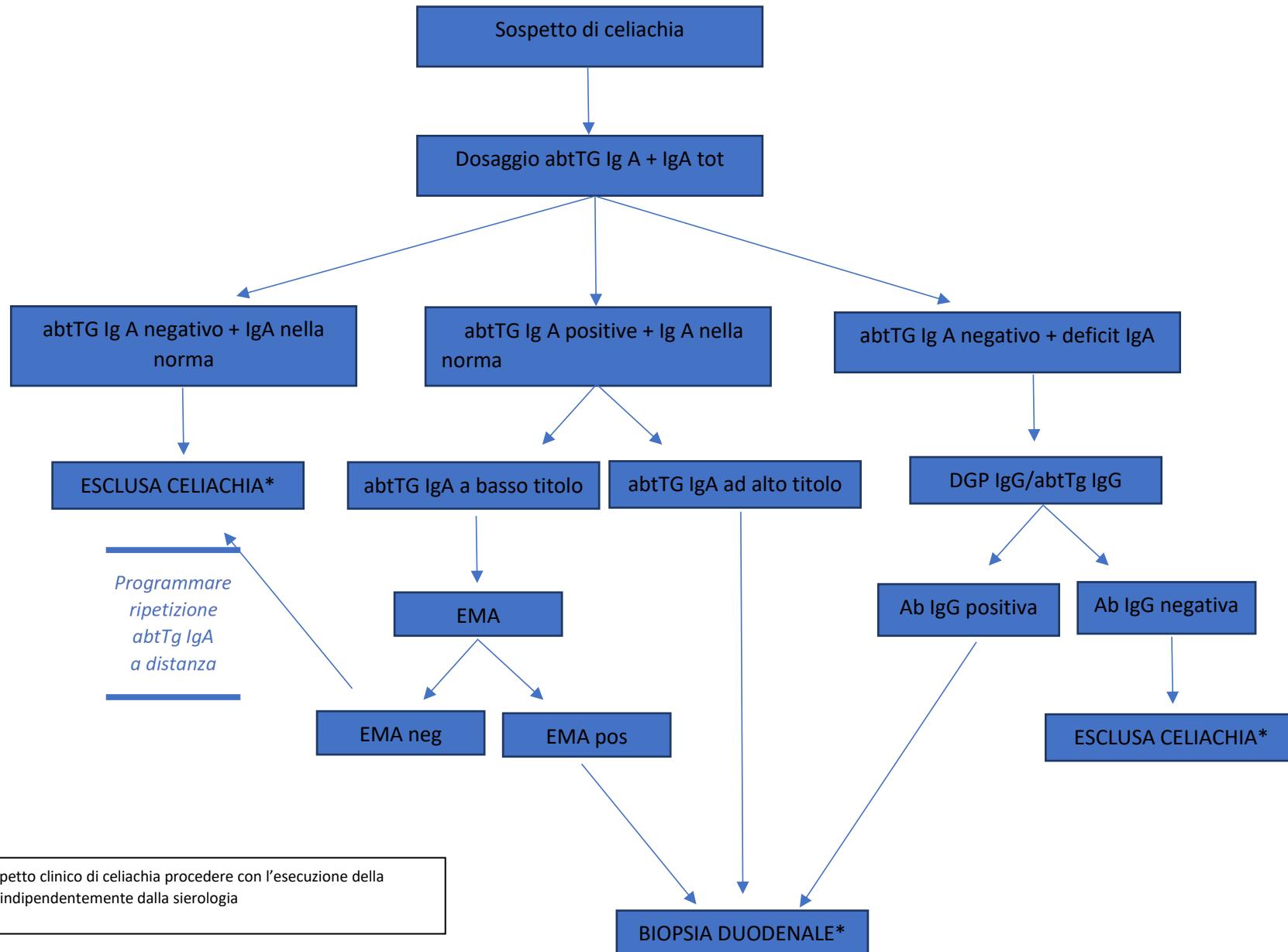
						trattati, 47 <sup>2</sup> (24-76) controlli sani					
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<sup>1</sup> età considerata alla diagnosi

