

Doc. **CCX**  
n. **2**

## RELAZIONE

SULLA CELIACHIA

(Anno 2008)

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

***Presentata dal Ministro del lavoro, della salute  
e delle politiche sociali  
(SACCONI)***

Comunicata alla Presidenza il 5 novembre 2009

PAGINA BIANCA



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

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

Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha da sempre come obiettivo primario la promozione e la tutela della salute dei cittadini italiani con particolare riguardo alle fasce più deboli, tra cui i celiaci e le loro famiglie. E' questo lo spirito che ispira a costruire la nostra strategia sanitaria e che ci chiama alla responsabilità e alla coerenza nel nostro lavoro.

Sono molto lieta di presentare la Relazione al Parlamento sulla malattia celiaca quest'anno alla sua seconda edizione. La Legge 123/2005 "Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia", infatti, prevede all'art. 6 la redazione di una relazione annuale di aggiornamento sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni scientifiche in tema di malattia celiaca, con particolare riferimento ai problemi concernenti la diagnosi precoce e il monitoraggio delle complicanze. Tale relazione rappresenta oggi un utile veicolo di dati ed informazioni su una patologia molto diffusa e vuole essere un critico strumento di verifica dell'efficienza delle strutture sanitarie territoriali e dell'efficacia della politica della salute nel nostro Paese.

Francesca Martini

PAGINA BIANCA

## **INDICE**

Indice

Introduzione

Sintomatologia

Diagnosi

Rete Nazionale di Presidi accreditati

Esenzioni

Terapia

Normativa di riferimento

Ripartizione fondi Anno finanziario 2008

La celiachia: i dati in Italia

Confrontando i dati

Registro delle complicanze

Bibliografia

PAGINA BIANCA

## INTRODUZIONE

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

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

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

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

## SINTOMATOLOGIA

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

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

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

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

## DIAGNOSI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## RETE NAZIONALE DI PRESIDII ACCREDITATI

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

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

Legenda sigle:

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

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

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

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

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

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

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

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

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

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

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

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

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

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

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
MODENA	USL di Modena Ospedale "Santa Maria Bianca"	via Fogazzaro, 6 41037 Mirandola	☎ 0535 602.111
MODENA	USL di Modena Ospedale Nuovo	via Ruini, 2— Sassuolo	☎ 0536 846.111
MODENA	USL di Modena Ospedale di Pavullo nel Frignano	via Suore di Cottolengo 41026 Pavullo nel Frig-	☎ 0536 29.111
MODENA	Ospedale di Vignola	via Plessi, 20 - 41058 Vignola	☎ 059 777.811
BOLOGNA	AOU Ospedale Policlinico Sant'Orsola-Malpighi	via Albertoni 15, 40138 Bologna -	051 6363.111 6362.111
BOLOGNA	USL di Bologna — Ospedale Maggiore	largo Negrisoni, 2 40133 Bologna	☎ 051 6478.111
BOLOGNA	USL di Bologna — Ospedale Belluria	via Altura, 3 40139 Bologna	☎ 051 6225.111
BOLOGNA	USL di Bologna — Ospedale "Don Giuseppe Dossetti"	viale Martiri, 10/B 40053 Bazzano	☎ 051 838.811
BOLOGNA	USL di Bologna — Ospedale "Costa" di Porretta Terme	via Roma, 16 40046 Porretta Terme	☎ 0534 20711
BOLOGNA	USL di Bologna — Ospedale di Vergato	via della Repubblica, 120	☎ 051 6749.111
BOLOGNA	USL di Bologna — Ospedale "Simiani"	via Roma, 8 40050 Loiano	☎ 051 6543.711
BOLOGNA	USL di Bologna — Ospedale di Budrio	via Benni, 44 44054 Budrio	☎ 051 809.111
BOLOGNA	USL di Bologna — Ospedale di Bentivoglio	via G. Marconi, 35 40010 Bentivoglio	☎ 051 6644.111
BOLOGNA	USL di Bologna — Ospedale "SS. Salvatore"	via Enzo Palma, 1 40017 San Giovanni in Persiceto	☎ 051 6813.111
BOLOGNA	Istituti Ortopedici Rizzoli	via di Barbiano, 1/10 40136 Bologna	☎ 051 6366.111
IMOLA	USL di Imola— Ospedale "Santa Maria della Scaletta"	via Montericco, 4 40026 Imola	☎ 0542 662.111
IMOLA	USL di Imola— Ospedale di Castel S. Pietro Terme	viale A. Oriani, 1 40024 Castel San Pietro Terme	☎ 051 6955.111
FERRARA	A.O.U. Arcispedale Sant'Anna	corso Giovecca, 203 44100 Ferrara	☎ 0532 236.111
FERRARA	USL di Ferrara—Ospedale "SS. Annunziata"	(via Vicini 2, 44042 Cento	☎ 051 6838.111
FERRARA	USL di Ferrara—Ospedale "F.lli Borselli" di Bondeno	via Dazio 113, 44012 Bondeno -	☎ 0532 884.211
FERRARA	USL di Ferrara - Ospedale "S. Giuseppe"	via Roma 18, 44034 Copparo -	☎ 0532 879.011
FERRARA	USL di Ferrara—Ospedale "San Camillo" di Comacchio	via R. Felletti 2, 44022 Comacchio	☎ 0533 310.611
FERRARA	USL di Ferrara - Ospedale "del Delta" di Lagosanto	via Valle Oppio, 2 44023 Lagosanto	☎ 0533 723.111
FERRARA	USL di Ferrara - Ospedale "Mazzolani - Vandini" di Argenta	via Nazionale 7, 44011 Argenta	☎ 0532 317.611

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
RAVENNA	USL di Ravenna - Ospedale Santa Maria delle Croci"	via Randi, 5 48100 Ravenna	☎ 0544 285.111
RAVENNA	USL di Ravenna - Ospedale di Lugo	viale Dante, 10 48022 Lugo	☎ 0545 214.111
RAVENNA	USL di Ravenna - Ospedale degli Infermi	viale Stradone, 9 48018 Faenza	☎ 0546 601.111
FORLI'	USL di Forlì - Ospedale "Morgagni - Pierantoni"	via Carlo Forlanini, 34 - Loc. Vecchiaz- zano	☎ 0543 731.111
FORLI'	USL di Forlì - Ospedale di Forlimpopoli	via Duca d'Aosta, 33 47034 Forlimpopoli	☎ 0543 733.211
FORLI'	USL di Forlì - Ospedale "Nefetti" di Santa Sofia	via Forese, 20 47018 Santa Sofia	☎ 0543 974.811
CESENA	USL di Cesena - Ospedale "Bufalini"	viale Ghiotti, 286 47023 Cesena	☎ 0547 352.111
CESENA	USL di Cesena - Ospedale "G. Marconi" di Cesenatico	via C. Abba, 102 47042 Cesenatico	☎ 0547 674.811
CESENA	USL di Cesena - Ospedale "Angioloni"	via Marconi, 36 47021 San Piero in Bagno di Romagna	☎ 0543 904.111
RIMINI	USL di Rimini - Ospedale "Infermi"	viale Settembrini, 2 47900 Rimini	☎ 0541 705.111
RIMINI	USL di Rimini - Ospedale "Franchini"	via Pedignone, 3 47822 Santarcangelo di Romagna	☎ 0541 326.511
RIMINI	USL di Rimini - Ospedale "G. Ceccarini"	via Frosinone, 47838 Riccione	☎ 0541 608.511
RIMINI	USL di Rimini - Ospedale "Cervesi"	via Beethoven, 1 47841 Cattolica	☎ 0541 966.111

**REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA****PRESIDI ACCREDITATI**

<b>CITTA'</b>	<b>STRUTTURA</b>	<b>INDIRIZZO</b>	<b>TEL/FAX/E-M@IL</b>
TRIESTE	Clinica Pediatrica – Gastroenterologia IRCCS.Burlo Garofalo	Via dell'Istria 65/1 34100 Trieste	☎ 040 3785397 ✉ <a href="mailto:pediatria@burlo.trieste.it">pediatria@burlo.trieste.it</a>
TRIESTE	Medicina Clinica A.O.U. "Ospedali Riuniti"	Ospedale Gattinara Strada di Fiume, 447 34100 Trieste	☎ 040.3994619/636
UDINE	Medicina 2 A.O.U. S. Maria della Misericordia"	P.le S. Maria della Misericordia, 15 33100 Udine	☎ 0432 552606/608 Fax 0432 552634 ✉ <a href="mailto:medicina2@aoud.sanita.fvg.it">medicina2@aoud.sanita.fvg.it</a>
UDINE	Clinica Pediatrica A.O.U. S. Maria della Misericordia"	P.le S. Maria della Misericordia, 15 33100 Udine	☎ 0432 559857
PORDENONE	Gastroenterologia ed endoscopia digestiva A.O. S. Maria degli Angeli	Via Montereale, 24 33170 Pordenone	☎ 0434 399350 Fax 0434 399173 ✉ <a href="mailto:endoscopia@aopn.fvg.it">endoscopia@aopn.fvg.it</a>
AVIANO (PN)	Gastroenterologia I.R.C.C.S. "Centro Riferimento Oncologico"	Via F. Gallini 2 33081 Aviano (PN)	☎ 0434 659275 Fax 0434 659515 ✉ <a href="mailto:gastroed@cro.it">gastroed@cro.it</a>
TRIESTE	Gastroenterologia ed endoscopia A.O.U. Ospedali Riuniti	Ospedale Gattinara Strada di Fiume, 447 Ospedale Maggiore Via Stuparich, 1 34100 Trieste	☎ 040 3994972 040 3994094 (Cattinara) 040 3992262 (Maggiore)
GORIZIA	Gastroenterologia ed endoscopia digestiva ASS 2 Ospedale di Gorizia	Via Fatebene Fratelli, 34 34170 Gorizia	☎ 0481 594504/592043 ✉ <a href="mailto:gastrogo@ass2.sanita.fvg.it">gastrogo@ass2.sanita.fvg.it</a>
UDINE	Gastroenterologia A.O.U. S. Maria della Misericordia	P.le S. Maria della Misericordia, 15 33100 Udine	☎ 0432 552583/581 Fax. 0432 552588 ✉ <a href="mailto:gastro@aoud.sanita.fvg.it">gastro@aoud.sanita.fvg.it</a>
UDINE	Clinica Medica Interna A.O.U. S. Maria della Misericordia	P.le S. Maria della Misericordia, 15 33100 Udine	☎ 0432 559801 Fax 0432 42097 ✉ <a href="mailto:medicina.universitaria@aoud.sanita.fvg.it">medicina.universitaria@aoud.sanita.fvg.it</a>

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
TRIESTE	Clinica Pediatrica e Gastroenterologia I.R.C.C.S. Burlo Garofalo	Via dell'Istria 65/1 TRIESTE	☎ 040 3785397 ✉ <a href="mailto:pediatria@burlo.trieste.it">pediatria@burlo.trieste.it</a>
UDINE	Medicina 2 A.O.U. S. Maria della Misericordia	P.le S. Maria della Misericordia, 15 UDINE	☎ 0432 552606/608 Fax 0432 552634 ✉ <a href="mailto:medicina2@aoud.sanita.fvg.it">medicina2@aoud.sanita.fvg.it</a>
UDINE	Clinica Pediatrica A.O.U. S. Maria della Misericordia	P.le S. Maria della Misericordia, 15 UDINE	☎ 04332 559857

**REGIONE LAZIO****PRESIDI ACCREDITATI**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
ROMA	A.O. Policlinico "Umberto I" - Dipartimento di Scienze Cliniche—U.O.C. di Gastroenterologia		☎ n. p.
ROMA	A. O. Policlinico "Umberto I" - Dipartimento di Pediatria—U.O. Celiachia e Patologie da Malassorbimento e Gastroenterologia Pediatrica		☎ n. p.
ROMA	Policlinico Universitario Gemelli, Ist. di medicina Interna e Geriatria—U.O.C. di Medicina Interna e U.O.C. di Gastreenterologia		☎ n. p.
ROMA	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù—U.O.A di Gastreenterologia		☎ n. p.
ROMA	Complesso Ospedaliero S. Filippo Neri—U.O.A di Gastreenterologia		☎ n. p.
ROMA	Azienda USL Rm C Ospedale S. Eugenio—U.O. di Nutrizione Clinica		☎ n. p.
ROMA	Azienda USL Rm H - Ospedale De Santis di Genzano—U.O.C. Medicina Interna		☎ n. p.
FROSINONE	Azienda USL Frosinone-Presidio Ospedaliero di FR-Ceccano-Ferentino-Polo B—U.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva		☎ n. p.
FROSINONE	Azienda USL Frosinone Presidio Ospedaliero di Pontecorvo-Polo D—U.O.C di Gastreenterologia		☎ n. p.

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
ROMA	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù		☎ n. p.

**REGIONE LIGURIA****PRESIDI ACCREDITATI**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
Bussana di Sanremo (IMOLA)	ASL 1 Imperiese	Via Aurelia, 97 Bussana di Sanremo (IM)	☎ 0184536581 Fax 0184536588 ✉ <a href="mailto:Dirgen@asl1.liguria.it">Dirgen@asl1.liguria.it</a>
SAVONA	ASL 2 Savonese	Via Manzoni, 14 SAVONA	☎ 019 8405500 Fax 0198405544 ✉ <a href="mailto:dg.segr@asl2.liguria.it">dg.segr@asl2.liguria.it</a>
GENOVA	ASL 3 Genovese	Via A. Bertani, 4 GENOVA	☎ 0106447713 Fax 0106447706 ✉ <a href="mailto:direzione.generale@asl3.liguria.it">direzione.generale@asl3.liguria.it</a>
CHIAVARI (GE)	ASL 4 Chiavarese	Via G.B. Ghio, 9 CHIAVARI (GE)	☎ 0185329210 Fax 0185304795 ✉ <a href="mailto:asl4@asl4.liguria.it">asl4@asl4.liguria.it</a>
LA SPEZIA	ASL 5 Spezzino	Via XXIV Maggio, 139 LA SPEZIA	☎ 0187533500 Fax 0187533592 ✉ <a href="mailto:segreteria.dg@asl5.liguria.it">segreteria.dg@asl5.liguria.it</a>
Pietra Ligure (SV)	A.O. S. Corona	Via XXV Aprile, 38 Pietra Ligure (SV)	☎ 0196232401 Fax 0196232030 ✉ <a href="mailto:direzione.sanitaria@ospedalesantacorona.it">direzione.sanitaria@ospedalesantacorona.it</a>
GENOVA	Ente Ospedaliero Galliera	Mura Cappuccine, 14 GENOVA	☎ 01056321 Fax 0105632018 ✉ <a href="mailto:dirsan6@galliera.it">dirsan6@galliera.it</a>
GENOVA	Istituto Ospedaliero per la cura dei Tumori	L.go R. Benzi, 10 GENOVA	☎ 01056001 Fax 010358032 ✉ <a href="mailto:direzionesanitaria@istge.it">direzionesanitaria@istge.it</a>
GENOVA	A.O. San Martino	L.go R. Benzi, 10 GENOVA	☎ 0105552212 Fax 0105556781 ✉ <a href="mailto:direttore.sanitario@hsanmartino.it">direttore.sanitario@hsanmartino.it</a>

