

Ricerca la celiachia: report di una esperienza clinica

Giacomo Toffol*, Giustina Bonato*, Daniela Dalla Pozza*, Stefano Martellosi**, Valentina Baldas**
*Pediatri di famiglia, ACP Asolo; **IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Abstract

Searching for celiac disease: report of a clinical experience

Background Celiac disease is still underestimated in many Italian regions, including Veneto. Previous studies have shown that this is due to the presence of many atypical forms, often underestimated by doctors.

Objectives To estimate the prevalence of celiac disease in a group of selected patients on the basis of minor signs and symptoms, to train paediatricians in the diagnostic process.

Methods The study lasted a year (2003). 21 paediatricians participated from the province of Treviso. All children who fulfilled at least one inclusion criteria from a specially designed chart, and visited by a paediatrician during the year were enrolled. Anti-transglutaminase IgA and IgG antibodies were determined. The detected patients were sent to a third level centre (Burlo Garofolo Hospital in Trieste) for intestinal biopsy.

Results 21 paediatricians were involved with 20,989 children. At the beginning of this study the celiac patients were totally 19 with a prevalence of 1:1104. 18,919 children, about 90% were seen by their paediatrician. 389 children were detected having at least one inclusion criteria; 18 were positive for antibodies anti-transglutaminase and sent to biopsy. Diagnosis was confirmed in 16 of them. The prevalence of celiac disease changed from the initial value of 1:1104 to the final value of 1:600.

Conclusions The study led to a significant increase in the prevalence of celiac patients. Furthermore, the participation in the study was by itself a very good training.

Quaderni acp 2009; 16(2): 51-55

Key words Celiac disease. Antibodies antitransglutaminase. Testing

Background La celiachia è ancora una malattia sottostimata in molte Regioni italiane, compreso il Veneto. Precedenti studi hanno dimostrato come ciò sia dovuto alla presenza di molte forme sfumate, spesso sottovalutate dai medici.

Obiettivi Stimare la prevalenza della celiachia in un gruppo di pazienti selezionato in base a segni e sintomi minori di tale patologia; formare i pediatri partecipanti nei confronti della diagnosi di questa patologia.

Metodi Lo studio è durato un anno (2003). Hanno partecipato 21 pediatri della provincia di Treviso. Sono stati arruolati tutti i bambini visitati dai pediatri durante l'anno, presentanti almeno uno dei criteri di inclusione di una griglia predisposta appositamente. A tutti i bambini arruolati è stato effettuato il dosaggio degli anticorpi antitransglutaminasi IgA e IgG. I pazienti positivi sono stati inviati al Centro di terzo livello (Ospedale Burlo Garofolo di Trieste) per eseguire la biopsia intestinale.

Risultati All'inizio dello studio i 21 pediatri ricercatori seguivano 20.989 bambini e avevano in carico 19 pazienti celiaci, con una prevalenza di 1:1104. Durante lo studio sono stati visitati 18.919 bambini, pari al 90% della popolazione seguita. Sono stati arruolati 389 bambini, di cui 18 sono risultati positivi agli anticorpi anti-transglutaminasi e quindi inviati alla biopsia, che ha confermato la diagnosi in 16 di loro. La prevalenza della malattia celiaca è pertanto passata dal valore iniziale di 1:1104 a quello finale di 1:600.

Conclusioni L'effettuazione dello studio ha determinato un significativo aumento della prevalenza della celiachia nei pazienti seguiti dai ricercatori. Inoltre la partecipazione allo studio è stata un'occasione formativa molto efficace.

Parole chiave Celiachia. Anticorpi antitransglutaminasi. Testing

Background

L'analisi dei registri correnti delle patologie della ASL 8 del Veneto ha evidenziato come la celiachia, rispetto ai dati recenti della letteratura, sia ancora una patologia sottodiagnosticata nella nostra popolazione [1-5].

Questo è stato l'impulso che ha spinto l'Associazione Culturale Pediatri Asolo a intraprendere una ricerca finalizzata a:

- ▶ stabilire la prevalenza di questa patologia in un gruppo di pazienti selezionato in base alla presenza di segni e sintomi minori;
- ▶ aumentare il numero di pazienti diagnosticati;
- ▶ elaborare uno strumento di lavoro pratico per permettere al pediatra di famiglia di migliorare le proprie capacità diagnostiche [5-8];
- ▶ definire un percorso idoneo a seguire nel tempo i pazienti celiaci e le loro famiglie, contribuendo ad assicurare loro la miglior qualità di vita possibile.

La precocità della terapia dietetica è infatti l'elemento essenziale per il miglioramento della prognosi e della qualità di vita del bambino celiaco, contribuendo a evitare, come ormai è definitivamente stabilito, l'insorgenza delle complicanze a distanza. Per assicurare che ciò venga effettuato nel modo più corretto possibile è necessaria una stretta collaborazione tra pazienti, familiari e medico curante, rigorosamente codificata e condivisa, e non lasciata all'iniziativa spontanea dei sanitari.

Materiali e metodi

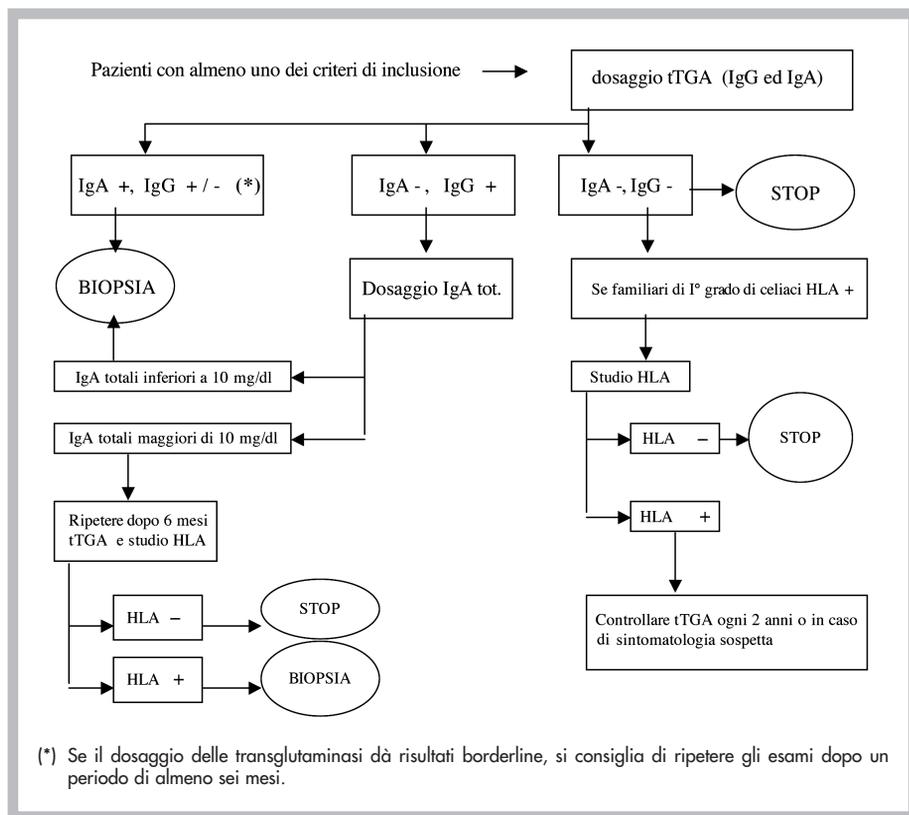
Lo studio ha avuto la durata di un anno, da febbraio 2003 a gennaio 2004.

Sono stati coinvolti 21 pediatri di famiglia della provincia di Treviso (20 dell'ASL 8 e 1 dell'ASL 9), in collaborazione con l'Istituto per l'Infanzia "Burlo Garofolo" di Trieste, con i laboratori analisi dell'Ospedale di Castelfranco Veneto e Montebelluna e con l'Unità di Anatomia patologica dell'Ospedale di Castelfranco Veneto.

Per corrispondenza:
Giacomo Toffol
e-mail: giacomo@giacomotoffol.191.it

TABELLA 1: SEGNI E SINTOMI DELLA MALATTIA CELIACA

Deficit di crescita	<ul style="list-style-type: none"> - velocità di crescita < 4 cm all'anno in età prepuberale - crescita staturale e/o ponderale < 3° percentile - rallentamento della crescita staturale-ponderale < 2 curve percentili tra il primo e secondo anno di vita - perdite di peso inspiegate dopo i 2 anni - anoressia marcata in bambino che prima mangiava - pubertà ritardata, intesa come mancanza dei segni puberali a 13 anni e mezzo nella femmina e 14 anni e mezzo nel maschio
Sintomi gastrointestinali	<ul style="list-style-type: none"> - diarrea > 1 mese - vomiti ricorrenti - DAR > 1 anno, o in bambino in corso di indagini per DAR - addome globoso - invaginazione e volvolo (anche se pregresse) - malattia di Crohn - giardiasi recidivante
Malattie genetiche	<ul style="list-style-type: none"> - sindrome di Down - sindrome di Turner - sindrome di Williams - fibrosi cistica.
Malattie autoimmunitarie	<ul style="list-style-type: none"> - diabete insulino-dipendente - tiroidite autoimmune - porpora di Schönlein-Henoch - altre malattie (epatite autoimmune, LES, morbo di Addison, emocitopenie) - artrite reumatoide giovanile - nefropatia da IgA - atassia autoimmunitaria - sindrome di Sjogren
Familiarità	<ul style="list-style-type: none"> - per celiachia (fratello o sorella, madre o padre) - per malattie autoimmuni (fratello o sorella, madre o padre)
Anomalie di laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> - anemia sideropenica o carenziale (Hb <10,5 da 6 mesi a 7 anni, Hb <11 dai 7 ai 13 anni e Hb <12 dai 13 anni in poi) - ipocalcemia, ipofosfatemia, iposideremia - ipertransaminasemia isolata (2-3 volte i valori normali, persistente da almeno 3 mesi) - presenza di sangue occulto nelle feci - deficit di IgA (IgA <10 mg/dl) - deficit di acido folico - deficit di B12
Sintomi extraintestinali	<ul style="list-style-type: none"> - stomatite aftosa ricorrente - lesioni dello smalto dentario - dermatite erpetiforme di Duhring - vitiligine - orticaria cronica - dermatite atopica - psoriasi - alopecia - ittiosi - uveite bilaterale - epilessia occipitale, epilessie intrattabili, epilessie con calcificazioni endocraniche - fratture spontanee e osteoporotiche, osteoporosi e osteomalacia, rachitismo - disturbi del comportamento (astenia, depressione, irritabilità, sbalzi di umore) - atassia

FIGURA 1: ITER DIAGNOSTICO UTILIZZATO PER I CASI DUBBI O BORDERLINE**TABELLA 2: BAMBINI ARRUOLATI NELLO STUDIO, CONFERME DIAGNOSTICHE E PERCENTUALI PER MOTIVO DI ARRUOLAMENTO (SEGNI E SINTOMI)**

	PAZIENTI SCREENATI	CELIACI	%
Deficit di crescita	144	7	4,86
Sintomi gastrointestinali	103	4	3,88
Malattie genetiche	12	1	8,33
Malattie autoimmunitarie	21	1	4,76
Familiarità	32	1	3,12
Anemia sideropenica	38	2	5,26
Sintomi extraintestinali	39	0	0
Totale	389	16	4,11

È stato preceduto da una serie di incontri tra tutti i partecipanti tesi ad approfondire le reciproche necessità formative, a concordare le definizioni cliniche necessarie e le modalità di follow-up clinico e diagnostico dei nuovi pazienti.

Una griglia, preparata sulla base della letteratura più recente, validata dagli esperti dell'ospedale scelto per la conferma biotipica e contenente i principali segni e sintomi di malattia celiaca (tabella 1), è stata utilizzata come strumento ap-

plicativo pratico, necessario per l'individuazione dei casi sospetti [2,3,6,8-16].

Tutti i bambini che si sono recati dal proprio pediatra per qualsiasi motivo durante il periodo stabilito, e che rientravano in almeno uno dei criteri di inclusione della griglia, sono stati arruolati nello studio.

Ognuno di loro è stato sottoposto, in uno dei due laboratori di riferimento, alla ricerca dei soli anticorpi antitransglutaminasi (IgA e IgG), utilizzando dei kit

allestiti con transglutaminasi ricombinante umana [2,7,17].

I pazienti risultati positivi agli anticorpi antitransglutaminasi sono stati inviati al Centro di III livello (IRCCS Burlo Garofolo di Trieste) per eseguire la biopsia intestinale. Sono stati sottoposti, a cura del Centro stesso, alla determinazione dell'assetto genetico (DQ2-DQ8) e ad altre indagini di laboratorio per evidenziare l'eventuale compresenza di complicanze a carico di altri organi o apparati. I casi dubbi o borderline sono stati inseriti nell'iter diagnostico illustrato nella figura 1. Per ogni paziente arruolato il medico doveva compilare una scheda, contenente dati anagrafici e clinici, il motivo di invio, i risultati degli esami eseguiti e l'esito dell'eventuale biopsia.

Risultati

All'inizio della ricerca i 21 pediatri ricercatori seguivano 20.989 bambini e avevano in carico 19 pazienti celiaci, con una prevalenza di 1:1104. Durante lo studio sono stati visitati 18.919 bambini, pari al 90% della popolazione seguita.

Sono stati arruolati 389 bambini che sono stati sottoposti alla ricerca anticorpale, pari al 2% dei bambini visitati (media di 18,8 pazienti/pediatra, con range 5-46).

I principali motivi di arruolamento sono stati i seguenti: deficit di crescita (144 pazienti, pari al 37%); sintomi gastrointestinali (103, pari al 26,4%); sintomi extraintestinali (39 pazienti, pari al 10%); anomalie di laboratorio (tutte anemie sideropeniche, in 38 pazienti, pari al 9,7%); familiarità (32 pazienti, pari all'8,2%); malattie autoimmunitarie (21 pazienti, pari al 5,3%) e malattie genetiche (12 pazienti, pari al 3%).

Dei 389 pazienti sottoposti allo studio sierologico, 18 sono risultati positivi agli anticorpi antitransglutaminasi e quindi inviati alla biopsia (4,6%). La biopsia intestinale ha confermato la diagnosi in 16 pazienti, di cui 14 con assetto genetico DQ2+, considerato predisponente allo sviluppo della malattia celiaca. In due pazienti la biopsia e l'assetto genetico sono risultati entrambi negativi.

L'età media dei pazienti al momento della diagnosi è risultata di 6 anni e mezzo (78 mesi con range da 14 a 170). Dei 18 bambini con positività delle transglutaminasi, 9 sono stati arruolati per

TABELLA 3: PREVALENZA DELLA CELIACHIA PER TIPO DI SEGNO-SINTOMO DI SOSPETTO

Studio	ARP Vicenza			ACP Milano			ACP Asolo			Totale 3 studi		
	testati	celiaci	prev.	testati	celiaci	prev.	testati	celiaci	prev.	testati	celiaci	prev.
Deficit crescita	105	8	7,6	122	1	0,8	144	7	4,9	371	16	4,31
DAR	45	3	6,6	117	1	0,8	103	4	3,9	265	8	3,02
Anemia sideropenica	17	4	23,5	14	3	21,4	38	2	5,3	69	9	13,04
Stomatite ricorr./afte recidiv.	17	0	0	19	1	5,3	–	–	–	36	1	2,78
Ipoplasia smalto dentario	7	0	0	4	0	0	–	–	–	11	0	0,00
Aumento transaminasi	2	0	0	–	–	–	–	–	–	2	0	0,00
Deficit IgA	3	0	0	3	0	0	–	–	–	6	0	0,00
Malattie autoimmuni	19	1	5,2	–	–	–	21	1	4,8	40	2	5,00
Sindrome di Down	11	1	9,9	10	1	10	12	1	8,3	33	3	9,09
Familiarità di primo grado	14	2	7,1	11	0	0	32	1	3,1	57	3	5,26
Totale	240	18	7,5	300	7	2,3	350	16	4,1	890	41	4,61

TABELLA 4: RIASSUNTO DELLA RICERCA

Situazione all'inizio dello studio	Bambini seguiti da 21 pediatri	20.989 (100%)
	Bambini in carico per celiachia	19
	Prevalenza	1:1104
Durante lo studio	Bambini controllati	18.919 (90%)
	Bambini arruolati	389
	Positivi agli anticorpi antitransglutaminasi	16
Prevalenza a fine studio		1:600

deficit di crescita (50%), 4 per sintomi gastrointestinali (22,2%), 2 per anomalie di laboratorio/anemia sideropenica (11,1%), 1 per malattie autoimmunitarie/diabete insulino-dipendente (5,55%), 1 per familiarità (5,55%) e 1 per sintomi extraintestinali/astenia (5,55%); 2 dei 9 pazienti arruolati per deficit di crescita e positivi alle transglutaminasi hanno avuto la biopsia intestinale negativa (tabella 2).

Il riscontro di 16 nuovi pazienti celiaci, sommati ai 19 già in carico ai pediatri partecipanti allo studio, porta a 35 il numero dei celiaci pediatrici attuali della nostra zona. La prevalenza della malattia celiaca è pertanto passata dal valore iniziale di 1:1104 a quello finale di 1:600 (tabella 4).

Discussione e conclusioni

Le segnalazioni della letteratura indicanti la celiachia come malattia sottodiagno-

sticata vengono confermate dai risultati di questa ricerca. In un anno di studio sono stati diagnosticati 16 celiaci, e ciò ha determinato un significativo aumento della prevalenza di questa patologia all'interno della nostra popolazione pediatrica. Quanto ai vari segni e sintomi considerati come criteri di inclusione, il gruppo in cui la malattia è risultata maggiormente presente è rappresentato dalle malattie genetiche e dalle anomalie di laboratorio (esclusivamente anemia sideropenica), come già evidenziato da altri studi [8-18-19]. Da un'analisi comparata con altri due studi con obiettivi e setting simili a questo [8], pubblicati in Italia (tabella 3), emerge come i criteri che hanno permesso di identificare il maggior numero di pazienti celiaci, oltre ai classici difetti di accrescimento, siano rappresentati sempre dalla presenza di una malattia genetica o di una malattia autoimmune e dalla presenza di una ane-

mia sideropenica. In particolare, dall'analisi cumulativa dei dati dei due studi citati e del nostro, nei pazienti con sindrome di Down la prevalenza di celiachia risulta pari al 9,09% e nei pazienti con anemia sideropenica pari al 13,04% (con variazioni ampie dovute verosimilmente alle differenze tra i valori di cut-off utilizzati) (tabella 3) [8-19].

Nonostante l'incremento di diagnosi effettuate, la prevalenza della celiachia di questa popolazione rimane ancora lontana da quella emersa da altri studi, dimostrando come l'attenzione verso i sintomi di tale patologia non sia risultata ancora ottimale tra i pediatri partecipanti alla ricerca. Tale sensazione è confortata dall'analisi delle schede inviate da ciascun pediatra partecipante. La grande variabilità del numero di pazienti reclutati da ciascun pediatra, indipendentemente dal numero di assistiti in carico e realmente visitati nel periodo in esame, ci conferma come possano essere ancora molti i celiaci non diagnosticati nella nostra popolazione. Una maggiore e più costante attenzione nei confronti di tutti i segni e sintomi raccolti nella griglia utilizzata da parte di tutti i pediatri partecipanti allo studio avrebbe probabilmente permesso di aumentare ulteriormente il numero delle diagnosi.

Riteniamo tuttavia che l'utilità dello studio effettuato sia molteplice. Innanzitutto risulta chiaro come la scelta di un unico esame abbia dimostrato la sua utilità, sia

per il suo valore predittivo positivo, che è risultato pari a 0,89, sia per il suo relativo basso costo. È d'altra parte confermato anche dalla letteratura più recente come questo, al momento attuale, sia l'esame non invasivo più indicato per sensibilità e specificità. Inoltre riteniamo che la partecipazione allo studio da parte di un numero elevato di pediatri di famiglia sia stata per essi uno stimolo formativo molto valido, i cui risultati si sono riversati immediatamente nella pratica clinica dei singoli partecipanti, e quindi in un maggior livello di attenzione verso i sintomi e segni minori che possono sottendere una celiachia.

A conferma di ciò segnaliamo come, nei due anni successivi allo studio, i pediatri che hanno partecipato alla ricerca abbiano identificato altri 13 bambini celiaci, portando così la prevalenza della patologia a 1:434. Va inoltre valutata positivamente la stretta collaborazione che si è creata in tale occasione tra medici di laboratorio e pediatri, che ha permesso la buona riuscita dello studio e che anche in futuro renderà più agevole il lavoro di entrambi, a vantaggio della salute dei bambini.

Infine, va sottolineato l'impegno dei ricercatori a:

- ▶ seguire nel tempo questi nuovi pazienti, sia da un punto di vista clinico, sia supportando le loro famiglie nelle scelte alimentari che tale tipo di diagnosi richiede, in collaborazione con l'Associazione Italiana Celiachia e i locali servizi di mensa scolastica;
- ▶ fornire dei consigli riguardo alla necessità di screenare tutti i familiari di primo grado per la celiachia (tramite la determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi e dell'assetto genetico DQ2+), in stretta collaborazione con i loro medici curanti.

Pediatri di famiglia partecipanti

Fabiola Banchetti, Giustina Bonato, Miriana Callegari, Lorenzo Dal Lago, Daniela Dalla Pozza, Fabio Dell'Antonia, Marilena De Santi, Patrizia Gaiotti, Patrizia Gobbi, Maria Rosaria Macchia, Silvana Mastropimiano, Giuseppe Matteoli, Camilla Montini, Loredana Murgia, Carmela Palmieri, Franco Pomiatto, Maria Elena Seminara, Giacomo Toffol, Gaetano Tringali, Alessandro Zini, Maria Luisa Zuccolo.

Medici di laboratorio

M. Pradella, P. Clemen (Laboratorio analisi, Ospedale di Castelfranco Veneto); D. Infantolino (Anatomia Patologica, Ospedale di Castelfranco Veneto); G.P. Piaserico (Laboratorio analisi, Ospedale di Montebelluna). ♦

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

- [1] Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
- [2] Ventura A. et al. Tre regole per tre malattie: diarrea acuta, dolori addominali ricorrenti, celiachia. *Medico e Bambino* 2001;10:675-81.
- [3] Tommasini A, Not T, et al. Malattia celiaca: tra passato e futuro, Prospettive in Pediatria 1999; 29:181-96.
- [4] Bontems P, Deprettere A, et al. L'iceberg celiaco. *Bambini e nutrizione* 2000;4:168-73.
- [5] Ventura A. Progressi e delusioni in gastroenterologia, *Medico e Bambino* 2001;3(suppl.):22.
- [6] Greco L, Errichiello S. Celiachia: dove si nasconde? *Medico e Bambino* 2001;7:437-47.
- [7] Di Domenico, Annaluisa, Pluvio, et al. Ruolo degli anticorpi antiendomio e antitransglutaminasi nella diagnosi e follow-up della malattia celiaca, *Ped Med Chir* 2002;24:208-12.
- [8] Narducci M, Mauri L, Castelli L. Un percorso formativo per la ricerca dei celiaci ignoti. *Quaderni acp* 2001;6:46-8.
- [9] Lombardo T, Ximenes B, Ferro G. Hypochromic microcytic anemia as a clinical presentation of celiac disease. *Clin Lab* 2006;52:231-6.
- [10] Zbikowska-Bojko M, Szafarska-Poplawska A, Pilecki O, et al. Selected aspects of the epidemiological analysis of celiac disease and diabetes mellitus type 1 coexistence in children and youth. *Pol Merkuriusz Lek* 2006;20:322-5.
- [11] van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1037-46.
- [12] Humbert P, Pelletier F, Dreno B, et al. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2006;1:4-11.
- [13] Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, et al. The prevalence of liver function abnormalities in pediatric celiac disease patients and its relation with intestinal biopsy findings. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;4:24-7.
- [14] Nishihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, et al. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr* 2005;5:373-6.
- [15] Meize-Grochowski R. Celiac disease: a multi-system autoimmune disorder. *Gastroenterol Nurs* 2005;5:394-402.
- [16] Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;9:843-51.
- [17] Hill PG, Mc Millan SA. Anti-tissue transglutaminase antibodies and their role in the investigation of coeliac disease. *Ann Clin Biochem* 200;43:105-17.
- [18] Ferrara D, Teresi S, Aloisio A, et al. Studio in pediatria di base della prevalenza della celiachia in soggetti a rischio o con sintomatologia d'allarme. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2002;5 http://www.medicoebambino.com/?id=RI0201_10.html.
- [19] Andreotti F, Baggiani A, Fusco F, et al. Cercare la celiachia "dentro e fuori" l'intestino. L'esperienza dei pediatri di famiglia dell'ARP Vicenza. *Medico e Bambino* 1999;18:253-5.

FIN DA PICCOLI

Aggiornamenti sulla letteratura
in tema di interventi
nei primi anni di vita

numero di gennaio-aprile 2009

Sommario

- Una modifica nella presentazione della Newsletter *Violenza famigliare e psicopatologia infantile*
- Controllo della depressione post-partum con operatori non professionali
- Meglio l'affidamento intrafamigliare quando possibile
- La scarsa compliance del bambino influenza il comportamento della madre

Appendice

- I fattori del successo scolastico
- I maltrattamenti infantili e le conseguenze nell'età adulta
- Better evidence for a better world
- Gap in information should not be an excuse for inaction
- Lettere a FIN DA PICCOLI

Hanno collaborato a questo numero

Giancarlo Biasini
Francesco Ciotti
Marina Macchiaiolo
Stefania Manetti

Se si desidera ricevere la Newsletter scrivere a info@csbonlus.org o chiamare il n. 040 3220447 indicando di voler ricevere "FIN DA PICCOLI"

Centro per la Salute del Bambino ONLUS

Formazione e ricerca per le cure alla Maternità, all'Infanzia e all'Adolescenza