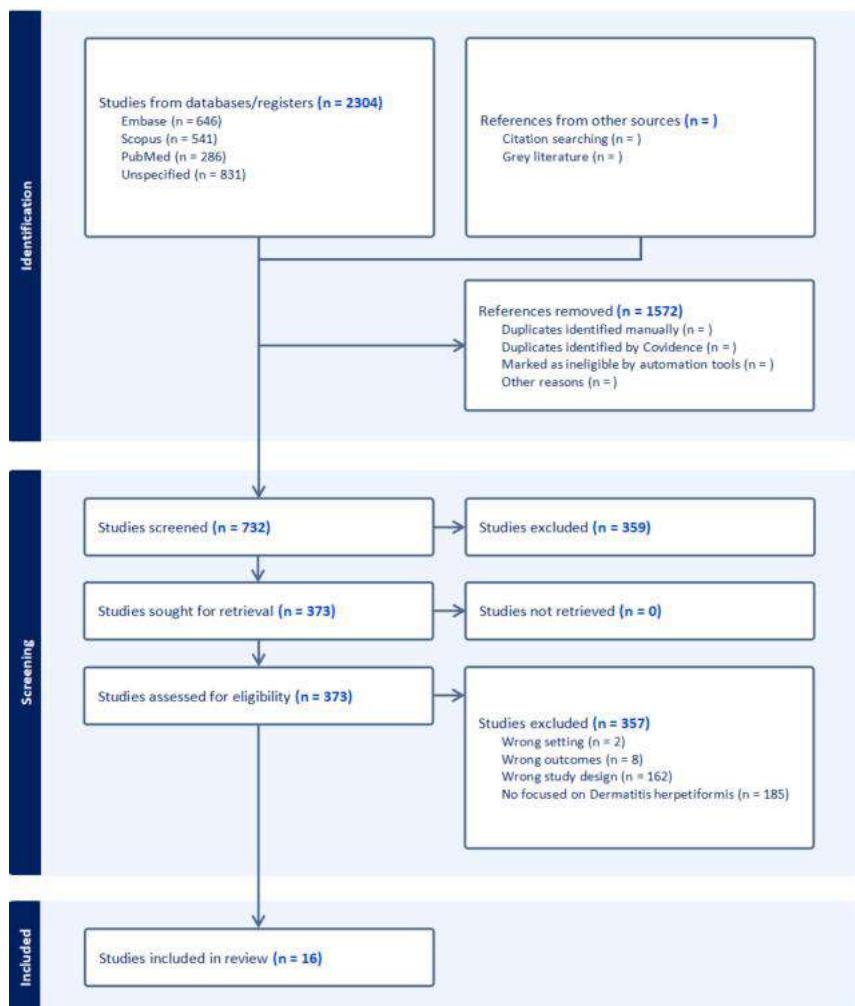
<sup>2</sup> età mediana e non media

**Legenda:** DE: Dermatite erpetiforme; MC: Malattia celiachia; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; F: Femmine; DC: Dermatite controllo; GC: Gruppo controllo; IgA: Immunoglobulina A; eTG: Epidermal transglutaminasi

**Figura S1.** Flow chart diagnostico



**Figura S2.** Flow-chart selezione articoli per quesito 6.1 e 6.2 relativi alla dermatite.



## Bibliografia

- Abadie, V. et al. (2011) ‘Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis’, *Annu Rev Immunol*, 29, pp. 493–525. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-040210-092915>.
- Aboulaghlas, S. et al. (2023) ‘Meta-Analysis and Systematic Review of HLA DQ2/DQ8 in Adults with Celiac Disease’, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), p. 1188. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24021188>.
- Akobeng, A.K. and Thomas, A.G. (2008) ‘Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease’, *Aliment Pharmacol Ther*, 27(11), pp. 1044–52. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x>.
- Al Somali, Z. et al. (2021) ‘Enteropathy-Associated T cell Lymphoma’, *Curr Hematol Malig Rep*, 16(2), pp. 140–147. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00634-4>.
- Alakoski, A. et al. (2020) ‘The Long-Term Safety and Quality of Life Effects of Oats in Dermatitis Herpetiformis’, *Nutrients*, 12(4), p. 1060. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12041060>.
- Al-Toma, A. et al. (2019) ‘European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders’, *United European Gastroenterol J*, 7(5), pp. 583–613. Available at: <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>.
- Al-toma, A., Verbeek, W.H. and Mulder, C.J. (2007) ‘The management of complicated celiac disease’, *Dig Dis*, 25(3), pp. 230–6. Available at: <https://doi.org/10.1159/000103891>.
- Andrén Aronsson, C. et al. (2019) ‘Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk’, *Jama*, 322(6), pp. 514–523. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10329>.
- Antiga, E. et al. (2019) ‘Female Patients with Dermatitis Herpetiformis Show a Reduced Diagnostic Delay and Have Higher Sensitivity Rates at Autoantibody Testing for Celiac Disease’, *BioMed Research International*, 2019, pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/6307035>.
- Antiga, E. et al. (2021) ‘Granular Deposits of IgA in the Skin of Coeliac Patients Without Dermatitis Herpetiformis: A Prospective Multicentric Analysis’, *Acta Dermato Venereologica*, 101(2), p. adv00382. Available at: <https://doi.org/10.2340/00015555-3742>.

