

SENATO DELLA REPUBBLICA

————— XVI LEGISLATURA —————

Doc. CCX
n. 1

RELAZIONE

SULLA CELIACHIA

(Anno 2007)

(Art. 6 della legge 4 luglio 2005, n. 123)

**Presentata dal Sottosegretario di Stato del Ministero del lavoro,
della salute e delle politiche sociali**

(MARTINI)

—————
Comunicata alla Presidenza il 4 agosto 2008
—————

INDICE

INTRODUZIONE.....	<i>Pag.</i>	6
PATOGENESI	»	7
SINTOMATOLOGIA	»	8
DIAGNOSI	»	9
TERAPIA	»	11
BASE NORMATIVA.....	»	14
RIPARTIZIONE FONDI ANNO FINANZIARIO 2007	»	16
DATI SUL TERRITORIO NAZIONALE.....	»	18
REGISTRO DELLE COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA	»	24
BIBLIOGRAFIA	»	25



*Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali*

**Dipartimento per la Sanità Pubblica Veterinaria, la Nutrizione
e la Sicurezza degli Alimenti**

La Relazione al Parlamento sulla malattia celiaca, pubblicata quest'anno per la prima volta ai sensi dell'art. 6 della Legge 4 luglio 2005, n. 123 "Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia", vuole essere un veicolo di dati ed informazioni su una patologia che oggi rappresenta una realtà molto diffusa.

La tutela del celiaco costituisce per il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali un obiettivo importante poiché la promozione e la tutela della salute delle persone, ed in particolare di quelle appartenenti alle fasce più deboli, è il cuore di una politica sanitaria attenta e responsabile, ed è oggi l'unico modo per misurare l'efficacia e la coerenza del nostro lavoro.

La presente Relazione, come atto di tutela e di garanzia della salute, vuol dare un segnale chiaro e forte nell'attuazione della Legge 123/2005 che esprime l'obiettivo prioritario, da perseguire a livello nazionale, di proteggere e tutelare i diritti dei cittadini celiaci e delle loro famiglie, nella vita di ogni giorno.

On. Francesca MARTINI

Sottosegretario alla Salute

Francesca Martini

INTRODUZIONE

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

La prevalenza della MC è attualmente stimata intorno a 1 – 1.5%, sia nei bambini che negli adulti, ne risulta quindi affetto una persona su 100. La distribuzione della MC a livello mondiale è ormai considerata omogenea, anche se la frequenza di malattia può variare in maniera consistente (2, 7). I programmi di screening serologici (vedi sezione diagnosi) e la maggior conoscenza e consapevolezza della malattia da parte degli operatori sanitari hanno permesso di capire che la malattia celiaca presenta una prevalenza elevata sia in Europa e nei Paesi con popolazioni di origine Europea, dove da tempo è stata identificata, che in quelle Regioni dove fino agli anni '90 la celiachia era considerata rara, quali Stati Uniti, Medio-Oriente, Africa Settentrionale e Centrale e Sud-America. Pertanto, anche in considerazione del fatto che non vi è possibilità di guarigione, la MC è la più frequente intolleranza alimentare a livello mondiale (7, 8).

L'estrema variabilità dei sintomi e segni con cui la MC si manifesta (vedi sezione sintomatologia) rende la diagnosi della MC difficile e di conseguenza frequenti sono i casi di diagnosi tardive o addirittura sbagliate. Recenti studi riportano che il periodo medio che intercorre dalla consapevolezza dei sintomi da parte del paziente alla diagnosi supera i sei anni (9). Si stima addirittura che per ogni celiaco diagnosticato, ce ne siano almeno dieci non consapevoli di essere affetti e che non seguono la terapia dietetica, esponendosi oltre che a sintomi che inficiano pesantemente la qualità della vita, alla comparsa delle complicanze, tra le quali le più temibili, quelle neoplastiche (10, 11).

PATOGENESI

La malattia si sviluppa quando i peptidi risultati dalla digestione gastro-intestinale della gliadina e delle corrispondenti proteine di orzo e segale vengono a contatto con i linfociti, le cellule effettrici della risposta immunitaria, a livello della mucosa intestinale. Per l'attivazione dei linfociti, è necessario che i residui dell'amminoacido glutammina presenti in questi peptidi vengano trasformati ad opera di un enzima normalmente presente nella mucosa stessa, la transglutaminasi, in acido glutammico, mediante un processo chiamato deamidazione. Infatti, solo così modificati, i peptidi della gliadina sono in grado di legarsi al HLA allele DQ2/8 sulla membrana delle cellule presentanti l'antigene, che a loro volta portano i peptidi ad attivare i linfociti. I linfociti così attivati determinano:

- la distruzione del tessuto mucosale attraverso la produzione di citochine infiammatorie;
- la produzione di autoanticorpi, mediatori tra l'altro dell'interessamento di organi ed apparati diversi dal gastro-intestinale, mediante il rilascio di citochine immunomodulatorie (4, 5).

