

Case finding per la celiachia: dovremmo fare qualcosa di diverso?

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

*UO Pediatria, Ospedale L. Morgagni - G. Pierantoni, AUSL Forlì; **Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara;

***Pediatria di famiglia, ULSS 20, Verona

Abstract

Case finding for celiac disease: should we have a different approach?

Celiac disease is still largely underdiagnosed worldwide. Case finding approach in high risk groups and in symptomatic individuals is today preferentially adopted in primary care in order to increase diagnoses. Nevertheless, such a strategy allows the identification of no more than 40% of the expected patients. In the last ten years a vigorous debate has developed about the opportunity to implement a mass screening programme for celiac disease aiming at improving the expected prevalence. Our paper deals with the many unsolved problems that still make this approach highly problematic.

Quaderni acp 2011; 18(2): 50-53

Key words Celiac disease. Case finding. Screening. Diagnosis. Prevalence

La celiachia è una malattia ampiamente sottodiagnosticata in tutto il mondo e, nonostante l'identificazione di alcuni gruppi a rischio e il sempre più diffuso approccio per case finding in soggetti sintomatici, la prevalenza della malattia non supera il 40% di quella attesa. Negli ultimi dieci anni si è sviluppato un ampio dibattito sull'opportunità di promuovere uno screening di massa per la celiachia con l'obiettivo di identificare il grande numero di soggetti che ancora attendono una diagnosi. Questo lavoro propone una sintesi dei molti problemi ancora insoluti che, a oggi, rendono difficile l'adozione di un programma di screening allargato a tutta la popolazione.

Parole chiave Celiachia. Case finding. Screening. Diagnosi. Prevalenza

I numeri della celiachia sono ormai noti e confermati da indagini su piccole (e grandi) popolazioni non selezionate, testate per la positività sierologica agli anticorpi antiendomio e/o antitransglutaminasi e confermate con la biopsia intestinale. La prevalenza è pari all'1% (con oscillazioni che vanno da 0,5% a 1,5%) ed è abbastanza uniforme in tutti i Paesi nei quali c'è un significativo consumo di cereali [1-2]. La presenza dell'HLA DQ2 (> 90% dei casi) o dell'HLA DQ8 (nella quasi totalità dei rimanenti) costituisce un preciso fattore di rischio in quasi il 30% della popolazione caucasica. Questi numeri, riferiti alla popolazione italiana, significano circa 5-600.000 persone con celiachia e 10.000 nuovi casi ogni anno (dati AIC). Sappiamo che forse l'80% dei celiaci attende ancora una diagnosi ed è quasi certo che questo rappresenti un costo elevato in termini di salute e di qualità di vita per i singoli individui e in termini economici per il sistema sanitario e la collettività. La necessità di colmare il divario tra il numero dei celiaci noti e quello dei celiaci attesi è continuamente

rimarcata in letteratura. L'affidabilità diagnostica dei test sierologici non è mai stata così elevata e, semmai, il problema che si pone è come far sì che questi test possano "raggiungere" i celiaci non ancora diagnosticati secondo criteri di scientificità, equità e, non da ultimo, di sostenibilità economica. A oggi questi requisiti sembrano essere ben interpretati dalla ricerca sistematica dei soggetti con celiachia all'interno di sotto-popolazioni a rischio che presentino segni, sintomi o patologie notoriamente associati all'intolleranza al glutine: il cosiddetto approccio per case finding. A titolo esemplificativo ricordiamo che vengono considerati a rischio di celiachia i familiari di celiaci, i soggetti con diabete tipo 1, tiroidite autoimmune o affetti da altre malattie autoimmuni, con sindrome di Down, con anemia sideropenica resistente al trattamento, ipertransaminasemia persistente, o le donne con alto indice di abortività. Questo elenco si è andato ampliando negli anni recenti, contribuendo a innalzare il livello del sospetto diagnostico soprattutto in ambiente specialistico, dove si raccolgono le patolo-

gie che con maggiore probabilità possono accompagnarsi a una celiachia. Questo approccio ha consentito l'individuazione di molti celiaci in fase pre- o sub-clinica, ma con atrofia della mucosa già evidente, e di altre situazioni potenzialmente in grado di evolvere verso una malattia conclamata. Successivamente il case finding si è trasferito sul territorio, focalizzando l'attenzione del pediatra e del medico di famiglia su un ventaglio di situazioni a rischio, cercando di creare un filtro avanzato per i casi non ancora diagnosticati. Alcune interessanti ricerche, per lo più italiane, attestano l'utilità di questa strategia a livello ambulatoriale, ma ne evidenziano al contempo i limiti epidemiologici [3-8].

Riesaminando questi lavori e sulla scorta di una nostra analoga esperienza, ci è parso evidente che, per quanto potesse essere elevato l'indice di sospetto clinico adottato, quasi i 2/3 dei celiaci attesi restavano non diagnosticati (tabella 1). Il vantaggio diagnostico appariva tanto maggiore quanto più bassa era la prevalenza nota di malattia pre-studio (figura 1), mantenendosi il risultato finale ben lontano da quell'ipotetico 1% che la letteratura ci dava come obiettivo da raggiungere. Questa osservazione, confermata anche nella realtà finlandese, pone il dubbio se l'approccio per case finding per la celiachia mantenga ancora oggi la sua validità o si debbano piuttosto prendere in considerazione forme di screening più allargate [9].

Il tema dello screening di massa per la celiachia è relativamente recente e ha acquistato vigore negli ultimi dieci anni sulla scorta di alcune evidenze: siamo di fronte a una malattia epidemiologicamente rilevante, spesso asintomatica, potenzialmente invalidante se non diagnosticata, per la quale si conosce un trattamento efficace e, soprattutto, sono disponibili marker sierologici di affidabilità tale da poter essere proposti come test di screening. Il dibattito è stato spesso affrontato in termini di pro e contro lo

Per corrispondenza:

Enrico Valletta

e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

salute pubblica

screening di popolazione, argomentando con eguale efficacia su fronti che, più che contrapposti, appaiono entrambi in attesa di evidenze scientifiche che validino una presa di posizione così impegnativa e rilevante dal punto di vista clinico, etico, sociale ed economico [10-15].

Per analizzare i termini del dibattito vale la pena richiamare i requisiti generali ai quali deve rispondere un programma di screening di massa. Questi requisiti sono stati declinati nel 1968 da Wilson e Jungner e successivamente integrati in ragione dell'evolversi delle conoscenze e dei contesti clinici [16-17].

Sinteticamente, è necessario che:

1. la malattia costituisca un rilevante problema di salute; sia nota l'esistenza di una fase latente, e ne sia conosciuta la storia naturale, incluso il passaggio dalla forma latente a quella clinica;
2. il test di screening sia semplice, sicuro, affidabile e accettabile per la popolazione;
3. il trattamento sia efficace e vantaggioso anche per i soggetti diagnosticati precocemente e ci sia accordo su quali individui considerare ammalati;
4. il programma di screening sia dimostrato in grado di ridurre la morbilità o la mortalità; sia comprensibile alla popolazione, eticamente e socialmente accettabile e abbia un vantaggioso rapporto costi-benefici sia in termini fisici e psicologici che economici.

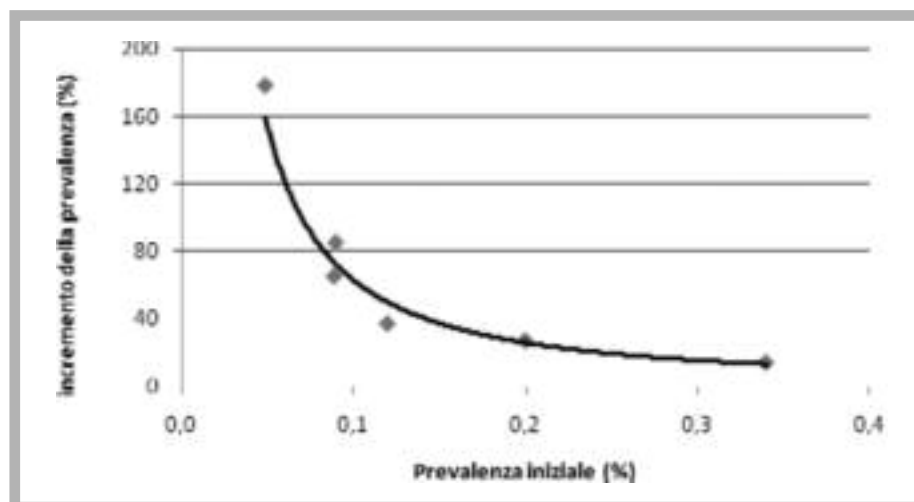
Rilevanza della malattia e forma latente

Riguardo alla rilevanza clinica della celiachia non c'è discussione poiché, se non trattata, è causa riconosciuta di numerose patologie secondarie e di molte altre è probabile fattore favorente, interferisce con il normale sviluppo dell'organismo e con la riproduzione, incide sul benessere psicofisico e sulla qualità di vita dei soggetti affetti fino a ridurne la stessa aspettativa di vita. Sono state descritte diverse situazioni pre- e subcliniche della malattia (potenziale, latente, silente) e il ritardo diagnostico è stato stimato in oltre 10 anni [18]. Poco si sa invece sulla storia naturale delle forme di celiachia potenziale (HLA predisponenti, sierologia positiva e istologia duodenale normale) che costituiscono ormai il 10% circa delle diagnosi nella maggior parte delle casistiche. Dopo tre anni solo un terzo dei

TABELLA 1: ESPERIENZE DI CASE FINDING AMBULATORIALE PER LA CELIACHIA IN ITALIA

	Popolazione studiata (n)	Prevalenza di celiachia prima dello studio (%)	Prevalenza di celiachia dopo lo studio (%)
Andreotti et al. [3]	20.200	0,05	0,13
Narducci et al. [4]	20.805	0,09	0,15
Ferrara et al. [5]	16.560	0,20	0,25
Toffol et al. [6]	20.989	0,09	0,17
Berti et al. [7]	48.808	0,12	0,17
Valletta et al. [8]	10.206	0,34	0,39

FIGURA 1: CORRELAZIONE TRA PREVALENZA DI CELIACHIA PRE-STUDIO E PERCENTUALE DI INCREMENTO DELLA PREVALENZA POST-STUDIO IN ESPERIENZE DI CASE FINDING AMBULATORIALE



bambini con celiachia potenziale sviluppa atrofia della mucosa, e stiamo appena imparando a prevedere in chi e in quanto tempo questo potrà avvenire [19]. In quasi metà dei casi la sierologia può variare nel tempo e talora anche negativizzarsi. Se da un lato c'è il dubbio che l'atrofia della mucosa non sia elemento indispensabile per "fare diagnosi" (la sierologia è più precoce e per alcuni più affidabile), dall'altra non siamo autorizzati a pensare che una celiachia potenziale evolverà inevitabilmente verso una forma clinicamente manifesta, né sappiamo quanto impiegherà. La lesione intestinale è un processo graduale, le cui fasi iniziali sono spesso difficili da decifrare, e questo apre un altro campo di contesa riguardo al primato dell'istologia sulla sierologia o viceversa. Sono aspetti cruciali che rimandano a uno dei quesiti successivi, su chi dobbiamo considerare ammalato.

I test di screening

I test sierologici sono i migliori candidati come strumento di screening. Gli anticorpi anti-transglutaminasi (TGA) e anti-gliadina deaminata (AGA-DGP) si sono dimostrati più sensibili, riproducibili ed economicamente vantaggiosi degli anticorpi anti-endomisio [2]. Tuttavia il loro valore predittivo positivo, che supera il 95% in popolazioni selezionate a rischio elevato, scende attorno al 45-70% nella popolazione generale, e anche la sensibilità dei singoli test appare molto meno soddisfacente (~35%) dell'atteso [20]. I test rapidi (point-of-care test o self test) hanno indubbi vantaggi di praticità ed economicità, ma non ancora sufficiente storia dietro alle spalle per poter essere proposti oggi in questo contesto [2]. Uno screening di massa dovrebbe, quindi, confrontarsi non solo con il problema dei falsi negativi, ma anche con un alto

numero di “falsi positivi” e quindi di indagini endoscopiche con istologia normale. Si ripropone cioè il quesito se siamo di fronte a veri “falsi positivi” oppure a situazioni di celiachia in divenire, poiché la sierologia è sì più precoce della lesione istologica, ma non è in grado di distinguere la forma potenziale da quella clinicamente già manifesta. La determinazione degli HLA potrebbe venirci in aiuto, così come il retesting a distanza, ma è chiaro che, a questo punto, uno screening in più tempi diventerebbe improponibile. Medesimo ragionamento vale per la tipizzazione HLA come criterio di pre-selezione degli individui da sottoporre a screening di massa. La realizzabilità di un tale percorso resta tutta da verificare, con qualche problema etico da considerare (è un test genetico) e costi probabilmente non trascurabili nonostante le semplificazioni proposte [21].

Quand’anche si decidesse uno screening sierologico di massa, a quale età andrebbe effettuato? A 3 anni, a 6 anni, ripetutamente ogni 2-3 anni o almeno una volta prima di passare al medico dell’adulto? Non c’è risposta certa a questa domanda. A che età inizia la celiachia? Un bambino con test negativo lo sarà per sempre o potrà divenire celiaco da grande? È esperienza comune che soggetti con sierologia anche ripetutamente negativa possono diventare positivi in un certo momento della loro vita e sviluppare la malattia, anche in età adulta. I 3 anni sarebbero un’età proponibile per lo screening: si osserva, infatti, un picco di positività delle TGA in soggetti celiaci e il 3,5% dei bambini con HLA predisponenti ha già, a questa età, una celiachia non diagnosticata [22]. Altri hanno proposto i 6 anni, ma sempre in maniera non convincente [20]. L’inserimento di un test per la celiachia in occasione di un controllo ematochimico dopo i 6 anni e prima di “passare” il bambino al medico dell’adulto è una proposta di buon senso clinico che potrebbe essere presa in considerazione.

Il trattamento efficace

La terapia della celiachia è nota. Nel paziente sintomatico, l’eliminazione del glutine risolve il quadro clinico e normalizza o riduce significativamente il rischio di complicanze gravi e di malattie associate. Meno chiaro è se la dieta porti beneficio anche nei soggetti sostanzial-

mente asintomatici che potrebbero emergere da uno screening di popolazione. Debbono essere considerati ammalati e quindi privati del glutine per tutta la vita? Non sono disponibili evidenze in questo senso, anche se alcune indagini testimoniano un miglioramento della qualità di vita negli individui diagnosticati per screening e sottoposti a dieta. Avere una sierologia positiva per celiachia e seguire una dieta libera (non sapendo com’è la propria mucosa intestinale) non significa essere a maggior rischio di neoplasia [23]. D’altra parte i soggetti con celiachia asintomatica, presumibilmente con un certo grado di malassorbimento, potrebbero addirittura essere protetti nei confronti di ipercolesterolemia, ipertensione e obesità. Nel dubbio, la prescrizione della dieta parrebbe un provvedimento sensato che mira a prevenire disturbi e complicanze che ipotizziamo possano comparire a causa del prolungato contatto con il glutine. In realtà la dieta incide pesantemente nella vita personale e sociale dell’individuo e, come abbiamo visto, manca l’evidenza di un sicuro vantaggio. C’è anche di che dubitare della compliance dietetica a lungo termine per una malattia che non è mai stata percepita come reale, anche se una recente revisione sistematica segnala un analogo livello di adesione alla dieta nei celiaci diagnosticati per screening e in quelli diagnosticati per sintomi [24].

Outcome e sostenibilità

Il quarto elemento di valutazione racchiude temi etici, sociali ed economici. I primi due riconducono ad alcuni argomenti già trattati e si rifanno a principi di qualità, di rapporto danni-benefici, di equità, accessibilità e accettabilità degli interventi per il singolo e per la collettività. Gli aspetti etici e comunicativi sono una componente importante in qualsiasi iniziativa di screening e le già discusse incertezze rendono difficile operare scelte appropriate. Come sempre, dietro un ipotetico programma di questo tipo va immaginata una rete d’intervento che gestisca non solo le nuove diagnosi, ma anche l’incertezza diagnostica, i casi problematici, l’ansia generata da una malattia non percepita e che rischia di essere poi negata.

Obiettivo forte dovrebbe essere quello di ridurre morbilità e/o mortalità legate al

ritardo diagnostico o alla non-diagnosi. Possibili vantaggi sullo sviluppo di altre patologie autoimmuni, di osteoporosi o di neoplasie in soggetti asintomatici sono ipotizzabili, ma non dimostrati.

Anche l’analisi dei costi è solo all’inizio. Su un piatto della bilancia pesano le spese necessarie per l’implementazione dello screening e di tutto l’iter diagnostico e terapeutico dei casi di sospetta celiachia oltre che per la gestione dei “falsi positivi”, sull’altro troviamo i costi sanitari (personali e sociali) legati a una condizione di malattia non diagnosticata con tutte le possibili conseguenze in termini di complicanze e morbilità associate. Sono modelli economici molto complessi che sembrano, almeno per il momento, privilegiare l’approccio per case finding rispetto a quello per screening di popolazione [2-25]. Qualsiasi scelta di politica sanitaria in questo campo dovrà essere supportata da forti studi di costo-beneficio e di sostenibilità economica che a tutt’oggi mancano. I test sierologici e genetici disponibili utilizzano metodologie sempre più semplici ed economiche, e questo avrà senz’altro una rilevanza nelle decisioni future.

Conclusioni

Alla domanda se il case finding resti ancora una scelta efficace per la diagnosi di celiachia ci sentiremmo, per ora, di rispondere affermativamente. È uno strumento che, se uniformemente diffuso e consolidato, potrebbe portare alla diagnosi di quasi il 50% dei pazienti attesi e cioè 250-300.000 celiaci in Italia. È un numero circa tre volte superiore a quello attualmente diagnosticato e molto c’è quindi ancora da fare in questa direzione, soprattutto al livello delle cure primarie. La proposta di uno screening di massa, a parte alcune fughe in avanti (peraltro utili a tenere viva la tensione sull’obiettivo), appare ancora prematura. Per quanto enormi siano stati i progressi fatti nella conoscenza dell’intolleranza al glutine, la parte sommersa dell’iceberg continua a rappresentare un interessante campo di esplorazione per il ricercatore e per l’epidemiologo, prima ancora che per il clinico. ♦

Non conflitti di interesse da parte degli Autori.

Bibliografia

- [1] Logan I, Bowlus L. The geoeidemiology of autoimmune intestinal disorders. *Autoimmun Rev* 2010;9:A372-8.
- [2] NHS. NICE clinical guideline 86. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. Maggio 2009.
- [3] Andreotti F, Baggiani A, Fusco F, et al. How to identify coeliac disease "inside and outside" the intestine. *Medico e Bambino* 1999;18:253-5.
- [4] Narducci M, Mauri L, Castelli L. Alla ricerca dei celiaci ignoti. Dalla ricerca ambulatoriale alla formazione permanente del pediatra di famiglia: l'esperienza dell'ACP Milano. *Medico e Bambino electronic pages* 2000. http://www.medicoebambino.com/?id=RI0007_10.html.
- [5] 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 electronic pages* 2002. http://www.medicoebambino.com/?id=RI0201_10.html.
- [6] Toffol G, Bonato G, Dalla Pozza D, et al. Searching for celiac disease: report of a clinical experience. *Quaderni acp* 2009;16:51-5.
- [7] Berti I, Della Vedova R, Paduano R, et al. Coeliac disease in primary care: Evaluation of a case-finding strategy. *Dig Liv Dis* 2006;38:461-7.
- [8] Valletta E, Gangemi M, Cipolli M, et al. La celiachia nell'ambulatorio del pediatra: un'esperienza di case finding. *Dialogo sui Farmaci* 2008;2:64-6.
- [9] Virta LJ, Kaukinen K, Collin P. Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:933-8.
- [10] Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003;53:168-9.
- [11] Kumar PJ. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003;53:170-1.
- [12] Fasano A. Should we screen for coeliac disease? Yes. *BMJ* 2009;339:b3592.
- [13] Evans KE, Mc Allister R, Sanders DS. Should we screen for coeliac disease? No. *BMJ* 2009;339:b3764.
- [14] Tommasini A, Not T, Baldas V, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004;89:512-5.
- [15] Young EH, Wareham NJ. Screening for coeliac disease: what evidence is required before population programmes could be considered? *Arch Dis Child* 2004;89:499-501.
- [16] Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic era: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull WHO* 2008;86:317-9.
- [17] UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. <http://www.screening.nhs.uk/criteria>.
- [18] Gray AM, Papanicolaou IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Services Research* 2010;10:105. www.biomedcentral.com/1472-6963/10/105.
- [19] Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, et al. Most children with potential celiac disease are healthy but 1 third of them develop villous atrophy at 3-years follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 (PMID: 20851213).
- [20] Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010;16:3144-52.
- [21] Koskinen L, Romanos J, Kaukinen K, et al. Cost-effective HLA typing with tagging SNPs predicts celiac disease risk haplotypes in the Finnish, Hungarian, and Italian populations. *Immunogenetics* 2009;61:247-56.
- [22] Anderson RP. Coeliac disease: current approach and future prospects. *Int Med J* 2008;38:790-9.
- [23] Lohi S, Maki M, Montonen J, et al. Malinancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut* 2009;58:643.
- [24] Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:315-30.
- [25] Long KH, Rubio-Tapia A, Wagie AE, et al. The economics of coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:261-9.

ENBe

Efficacia del beclometasone versus placebo nella profilassi del wheezing virale in età prescolare

Lo stato dell'arte

Al termine della ventitreesima settimana della fase attiva dello studio clinico controllato randomizzato verso placebo, che vuole valutare sicurezza ed efficacia d'impiego del beclometasone nella prevenzione del wheezing in bambini con infezioni virali delle vie aeree superiori, 35 pediatri hanno visitato 915 bambini eleggibili, di cui 344 (37,5%) sono stati arruolati nello studio (dato aggiornato a domenica 20 marzo 2011).

A gennaio si sono concluse le visite di monitoraggio dello studio effettuate presso i singoli centri, con buona valutazione complessiva.

A inizio febbraio si è svolto un incontro con i coordinatori locali dei pediatri partecipanti alla ricerca per la verifica dell'andamento dell'arruolamento dei bambini e per la condivisione di alcuni aspetti organizzativi.

Sempre a febbraio è stato pubblicato il terzo numero della newsletter *ENBe News* con l'aggiornamento bibliografico di ciò che è stato indicizzato nel corso del 2010 nelle banche dati (Medline, Embase e Cochrane) in tema di diagnosi, trattamento e profilassi del wheezing e dell'asma in età prescolare.

La newsletter viene proposta come strumento d'informazione per i pediatri, per le figure professionali che partecipano a ENBe e per quelle interessate che ne fanno richiesta (inviare il proprio nominativo all'indirizzo e-mail della Segreteria di ENBe: enbe@marionegri.it).