Arvanitakis, K. et al. (2023) ‘Adverse pregnancy outcomes in women with celiac disease: a systematic review and meta-analysis’, *Annals of Gastroenterology*, 36(1), pp. 12–24. Available at: <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0764>.

Aziz, I. et al. (2010) ‘A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis’, *Aliment Pharmacol Ther*, 32(11–12), pp. 1392–7. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04477.x>.

Aziz, I. et al. (2017) ‘The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000–2015)’, *Gut*, 66(9), pp. 1563–1572. Available at: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312271>.

Balaban, D.V. et al. (2015) ‘Diagnostic yield of endoscopic markers for celiac disease’, *J Med Life*, 8(4), pp. 452–7.

Balaban, D.V. et al. (2019) ‘Celiac crisis, a rare occurrence in adult celiac disease: A systematic review’, *World J Clin Cases*, 7(3), pp. 311–319. Available at: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i3.311>.

Biagi, F. et al. (2008) ‘The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives’, *Dig Liver Dis*, 40(2), pp. 97–100. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.10.004>.

Biagi, F. et al. (2009) ‘A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease’, *Br J Nutr*, 102(6), pp. 882–7. Available at: <https://doi.org/10.1017/s0007114509301579>.

Biagi, F., Raiteri, A., et al. (2018a) ‘The Relationship Between Child Mortality Rates and Prevalence of Celiac Disease’, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 66(2), pp. 289–294. Available at: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001696>.

Biagi, F., Schiepatti, A., et al. (2018b) ‘Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation’, *Dig Liver Dis*, 50(6), pp. 549–552. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.001>.

Biagi, F. and Corazza, G.R. (2010) ‘Mortality in celiac disease’, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7(3), pp. 158–62. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.2>.

Bonciolini, V. et al. (2018) ‘Granular IgA Deposits in the Skin of Patients with Coeliac Disease: Is it Always Dermatitis Herpetiformis?’, *Acta Dermato Venereologica*, p. 0. Available at: <https://doi.org/10.2340/00015555-3001>.

Borroni, G. et al. (2013) ‘IgA anti-epidermal transglutaminase autoantibodies: a sensible and sensitive marker for diagnosis of dermatitis herpetiformis in adult patients: Serum eTG-Ab in dermatitis herpetiformis and controls’, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(7), pp. 836–841. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04586.x>.

Burger, J.P.W. et al. (2017) ‘Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease’, *Clin Nutr*, 36(2), pp. 399–406. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.04.021>.

Caio, G. et al. (2019) ‘Celiac disease: a comprehensive current review’, *BMC Med*, 17(1), p. 142. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>.

Cammarota, G., Fedeli, P. and Gasbarrini, A. (2009) ‘Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease’, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 6(1), pp. 47–56. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1298>.

Caproni, M. et al. (2009) ‘Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis’, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23(6), pp. 633–8. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x>.

Carroccio, A. et al. (2006) ‘Anti-transglutaminase antibody assay of the culture medium of intestinal biopsy specimens can improve the accuracy of celiac disease diagnosis’, *Clin Chem*, 52(6), pp. 1175–80. Available at: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.061366>.

Carroccio, A. et al. (2011) ‘Antiendomysium antibodies assay in the culture medium of intestinal mucosa: an accurate method for celiac disease diagnosis’, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 23(11), pp. 1018–23. Available at: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328349b8a5>.

Castaño, M. et al. (2019) ‘Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence of Coeliac Disease in Women with Infertility’, *Nutrients*, 11(8). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu11081950>.

Catassi, C. et al. (2010) ‘Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974’, *Ann Med*, 42(7), pp. 530–8. Available at: <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.514285>.

Čelakovská, J. et al. (2021) ‘Dermatitis herpetiformis Duhring – evaluation of disease severity and tissue transglutaminase levels in 122 patients on dapsone therapy’, *Food and Agricultural Immunology*, 32(1), pp. 237–252. Available at: <https://doi.org/10.1080/09540105.2021.1918067>.

Chong, M.C. et al. (2023) ‘Strong recommendations from low certainty evidence: a cross-sectional analysis of a suite of national guidelines’, *BMC Medical Research Methodology*, 23(1), p. 68. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12874-023-01895-8>.

