

Le raccomandazioni per la diagnosi di celiachia in Italia e in Gran Bretagna

Una lettura integrata dei due documenti

Enrico Valletta*, Michele Gangemi**, Martina Fornaro*

*Clinica Pediatrica, Università di Verona; **Pediatra di famiglia, ULSS 20, Veneto

Abstract

Recommendations for the diagnosis of celiac disease in Italy and in UK. An integrative analysis of the documents

Several reliable serological tests are today available for the diagnosis of celiac disease worldwide. The increasing awareness of the expected prevalence of the disease in the general population raised the need for the development of guidelines that could offer best practice advice on the recognition and assessment of celiac disease in children and adults who are undergoing the diagnostic process. The Health Department in Italy, and the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in UK have independently developed clinical recommendations that deserve careful analysis and consideration.

Quaderni acp 2010; 17(1): 19-22

Key words Celiac disease. Guideline. Diagnosis. Follow up. Serology

La crescente e diffusa disponibilità di test sierologici sempre più affidabili ha determinato una "esplosione" delle nuove diagnosi di celiachia un po' in tutto il mondo e ha reso evidente la necessità di un uso più razionale delle risorse disponibili. È questo l'obiettivo che in Italia il Ministero della Salute e in Gran Bretagna il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), si sono posti. Crediamo che l'attualità e la rilevanza del tema rendano utile una lettura "integrata" dei due documenti che forniscono importanti indicazioni di comportamento clinico.

Parole chiave Celiachia. Linea guida. Diagnosi. Monitoraggio. Sierologia

Introduzione

La crescente e diffusa disponibilità di test sierologici sempre più affidabili ha determinato una "esplosione" delle nuove diagnosi di celiachia un po' in tutto il mondo e ha reso evidente la necessità di un uso più razionale delle risorse disponibili. Possiamo dosare gli anticorpi antigliadina (AGA), antireticolina, antiendomio (EMA), antitransglutaminasi (TGA), antiactina, antigliadina deamidata, di classi diverse (generalmente IgA e IgG), con metodiche (immunofluorescenza, ELISA, immunocromatografia) e su substrati (animali o umani) differenti. Sono sul mercato self-test rapidi già piuttosto evoluti. È possibile valutare la predisposizione HLA DQ2 e DQ8 e sapere se un soggetto è a rischio di sviluppare celiachia o, ancora meglio, se probabilmente non la svilupperà mai. Alla classica istologia della mucosa intestinale si è affiancata l'indagine immunoistochimica. La "base" di popolazione da testare, perché a rischio di malattia, si è allargata con l'individuazione di

nuovi sintomi e patologie associate. Tutto questo, oltre a indubbi benefici in termini di salute per l'1% circa della popolazione, determina un impiego di risorse che occorre governare anche attraverso l'individuazione di percorsi diagnostici guidati dalle evidenze disponibili. È questo l'obiettivo che in Italia il Ministero della Salute e in Gran Bretagna il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) si sono posti. Crediamo che l'attualità e la rilevanza del tema rendano utile una lettura "integrata" dei due documenti [1-2].

Come sono fatti

Il documento italiano

Il documento italiano nasce in un contesto di particolare attenzione per i soggetti affetti da celiachia, che si articola in alcuni provvedimenti legislativi e iniziative scientifiche e divulgative, di cui si può trovare traccia sul sito del Ministero della Salute (www.ministerosalute.it/speciali/piSpecialiNuova.jsp?id=82).

Di rilievo la legge n. 123 del 4.7.2005 che riconosce la celiachia come *malattia sociale* e la ridefinizione dei LEA nel DPCM del 23.4.2008, che sancisce il passaggio della celiachia da malattia rara a *malattia cronica* e al relativo regime assistenziale. In questo ambito il Ministero della Salute ha promosso la stesura di un *Documento di inquadramento per la diagnosi e il monitoraggio della malattia celiaca e relative complicanze*, che è stato definitivamente approvato, come Allegato A, il 20.12.2007. In sostanza il documento appare, più che come una vera e propria Linea Guida (LG) secondo la definizione riconosciuta a livello internazionale, come una sintetica consensus tra esperti, nella quale sono garantiti un certo grado di multidisciplinarietà e il coinvolgimento importante di una (sola) associazione di pazienti interessati (i cosiddetti *stakeholders*) [3].

Il documento inglese

La LG NICE trae mandato dal Dipartimento di Sanità Inglese con l'obiettivo di produrre una "breve" linea guida clinica che individui le modalità con le quali riconoscere la celiachia e i soggetti da indagare allo scopo di incrementare il numero delle diagnosi. Tutti i documenti (oltre 450 pagine, includendo il manuale delle LG NICE) relativi allo sviluppo di questa LG, alla metodologia, ai partecipanti, alle versioni integrali e sintetiche a uso dei pazienti e ai modelli di analisi economica sono reperibili alla pagina <http://guidance.nice.org.uk/CG86>.

Il Gruppo di lavoro è costituito da 11 componenti tra gastroenterologi del bambino e dell'adulto tratti da servizi di primo e secondo livello, dietisti, rappresentanti dei pazienti e da un immunologo clinico, affiancati da uno staff tecnico interno del NICE (9 componenti) e da un gruppo di revisori (5 componenti). Ciascun componente è identificato per il ruolo professionale che ricopre. È anche riportato un e-

Per corrispondenza:
Enrico Valletta
e-mail: enrico.valletta@azosp.vr.it

lenco di 86 *stakeholders* (istituzioni pubbliche e private, industrie, associazioni di pazienti ecc.) che sono stati individuati e coinvolti nel corso della stesura del documento. Sul sito è disponibile una lista delle dichiarazioni di interessi da parte dei componenti il Gruppo di lavoro.

Il manuale delle LG NICE contenente la metodologia e il percorso lungo il quale si sviluppa ogni LG NICE è contenuto in un documento di 150 pagine aggiornato al 2009, anch'esso reperibile alla pagina www.nice.org.uk/media/5F2/44/The_guidelines_manual_2009_-_All_chapters.pdf. In realtà, non è reperibile sul testo della LG un *grading* formale dei livelli di evidenza né della forza delle raccomandazioni proposte. La trasparenza del processo di stesura delle LG NICE e l'analisi dettagliata della letteratura riportate nella documentazione allegata dovrebbero garantire la ponderatezza delle valutazioni nel loro insieme. Viene anche argomentato, nel testo che NICE utilizza per le proprie LG elementi di valutazione propri del GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e che il gruppo di lavoro GRADE sta sviluppando un sistema per sintetizzare le evidenze riguardanti i test diagnostici e le strategie di impiego. In mancanza di un tale strumento si è scelto di dare una sintesi descrittiva della qualità delle evidenze basata sui criteri QUADAS (*Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic Reviews*).

Che cosa dicono

Il documento italiano

Il documento italiano è sintetico, per alcuni versi forse troppo e, talora, non fornisce i presupposti per comprendere appieno i concetti espressi. Il capitolo introduttivo distingue la *forma classica* dalla *forma tardiva* e la *forma silente* dalla *forma potenziale*. Tuttavia, là dove sostiene che "la totale e permanente esclusione dalla dieta degli alimenti contenenti glutine ... permette la scomparsa dei sintomi e delle malattie associate alla MC in tempi rapidi ..." può essere male intesa se la tabella 2 che ha come titolo "Quadri clinici e *malattie associate*" riporta il diabete insulino-dipendente, la sindrome di Down, la sindrome di Turner, la sclerosi multipla e altre patologie certamente non risolvibili con la dieta. Anche la capacità di prevenire le malattie autoimmuni, attribuita poco

dopo alla dieta gluten-free, meritava forse una maggiore articolazione del concetto.

I costi per il Servizio Sanitario Nazionale in questo ambito sono attribuiti "all'elevato numero dei pazienti" (in realtà, il documento si propone di farne emergere un numero di gran lunga maggiore) e alla quota di compartecipazione alla dieta senza glutine. Manca, peraltro, qualsiasi ulteriore valutazione sull'impatto economico che si prevede possa derivare dall'applicazione del documento, aspetto al quale, come vedremo, verrà data grande rilevanza nella LG NICE. Anche dei possibili vantaggi economici, conseguenti alla migliore efficienza diagnostica attesa, non viene fatta menzione. Sono successivamente dettagliati i quadri clinici e le malattie associate alla celiachia, in numero lievemente inferiore a quello segnalato nella LG NICE mancando, per esempio, la sindrome di Addison, la colite microscopica, l'intestino irritabile, la porpora trombocitopenica cronica, la sarcoidosi e le fratture da causa banale.

Il protocollo diagnostico – "semplice, applicabile in tutti i Centri e in grado di identificare il maggior numero di celiaci e di evitare le false diagnosi" – individua tre diversi percorsi diagnostici che vengono sintetizzati in tre flow-chart per soggetti a rischio elevato o moderato-basso di celiachia e per i familiari di primo grado.

A questo proposito, nel testo si parla indifferentemente di sospetto clinico (elevato), di probabilità (moderata-bassa), di rischio (elevato e moderato-basso), anche se poi non è del tutto chiaro in base a cosa è possibile assegnare un soggetto a un gruppo piuttosto che a un altro. L'utilizzo degli AGA nei bambini < 2 anni è suggerito solo per i soggetti a moderato-basso rischio di celiachia e per i familiari di primo grado, ma non per quelli a "rischio elevato" e non se ne chiarisce poi l'interpretazione relativamente agli altri test sierologici.

Il documento si conclude con una sezione dedicata al monitoraggio dei pazienti dopo la diagnosi, dando indicazioni valide per i controlli di routine e per i cosiddetti "casi selezionati" (pazienti sovrappeso o con diagnosi tardiva).

Il documento inglese

La LG britannica inizia con un *summary* molto dettagliato, comprensivo di alcune tabelle e di una flow-chart operativa che

riporta le principali raccomandazioni scaturite dal lavoro del Gruppo relativamente alle persone cui offrire i test sierologici, al tipo e alla modalità dell'offerta dei test, alle informazioni da fornire alla popolazione candidata ai test, alla necessità della biopsia intestinale nei soggetti con test positivi. Al riassunto segue una *overview* che chiarisce la metodologia evidence based utilizzata per la stesura della LG, rimanda al sito NICE dove viene spiegato l'intero processo di stesura della LG e dove è anche possibile trarre una copia ristretta del documento a uso del personale sanitario (*Quick reference guide*) e una a uso dei pazienti e dei loro familiari (*Understanding NICE guidance*).

Alla pagina www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=44351 è scaricabile un documento di 69 pagine che descrive nel dettaglio i seguenti punti:

- ▶ *Lo scopo della LG*: il Dipartimento della Sanità ha commissionato al NICE lo sviluppo di LG per la diagnosi di celiachia basate sulle migliori evidenze cliniche ed economiche della letteratura da applicare all'interno dei Servizi Sanitari dell'Inghilterra e del Galles. La LG è rivolta al personale sanitario, ma sempre nell'ambito di una partnership stretta con il paziente o i suoi familiari affinché possano prendere le decisioni più opportune in maniera del tutto informata.
- ▶ *Le domande fondamentali alle quali ci si aspetta che la linea guida dia risposta*: si tratta di 8 quesiti clinici rilevanti, riguardanti la natura e la prevalenza della malattia, l'impiego dei test più idonei alla diagnosi, i pazienti da testare, gli outcome clinici attesi, le informazioni da dare ai pazienti prima degli esami, le possibili conseguenze di una celiachia non diagnosticata.
- ▶ *Gli aspetti clinici che NON verranno affrontati dalla LG*: la diagnosi istologica, la gestione dopo la diagnosi, lo screening di popolazione, l'accuratezza dei kit di self-test.
- ▶ *I metodi statistici e di metanalisi* per la valutazione della letteratura e la descrizione dei criteri che hanno guidato la ricerca bibliografica con relativi dati base consultati e metodologia di ricerca.
- ▶ *Sviluppo di un nuovo modello di valutazione economica dell'impatto della LG* che dia evidenza delle risorse

TABELLA: ANALISI DELLE EVIDENZE E RELATIVE RACCOMANDAZIONI DEL GRUPPO NICE

EVIDENZE	RACCOMANDAZIONI
<ul style="list-style-type: none"> - La prevalenza di celiachia in Gran Bretagna è dello 0,8-1,9% e simile agli altri studi internazionali. - La prevalenza tra i familiari di primo grado è del 4,5-12%. - La prevalenza è doppia nelle femmine rispetto ai maschi (evidenza limitata). 	
<ul style="list-style-type: none"> - La celiachia non diagnosticata nella madre ha effetto negativo sulla crescita intrauterina e sul peso alla nascita, aumenta il rischio di nascita pretermine e la frequenza di taglio cesareo. - Vi è associazione tra celiachia non diagnosticata e aumentato rischio di fratture. - La celiachia non diagnosticata si associa ad aumentato rischio di linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin e neoplasia del piccolo intestino anche se la frequenza è bassa. 	<ul style="list-style-type: none"> - È necessario offrire informazioni sul rischio di complicanze a lungo termine della celiachia non diagnosticata. Nonostante il rischio di neoplasie specifiche sia aumentato, il rischio complessivo è basso. - Viene aggiunta una raccomandazione specifica per l'età pediatrica riguardo al disturbo della crescita, al ritardo della pubertà e alle complicanze dentarie.
<ul style="list-style-type: none"> - Nel bambino e nell'adulto la celiachia può presentarsi con un'ampia varietà di segni e sintomi e può associarsi a diverse malattie e condizioni (viene fornito elenco dettagliato). 	<ul style="list-style-type: none"> - Ci sono segni, sintomi e condizioni associate che giustificano, con la loro presenza, l'offerta dei test sierologici alle persone affette. - La suddivisione classica dei sintomi gastrointestinali e non-gastrointestinali non è più ritenuta utile. - Per alcuni segni/sintomi non specifici è stata aggiunta la dizione <i>da cause non note o cronico</i> per meglio definire il rischio che le persone affette abbiano la celiachia. - Vengono elencati i segni/sintomi/condizioni associati per i quali è raccomandata l'esecuzione dei test sierologici. - Nonostante la perdita di peso possa essere un segno di celiachia, si raccomanda di considerare che il paziente con celiachia può presentarsi con un difetto o un eccesso ponderale o essere normopeso.
<ul style="list-style-type: none"> - TGA ed EMA IgA sono test altamente sensibili e specifici. - AGA sono meno sensibili e specifici di TGA ed EMA. - L'uso combinato di TGA ed EMA non incrementa sostanzialmente l'accuratezza diagnostica (evidenza limitata). - TGA IgA dà più falsi positivi nei soggetti con epatopatia (evidenza limitata). - I test sierologici sono ugualmente affidabili nel bambino e nell'adulto. - I test con gliadina deamidata possono essere utili ma richiedono ulteriore valutazione. - I self-test possono essere accurati ma richiedono ulteriore valutazione. - HLA DQ2 o DQ8 è presente nel 25% della popolazione britannica: un test positivo non ha valore predittivo, un test negativo può escludere la diagnosi di celiachia. 	<ul style="list-style-type: none"> - È necessario proseguire la dieta contenente glutine fino alla biopsia intestinale. È opportuno informare adeguatamente il paziente sull'iter diagnostico. - Non è nota la quantità di glutine necessaria a ottimizzare il potenziale diagnostico della sierologia e della biopsia (il Gruppo suggerisce più di un pasto al giorno contenente glutine per almeno 6 settimane). - Per chi è già in dieta senza glutine e non accetta la reintroduzione del glutine è raccomandata la consulenza dello specialista gastroenterologo. - Gli AGA hanno bassa sensibilità e specificità e non debbono essere utilizzati. - Il test di primo livello sono i TGA IgA e, se il risultato è dubbio, dovrebbero essere utilizzati gli EMA. - I test con gliadina deamidata e i self-test potranno essere utili in futuro, ma l'evidenza è limitata. Se c'è sospetto di celiachia, i risultati dei self-test andrebbero discussi con lo specialista. - Occorre considerare la possibilità di falsi positivi nei soggetti con epatopatia. - La determinazione di HLA DQ2 e DQ8 è di limitata utilità diagnostica, se positiva; se negativa, può essere utile allo specialista quando sierologia e biopsia sono risultate non conclusive. - I test sierologici dovrebbero essere eseguiti presso un laboratorio accreditato. - La ripetizione dei test sierologici nei soggetti con condizioni associate (inclusi diabete tipo 1 e tiroidite autoimmune) non può essere raccomandata alla luce delle attuali evidenze e in assenza di un consenso tra gli esperti. Il Gruppo raccomanda lo sviluppo della ricerca in questo campo.

necessarie e che sofferisca alla mancanza di dati disponibili in questo ambito. La sezione dedicata alla valutazione dei costi per il servizio sanitario appare particolarmente articolata e prende in considerazione diverse ipotesi operative in dipendenza di differenti scenari clinici.

- *Analisi della letteratura considerata*, che viene dettagliata e tabulata in un'appendice separata di 114 pagine.

Per ognuno dei quesiti clinici il Gruppo di lavoro presenta una sintesi delle evidenze cliniche e di quelle economiche derivate dall'esame della letteratura. Il rapporto tra le evidenze e le raccomandazioni è esplicitato in paragrafi separati ed evidenziati per ogni quesito clinico. Risulta particolarmente sviluppato il report relativo ai costi che si prevede possano derivare dall'implementazione della LG e che è integralmente disponibile sul sito web alla pagina www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG86CostReport.pdf.

L'*analisi dei costi* è sviluppata in un documento di 35 pagine che tiene conto delle tre raccomandazioni che si presume possano avere maggiore impatto sui costi diretti a carico del servizio sanitario e individuate nella proposta di impiegare sistematicamente i test sierologici nei soggetti: 1) con sintomi tipici, 2) con sintomi atipici e malattie associate, e 3) con familiarità per celiachia. Nel calcolo dell'incremento dei costi sono state considerate le spese relative all'esecuzione dei prelievi ematici, dei test sierologici, delle biopsie intestinali e delle consulenze specialistiche relative, avendo cura di distinguere i costi per la popolazione adulta e quella pediatrica (maggiori). Non sono stati inclusi i costi per il trattamento dei nuovi casi diagnosticati e per il monitoraggio nel follow-up. D'altra parte si riconosce che le stesse raccomandazioni porteranno, con tutta probabilità, a realizzare risparmi in conseguenza delle nuove diagnosi di celiachia: riduzione delle visite per sintomi e complicanze determinati dalla mancata diagnosi, riduzione della necessità di ulteriori e diversi test diagnostici anche in relazione alle complicanze secondarie a una mancata diagnosi, riduzione dei costi conseguenti al trattamento dell'osteoporosi e di altre patologie secondarie alla celiachia non trattata, miglioramento della qualità di vita dei pazienti diagnosticati. Per

questi aspetti di possibile beneficio/risparmio è difficile calcolare il corrispettivo monetario. Per la sola voce "trattamento farmacologico dell'osteoporosi" si calcola un risparmio annuo di 2-3 milioni di sterline senza contare il risparmio difficilmente quantificabile, dovuto alla prevenzione delle fratture. Dal momento che l'implementazione delle LG NICE è riconosciuta come una delle strategie valide nella riduzione del rischio clinico, ci si aspetta anche un contenimento delle spese per contenziosi legali. Considerato il recupero dei casi non diagnosticati nell'arco di 5 anni si presume, in Inghilterra, un incremento dei costi pari a 57,8 milioni di sterline entro i primi 5 anni e di 23,1 milioni di sterline all'anno allo steady-state dopo i 5 anni. In altri termini l'incremento di spesa allo steady-state è calcolato di 46.000 sterline per anno per 100.000 abitanti.

L'analisi delle evidenze porta finalmente alla stesura di alcune raccomandazioni che sono riassunte nella *tabella*. Là dove le evidenze non sono state in grado di suggerire comportamenti auspicabili, il Gruppo ha prodotto raccomandazioni per ulteriori ricerche che rispondano ai seguenti quesiti:

- Qual è la quantità minima di glutine nella dieta per ottimizzare l'affidabilità dei test sierologici e della biopsia intestinale ai fini diagnostici?
- Quante persone con celiachia hanno ricevuto una diagnosi differente e quali sono le implicazioni cliniche ed economiche di questa situazione?
- La sierologia va ripetuta nel tempo e, se sì, con quale frequenza?
- Nei pazienti con celiachia e diabete tipo 1, la dieta senza glutine migliora gli outcome del diabete?
- La celiachia è più frequente nei pazienti con autismo?
- Quali sono gli effetti a lungo termine di una celiachia non diagnosticata?
- Qual è l'affidabilità dei test sierologici nei confronti della biopsia intestinale?

Commento

Paragonare i due documenti, almeno per quanto riguarda la forma, ci sembra difficile, tali sono le differenze di impostazione e di metodologia che li caratterizzano. Il lavoro italiano si pone più come un consensus tra esperti del settore che, appa-

rentemente svincolati dagli aspetti di metodo propri delle LG, hanno stilato un breve documento di indirizzo aggiornato e ragionevole per la diagnosi e il follow-up della celiachia. L'autorità del committente (il Ministero della Salute) e l'autorevolezza degli estensori dovrebbero essere, in loro, garanzia della elevata qualità del lavoro svolto. A tutto questo, la LG britannica aggiunge la grande esperienza dello staff tecnico NICE in tema di elaborazione di LG, una meticolosa tracciabilità del percorso valutativo e una costante attenzione agli aspetti metodologici che inducono il lettore ad accordare un alto livello di credibilità al documento.

Dal punto di vista della sostanza, trovare una sintesi tra i due documenti sembra più facile. Entrambi concordano sulla necessità di: 1) implementare strategie che portino a un incremento delle diagnosi di celiachia, 2) utilizzare razionalmente i test sierologici disponibili (TGA in prima battuta, EMA di supporto), 3) riservare la tipizzazione HLA a casi (o gruppi di pazienti) specifici, 4) confermare il ruolo diagnostico della biopsia intestinale (anche se il Gruppo NICE riconosce che questo è un tema oggi dibattuto). C'è invece discordanza sull'utilizzo degli AGA che, consigliati dal documento italiano nel bambino piccolo, vengono ritenuti ormai del tutto superati dal NICE. Sempre parlando di sostanza, non vi è dubbio che la lettura della LG NICE è in grado di fornirne molta ancora. In particolare, crediamo di dover segnalare l'attenzione all'informazione del paziente fin dalle prime fasi dell'iter diagnostico, il rigore nella valutazione dell'impatto economico conseguente all'applicazione della LG e la prudenza nelle affermazioni là dove l'evidenza scientifica si fa meno evidente. ♦

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Documento di inquadramento per la diagnosi e il monitoraggio della malattia celiaca e relative complicanze. GU 7.2.2008, n. 32, S.O.
- [2] National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk/CG86.
- [3] Buzzetti R. Linee guida a confronto. Un'analisi critica di due linee guida sull'asma infantile. Quaderni acp 2007;14:26-9.