Gli eventi finora descritti avvengono nella lamina propria della mucosa intestinale, una zona che in condizioni fisiologiche non è accessibile ai peptidi della gliadina, in quanto troppo grandi per attraversare la membrana enterocitaria, ovvero lo strato di cellule che delimita il lume del tubo digerente e che si trova al di sopra della lamina propria. Si suppone, anche se non esistono in tal senso evidenze definitive, che esistano dei fattori concomitanti che permettano il passaggio dei peptidi attraverso la membrana enterocitaria.

Sono stati ipotizzati quali fattori scatenanti, un'infezione intestinale batterica e/o virale e l'incompleta maturazione della barriera enterocitaria per il divezzamento precoce (12-14). E' invece dimostrato con certezza che l'aumento di permeabilità intestinale è mediato dall'aumentata espressione e attività di una proteina, chiamata zonulina, la cui presenza determina l'apertura delle giunzioni tra enterociti, fenomeno questo che permette il passaggio di molecole anche di grosse dimensioni fino alla lamina propria (15, 16).

SINTOMATOLOGIA

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

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

Inoltre, sta aumentando il numero di soggetti diagnosticati affetti da MC in seguito a programmi di screening serologici sulla popolazione generale o su gruppi a rischio (parenti di soggetti celiaci, soggetti affetti da Sindrome di Down, Sindrome di Turner o diabete mellito insulino-dipendente di I tipo) che al momento della diagnosi non presentano nessun sintomo o disturbo o lamentano soltanto un senso di malessere generale e discomfort dopo un pasto con cibi contenenti glutine (forme silenti) (7, 17).

In diversi Paesi, compresa l'Italia, screening serologici per la MC condotti tra i soggetti donatori di sangue (quindi sani a tal punto da superare la visita medica per la donazione) hanno riportato una alta prevalenza di questa malattia, vicina al 1% registrata nella popolazione generale (18,19).

DIAGNOSI

La diagnosi di MC viene posta dopo il riscontro istologico delle caratteristiche lesioni a livello della mucosa duodenale: -1) atrofia dei villi intestinali; - 2) iperplasia delle cripte - 3) infiltrazione della lamina propria da parte dei linfociti mucosali (20, 21). Pertanto, per la diagnosi di MC, è necessaria la gastroduodenoscopia con prelievo bioptico di più frammenti della mucosa intestinale. Questo esame è invasivo, costoso e, soprattutto nei pazienti pediatrici, richiede l'esecuzione in sedazione o narcosi. Quindi è fondamentale individuare attentamente i pazienti da sottoporre a questo esame, evitando di includere troppi soggetti che poi risultano negativi e di lasciare fuori soggetti malati.

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

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

Gli anticorpi anti-endomisio per motivi di costo, di dipendenza dall'operatore e di difficoltà di reperimento del substrato (si effettuano mediante tecniche di immunofluorescenza su esofago di scimmia) sono da utilizzare per i casi in cui il dosaggio degli Ab anti tTG è risultato dubbio (22-25).

L'esecuzione della determinazione del genotipo per l'allele DQ2 e DQ8 non è consigliata di routine dal momento che indica solo una predisposizione alla MC e il riscontro di positività potrebbe portare alla medicalizzazione di un soggetto che non è celiaco e non vi è alcuna prova che possa diventarlo. E' invece utile da eseguire nei soggetti con sintomatologia dubbia o con esame istologico della mucosa intestinale non dirimente, al fine di valutare se si tratti di un soggetto a rischio (20, 26,27).

Al fine di razionalizzare l'approccio diagnostico al paziente celiaco, sono state redatte le linee guida sulla diagnosi della MC con Deliberazione 20 dicembre 2007: "Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del

decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome su
<<Documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della celiachia e relative patologie
associate>> (G.U. 7-2-2008 n. 32)

TERAPIA

L'unica terapia attualmente disponibile per la Malattia Celiaca è l'esclusione totale e permanente dei cereali contenenti glutine dalla dieta: grano tenero e duro, segale ed orzo (1-3). Per quanto riguarda l'avena, le evidenze sperimentali indicano che la stragrande maggioranza dei celiaci può tollerarla, tuttavia si preferisce precauzionalmente non includerla nella dieta priva di glutine soprattutto per il rischio di contaminazione (28-31).

Una stretta osservanza della dieta priva di glutine è obbligatoria per gli individui celiaci al fine di ottenere la remissione dei segni e sintomi dovuti alla malattia celiaca, ma soprattutto per prevenire lo sviluppo delle sue complicanze.

E' infatti noto che la prolungata esposizione al glutine aumenta il rischio di patologie autoimmuni e neoplastiche, che una volta sviluppatasi non regrediscono anche se si instaura il trattamento dietetico. Le complicanze più temibili sono appunto quelle neoplastiche – soprattutto linfoma intestinale ed adenocarcinoma dell'intestino tenue — responsabili di una importante riduzione dell'aspettativa di vita dei pazienti celiaci (32-35).

Le malattie autoimmuni che complicano la MC - tiroiditi con conseguente ipo/ipertiroidismo, diabete mellito di I tipo – insulino dipendente, epatiti, pancreatiti, psoriasi, disordini del sistema nervoso centrale le più frequenti – pur non essendo direttamente causa di aumentata mortalità, inficiano la qualità di vita dei pazienti colpiti e ne determinano un aumento dell'ospedalizzazione e della medicalizzazione.

La terapia dietetica è quindi necessaria, ma difficile da seguire a causa della diffusione dei cereali contenenti glutine nell'alimentazione quotidiana. La qualità di vita dei consumatori celiaci è quindi condizionata in modo importante dalla dieta, che ne limita anche la vita sociale (si pensi alla difficoltà di consumare pasti fuori casa). Inoltre il glutine si trova anche in molti prodotti alimentari non contenenti cereali, ma a cui è stato aggiunto nel corso dei processi produttivi industriali.

Per questo motivo, alternative terapeutiche al trattamento dietetico sono attualmente allo studio. La maggior difficoltà nell'identificare una terapia che permetta ai celiaci di assumere glutine con la dieta consiste nel fatto una terapia per la MC attualmente già esiste da diversi decenni e possiede un'efficacia e sicurezza ampiamente comprovate.

Negli USA è in corso la fase IIb (Novembre 2007) dell'unico trial clinico in vivo sull'uomo riguardo una terapia per la malattia celiachia, alternativa alla dieta priva di glutine. Si tratta della fase di valutazione dell'efficacia e la sicurezza della molecola AT1001 nel prevenire l'alterazione della permeabilità intestinale indotta in soggetti celiaci dal challenge con il glutine per 6 settimane (Alba Therapeutics, Clinical Trials Identifier: NCT00492960; www.albatherapeutics.com). L'AT1001 consiste in una sequenza proteica che blocca l'attività della zonulina, prevenendone il legame con il

recettore epiteliale. La zonulina è una molecola che regola la permeabilità intestinale; l'aumento dell'espressione determina l'apertura delle giunzioni tra enterociti, permettendo il passaggio e l'assorbimento di molecole di dimensioni maggiori. I peptidi della gliadina sono troppo grandi per attraversare la barriera enterocitaria in condizioni normali, e sono necessari per il loro assorbimento fino alla lamina propria fattori concomitanti che aumentino la permeabilità, tramite l'espressione della zonulina (16, 36).

Le prospettive terapeutiche di sotto descritte sono state valutate al momento tramite studi *in vitro*. La loro applicazione in vivo non è ancora stata realizzata.

Uno degli approcci più studiati consiste nella supplementazione enzimatica con propil-endopeptidasi di origine batterica e/o fungina. Il glutine è particolarmente resistente alla digestione da parte degli enzimi gastrici, pancreatici e dell'orletto a spazzola degli enterociti, a causa dell'elevato numero di residui di prolina presenti nella propria sequenza amminoacidica. E' stato proposto quindi la supplementazione della dieta dei soggetti celiaci con capsule gastro-resistenti contenenti endopeptidasi estratte da batteri o funghi che le producono naturalmente e che sono in grado di digerire completamente il glutine e distruggere le sequenze immunogeniche prima che queste vengano a contatto con la mucosa intestinale (37, 38). Un approccio simile consiste nell'utilizzare ceppi di lattobacilli produttori di propil-endopeptidasi nei normali processi di lievitazione del pane, in modo che gli enzimi digeriscano e distruggano completamente il glutine durante la panificazione (39).

La possibilità di prevenire il legame tra i peptidi derivati dalla digestione del glutine e la molecola DQ2/8, evento chiave nella patogenesi dell'infiammazione intestinale della MC, è stato individuato come target terapeutico. A tale scopo, sono state testate *in vitro*: - molecole in grado di interferire direttamente con questo legame e - molecole in grado di bloccare l'attività dell'enzima transglutaminasi, enzima che opera la deamidazione dei peptidi della gliadina, evento necessario per il legame con la molecola DQ (si veda sezione patogenesi) (40, 41). In particolare, un decapeptide, la cui sequenza è naturalmente presente in una varietà di grano duro, è stato dimostrato *in vitro* in grado di inibire l'attivazione dei linfociti da soggetti celiaci indotta dai peptidi della gliadina, verosimilmente legandosi al DQ e bloccandone il sito di legame per i peptidi della gliadina (42).

Recenti lavori hanno anche valutato la possibilità di utilizzare citochine e altre strategie immunomodulatorie per promuovere la tolleranza immune nei confronti del glutine, anche se per il momento la loro applicazione clinica non appare immediata.

Le varietà di grano presentano un contenuto di glutine estremamente variabile sia quantitativamente che qualitativamente, pertanto non tutte le varietà sono ugualmente tossiche per i celiaci. In questo senso, un primo approccio è stato quello di correlare la tossicità dei grani nella malattia celiaca con il loro corredo genomico.

La presenza di sequenze tossiche è stata esclusa in alcuni grani ancestralmente più vecchi, che hanno un solo un paio di cromosomi (rispetto alle tre paia dei cromosomi del grano tenero, dimostrato essere il più tossico). Si è anche pensato di bloccare l'espressione dei geni che codificano per le sequenze tossiche. Il principale ostacolo per la realizzazione di cereali tollerati dai celiaci sfruttando questo approccio consiste nelle caratteristiche reologiche dei cereali così ottenuti, che si sono rivelati non idonei per la produzione di cibi quali pasta e pane (43).

BASE NORMATIVA

Sin dal 1982 il Servizio Sanitario Nazionale eroga gratuitamente gli alimenti dietetici privi di glutine. I tetti di spesa, suddivisi per fasce di età e sesso, sono stati definiti per la prima volta dal Decreto 8 giugno 2001 e successivamente confermati dal Decreto 4 maggio 2006. E' previsto un aggiornamento periodico a cura del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, sentita la Conferenza dei presidenti delle Regioni e Province Autonome, sulla base della rilevazione del prezzo dei prodotti garantiti senza glutine sul libero mercato.

Lo stesso Decreto del 2001 ha istituito il Registro Nazionale dei prodotti dietoterapeutici erogabili gratuitamente, aggiornato periodicamente e disponibile sul sito del Ministero della Salute all'indirizzo www.ministerosalute.it. Questi prodotti sono facilmente identificabili grazie ad un logo individuato dal Ministero della Salute che le aziende possono apporre sulle confezioni (reperibile sul sito del Ministero della salute):



Con la legge 4 luglio 2005, n° 123 "Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia" è stata predisposta l'attuazione di una serie di interventi che favoriscano il normale inserimento nella vita sociale dei soggetti affetti da celiachia, riconfermando l'erogazione gratuita dei prodotti dietetici senza glutine ai celiaci. La stessa legge per la prima volta prevede in particolare lo sviluppo di attività e progetti, nazionali e regionali, finalizzati a:

1. permettere una diagnosi precoce della malattia e facilitare la prevenzione delle complicanze della malattia stessa (art. 3);
2. garantire un'alimentazione equilibrata e sicura non solo a casa ma anche durante le attività scolastiche, sportive, lavorative e le eventuali degenze ospedaliere, riconoscendo agli affetti da malattia celiaca il diritto all'erogazione gratuita di prodotti dietoterapeutici senza glutine (art.

3. favorire l'educazione sanitaria del cittadino celiaco e della sua famiglia nonché provvedere alla formazione e all'aggiornamento professionale del personale sanitario e degli operatori del settore turistico-ristorativo (art. 5)

Con il Provvedimento 16 marzo 2006 è stato sancito un accordo tra il Ministro della salute e le Regioni e Province Autonome sui criteri per la ripartizione dei fondi di cui agli artt. 4 e 5 della legge 123/2005 previsti da due capitoli di spesa istituiti ad hoc e con dotazione finanziaria rispettivamente di € 3.150.000,00 e € 610.000,00.

I fondi stanziati sono ripartiti fra le Regioni e Province Autonome secondo i criteri stabiliti negli allegati A e B del Provvedimento sopraccitato. Annualmente, in base ai dati pervenuti, il Ministero emana un Decreto Dirigenziale con cui autorizza ed eroga alle Regioni e Province Autonome le somme previste dal Provvedimento del 2006 per la somministrazione di pasti senza glutine nelle mense delle strutture scolastiche, ospedaliere e pubbliche e per l'istituzione di moduli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionale rivolte ai ristoratori e agli albergatori.

Per ottemperare all'art. 3 della legge 123/2005 (Diagnosi precoce e prevenzione) è stato costituito un gruppo di studio ad hoc nell'ambito del Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare (CNSA) per affrontare gli aspetti scientifici legati alla celiachia e per fornire supporto alle iniziative del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria, Nutrizione e Sicurezza degli Alimenti. Il gruppo, costituito da esperti di alto profilo scientifico in campo di celiachia ha contribuito, in collaborazione con l'Associazione Italiana Celiachia alla:

- a. ridefinizione dei limiti massimi di spesa per l'erogazione dei prodotti senza glutine (D.M. 4 maggio 2006)
- b. redazione, in accordo tra Stato e Regioni/Province Autonome, il "documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della celiachia e relative patologie associate" (G.U. 32 del 07/02/2008);

Tra i provvedimenti in corso di attuazione si segnala anche una proposta di intesa con la Conferenza Stato - Regioni/Province Autonome finalizzata alla promozione della formazione e dell'aggiornamento professionale della classe medica sulla celiachia al fine di favorire la diagnosi precoce della malattia, facilitare l'individuazione dei celiaci e prevenire le eventuali complicanze.

RIPARTIZIONE FONDI - ANNO FINANZIARIO 2007

Nell'anno finanziario 2007 il Ministero della salute, per il capitolo di spesa istituito per la somministrazione di pasti senza glutine nelle mense delle strutture scolastiche, ospedaliere e pubbliche ha emanato apposito Decreto Dirigenziale con cui ha autorizzato e pagato, a favore delle Regioni e Province Autonome sotto elencate la somma complessiva di 3.150.000,00 così distribuita:

1. CAPITOLO DI SPESA "Somme da assegnare alle Regioni e alle Province Autonome per la somministrazione di prodotti senza glutine nelle mense delle strutture scolastiche e ospedaliere e nelle mense delle strutture pubbliche, su richiesta degli aventi diritto"

REGIONE	FINANZIAMENTO
PIEMONTE	€ 319.173,55
VALLE D'AOSTA	€ 12.334,14
LOMBARDIA	€ 509.069,70
BOLZANO	€ 32.189,67
TRENTO	€ 20.407,27
VENETO	€ 277.707,32
FRIULI VENEZIA GIULIA	€ 71.345,14
LIGURIA	€ 116.736,28
EMILIA ROMAGNA	€ 311.418,07
TOSCANA	€ 215.905,32
UMBRIA	€ 42.451,00
MARCHE	€ 63.187,83
LAZIO	€ 244.466,49
ABRUZZO	€ 37.626,30
MOLISE	€ 15.807,08
CAMPANIA	€ 254.191,31
PUGLIA	€ 208.777,78
BASILICATA	€ 23.264,34
CALABRIA	€ 61.351,26
SICILIA	€ 197.557,93
SARDEGNA	€ 115.032,22
TOTALE	€ 3.150.000,00

Per il capitolo di spesa istituito per l'inserimento dei modelli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionale rivolte a ristoratori e ad albergatori è stato emanato un apposito Decreto Dirigenziale con cui ha autorizzato ed erogato, a favore delle Regioni e Province Autonome sotto elencate la somma complessiva di 610.000,00 così distribuita:

2. CAPITOLO DI SPESA "Somme da assegnare alle Regioni e alle Province Autonome per l'inserimento di appositi modelli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionale rivolte a ristoratori e ad albergatori"

REGIONE	FINANZIAMENTO
PIEMONTE	€ 23.172,63
VALLE D'AOSTA	€ 1.843,50
LOMBARDIA	€ 42.441,19
P.A. BOLZANO	€ 3.968,15
P.A. TRENTO	€ 4.541,27
FRIULI VENEZIA GIULIA	€ 39.300,03
VENETO	€ 22.365,17
LIGURIA	€ 31.176,47
EMILIA ROMAGNA	€ 101.686,30
TOSCANA	€ 77.468,06
UMBRIA	€ 32.006,91
MARCHE	€ 8.470,69
LAZIO	€ 26.365,94
ABRUZZO	€ 8.016,31
MOLISE	€ 2.750,91
CAMPANIA	€ 27.713,60
PUGLIA	€ 112.287,92
BASILICATA	€ 3.070,21
CALABRIA	€ 9.857,25
SICILIA	€ 22.149,50
SARDEGNA	€ 9.347,98
TOTALE	€ 610.000,00

DATI SUL TERRITORIO NAZIONALE

I dati sulla malattia che le Regioni e Province Autonome trasmettono al Ministero della salute e gli aggiornamenti sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni scientifiche in tema di malattia celiaca, con particolari riferimenti ai problemi concernenti la diagnosi precoce ed il monitoraggio delle complicanze, sono pubblicati nella presente Relazione al Parlamento redatta annualmente ai sensi dell'art. 6 della Legge 123/2005.

Ogni anno, infatti, le Regioni e le Province Autonome forniscono al Ministero della salute la sintesi dei dati provenienti dal territorio di competenza dalle Aziende Sanitarie Locali circa:

- il numero di soggetti affetti dalla patologia celiaca (Tabella 1, Tabella 2 e Tabella 3);
- il numero delle mense scolastiche, ospedaliere e pubbliche presenti (Tabella 4);
- il numero di moduli informativi attivati sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionale rivolte ai ristoratori e agli albergatori (Tabella 5).

Tabella 1 – CENSIMENTO CELIACI (2007)

REGIONE	SOGGETTI AFFETTI
PIEMONTE	6.529
VALLE D'AOSTA	241
LOMBARDIA	#
P.A. BOLZANO	744
P.A. TRENTO	#
FRIULI VENEZIA GIULIA	1.549
VENETO	5.102
LIGURIA	2.584
EMILIA ROMAGNA	#
TOSCANA	7.043
UMBRIA	607
MARCHE	1.384
LAZIO	8.012
ABRUZZO	651
MOLISE	#
CAMPANIA	9.473
PUGLIA	4.281
BASILICATA	648
CALABRIA	2.903
SICILIA	9.478
SARDEGNA	3.169
TOTALI	64.398

dati non pervenuti

Tabella 2—CENSIMENTO CELIACI PER SESSO (2007)

REGIONE	MASCHI	FEMMINE
PIEMONTE	2.016	4.513
VALLE D'AOSTA	79	162
LOMBARDIA	#	#
P.A. BOLZANO	207	537
P.A. TRENTO	#	#
FRIULI VENEZIA GIULIA	452	1.097
VENETO	1.559	3.543
LIGURIA	746	1.838
EMILIA ROMAGNA	#	#
TOSCANA	1.477*	3.605*
UMBRIA	210	397
MARCHE	410	974
LAZIO	non disponibili	non disponibili
ABRUZZO	190	461
MOLISE	#	#
CAMPANIA	2.967	6.506
PUGLIA	1.391	2.890
BASILICATA	201	447
CALABRIA	926	1.977
SICILIA	3.408	6.070
SARDEGNA	non disponibili	non disponibili
TOTALI	16.239	35.017

dati non pervenuti

* mancano i dati delle USL di Prato, Livorno e Arezzo.

Tabella 3—CENSIMENTO CELIACI PER ETA' (2007)

REGIONE	6 MESI – 1 ANNO	FINO A 3,5 ANNI	FINO A 10 ANNI	ETA' ADULTA
PIEMONTE	8	70	653	5.798
VALLE D'AOSTA	0	1	25	215
LOMBARDIA	#	#	#	#
P.A. BOLZANO	0	10	88	646
P.A. TRENTO	#	#	#	#
FRIULI VENEZIA GIULIA	1	0	212	1.336
VENETO	3	89	644	4.366
LIGURIA	0	0	298	2.286
EMILIA ROMAGNA	#	#	#	#
TOSCANA	0*	69*	505*	4.004*
UMBRIA	4	28	83	492
MARCHE	3	0	257	1.124
LAZIO	non disp.	non disp.	non disp.	non disp.
ABRUZZO	0	15	122	514
MOLISE	#	#	#	#
CAMPANIA	42	342	1.744	7.345
PUGLIA	0	45	662	2.493**
BASILICATA	0	0	119	529
CALABRIA	7	0	615	2.281
SICILIA	non disp.	non disp.	non disp.	non disp.
SARDEGNA	non disp.	non disp.	non disp.	non disp.
TOTALI	68	669	6.027	33.429

dati non pervenuti

* mancano i dati delle USL di Prato, Livorno e Arezzo.

** mancano i dati delle ASL di Brindisi e Lecce.

Tabella 4 – CENSIMENTO MENSE

REGIONE	SCOLASTICHE	OSPEDALIERE	PUBBLICHE	MENSE TOTALI
PIEMONTE	3028	1024	1131	5183
VALLE D'AOSTA	119	3	55	177
LOMBARDIA	4909	230	2691	7830
P.A. BOLZANO	401	8	4	523
P.A. TRENTO	#	#	#	#
FRIULI VENEZIA GIULIA	758	16	152	926
VENETO	3691	147	739	5367
LIGURIA	1017	24	577	1618
EMILIA ROMAGNA	2823	170	737	3730
TOSCANA	1475	249	816	2670
UMBRIA	446	49	196	691
MARCHE	790	37	348	1175
LAZIO	1827	161	967	2955
ABRUZZO	528	9	48	585
MOLISE	#	#	#	#
CAMPANIA	2021	175	152	2348
PUGLIA	750	75	424	1244
BASILICATA	257	13	18	288
CALABRIA	477	35	97	609
SICILIA	0	0	0	0
SARDEGNA	802	46	non disponibili	848
TOTALI	26.119	2.471	9.152	38.767

dati non pervenuti

Tabella 5 – MODULI INFORMATIVI (2007)

REGIONE	CORSI ATTIVATI	PARTECIPANTI	ORE	EDIZIONI
PIEMONTE	42	1.771	67,5	1
VALLE D'AOSTA	1	15	8	1
LOMBARDIA	#	#	#	#
P.A. BOLZANO	1	4	non disponibili	non disponibili
P.A. TRENTO	#	#	#	#
FRIULI VENEZIA GIULIA	6	380	19	18
VENETO	49	1.672	325,5	40
LIGURIA	7	363	18	36
EMILIA ROMAGNA	20	558	94	14
TOSCANA	15	602	93	25
UMBRIA	15	212	30	16
MARCHE	3	125	non disponibili	non disponibili
LAZIO	1	50	4	1
ABRUZZO	1	20	5	1
MOLISE	#	#	#	#
CAMPANIA	1	25	16	6
PUGLIA	21	683	88	12
BASILICATA	non disponibili	non disponibili	non disponibili	non disponibili
CALABRIA	non disponibili	non disponibili	non disponibili	non disponibili
SICILIA	4	non disponibili	21	non disponibili
SARDEGNA	non disponibili	non disponibili	non disponibili	non disponibili
TOTALI	187	6.480	789	171

dati non pervenuti

REGISTRO COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

Presso l'Istituto Superiore di Sanità, è stato istituito nel 1997 il Registro delle Complicanze della Malattia Celiachia. Si tratta di un programma di sorveglianza coordinato dall'ISS con la partecipazione volontaria di 20 Centri specialistici per la diagnosi, il trattamento e il follow-up della MC distribuiti sul territorio nazionale.

I pazienti segnalati rappresentano la coorte di sorveglianza relativamente all'insorgenza delle complicanze neoplastiche e autoimmuni, in relazione alle loro caratteristiche cliniche e al periodo della loro vita di assunzione dietetica di glutine (31, 32).

BIBLIOGRAFIA

1. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev.* 2005;206:219-31.
2. Green PH, Cellier C.N Celiac disease. *Engl J Med.* 2007;357:1731-43.
3. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *BMJ.* 2007; 335:558-62.
4. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest.* 2007;117:41-9.
5. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:647-55.
6. Catassi C. Where is celiac disease coming from and why? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:279-82.
7. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120:636-51.
8. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut.* 2006;55:1037-46.
9. D'Archivio M, Silano M, Fagnani C, Scazzocchio B, Nisticò L, Giovannini C, Vari' R, D'Ippolito C, Cotichini R, Stazi MA, De Vincenzi M. Clinical evolution of celiac disease in Italy 1982-2002. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:877-9.
10. West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:59-62.
11. Cronin CC, Shanahan F. Exploring the iceberg - the spectrum of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:518-20.
12. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, Austin RK. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut.* 1987;28:995-1001.
13. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, Beri R, Dolcino M, Valletta E, Corrocher R, Puccetti A. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med.* 2006;3:e358.
14. Challacombe DN, Mecrow IK, Elliott K, Clarke FJ, Wheeler EE. Changing infant feeding practices and declining incidence of coeliac disease in West Somerset. *Arch Dis Child.* 1997; 77:206-9.
15. Fasano A. Intestinal zonulin: open sesame! *Gut.* 2001; 49:159-62.
16. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2000; 355:1518-9.
17. Where are all those patients with Celiac disease? *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1461-3.
18. Trevisiol C, Not T, Berti I, Buratti E, Città A, Neri E, Torre G, Martelossi S, Tommasini A, Alù A, Barillari G, Facchini S, Ventura A. Screening for coeliac disease in healthy blood donors at two immuno-transfusion centres in north-east Italy. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31:584-6.

19. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hamed A, Magazzu G, Fasano A. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:494-8.
20. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology.* 2005;128:S1-9.
21. McNeish AS, Harms HK, Rey J, Shmerling DH, Visakorpi JK, Walker-Smith JA. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child.* 1979; 54:783-6.
22. Hill PG, McMillan SA Anti-tissue transglutaminase antibodies and their role in the investigation of coeliac disease *Ann Clin Biochem* 2006; 43:105-107.
23. Burgin-Wolff A, Dahlborn I, Hadziselimovic F, Petersson CJ. Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37:685-91.
24. Tesei N, Sugai E, Vazquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, Moreno ML, Gomez JC, Maurino E, Bai JC. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1415-23.
25. Hill PG, Forsyth JM, Semeraro D, Holmes GK. IgA antibodies to human tissue transglutaminase: audit of routine practice confirms high diagnostic accuracy. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:1078-82.
26. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J; European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* 2003 Apr;64(4):469-77.
27. Louka AS, Moodie SJ, Karell K, Bolognesi E, Ascher H, Greco L, Momigliano-Richiardi P, Partanen J, Ciclitira PJ, Sollid LM; European Genetics Cluster on Celiac Disease. A collaborative European search for non-DQA1*05-DQB1*02 celiac disease loci on HLA-DR3 haplotypes: analysis of transmission from homozygous parents. *Hum Immunol.* 2003 Mar;64 (3):350-8.
28. Garsed K, Scott BB. Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:171-8.
29. Holm K, Mäki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, Ruuska T, Kaukinen K. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 23:1463-72.
30. Högborg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, Ascher H, Browaldh L, Hammersjö JA, Lindberg E, Myrdal U, Stenhammar L. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut.* 2004 May;53(5):649-54.
31. Silano M, Di Benedetto R, Maialetti F, De Vincenzi A, Calcaterra R, Cornell HJ, De Vincenzi M. Avenins from different cultivars of oats elicit response by coeliac peripheral lymphocytes.

- Scand J Gastroenterol. 2007;42:1302-5.
32. Silano M, Volta U, De Vincenzi A, Dessì M, De Vincenzi M; The Collaborating Centers of the Italian Registry of the Complications of Coeliac Disease. Effect of a Gluten-free Diet on the Risk of Enteropathy-associated T-cell Lymphoma in Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2007 Oct 13.
 33. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M; Collaborating centers of the Italian registry of the complications of coeliac disease. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7:8.
 34. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, Hugot JP, Ginies JL, Dabadie A, Mouterde O, Allez M, Nion-Larmurier I; Groupe D'Etude et de Recherche sur la Maladie Coeliaque. Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008.
 35. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology.* 2005;128:S79-86.
 36. Di Pierro M, Lu R, Uzzau S, Wang W, Margaretten K, Pazzani C, Maimone F, Fasano A. Zonula occludens toxin structure-function analysis Identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. *J Biol Chem.* 2001;276:19160-5.
 37. Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut.* 2008;57:25-32. Epub 2007 May 9.
 38. Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:140-7.
 39. Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, Camarca A, Silano M, Losito I, De Vincenzi M, De Bari MD, Palmisano F, Maurano F, Gianfrani C, Gobetti M. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol.*;73:4499-507.
 40. Esposito C, Caputo I, Troncone R. New therapeutic strategies for coeliac disease: tissue transglutaminase as a target. *Curr Med Chem.* 2007;14:2572-80.
 41. Branski D, Fasano A, Troncone R. Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J Pediatr.* 2006;149:295-300.
 42. Silano M, Di Benedetto R, Maialetti F, De Vincenzi A, Calcaterra R, Trecca A, De Vincenzi M. A 10-residue peptide from durum wheat promotes a shift from a Th1-type response toward a Th2-type response in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:415-23.
 43. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, van Veelen P, Drijfhout JW, Jonker H, van Soest L, Smulders MJ, Bosch D, Gilissen LJ, Koning F. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of non-toxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology.* 2005;129:797-806.

La presente Relazione è stata realizzata dalla
Direzione Generale della Sicurezza degli Alimenti e della Nutrizione
Direttore Generale: Dott. Silvio Borrello

A cura di:

Ufficio V — Nutrizione

Dott.ssa Lucia Guidarelli (Direttore — Dirigente Medico)

Dott.ssa Simona De Stefano (Dirigente Chimico)

In collaborazione con:

Istituto Superiore di Sanità — Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza
Alimentare

Dott. Marco Silano

Assessorati alla Sanità delle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano