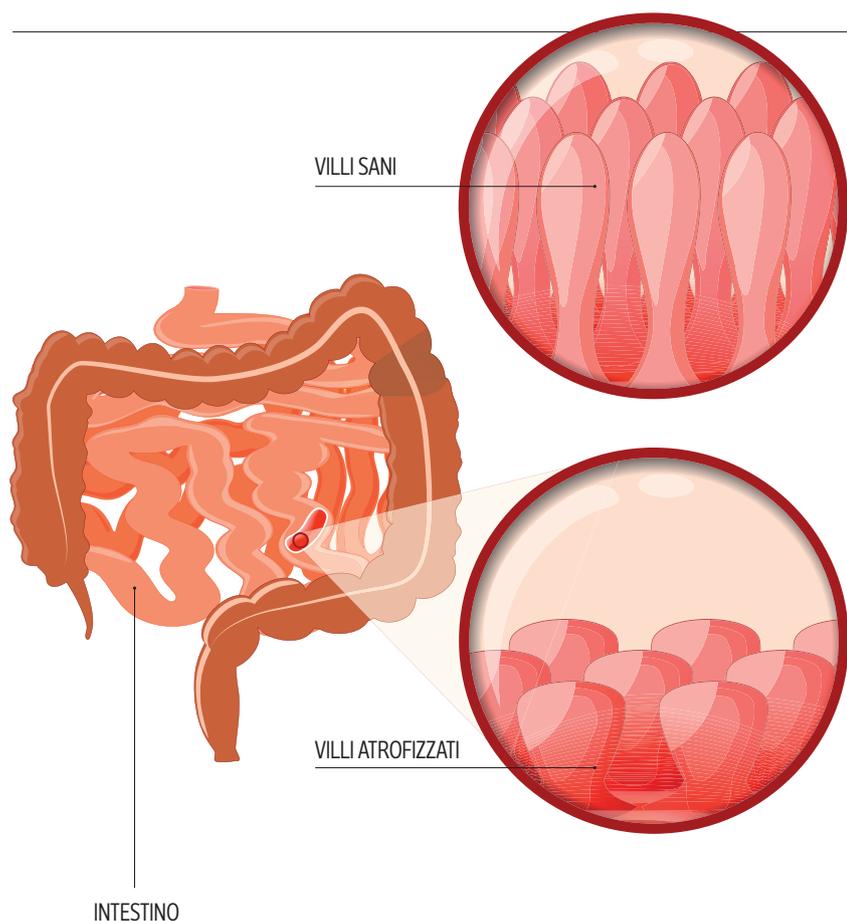


# DIAGNOSI: TEMPI TROPPO LUNGI E COSTI ELEVATI

Il ritardo diagnostico non solo mette a rischio la salute del paziente, ma porta ad accertamenti del tutto inutili, con costi economici rilevanti anche per la società, come dimostrano i casi qui riportati. Un tema che affronteremo anche nei prossimi numeri di *Celiachia Notizie*



La celiachia ha una presentazione clinica subdola, con manifestazioni cliniche polimorfe e pertanto di difficile identificazione, perché i sintomi con cui può presentarsi sono comuni a tante altre patologie. Per questo motivo molti pazienti affetti da celiachia non vengono diagnosticati o vengono riconosciuti solo dopo anni di inutili accertamenti, come dimostrato dalla marcata differenza fra diagnosi effettuate/casi attesi (attualmente le diagnosi nel nostro Paese sono circa 215.000 - dati dell'ultima relazione al Parlamento per la Celiachia - a fronte delle oltre 600.000 attese).

Uno dei fattori più critici per la diagnosi di celiachia è il grave ritardo diagnostico che fino a pochi anni fa era maggiore di 10 anni e che solo negli ultimi tempi si è ridotto nella maggior parte dei casi ad un tempo stimato in 4 anni. Dal momento che la celiachia è una condizione in cui la tempestiva diagnosi e l'inizio della dieta aglutinata è in grado di portare nel giro di 6-12 mesi alla risoluzione completa dei sintomi ed alla normalizzazione delle alterazioni dell'assorbimento intestinale, grazie alla progressiva ricrescita dei villi dell'intestino tenue, si può ben capire come un celiaco non diagnosticato ed esposto per anni alla tossicità del glutine possa andare incontro ad un deterioramento progressivo del suo stato di salute. A ciò si aggiunge il fatto che il mancato riconoscimento della celiachia espone il soggetto al rischio di essere

Di **Umberto Volta**  
DIMEC  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
BOARD SOCIETÀ EUROPEA PER LO STUDIO  
DELLA CELIACHIA (ESSCD)  
BOARD SCIENTIFICO ASSOCIAZIONE ITALIANA  
CELIACHIA (AIC)

sottoposto ad accertamenti del tutto inutili nella ricerca di diagnosi inesistenti, con costi economici rilevanti anche per la società. Nel contesto dei costi legati al marcato ritardo nella diagnosi di celiachia vanno anche considerate le giornate lavorative perse a causa della compromissione dello stato di salute.

Nel mio lungo percorso all'interno del pianeta celiachia, iniziato nel 1974 ed ancora in corso a tutt'oggi, ho avuto modo di verificare personalmente le gravi conseguenze del ritardo nella diagnosi della celiachia a fronte degli immediati vantaggi nei casi prontamente diagnosticati. Qui di seguito prendo in considerazione alcuni casi clinici da me osservati, relativi a tre coppie di pazienti, ognuna delle quali presentava un quadro clinico simile ma nell'ambito delle quali la diagnosi è stata in un caso estremamente rapida e nell'altro è avvenuta con molto ritardo e con gravi conseguenze in termini di salute, qualità di vita e inutili costi economici e sociali.

### Anemia sideropenica e celiachia

**1** Donna di 65 anni, non familiarità per celiachia, lieve ritardo nel menarca avvenuto all'età di 14 anni, e menopausa precoce all'età di 40 anni, 2 gravidanze a termine di cui una gemellare, da sempre riferisce alternanza di stipsi e diarrea, gonfiore addominale e saltuari dolori addominali. Cistiti ricorrenti ed infezioni genitali da candida. Fin dall'età di 20 anni riscontro di anemia sideropenica con bassissimi valori di ferritina (3 ng/mL, valori normali 11-306 ng/mL) con mancata risposta alla somministrazione di ferro per via orale e che ha richiesto nel tempo periodiche infusioni di ferro e.v. Tiroidite autoimmune di Hashimoto con ipotiroidismo in trattamento con levotiroxina. Nel corso degli anni sottoposta a ripetute esofagogastroduodenoscopies (senza eseguire mai biopsie del duodeno ed in cui non sono state descritte cause di sanguinamento né alterazioni macroscopiche della mucosa duodenale) e pancolonoscopies, risultate nella norma. Per indagare sull'anemia ha eseguito varie consulenze ematologiche con esecuzione all'età di 30 anni (nel 1980) di biopsia midollare, che non ha dimostrato significative alterazioni del midollo osseo. All'età di 40 anni in coincidenza con la

menopausa precoce ha effettuato una mineralometria ossea che ha mostrato una condizione di osteoporosi sul rachide lombare (T score -3.7) ed osteopenia sul femore (T score -2.4). Nel 2015, all'età di 65 anni, giungeva alla mia osservazione per peggioramento dell'anemia sideropenica con valori di emoglobina di 9.0 g/dL con MCV 72  $\mu^3$ , ferritina 2 mg/dL. Gli esami sierologici per celiachia evidenziavano positività per gli anticorpi antitransglutaminasi IgA con valori 8 volte maggiori del valore normale e positività per anticorpi anti endomisio IgA a titolo medio (1:80). La biopsia duodenale confermava la diagnosi di celiachia con riscontro di atrofia subtotale dei villi intestinali (lesione 3C secondo Marsh-Oberhuber o grado B2 secondo la classificazione di Corazza Villanacci) con rapporto villo/crypta 1:1, con incremento dei linfociti intraepiteliali (60 IEL/100 cellule epiteliali) e marcata iperplasia delle crypte. La paziente iniziava la dieta aglutinata e dopo 6 mesi di dieta stretta i valori di emoglobina risalgono a 13 g/dL con normalizzazione dei valori della ferritina (28 ng/mL).

**2** Donna di 30 anni, non familiarità per celiachia, menarca a 12 anni, 1 gravidanza a termine, alvo regolare, non gonfiore, né dolori addominali, non patologie autoimmuni associate. All'età di 29 anni, dopo la gravidanza, riscontro per la prima volta di anemia sideropenica con valori di emoglobina di 11 g/dL e lieve deficit di ferritina (ferritina 9 ng/mL). Nell'ambito della *flow-chart* per l'anemia, il medico curante inseriva anche lo screening sierologico per celiachia, che evidenziava positività per anticorpi antitransglutaminasi a titolo medio (4 volte maggiore del valore normale) e positività a basso titolo per anticorpi anti endomisio IgA (1:20). La biopsia duodenale evidenziava un'atrofia parziale dei villi (lesione 3B secondo Marsh-Oberhuber o B1 secondo Corazza-Villanacci) confermando la diagnosi di celiachia. La dieta aglutinata prontamente instaurata risolveva nel giro di pochi mesi l'anemia con normalizzazione dell'emoglobina e della ferritina.

**Commento:** Ci troviamo di fronte a due casi in cui nel primo il ritardo diagnostico è stato

elevatissimo (> 40 anni) a fronte di numerose spie di celiachia, prima fra tutte l'anemia, per la quale sono stati eseguiti vari accertamenti non diagnostici quali endoscopie di tutto il tratto digestivo senza accertamenti biotici, consulenze specialistiche ematologiche con biopsia midollare, vari accessi in day hospital per terapia con ferro e.v., con costi economici che si sarebbero potuti evitare attraverso una diagnosi precoce. Altre spie ignorate di celiachia in questa paziente sono state il menarca tardivo, la menopausa precoce, la presenza di una patologia associata autoimmune di frequente riscontro nella celiachia quale la tiroidite autoimmune e il riscontro di osteoporosi già all'età di 40 anni.

Di contro nella seconda paziente il ritardo diagnostico può essere stimato entro i 12 mesi, con pronto riconoscimento di una patologia che è stata correttamente sospettata dal medico curante di fronte ad una anemia non particolarmente severa e con valori appena al di sotto della norma di ferritina. Tutto questo ha consentito una diagnosi precoce, risparmiando alla paziente esami e consulenze specialistiche inutili e consentendo un pieno recupero di un'ottima condizione di salute in tempi brevi.

#### **Aborto ricorrente e celiachia**

**1** Donna di 53 anni, menarca a 12 anni, menopausa a 53 anni. La storia clinica si caratterizza per una condizione di aborto ricorrente, con 5 aborti nei primi tre mesi di gravidanza in assenza di sintomi gastrointestinali ed alterazioni dell'assorbimento intestinale. Non patologie autoimmuni. Nel tentativo di poter portare a termine la gravidanza si è sottoposta ad accertamenti presso vari centri di riproduzione che non hanno rilevato alterazioni tali da giustificare il mancato *outcome* positivo della gravidanza e dove esperti ginecologi riferivano alla paziente "di riprovare a rimanere incinta sperando di essere più fortunata". All'età di 53 anni veniva ricovera-

ta per un episodio intercorrente di lipotimia nel mio reparto e alla luce della storia clinica di aborti ricorrenti prescrivevo una indagine sierologica per celiachia che mostrava positività ad alto titolo per anticorpi antitransglutaminasi (>10 volte il cut-off) confermata da positività per EmA (1:160). La biopsia intestinale evidenziava la tipica lesione istologica di celiachia con atrofia totale dei villi (lesione 3C / B2).

**2** Donna di 31 anni, non familiarità per celiachia, menarca a 12 anni, alvo alterno, non alterazioni degli esami bioumorali. La paziente presentava tre aborti nel primo trimestre di gravidanza all'età rispettivamente di 29, 30 e 31 anni. Veniva inviata dal medico curante a consulenza gastroenterologica presso un ospedale del centro Italia ove venivano eseguiti accertamenti per alterazioni della motilità intestinale nel sospetto che tale patologia potesse aver contribuito agli eventi abortivi, in considerazione della riesacerbazione dell'alvo colitico all'inizio delle tre gravidanze non progredite. Gli accertamenti non evidenziavano alterazioni della motilità intestinale. Del tutto casualmente venivo a conoscenza di questo caso clinico parlando con conoscenti della paziente e consigliai di eseguire la sierologia per celiachia, che risultava positiva sia per anticorpi anti endomisio che per anticorpi antitransglutaminasi a titoli medio bassi. La successiva biopsia intestinale evidenziava un'atrofia lieve dei villi tale da confermare la diagnosi di celiachia. Il dato veramente eclatante è che la paziente dopo avere iniziato la dieta aglutinata riusciva a portare a termine tre gravidanze con la nascita di tre figli che nel corso degli anni sviluppano tutti la celiachia.

**Commento:** Questi due casi clinici sono emblematici del fatto che una diagnosi precoce può cambiare la vita di una donna celiaca, dal momento che nel primo caso il mancato riconoscimento della celiachia, con un ritardo diagnostico stimabile intorno almeno ai 20 anni, non ha consentito alla paziente di coronare il desiderio di maternità, che invece nel secondo caso, grazie al rapido riscontro della celiachia in età ancora fertile, ha portato

ad un *outcome* positivo con più gravidanze a termine.

### Rialzo delle transaminasi e celiachia

**1** Uomo di 68 anni, normale mangiatore, non abuso di vino né bevande alcoliche, non alterazioni dell'alvo, dall'età di 38 anni riscontro di rialzo delle transaminasi con valori fino a 3 volte il cut-off per i quali si è sottoposto a vari accertamenti che non sono mai riusciti ad identificare la causa dell'alterazione della batteria epatica. Negativi sono risultati tutti i test virali per epatite B e C, negativi tutti gli autoanticorpi correlati ad epatopatia (antinucleari -ANA-, anticorpi anti antigeni nucleari estraibili -ENA - anti muscolo liscio - SMA-, anti mitocondrio -AMA), non deficit enzimatici (nella norma alfa1antitripsina, ceruloplasmina), assenza di emocromatosi. Frequenti controlli degli esami della batteria epatica e dell'ecografia hanno evidenziato una progressiva evoluzione della patologia epatica dapprima ad epatite cronica (confermata da biopsia epatica con note di epatite cronica con necrosi della lamina limitante degli epatociti) fino a giungere a un quadro di cirrosi epatica con ipertensione portale confermata dal riscontro di varici esofagee in corso di endoscopia digestiva. Il quadro clinico si complicava anche con la comparsa di un versamento addominale, e per la suddetta ascite il paziente veniva ricoverato nel mio reparto ove, incuriosito dalla storia clinica di rialzo delle transaminasi da causa sconosciuta databile da 30 anni, prescrivevo la sierologia per celiachia, che risultava positiva sia per gli anticorpi antitransglutaminasi che anti endomisio. La biopsia duodenale confermava la diagnosi di celiachia con atrofia subtotale dei villi (lesione 3C / B2). Il paziente veniva prontamente messo a dieta aglutinata con miglioramento del versamento ascitico per il quale si dimostrava necessaria una dose inferiore di diuretici rispetto alla quantità utilizzata pre-dieta. Le alterazioni della batteria epatica non si normalizzavano anche se si assisteva ad un calo dei valori delle transaminasi.

**2** Donna di 40 anni, non alterazioni della sfera ginecologica, 1 gravidanza a termine,

alvo regolare, non sintomi gastrointestinali. Riscontro all'età di 38 anni di rialzo delle transaminasi di circa 2-3 volte i valori normali in assenza di altre alterazioni della batteria epatica. Escluse tutte le varie possibili eziologie di danno epatico (virus epatitici B e C, epatite autoimmune, colangite biliare primitiva, deficit enzimatici, danno epatico tossico -alcol-, steatoepatite non alcoolica -NASH-, emocromatosi). Lo screening sierologico per celiachia risultava positivo sia per antitransglutaminasi che anti endomisio e la biopsia duodenale confermava la diagnosi di celiachia con riscontro di atrofia dei villi di tipo parziale (lesione 3B / B1). La dieta aglutinata portava a normalizzazione completa delle transaminasi entro 6 mesi dal suo inizio ed il quadro di ipertransaminasemia non si è più ripresentato nel follow-up.

**Commento:** Una ipertransaminasemia da causa sconosciuta è una possibile spia di celiachia spesso non associata ad altri sintomi o alterazioni bioumorali compatibili con intolleranza al glutine. Se la celiachia non viene identificata, con conseguente normalizzazione delle transaminasi a seguito della dieta aglutinata stretta, si può instaurare un danno epatico cronico che a lungo andare, come già descritto in letteratura, può portare ad epatite cronica e successivamente a quelle forme definite come cirrosi criptogenetiche, che in realtà riconoscono in una celiachia non diagnosticata la loro causa determinante. Questo è il caso del nostro primo paziente, in cui peraltro la diagnosi seppur tardiva di celiachia ha portato ad una parziale stabilizzazione della epatopatia cronica, con miglior controllo del versamento ascitico con minor dose di diuretici e a parziale calo delle transaminasi. Certamente del tutto diverso è l'evoluzione della ipertransaminasemia nei casi in cui viene riconosciuta precocemente la celiachia come causa determinante l'alterazione epatica. Questo è ciò che è avvenuto nella seconda paziente che grazie alla dieta ha avuto, come atteso e descritto in letteratura, una completa normalizzazione delle transaminasi arrestando sul nascere il meccanismo patogenetico di evoluzione verso l'insufficienza epatica. ♦