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
GENOVA	Istituto G. Gaslini	L.go G. Gaslini, 5	☎ 01056361 Fax 0103771448 <a href="mailto:dirsanitaria@ospedale-gaslini.ge.it">dirsanitaria@ospedale-gaslini.ge.it</a>

**REGIONE LOMBARDIA****PRESIDI ACCREDITATI**

La Regione Lombardia, con DGR VII/08884 del 20/01/2009 ha individuato in tutti i centri della rete delle malattie rare la possibilità di diagnosi e prescrizione.

**REGIONE MARCHE****PRESIDI ACCREDITATI**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
FERMO	ASUR ZT n. 11	Via A. Murri,189	☎ 0734/625111 0734/6252372 Fax 0734/6252372 ✉ <a href="mailto:m.cafferri@asl11.marche.it">m.cafferri@asl11.marche.it</a>
ANCONA	Ospedali Riuniti Salesi	Via F. Corridoni	☎ 071-36281 Fax 071-36281 ✉ <a href="mailto:o.gabrielli@univpm.it">o.gabrielli@univpm.it</a>

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
ANCONA	Ospedali Riuniti Salesi	Via F. Corridoni	☎ 071-36281 Fax 071-36281 ✉ <a href="mailto:o.gabrielli@univpm.it">o.gabrielli@univpm.it</a>

**REGIONE MOLISE****PRESIDI ACCREDITATI**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
CAMPO-BASSO	A.S.RE.M (Azienda Sanitaria Unica Regionale)	Presidio Ospedaliero "Cardarelli" UOC Endocrinologia e Diabetologia pediatrica	☎ 0874-409482 Fax 0874-409481 ✉ <a href="mailto:ma-rio.cicchetti@tiscali.it">ma-rio.cicchetti@tiscali.it</a>

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
CAMPO-BASSO	A.S.RE.M (Azienda Sanitaria Unica Regionale)	Presidio Ospedaliero "Cardarelli" UOC Endocrinologia e Diabetologia pediatrica	☎ 0874-409482 Fax 0874-409481 ✉ <a href="mailto:ma-rio.cicchetti@tiscali.it">ma-rio.cicchetti@tiscali.it</a>

**REGIONE PIEMONTE****PRESIDI ACCREDITATI**

La Regione Piemonte ha individuato la possibilità di diagnosi in tutte le strutture in cui è presente l'UOA di Gastroenterologia per i soggetti adulti e di Pediatria per età pediatrica.

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
TORINO	ASL TO 2	U.O. Gastroenterologia U.O. Pediatria	

**REGIONE TOSCANA****PRESIDI ACCREDITATI**

<b>CITTA'</b>	<b>STRUTTURA</b>	<b>INDIRIZZO</b>	<b>TEL/FAXE-M@IL</b>
AREZZO	ASL 8 Ospedale Arezzo	Via P.Nenni, 20 52100— AREZZO	☎ 0575-254519/551 0575-255531 Fax 0575-254160 ✉ <a href="mailto:f.magnolfi@usl8.toscana.it">f.magnolfi@usl8.toscana.it</a> <a href="mailto:g.goracci@usl8.toscana.it">g.goracci@usl8.toscana.it</a>
EMPOLI	ASL 11 Ospedale Empoli	Via Boccaccio 50053 - EMPOLI	☎ 0571- 7021 Fax 0571-705405 ✉ <a href="mailto:gastroendo@usl11.tos.it">gastroendo@usl11.tos.it</a>
FIRENZE	AOU Careggi	Viale Pieraccini, 17 50139 - FIRENZE	☎ 055-4296429 ✉ <a href="mailto:e.maggi@dmi.unifi.it">e.maggi@dmi.unifi.it</a>
FIRENZE	AOU Meyer	Viale Pieraccini, 24 50139 - FIRENZE	☎ 055-5662579 Fax 055-5662334 ✉ <a href="mailto:paolo.lionetti@unifi.it">paolo.lionetti@unifi.it</a>
FIRENZE	ASL 10 Ospedale S. Maria Annunziata	Via dell'Antella, 58 50012 - BAGNO A RIPOLI (FI)	☎ 055-2496329 Fax 055-2496329 ✉ <a href="mailto:raffaele.laureano@asf.toscana.it">raffaele.laureano@asf.toscana.it</a>
FIRENZE	ASL 10 Ospedale Torregalli	Via di Torregalli, 3 50125 - FIRENZE	☎ 055-7192304 Fax 055-7192502 ✉ <a href="mailto:allergoimmuno.nsgdd@asf.toscana.it">allergoimmuno.nsgdd@asf.toscana.it</a>
GROSSETO	ASL 9 Ospedale Grosseto	Via Senese, 161 58100 - GROSSETO	☎ 0564 485/483/356 0564-485318 Fax 0564-485991/774 ✉ <a href="mailto:s.quaranta@usl9.toscana.it">s.quaranta@usl9.toscana.it</a> <a href="mailto:g.barlocco@usl9.toscana.it">g.barlocco@usl9.toscana.it</a>
LIVORNO	ASL 6 Ospedale Livorno	Viale Alfieri, 36 57124 - LIVORNO	☎ 0586-223434 Fax 0586-223490 ✉ <a href="mailto:g.niccoli@usl6.toacana.it">g.niccoli@usl6.toacana.it</a>
LUCCA	ASL 2 Ospedale Lucca	Via S.Alessio, Monte S. Quirico 55100 - LUCCA	☎ 0583 970-371-284 0583-729484/3 Fax 0583-970694 ✉ <a href="mailto:m.montesanti@usl2.toscana.it">m.montesanti@usl2.toscana.it</a>
MASSA	ASL 1 Ospedale Massa	Piazza Sacco e Vanzetti, 2 54033- CARRARA	☎ 0585-767311 Fax 0585-657795 ✉ <a href="mailto:f.pincione@usl1.toscana.it">f.pincione@usl1.toscana.it</a>
PISA	AOU Pisa	Via Roma, 67 56100—PISA	☎ 050-997389- 392 / 050-992757- 150 Fax 050 997390-352 / 050 99264 ✉ <a href="mailto:lg.mumolo@int.med.unipi.it">lg.mumolo@int.med.unipi.it</a> <a href="mailto:a.coli@ao-pisa.toscana.it">a.coli@ao-pisa.toscana.it</a> <a href="mailto:c.ughi@med.unipi.it">c.ughi@med.unipi.it</a>
PISA	ASL 5 Ospedale Pontedera	Via Fantozzi, 14 56025 - PONTEDERA (PI)	☎ 0587-273254/327 Fax 0587-273344/253 ✉ <a href="mailto:week@usl5.toscana.it">week@usl5.toscana.it</a>
PISTOIA	ASL 3 Ospedale Pistoia	Viale Matteotti, 19 51100 - PISTOIA	☎ 0573-352036/318 Fax 0573-352406- 829 ✉ <a href="mailto:m.giusti@usl3.toscana.it">m.giusti@usl3.toscana.it</a> <a href="mailto:r.agostiniani@mail.vdn.usl3.toscana.it">r.agostiniani@mail.vdn.usl3.toscana.it</a> <a href="mailto:c.botti@usl3.toscana.it">c.botti@usl3.toscana.it</a>
PRATO	ASL 4 Ospedale Prato	Via Cavour, 87 5900—PRATO	☎ 0574-434363 Fax 0574-434024 ✉ <a href="mailto:medicina1@usl4.toscana.it">medicina1@usl4.toscana.it</a>
SIENA	AOU Siena	Viale Bracci, 16 - Loc. Le Scotte 53100 - SIENA	☎ 0577 86515—547-529 Fax 0577-536234 0577-586195 ✉ <a href="mailto:gastroendo@ao-siena.toscana.it">gastroendo@ao-siena.toscana.it</a> <a href="mailto:mario@sienanet.it">mario@sienanet.it</a>