Choung, R.S. et al. (2019) ‘Synthetic Neoepitopes of the Transglutaminase-Deamidated Gliadin Complex as Biomarkers for Diagnosing and Monitoring Celiac Disease’, *Gastroenterology*, 156(3), pp. 582-591.e1. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.025>.

Clappison, E., Hadjivassiliou, M. and Zis, P. (2020) ‘Psychiatric Manifestations of Coeliac Disease, a Systematic Review and Meta-Analysis’, *Nutrients*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12010142>.

Comino, I. et al. (2016) ‘Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients’, *Am J Gastroenterol*, 111(10), pp. 1456–1465. Available at: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.439>.

Commission Regulation (EC) (2009) ‘No 41/2009 of 20 January 2009 concerning the composition and labelling of foodstuffs suitable for people intolerant to gluten (Text with EEA relevance).’, *OJL*, 16, pp. 3–5.

Corazza, G.R. and Villanacci, V. (2005) ‘Coeliac disease’, *J Clin Pathol*, 58(6), pp. 573–4. Available at: <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.023978>.

Cording, S. et al. (2021) ‘Oncogenetic landscape of lymphomagenesis in coeliac disease’, *Gut* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322935>.

Corrao, G. et al. (2001) ‘Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study’, *Lancet*, 358(9279), pp. 356–61. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05554-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05554-4).

Crowley, R. et al. (2011) ‘Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review’, *Arch Dis Child*, 96(6), pp. 548–53. Available at: <https://doi.org/10.1136/adc.2010.202473>.

Dickey, W. and Hughes, D. (2001) ‘Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy’, *Am J Gastroenterol*, 96(7), pp. 2126–8. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03947.x>.

Dieterich, W. et al. (1997) ‘Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease’, *Nature medicine*, 3(7), pp. 797–801.

Dmochowski, M. (2003) ‘On patterns of IgA depositis in the skin of patients with dermatitis herpetiformis’, *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 20(1), pp. 46–48.

Elli, L. et al. (2017) ‘Use of enteroscopy for the detection of malignant and premalignant lesions of the small bowel in complicated celiac disease: a meta-analysis’, *Gastrointest Endosc*, 86(2), pp. 264-273.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.006>.

Elwenspoek, M.M. et al. (2022) ‘Defining the optimum strategy for identifying adults and children with coeliac disease: systematic review and economic modelling’, *Health Technology Assessment*, 26(44), pp. 1–310.

Fasano, A. et al. (2003) ‘Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study’, *Archives of Internal Medicine*, 163(3), pp. 286–92. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.3.286>.

Fraquelli, M. et al. (2004) ‘Accuracy of ultrasonography in predicting celiac disease’, *Archives of Internal Medicine*, 164(2), pp. 169–74. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.2.169>.

Galli, G. et al. (2017) ‘Time trend occurrence of duodenal intraepithelial lymphocytosis and celiac disease in an open access endoscopic population’, *United European Gastroenterol J*, 5(6), pp. 811–818. Available at: <https://doi.org/10.1177/2050640616680971>.

Gan, J. et al. (2022) ‘A case for improved assessment of gut permeability: a meta-analysis quantifying the lactulose:mannitol ratio in coeliac and Crohn’s disease’, *BMC Gastroenterol*, 22(1), p. 16. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02082-z>.

Ganji, R. et al. (2019) ‘Prevalence of osteoporosis and osteopenia in men and premenopausal women with celiac disease: a systematic review’, *Nutr J*, 18(1), p. 9. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0434-6>.

Goldstein, N.S. (2004) ‘Proximal small-bowel mucosal villous intraepithelial lymphocytes’, Histopathology, 44(3), pp. 199–205. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01775.x>.

Görög, A. et al. (2021) ‘S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)’, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 35(6), pp. 1251–1277. Available at: <https://doi.org/10.1111/jdv.17183>.

Grainge, M.J. et al. (2012) ‘The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study’, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 35(6), pp. 730–739. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.04998.x>.

Green, P.H., Rostami, K. and Marsh, M.N. (2005) ‘Diagnosis of coeliac disease’, Best Pract Res Clin Gastroenterol, 19(3), pp. 389–400. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2005.02.006>.

Green, P.H.R. et al. (2022) ‘AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review’, Gastroenterology, 163(5), pp. 1461–1469. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.07.086>.

Haggård, L. et al. (2021) ‘High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis: Systematic review and meta-analysis’, Liver Int, 41(11), pp. 2693–2702. Available at: <https://doi.org/10.1111/liv.15000>.

Heikkilä, K. et al. (2015) ‘Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis’, J Clin Endocrinol Metab, 100(1), pp. 25–34. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1858>.

Hervonen, K. et al. (2016) ‘Dermatitis Herpetiformis Refractory to Gluten-free Dietary Treatment’, Acta Derm Venereol, 96(1), pp. 82–6. Available at: <https://doi.org/10.2340/00015555-2184>.

Hill, P. et al. (2015) ‘British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of coeliac disease’, Gut, 64(4), pp. 691–692. Available at: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308420>.

Hischenhuber, C. et al. (2006) ‘Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease’, Aliment Pharmacol Ther, 23(5), pp. 559–75. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02768.x>.

Ho, W.H.J., Atkinson, E.L. and David, A.L. (2023) ‘Examining the Psychosocial Well-Being of Children and Adolescents With Coeliac Disease: A Systematic Review’, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76(1), pp. e1–e14. Available at: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003652>.

Hollon, J.R. et al. (2013) ‘Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients’, *BMC Gastroenterol*, 13, p. 40. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-230x-13-40>.

Howell, D. et al. (2015) ‘A pan Canadian practice guideline for screening, assessment, and management of cancer-related fatigue in adults (Version 2)’.

Hughey, J.J. et al. (2017) ‘Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease’, *BMC Gastroenterol*, 17(1), p. 156. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0713-7>.

Hujoel, I.A. and Murray, J.A. (2020) ‘Refractory Celiac Disease’, *Curr Gastroenterol Rep*, 22(4), p. 18. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11894-020-0756-8>.

Husby, S. et al. (2020) ‘European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020’, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 70(1), pp. 141–156. Available at: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002497>.

Imperatore, N. et al. (2017) ‘Beneficial effects of gluten free diet in potential coeliac disease in adult population’, *Dig Liver Dis*, 49(8), pp. 878–882. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.03.009>.

Irvine, A.J., Chey, W.D. and Ford, A.C. (2017) ‘Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis’, *Am J Gastroenterol*, 112(1), pp. 65–76. Available at: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.466>.

Jena, A. et al. (2023) ‘Liver abnormalities in celiac disease and response to gluten free diet: A systematic review and meta-analysis’, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 38(1), pp. 11–22. Available at: <https://doi.org/10.1111/jgh.16039>.

Kelly, C.P. et al. (2015) ‘Advances in diagnosis and management of celiac disease’, *Gastroenterology*, 148(6), pp. 1175–86. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044>.

Koskinen, O. et al. (2010) ‘Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease’, *J Clin Gastroenterol*, 44(7), pp. 483–8. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181b64557>.

Kreutz, J.M. et al. (2020) ‘Narrative Review: Nutrient Deficiencies in Adults and Children with Treated and Untreated Celiac Disease’, *Nutrients*, 12(2). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12020500>.

Kurien, M. et al. (2012) ‘Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site?’, *Gastrointest Endosc*, 75(6), pp. 1190–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.02.025>.

Latorre, M. et al. (2015) ‘Endoscopic biopsy technique in the diagnosis of celiac disease: one bite or two?’, *Gastrointest Endosc*, 81(5), pp. 1228–33. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.10.024>.

Lebwohl, B. et al. (2011) ‘Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis’, *Gastrointest Endosc*, 74(1), pp. 103–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.03.1236>.

Lee, H. et al. (2022) ‘Epidemiological association between alopecia areata and celiac disease: A meta-analysis’, *The Journal of Dermatology*, 49(11), pp. e399–e400. Available at: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16478>.

Leffler, D. et al. (2013) ‘Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease’, *Gut*, 62(7), pp. 996–1004. Available at: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302196>.

Leffler, D.A. and Schuppan, D. (2010) ‘Update on serologic testing in celiac disease’, *Am J Gastroenterol*, 105(12), pp. 2520–4. Available at: <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.276>.

Leonard, M.M., Lebwohl, B., et al. (2021a) ‘AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Seronegative Enteropathies: Expert Review’, *Gastroenterology*, 160(1), pp. 437–444. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.061>.

Leonard, M.M., Silvester, J.A., et al. (2021b) ‘Evaluating Responses to Gluten Challenge: A Randomized, Double-Blind, 2-Dose Gluten Challenge Trial’, *Gastroenterology*, 160(3), pp. 720–733.e8. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.040>.

Lionetti, E. et al. (2014) ‘Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children’, *New England Journal of Medicine*, 371(14), pp. 1295–1303.

Lionetti, E. et al. (2023) ‘Prevalence and detection rate of celiac disease in Italy: Results of a SIGENP multicenter screening in school-age children’, *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, pp. S1590-8658(22)00871–4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.12.023>.

Ludvigsson, J.F. et al. (2012) ‘The Oslo definitions for coeliac disease and related terms’, *Gut* [Preprint].

Ludvigsson, J.F. et al. (2015) ‘Support for patients with celiac disease: A literature review’, *United European Gastroenterol J*, 3(2), pp. 146–59. Available at: <https://doi.org/10.1177/2050640614562599>.

Ludvigsson, J.F. and Murray, J.A. (2019) ‘Epidemiology of Celiac Disease’, *Gastroenterol Clin North Am*, 48(1), pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.004>.

Lund-Blix, N.A. et al. (2019) ‘Gluten Intake in Early Childhood and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Nationwide Cohort Study’, *Am J Gastroenterol*, 114(8), pp. 1299–1306. Available at: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000331>.

Madden, A.M., Riordan, A.M. and Knowles, L. (2016) ‘Outcomes in coeliac disease: a qualitative exploration of patients’ views on what they want to achieve when seeing a dietitian’, *J Hum Nutr Diet*, 29(5), pp. 607–16. Available at: <https://doi.org/10.1111/jhn.12378>.

Mahadev, S. et al. (2018) ‘Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis’, *Gastroenterology*, 155(2), pp. 374-382.e1. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.016>.

Maimaris, S. et al. (2020) ‘Low prevalence of upper endoscopic gastrointestinal findings despite high frequency of alarm symptoms at the time of diagnosis in adult coeliac disease’, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 32(11), pp. 1447–1451. Available at: <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001829>.

Makharia, G.K. et al. (2022) ‘The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges’, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00552-z>.

Mansikka, E. et al. (2017) ‘The Decreasing Prevalence of Severe Villous Atrophy in Dermatitis Herpetiformis: A 45-Year Experience in 393 Patients’, *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51(3), pp. 235–239. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000533>.

Mansikka, E., Hervonen, K., et al. (2018a) ‘Prognosis of Dermatitis Herpetiformis Patients with and without Villous Atrophy at Diagnosis’, *Nutrients*, 10(5), p. 641. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu10050641>.

Mansikka, E., Salmi, T., et al. (2018b) ‘Diagnostic Delay in Dermatitis Herpetiformis in a High-prevalence Area’, *Acta Dermato-Venereologica*, 98(2), pp. 195–199. Available at: <https://doi.org/10.2340/00015555-2818>.

Mårild, K. et al. (2019) ‘Gluten Intake and Risk of Celiac Disease: Long-Term Follow-up of an At-Risk Birth Cohort’, *Am J Gastroenterol*, 114(8), pp. 1307–1314. Available at: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000255>.

Marsh, M., Johnson, M. and Rostami, K. (2015) ‘Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber’s sub-division of Marsh III’, *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 8(2), pp. 99–109.

Marsh, M.N. (1992) ‘Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”).’, *Gastroenterology*, 102(1), pp. 330–350.

McGowan, K.E., Lyon, M.E. and Butzner, J.D. (2008) ‘Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic’, *Clin Chem*, 54(7), pp. 1203–9. Available at: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.103606>.

Mearin, M.L. et al. (2022) ‘ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease’, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 75(3), pp. 369–386. Available at: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003540>.

Megiorni, F. et al. (2009) ‘HLA-DQ and risk gradient for celiac disease’, *Hum Immunol*, 70(1), pp. 55–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2008.10.018>.

Megiorni, F. and Pizzuti, A. (2012) ‘HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing’, *J Biomed Sci*, 19(1), p. 88. Available at: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-88>.

Meijer, C. et al. (2018) ‘Celiac Disease Prevention’, *Front Pediatr*, 6, p. 368. Available at: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00368>.

Mooney, P.D. et al. (2016) ‘Clinical and Immunologic Features of Ultra-Short Celiac Disease’, *Gastroenterology*, 150(5), pp. 1125–1134. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.029>.

Moreno, M.L. et al. (2017) ‘Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing’, *Gut*, 66(2), pp. 250–257. Available at: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310148>.

Mosca, C. et al. (2022) ‘Newly Diagnosed Celiac Disease and Bone Health in Young Adults: A Systematic Literature Review’, *Calcified Tissue International*, 110(6), pp. 641–648. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00938-w>.

Nimri, F.M. et al. (2022) ‘The association between microscopic colitis and celiac disease: a systematic review and meta-analysis’, *Annals of Gastroenterology*, 35(3), pp. 281–289. Available at: <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0714>.

Oberhuber, G., Granditsch, G. and Vogelsang, H. (1999) ‘The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists’, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11(10), pp. 1185–94.

Olfati, H. et al. (2022) ‘Is Celiac Disease (CD) Prevalent in Patients with Multiple Sclerosis (MS): A Systematic Review and Meta-Analysis’, *Multiple Sclerosis International*, 2022, p. e7091140. Available at: <https://doi.org/10.1155/2022/7091140>.

Oliveira, D.D. de C. et al. (2022) ‘Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children and adolescents with celiac disease: Systematic review and meta-analysis’, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2153103>.

Pallav, K. et al. (2014) ‘Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing’, *Dig Dis Sci*, 59(9), pp. 2199–206. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3143-1>.

Pasternack, C. et al. (2015) ‘Quality of Life and Gastrointestinal Symptoms in Long-Term Treated Dermatitis Herpetiformis Patients: A Cross-Sectional Study in Finland’, *American Journal of Clinical Dermatology*, 16(6), pp. 545–552. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0149-1>.

Pasternack, C. et al. (2019) ‘Risk of fractures in dermatitis herpetiformis and coeliac disease: a register-based study’, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 54(7), pp. 843–848. Available at: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1636132>.

Pasternack, C. et al. (2021) ‘Persistent Skin Symptoms after Diagnosis and on a Long-term Gluten-free Diet in Dermatitis Herpetiformis’, Acta Dermato Venereologica, 101(9), p. adv00555. Available at: <https://doi.org/10.2340/00015555-3914>.

Pasternack, C. et al. (2022) ‘Sex-differences in Gluten-free Dietary Adherence and Clinical Symptoms in Patients with Long-term Treated Dermatitis Herpetiformis’, Acta Dermato-Venereologica, 102, p. adv00713. Available at: <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.1072>.

Pekki, H. et al. (2017) ‘Performing routine follow-up biopsy 1 year after diagnosis does not affect long-term outcomes in coeliac disease’, Aliment Pharmacol Ther, 45(11), pp. 1459–1468. Available at: <https://doi.org/10.1111/apt.14048>.

Pelizzaro, F. et al. (2021) ‘The Risk of Malignancies in Celiac Disease-A Literature Review’, Cancers (Basel), 13(21). Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers13215288>.

Penny, H.A., Raju, S.A., et al. (2020) ‘Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts’, Gut [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320913>.

Penny, H.A., Baggus, E.M.R., et al. (2020) ‘Non-Responsive Coeliac Disease: A Comprehensive Review from the NHS England National Centre for Refractory Coeliac Disease’, Nutrients, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12010216>.

Pinto-Sánchez, M.I. et al. (2017) ‘Safety of Adding Oats to a Gluten-Free Diet for Patients With Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Observational Studies’, Gastroenterology, 153(2), pp. 395-409.e3. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.009>.

Popp, A. et al. (2021) ‘Nonbiopsy Approach for Celiac Disease Is Accurate When Using Exact Duodenal Histomorphometry: Prospective Study in 2 Countries’, J Clin Gastroenterol, 55(3), pp. 227–232. Available at: <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001349>.

Ravelli, A. et al. (2010) ‘How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease’, Am J Gastroenterol, 105(9), pp. 2103–2110.

Rispo, A. et al. (2020) ‘Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in coeliac disease’, Liver Int [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1111/liv.14767>.

Rokkas, T. and Niv, Y. (2012) ‘The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis’, Eur J Gastroenterol Hepatol, 24(3), pp. 303–8. Available at: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834fa914>.

Romão, B. et al. (2021) ‘Glycemic Index of Gluten-Free Bread and Their Main Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis’, Foods, 10(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/foods10030506>.

Rostami, K. et al. (1999) ‘Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice’, Am J Gastroenterol, 94(4), pp. 888–94. Available at: [https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.983\\_f.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.983_f.x).

Rostami, K. et al. (2017) ‘ROC-king onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation’, Gut, 66(12), pp. 2080–2086. Available at: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314297>.

Roy, A. et al. (2016) ‘Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis’, Thyroid, 26(7), pp. 880–90. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0108>.

Rubio-Tapia, A. et al. (2008) ‘Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study’, Clin Gastroenterol Hepatol, 6(9), pp. 983–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.04.008>.

Rubio-Tapia, A. et al. (2009) ‘Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease’, Gastroenterology, 137(1), pp. 88–93. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.059>.

Rubio-Tapia, A. et al. (2023) ‘American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease’, The American Journal of Gastroenterology, 118(1), pp. 59–76. Available at: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075>.

Ruiz-Carnicer, Á. et al. (2020) ‘Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: new

proposals for follow-up in celiac disease', Am J Clin Nutr, 112(5), pp. 1240–1251. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa188>.

Sankari, H. et al. (2020) 'Intestinal TG3- and TG2-Specific Plasma Cell Responses in Dermatitis Herpetiformis Patients Undergoing a Gluten Challenge', Nutrients, 12(2), p. 467. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12020467>.

Sarna, V.K. et al. (2018) 'HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption', Gastroenterology, 154(4), pp. 886-896.e6. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.006>.

Schiopatti, A. et al. (2019) 'Overview in the clinical management of patients with seronegative villous atrophy', Eur J Gastroenterol Hepatol, 31(4), pp. 409–417. Available at: <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001340>.

Schiopatti, A. et al. (2020) 'Pitfalls in the Diagnosis of Coeliac Disease and Gluten-Related Disorders', Nutrients, 12(6). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12061711>.

Schiopatti, A., Sanders, D.S. and Biagi, F. (2018) 'Seronegative coeliac disease: clearing the diagnostic dilemma', Curr Opin Gastroenterol, 34(3), pp. 154–158. Available at: <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000436>.

Shea, B.J. et al. (2017) 'AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both', The BMJ, 358, p. j4008. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

Sheppard, A.L. et al. (2022) 'Systematic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of coeliac disease', Aliment Pharmacol Ther, 55(5), pp. 514–527. Available at: <https://doi.org/10.1111/apt.16729>.

Silvester, J.A. et al. (2017) 'Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis', Gastroenterology, 153(3), pp. 689-701.e1. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.015>.

Simons, M. et al. (2018) 'Celiac Disease and Increased Risk of Pneumococcal Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis', The American Journal of Medicine, 131(1), pp. 83–89. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.021>.

Singh, A.D. et al. (2022) ‘The Prevalence of the Celiac Disease in Patients with Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis’, *Digestive Diseases and Sciences*, 67(7), pp. 3067–3079. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07142-8>.

Sollid, L.M. et al. (1989) ‘Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer’, *J Exp Med*, 169(1), pp. 345–50. Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.169.1.345>.

Soresi, M. et al. (2011) ‘A key role for abdominal ultrasound examination in “difficult” diagnoses of celiac disease’, *Ultraschall Med*, 32 Suppl 1, pp. S53-61. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1110009>.

Sugai, E. et al. (2010) ‘Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment’, *Dig Liver Dis*, 42(5), pp. 352–8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.07.011>.

Szaflarska-Poplawska, A. (2021) ‘Wait-and-See Approach or Gluten-Free Diet Administration-The Rational Management of Potential Coeliac Disease’, *Nutrients*, 13(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13030947>.

Tapsas, D. et al. (2014) ‘Swedish children with celiac disease comply well with a gluten-free diet, and most include oats without reporting any adverse effects: a long-term follow-up study’, *Nutr Res*, 34(5), pp. 436–41. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.04.006>.

Van Weyenberg, S.J., Mulder, C.J. and Van Waesberghe, J.H. (2015) ‘Small bowel imaging in celiac disease’, *Dig Dis*, 33(2), pp. 252–9. Available at: <https://doi.org/10.1159/000369516>.

Villanacci, V. et al. (2011) ‘Coeliac disease: the histology report’, *Digestive and Liver Disease*, 43, pp. S385–S395.

Virta, L.J., Kaukinen, K. and Collin, P. (2009) ‘Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults’, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 44(8), pp. 933–938.

Volta, U., Caio, G., Giancola, F., et al. (2016a) ‘Features and Progression of Potential Celiac Disease in Adults’, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(5), pp. 686–93.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.024>.

Volta, U., Caio, G., Boschetti, E., et al. (2016b) ‘Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity’, *Dig Liver Dis*, 48(9), pp. 1018–22. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.024>.

Vriezinga, S.L. et al. (2014) ‘Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease’, *New England Journal of Medicine*, 371(14), pp. 1304–1315.

Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. (2014) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.

Wolters, V.M. and Wijmenga, C. (2008) ‘Genetic background of celiac disease and its clinical implications’, *Am J Gastroenterol*, 103(1), pp. 190–5. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x>.

World Health Organization (2014) WHO handbook for guideline development. 2nd ed. Geneva: World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.

Yue, M. et al. (2022) ‘Is Helicobacter pylori Infection Associated with Celiac Disease? A Meta-analysis’, *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 33(3), pp. 205–212. Available at: <https://doi.org/10.5152/tjg.2022.21360>.

Zone, J.J., Meyer, L.J. and Petersen, M.J. (1996) ‘Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis’, *Archives of Dermatology*, 132(8), pp. 912–918.