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TELEFONO
FIRENZE	AOU Careggi (FI)	Viale Pieraccini,17- 50139 FIRENZE	☎ 055-4271411 055 7946165—017 Fax 055-4296449 ✉ <a href="mailto:Calogero.surrenti@unifi.it">Calogero.surrenti@unifi.it</a> <a href="mailto:a.calabro@dfc.unifi.it">a.calabro@dfc.unifi.it</a>

**REGIONE VALLE D'AOSTA****PRESIDI ACCREDITATI**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
AOSTA	AUSL Vda	Viale Ginevra, 3 AOSTA	☎ 0165 5431
AOSTA	AUSL Vda	Reg. Beauregard— Via L. Vaccari, 5 AOSTA	☎ 0165 5431

**CENTRI DI RIFERIMENTO**

CITTA'	STRUTTURA	INDIRIZZO	TEL/FAX/E-M@IL
AOSTA	Struttura complessa di Gastro- enterologia ed Endoscopia Digestiva Ospedale "U. Parini"	Viale Ginevra, 3 AOSTA	☎ 0165 545529 Fax 0165 545508 ✉ <a href="mailto:BDAGNES@ausl.vda.it">BDAGNES@ausl.vda.it</a>
AOSTA	Struttura complessa di pedia- tria e neonatologia Ospedale Beauregard	Reg. Beauregard—Via L. Vaccari, 5 AOSTA	☎ 0165 545459 Fax 0165 545414 ✉ <a href="mailto:Pediatriaeneonatologia@ausl.vda.it">Pediatriaeneonatologia@ausl.vda.it</a>

**REGIONE VENETO****PRESIDI ACCREDITATI**

<b>CITTA'</b>	<b>STRUTTURA</b>	<b>INDIRIZZO</b>	<b>TEL/FAX/E-M@IL</b>
BELLUNO	U.O. Complessa di Gastroenterologia e Pediatria — Ospedale "S.	Via Feltre, 57 Belluno	☎ n. p.
FELTRE	U.O. Semplice di Gastroenterologia	Via Bagnols Sur Cèze Feltre (BL)	☎ n. p.
VICENZA	U.O. Complessa di Gastroenterologia	Via G. Carducci, 2 Bassano del Grappa (VI)	☎ n. p.
VICENZA	U.O. Complessa di Gastroenterologia e Pediatria — Ospedale "S. Bor-	Via Ridolfi, 37 Vicenza	☎ n. p.
TREVISO	U.O. Complessa di Gastroenterologia	Via Brigata Bisagno Conegliano (TV)	☎ n. p.
TREVISO	U.O. Complessa di Gastroenterologia e Pediatria	P. zza Ospedale, 15 Treviso	☎ n. p.
VENEZIA	U.O. Complessa di Gastroenterologia e Pediatria "Umberto I"	Via Circonvallazione, 50 - Mestre	☎ n. p.
VENEZIA	U.O. Complessa di Pediatria "SS. Giovanni e Paolo"	Castello 6777 Venezia	☎ n. p.
VENEZIA	U.O. Complessa di Gastroenterologia	Ospedale di Chioggia (VE)	☎ n. p.
PADOVA	U.O. Complessa di Gastroenterologia	Via Facciolati, 71 Padova	☎ n. p.
PADOVA	Azienda Ospedaliera di Padova U.O. Complessa di Gastroenterologia e Pediatria	Via Giustiniani, 2 Padova	☎ n. p.
VERONA	U.O. Semplice di Gastroenterologia	Via S. Fermo, 10 Este (VR)	☎ n. p.
ROVIGO	U.O. Complessa di Gastroenterologia e Pediatria	V. le Tre Martiri, 140 Rovigo	☎ n. p.
VERONA	U.O. Complessa di Gastroenterologia	V.le Trieste, 19 S. Bonifacio (VR)	☎ n. p.
VERONA	U.O. Complessa di Endoscopia Digestiva e Gastroenterologia	Via Gianella, 1 Legnago (VR)	☎ n. p.
VILLAFRANCA	U.O. Complessa di Gastroenterologia	Via Ospedale, 5 Villafranca (VR)	☎ n. p.
VERONA	U.O. Complessa di Gastroenterologia, Endoscopia Digestiva e Pediatria	Ospedale S. Cuore "don Calabria" di NEGRAR Bussolengo (VR)	☎ n. p.
VERONA	A. O. di Verona, Ospedale Civile Maggiore — U.O. di Pediatria, Malattie Respiratorie e Digestive	P.le Stefani, 1 Verona	☎ n. p.
VERONA	A. O. di Verona, Policlinici G.B. Rossi—U.O. di Pediatria	Via delle Menegone, 10 Verona	☎ n. p.

## ESENZIONI

**T**utte le prestazioni finalizzate alla diagnosi di malattia celiaca, attualmente considerata ancora malattia rara, sono erogate in esenzione a condizione che il sospetto diagnostico sia formulato da un medico specialista del Servizio Sanitario Nazionale. In tal caso l'assistito è indirizzato dallo stesso medico, in base alle indicazioni del competente centro interregionale di riferimento, al presidio della rete in grado di garantire la diagnosi della malattia. Le indagini genetiche sui familiari dell'assistito, qualora necessarie ai fini della diagnosi di malattia rara di origine ereditaria, sono erogate in regime di esenzione dai presidi della rete. I relativi oneri sono a carico della Azienda Sanitaria Locale di residenza dell'assistito. In tutti i casi di sospetto diagnostico di malattia rara si suggerisce che le prescrizioni di prestazioni finalizzate alla diagnosi, rilasciate ad assistiti ancora privi di esenzione, riportino il riferimento al Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001. Tale decreto prevede che l'attestato rechi, in forma codificata, le malattie e le condizioni per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione.

Con la Legge 4 luglio 2005, n. 123 (G.U. n. 156 del 7 luglio 2005) viene riconfermata ai celiaci l'erogazione gratuita dei prodotti dietetici senza glutine per i tetti massimi previsti dal Decreto Ministeriale 4 maggio 2006:

FASCIA DI ETA'	TETTO MENSILE - M -	TETTO MENSILE - F -
6 mesi - 1 anno	€ 45,00	€ 45,00
fino a 3,5 anni	€ 62,00	€ 62,00
fino a 10 anni	€ 94,00	€ 94,00
eta' adulta	€ 140,00	€ 99,00

Con la stessa Legge viene riconosciuta la possibilità di ottenere la somministrazione di prodotti senza glutine nelle mense scolastiche, ospedaliere e nelle mense di strutture pubbliche. Tale intervento è stato previsto allo scopo di agevolare l'inserimento dei celiaci nelle attività scolastiche, sportive e lavorative attraverso un accesso equo e sicuro ai servizi di ristorazione collettiva.

## TERAPIA

**L**'unica terapia attualmente disponibile per la MC 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 (25-28).

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 sviluppatesi 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 (29-32).

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 alternativa alla dieta senza glutine scaturisce dal fatto che quest'ultima possiede un'efficacia e sicurezza ampiamente comprovate già da diversi decenni.

Negli USA è in corso la fase IIb – studio multicentrico randomizzato in doppio cieco

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](http://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, 33).

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

Uno degli approcci più studiati consiste nella supplementazione enzimatica con propilendopeptidasi 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 estratti 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 (34, 35).

Un approccio simile consiste nell'utilizzare ceppi di lattobacilli produttori di propilendopeptidasi nei normali processi di lievitazione del pane, in modo che gli enzimi digeriscano e distruggano completamente il glutine durante la panificazione (36).

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) (37, 38).

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 (39).

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 al loro corredo genomico. La presenza di sequenze tossiche è stata esclusa in alcuni grani ancestralmente più vecchi, che hanno un solo 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 fisiche dei cereali così ottenuti, che si sono rivelati non idonei per la produzione di cibi quali pasta e pane (40).

## NORMATIVA DI RIFERIMENTO

**C**on il Decreto 18 maggio 2001, n. 279 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124." (G.U. n. 160 del 12 luglio 2001) l'ex Ministero della salute ha istituito la rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare ed ha garantito il diritto all'esenzione per le spese derivanti dalle relative prestazioni sanitarie incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza. Tra le malattie rare, con codice RI0060, è stata annoverata anche la sprue celiaca o celiachia.

Con il Decreto 8 giugno 2001 "Assistenza sanitaria integrativa relativa ai prodotti destinati ad una alimentazione particolare" (G.U. n. 154 del 5 luglio 2001) il Servizio Sanitario Nazionale ha iniziato ad erogare gratuitamente ai celiaci gli alimenti dietetici privi di glutine con tetti di spesa suddivisi per fasce di età e sesso. Tali limiti di spesa sono stati successivamente confermati dal Decreto 4 maggio 2006 "Limiti massimi di spesa per l'erogazione dei prodotti senza glutine, di cui all'articolo 4, commi 1 e 2, della legge 4 luglio 2005, n. 123, recante: «Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia»" (G.U. n. 113 del 17 maggio 2006). Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, sentita la Conferenza dei presidenti delle Regioni e Province Autonome, aggiorna periodicamente i limiti di spesa previsti per i soggetti celiaci sulla base della rilevazione del prezzo dei prodotti garantiti senza glutine sul libero mercato.

Sempre con il Decreto dell'8 giugno 2001 è stato istituito il Registro Nazionale dei prodotti dietoterapeutici erogabili gratuitamente, aggiornato periodicamente e disponibile sul sito [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it) nella sezione Dietetica. Questi prodotti sono facilmente identificabili da un logo che le aziende possono apporre sulle confezioni:



Con la Legge 4 luglio 2005, n° 123 “*Norme per la protezione dei soggetti malati di celiachia*” (G.U. n. 156 del 7 luglio 2005) sono stati previsti una serie di interventi che favoriscono il normale inserimento nella vita sociale dei soggetti affetti da celiachia:

- riconferma dell'erogazione gratuita dei prodotti dietetici senza glutine;
- sviluppo di attività finalizzate a permettere una diagnosi precoce della malattia e facilitare la prevenzione delle complicanze della malattia stessa;
- sviluppo di progetti finalizzati a garantire un'alimentazione equilibrata e sicura anche fuori casa (a scuola, sul lavoro, durante le eventuali degenze ospedaliere);
- erogazione gratuita di pasti senza glutine nelle mense delle strutture scolastiche e ospedaliere e nelle mense delle strutture pubbliche, su richiesta degli aventi diritto;
- educazione sanitaria del cittadino celiaco e della sua famiglia;
- formazione e all'aggiornamento professionale del personale sanitario e degli operatori del settore alberghiero e ristorativo.

Con il Provvedimento 16 marzo 2006 “*Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, concernente criteri per la ripartizione dei fondi, di cui agli articoli 4 e 5 della legge 4 luglio 2005, n. 123*” (G.U. n. 111 del 15 maggio 2006) è stato sancito un accordo tra l'ex Ministero 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. Annualmente, infatti, in base ai dati trasmessi dalle Regioni/Province Autonome, il Ministero, con appositi Decreti Dirigenziali, autorizza ed eroga i fondi previsti per la somministrazione di pasti senza glutine nelle mense delle strutture scolastiche, ospedaliere e pubbliche e per i progetti di formazione e aggiornamento professionale rivolte ai ristoratori e agli albergatori attivati sul territorio.

Con l'Accordo Stato—Regioni/Province Autonome del 20 dicembre 2007 (G.U. n. 32 del 7 febbraio 2008) è stato approvato il documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della celiachia e delle patologie associate allo scopo di:

- ⇒ armonizzare il percorso diagnostico aumentandone la sensibilità e la specificità;
- ⇒ permettere la diagnosi dei casi che possono sfuggire all'attenzione medica;
- ⇒ introdurre l'utilizzo nella pratica clinica dei test serologici e strumentali più efficaci;
- ⇒ prevenire le complicanze per le quali i soggetti celiaci hanno un maggior rischio.

Con l'Intesa Stato - Regioni/Province Autonome del 25 marzo 2009 (G.U. n. 88 del 16 aprile 2009) è stato varato un provvedimento finalizzato alla promozione della formazione e dell'aggiornamento professionale della classe medica, pediatri e medici di medicina generale, al fine di favorire la diagnosi precoce della celiachia e la prevenzione delle complicanze. Con l'intesa viene anche istituito un Comitato paritetico che definisce il programma di formazione standard a livello nazionale assicurando un monitoraggio delle attività formative e una valutazione delle stesse confrontando gli obiettivi prefissati con l'incremento di diagnosi precoci sul territorio.

Infine, con il Regolamento CE N. 41/2009 della Commissione del 20 gennaio 2009 relativo alla composizione e all'etichettatura dei prodotti alimentari adatti alle persone intolleranti al glutine (G.U.C.E. L 16 del 21 gennaio 2009) si è voluto, a livello Comunitario, allineare tutti gli Stati Membri sul contenuto di glutine accettabile nei prodotti alimentari destinati alle persone intolleranti al glutine e sulla dicitura da utilizzare in etichetta e in pubblicità.

In tutti i prodotti alimentari venduti al consumatore finale sono ammesse le seguenti diciture:

- «con contenuto di glutine molto basso» se il contenuto di glutine non supera 100 mg/kg;
- «senza glutine» se il contenuto di glutine non supera 20 mg/kg.

Le menzioni sopraccitate devono essere indicate accanto alla denominazione di vendita del prodotto.

Questo regolamento è in vigore dal 10 febbraio 2009 e si applica a decorrere dal 1 gennaio 2012 a tutti i prodotti alimentari esclusi gli alimenti per lattanti e gli alimenti di proseguimento previsti dalla specifica Direttiva 2006/141/CE.

**RIPARTIZIONE FONDI NELL'ANNO FINANZIARIO 2008**

**N**ell'anno finanziario 2008 il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, per il capitolo di spesa istituito per la somministrazione di pasti senza glutine nelle mense delle strutture scolastiche, ospedaliere e pubbliche, ha emanato un apposito Decreto Dirigenziale (D.D. 26/11/2008) con cui ha autorizzato e pagato, a favore delle Regioni e Province Autonome sotto elencate, la somma complessiva di € 2.643.266,10 così distribuita:

**“Somme da assegnare alle Regioni/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”**

<b>REGIONE</b>	<b>FINANZIAMENTO</b>
ABRUZZO	€ 33.304,05
BASILICATA	€ 23.117,24
CALABRIA	€ 80.339,80
CAMPANIA	€ 274.460,65
EMILIA ROMAGNA	€ 127.162,05
FRIULI VENEZIA GIULIA	€ 63.358,87
LAZIO	€ 265.170,37
LIGURIA	€ 108.191,52
LOMBARDIA	€ 266.938,03
MARCHE	€ 68.461,43
MOLISE	€ 0,00
P.A. BOLZANO	€ 33.098,99
P.A. TRENTO	€ 0,00
PIEMONTE	€ 310.691,24
PUGLIA	€ 130.268,57
SARDEGNA	€ 93.946,80
SICILIA	€ 194.515,95
TOSCANA	€ 235.567,56
UMBRIA	€ 36.014,76
VALLE D'AOSTA	€ 10.980,25
VENETO	€ 287.677,95
<b>TOTALE</b>	<b>€ 2.643.266,10</b>

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 il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha emanato un apposito Decreto Dirigenziale (D.D. 28/11/2008) con cui ha autorizzato ed erogato, a favore delle Regioni e Province Autonome sotto elencate la somma complessiva di € 610.000,00 così distribuita:

**“Somme da assegnare alle Regioni/Province Autonome per l'inserimento di appositi moduli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionale rivolte a ristoratori e ad albergatori”**

<b>REGIONE</b>	<b>FINANZIAMENTO</b>
ABRUZZO	€ 6.395,62
BASILICATA	€ 3.393,34
CALABRIA	€ 10.944,98
CAMPANIA	€ 39.502,78
EMILIA ROMAGNA	€ 31.173,27
FRIULI VENEZIA GIULIA	€ 14.626,12
LAZIO	€ 30.798,63
LIGURIA	€ 52.547,21
LOMBARDIA	€ 25.439,14
MARCHE	€ 11.109,23
MOLISE	€ 2.130,41
P.A. BOLZANO	€ 5.507,20
P.A. TRENTO	€ 2.921,73
PIEMONTE	€ 186.957,77
PUGLIA	€ 17.236,17
SARDEGNA	€ 9.856,31
SICILIA	€ 25.746,80
TOSCANA	€ 60.134,05
UMBRIA	€ 5.233,36
VALLE D'AOSTA	€ 3.657,81
VENETO	€ 64.688,07
<b>TOTALE</b>	<b>€ 610.000,00</b>

## **LA CELIACHIA: i dati in Italia**

**L**a prevalenza della celiachia sia nei bambini che negli adulti è attualmente stimata intorno a 1 – 1.5%, ne risulta quindi una persona su cento. I celiaci potenzialmente sarebbero quindi circa 600 mila, ma ne sono stati diagnosticati solo 60 mila. Ogni anno vengono effettuate cinquemila nuove diagnosi ed ogni anno nascono 2.800 nuovi celiaci, con un incremento annuo del 9%. La distribuzione della malattia celiaca a livello mondiale è ormai considerata omogenea, anche se la frequenza può variare in maniera consistente. I programmi di screening sierologici e la maggior conoscenza e consapevolezza 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 era considerata rara, quali Stati Uniti, Medio-Oriente, Africa Settentrionale e Centrale e Sud-America.

È possibile quindi affermare che la celiachia è la più frequente intolleranza alimentare presente a livello mondiale.

I dati sulla malattia celiaca in Italia sono pubblicati nella presente Relazione al Parlamento redatta annualmente ai sensi dell'art. 6 della Legge 123/2005. Ogni anno le Regioni e le Province Autonome forniscono al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali la sintesi dei dati provenienti dal territorio di competenza sintetizzati nelle Tabelle riassuntive proposte nelle pagine seguenti.

**Tabella 1— CENSIMENTO CELIACI (2008)**

<b>REGIONE</b>	<b>CELIACI</b>
ABRUZZO	n.p.
BASILICATA	651
CALABRIA	n.p.
CAMPANIA	10.278
EMILIA ROMAGNA	7.832
FRIULI VENEZIA GIULIA	1.894
LAZIO	10.225
LIGURIA	3.024
LOMBARDIA	16.715
MARCHE	1.796
MOLISE	314
P.A. BOLZANO	779
P.A. TRENTO	n.p.
PIEMONTE	6.609
PUGLIA	5.360
SARDEGNA	n.p.
SICILIA	2.375
TOSCANA	7.881
UMBRIA	n.p.
VALLE D'AOSTA	266
VENETO	5.924
<b>TOTALE</b>	<b>81.923</b>

n.p.= dati non pervenuti

**Tabella 2— CENSIMENTO CELIACI PER SESSO (2008)**

<b>REGIONE</b>	<b>MASCHI</b>	<b>FEMMINE</b>
ABRUZZO	n.p.	n.p.
BASILICATA	186	465
CALABRIA	n.p.	n.p.
CAMPANIA	3.215	7.063
EMILIA ROMAGNA	2.416	5.416
FRIULI VENEZIA GIULIA	534	1.360
LAZIO	n.d.	n.d.
LIGURIA	1.028	1.996
LOMBARDIA	4.833	11.882
MARCHE	520	1.276
MOLISE	89	225
P.A. BOLZANO	213	566
P.A. TRENTO	n.p.	n.p.
PIEMONTE	2.033	4.576
PUGLIA	1.780	3.580
SARDEGNA	n.p.	n.p.
SICILIA	572	1.803
TOSCANA	2.650	5.231
UMBRIA	n.p.	n.p.
VALLE D'AOSTA	88	178
VENETO	1.710	4.214

n.p.= dati non pervenuti

n.d. = dati non disponibili

**Tabella 3— CENSIMENTO CELIACI PER ETÀ' (2008)**

<b>REGIONE</b>	<b>6 mesi - 1 anno</b>	<b>Fino a 3,5 anni</b>	<b>Fino a 10 anni</b>	<b>Età adulta</b>
ABRUZZO	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
BASILICATA	0	17	109	525
CALABRIA	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
CAMPANIA	30	300	1.867	8.081
EMILIA ROMAGNA	2	165	1.208	6.457
FRIULI VENEZIA GIULIA	4	54	217	1.619
LAZIO	12.	220	1.311	8.682
LIGURIA	0	66	240	2.718
LOMBARDIA	0	212	1.909	14.594
MARCHE	2	41	274	1.479
MOLISE	1	18	39	256
P.A. BOLZANO	0	5	91	683
P.A. TRENTO	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
PIEMONTE	0	94	681	5.834
PUGLIA	0	98	1.089	4.173
SARDEGNA	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
SICILIA	1	33	55	2.286
TOSCANA	9	136	934	6.802
UMBRIA	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
VALLE D'AOSTA	0	2	23	241
VENETO	9	120	754	5.041

n.p.= dati non pervenuti

**Tabella 4 — CENSIMENTO MENSE (2008)**

REGIONE	scolastiche	ospedaliere	pubbliche	Tot.
ABRUZZO	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
BASILICATA	230	13	56	299
CALABRIA	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
CAMPANIA	1.875	123	487	2.485
EMILIA ROMAGNA	2.721	170	737	3.628
FRIULI VENEZIA GIULIA	903	21	147	1.071
LAZIO	966	61	195	1.222
LIGURIA	802	22	644	1.468
LOMBARDIA	4.887	230	2.711	7.828
MARCHE	820	50	281	1.151
MOLISE	153	8	41	202
P.A. BOLZANO	401	8	114	523
P.A. TRENTO	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
PIEMONTE	3.169	1.014	1.151	5.334
PUGLIA	994	107	397	1.498
SARDEGNA	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
SICILIA	1.096	57	267	1.420
TOSCANA	1.561	72	996	2.629
UMBRIA	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
VALLE D'AOSTA	199	3	55	257
VENETO	3.686	115	690	4.491
<b>TOTALE</b>	<b>24.693</b>	<b>2.079</b>	<b>8.979</b>	<b>35.751</b>

n.p.= dati non pervenuti

**Tabella 5 — MODULI INFORMATIVI (2008)**

REGIONE	corsi	partecipanti	ore	edizioni
ABRUZZO	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
BASILICATA	2	59	75	11
CALABRIA	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
CAMPANIA	4	80	20	34
EMILIA ROMAGNA	20	482	110	20
FRIULI VENEZIA GIULIA	4	179	22	8
LAZIO	0	0	0	0
LIGURIA	8	526	90	38
LOMBARDIA	0	0	0	0
MARCHE	13	570	34	13
MOLISE	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
P.A. BOLZANO	7	19	31	6
P.A. TRENTO	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
PIEMONTE	43	1.281	71	1
PUGLIA	28	1.075	124	31
SARDEGNA	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
SICILIA	0	0	0	0
TOSCANA	10	475	58	24
UMBRIA	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
VALLE D'AOSTA	1	23	8	1
VENETO	24	1.159	223	47
<b>TOTALE</b>	<b>164</b>	<b>5.928</b>	<b>865</b>	<b>234</b>

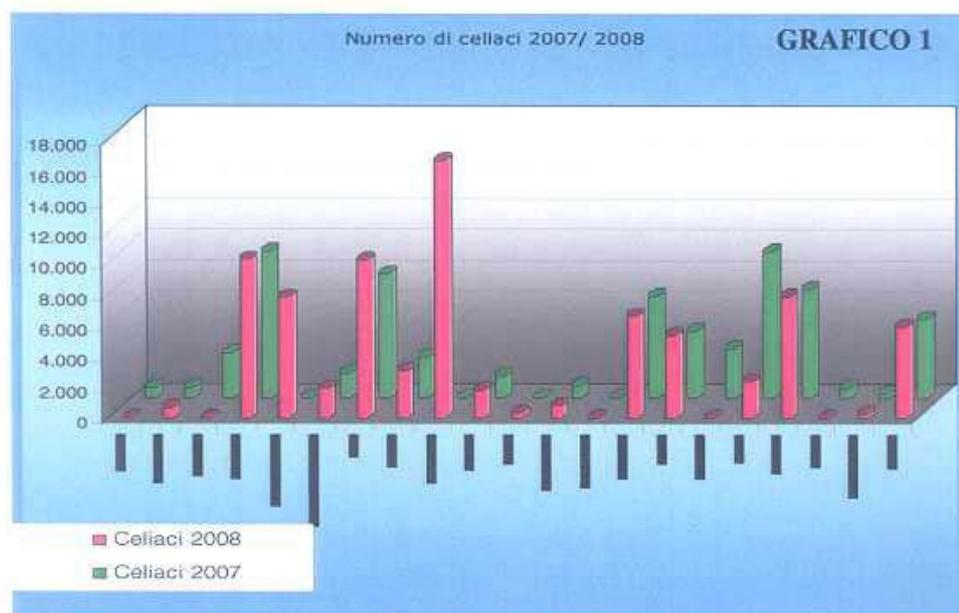
n.p.= dati non pervenuti

## CONFRONTANDO I DATI

**E**ssendo alla seconda edizione della realizzazione della Relazione annuale al Parlamento sulla celiachia è possibile fare un confronto tra i dati pervenuti nel 2007 e quelli del 2008.

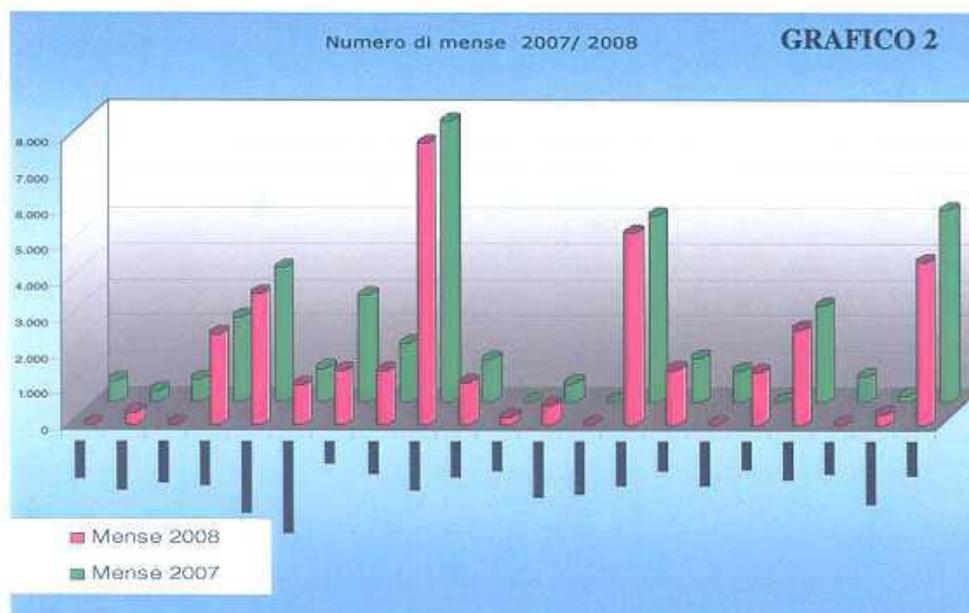
Dall'analisi di questi dati e considerando che alcune Regioni non ne hanno trasmessi si è osservato che il numero di celiaci è aumentato in tutte le Regioni che hanno fornito i dati in entrambe le annualità (2007 e 2008) ad eccezione della Sicilia che probabilmente nel 2008 ha fornito solo dati parziali.

Le percentuali di aumento variano da Regione a Regione da un minimo dello 0,5% in Basilicata ad un massimo del 23 % nelle Marche per un aumento totale del 13 % come si osserva dal Grafico 1.

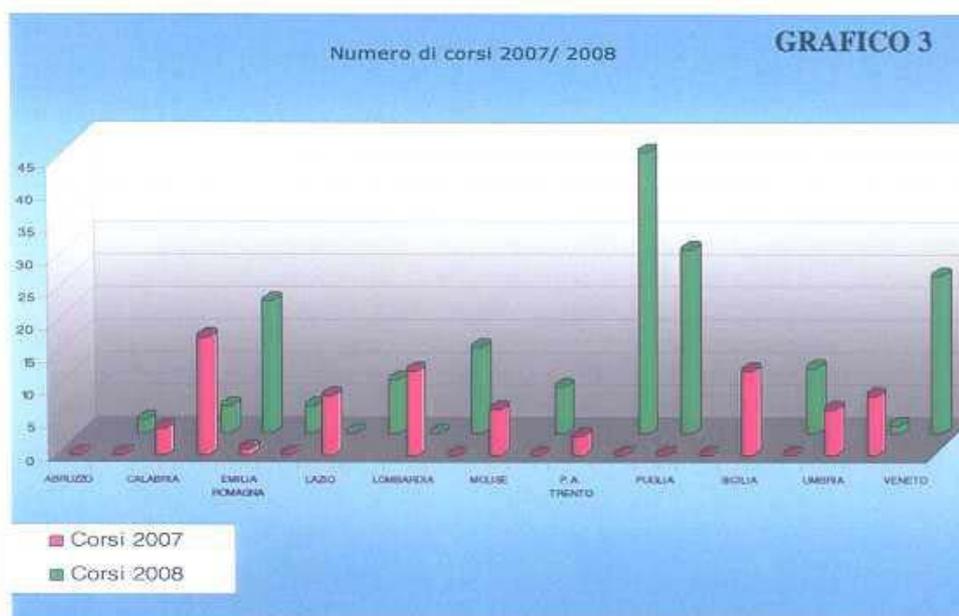


Per ciò che concerne le mense scolastiche, ospedaliere e quelle afferenti a strutture pubbliche presenti, sul territorio dal 2007 al 2008 si è assistito ad un calo del numero di queste strutture. In particolare la flessione è stata evidente nel Lazio con un calo del 50%.

Si è registrato un lieve aumento solo in Basilicata, Campania, Piemonte, Puglia e Valle D'Aosta. Praticamente invariato il dato in Lombardia come si osserva nel Grafico 2 a pagina seguente.



Nell'ambito dell'attività di formazione e aggiornamento professionale rivolta a ristoratori e ad albergatori si è evidenziato, un aumento di circa il 50% dei moduli informativi attivati sul territorio come si osserva nel Grafico 3. Dai dati risulta che nel 2008 è aumentato anche il numero dei partecipanti coinvolti nella formazione.



## REGISTRO DELLE COMPLICANZE

**I**l Registro Nazionale per le Complicanze della Malattia Celiaca è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nel Novembre del 1996, al fine di monitorare lo sviluppo e la prevalenza delle complicanze autoimmune e neoplastiche della Malattia Celiaca, di individuare le variabili (età alla diagnosi, compliance alla dieta priva di glutine) correlate allo sviluppo delle complicanze e valutare la sopravvivenza dei soggetti affetti da Malattia Celiaca.

Si tratta di un programma di sorveglianza coordinato dall'ISS con la partecipazione volontaria di 20 Centri Clinici Ospedalieri ed Universitari specialistici per la diagnosi, il trattamento e il follow-up della MC distribuiti sul territorio nazionale. I 20 Centri (definiti Centri Collaboranti) periodicamente inviano all'ISS i dati demografici e clinici sui pazienti affetti da Malattia Celiaca diagnosticati presso i Centri stessi.

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 (32, 33).

In particolare, l'analisi dei dati raccolti nell'ambito del Registro delle complicanze della malattia celiaca ha permesso di identificare che i soggetti affetti da celiachia e diagnosticati tardivamente sono a maggior rischio di sviluppare neoplasie rispetto alla popolazione generale, in particolare l'insorgenza del linfoma intestinale a cellule T. Inoltre, tra i soggetti celiaci diagnosticati precocemente, sono a maggior rischio di sviluppare il linfoma, coloro che non hanno seguito una stretta dieta priva di glutine.

L'invio dei dati da parte dei Centri Collaboranti avviene attraverso schede cartacee compilate dai Medici curanti dei pazienti inclusi nello studio ed inviate per posta regolare in busta chiusa all'ISS. Le schede sono di due tipi: 1) scheda di SEGNALAZIONE, che viene compilata al momento dell'inclusione dell'arruolamento del paziente nel programma di sorveglianza e fornisce le generalità del paziente e dati clinici sull'età alla diagnosi di malattia celiaca e sulle modalità con cui la diagnosi è stata effettuata; 2) scheda di FOLLOW UP, che fornisce l'aggiornamento periodico sullo stato di salute del paziente, sull'eventuale sviluppo di patologie rispetto all'ultimo controllo clinico e sull'aderenza alla dieta priva di glutine.

L'obiettivo del Registro è quello di effettuare la sorveglianza della malattia celiaca mirando, inoltre, ad ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di celiachia e la relativa distribuzione sul territorio nazionale) utili a definire le dimensioni e l'entità della patologia.

Relativamente alla problematica legata alla protezione dei dati personali dei soggetti inseriti nel Registro si fa presente che sono rispettati tutti gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili al pari di altri Registri già esistenti.

## 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. *N 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. Where are all those patients with Celiac disease? *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1461-3.
13. Trevisiol C, Not T, Berti I, Buratti E, Città A, Neri E, Torre G, Martellosi 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.
14. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed 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.

15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology*. 2005;128:S1-9.
16. 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.
17. Hill PG, McMillan SA Anti-tissue transglutaminase antibodies and their role in the investigation of coeliac disease *Ann Clin Biochem* 2006; 43:105-107.
18. Burgin-Wolff A, Dahlbom 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.
19. 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.
20. 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.
21. Basso D, Guariso G, Fogar P, Meneghel A, Zambon CF, Navaglia F, Greco E, Schiavon S, Rugge M, Plebani M. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow-up in children. *Clin Chem*. 2009 ;55:150-7.
22. Korponay-Szabó IR, Vecsei Z, Király R, Dahlbom I, Chirido F, Nemes E, Fésüs L, Mäki M. Deamidated gliadin peptides form epitopes that transglutaminase antibodies recognize. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:253-61.
23. 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.
24. 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.
25. Garsed K, Scott BB. Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:171-8.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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;
  30. 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.
  31. 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
  32. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology.* 2005;128:S79-86.
  33. 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.

34. 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.
35. Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:140-7.
36. 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.
37. Esposito C, Caputo I, Troncone R. New therapeutic strategies for coeliac disease: tissue transglutaminase as a target. *Curr Med Chem*. 2007;14:2572-80.
38. Branski D, Fasano A, Troncone R. Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J Pediatr*. 2006;149:295-300.
39. 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.
40. 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:

- *Dott. Marco Silano (Primo ricercatore Istituto Superiore di Sanità — Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare)*
- *Assessorati alla Sanità delle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano*