

# Un nuovo algoritmo computerizzato basato su parametri auxologici può fare sospettare precocemente la celiachia

Saari A, Harju S, Mäkitie O, et al.

Systematic Growth Monitoring and Celiac Disease in Children

JAMA Pediatr. 2015;169(3):e1525

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio longitudinale retrospettivo di coorte per individuare i valori di cutoff, basati sull'evidenza, di uno screening riguardante i bambini affetti da celiachia, basato sui disturbi di crescita, e valutarne l'appropriatezza.

### Popolazione

Bambini di età 0-16 anni, con diagnosi di celiachia basata sulla valutazione istologica di biopsie duodenali, identificati dai registri di tre cliniche universitarie finlandesi. Dalla coorte iniziale di 268 bambini sono stati esclusi quelli con altra diagnosi o trattamento farmacologico che poteva interferire con la crescita e quelli di cui non erano noti i parametri auxologici precedenti alla diagnosi o la data della diagnosi e l'analisi è stata effettuata su 177 bambini. Per ogni soggetto sono stati ricavati retrospettivamente i dati auxologici sino al momento della diagnosi. Per 107 soggetti erano disponibili i dati sino a cinque anni prima della diagnosi.

### Test diagnostico in studio

5 parametri, singolarmente o in associazione:

- Z-score (vedi glossario) dell'altezza per età;
- Z-score del BMI per età;
- distanza dal target di altezza parentale (basata sulle altezze dei genitori);
- variazione del BMI Z-score nel tempo;
- variazione altezza Z-score nel tempo.

I valori normali di riferimento sono stati ottenuti da una valutazione longitudinale della popolazione di 51.332 bambini finlandesi sani ed alla media di questa popolazione si è fatto riferimento per il calcolo dello z score. L'accuratezza dei vari parametri è stata analizzata mediante l'estensione dell'area sottesa ad una curva ROC (non informativa 0.50-0.59, scarsa 0.60-0.69, moderata 0.70-0.79, buona 0.80-0.89, eccellente 0.90-1.00).

(Glossario).

**Gold standard (test di riferimento per conferma della diagnosi).** Diagnosi istologica di atrofia dei villi da biopsia di mucosa duodenale.

### Tempo

Sono stati consultati i registri ospedalieri da Gennaio 1994 a Aprile 2004.

## Risultati principali

Quando lo screening auxologico considerava la combinazione dei 5 parametri (ad esempio almeno un parametro alterato per bambino) la celiachia era individuata con buona accuratezza: la area sotto la curva era 0.88 (IC 95% 0.84-0.93) per le femmine e 0.84 (IC 95% 0.77-0.91) per i maschi. Quando la specificità di screening era situata al 90%, la alterazione della crescita era già presente nel 57% delle femmine e nel 48% dei maschi due anni prima della diagnosi di celiachia.

## Conclusioni

Un'anomalia della crescita è il più frequente sintomo extraintestinale della malattia celiaca. Questo studio evidenzia la possibilità di sospettare una malattia celiaca monitorando nel tempo 5 parametri di crescita facilmente ottenibili ai normali controlli periodici, combinati in un algoritmo integrato in un sistema di registrazione elettronica. Lo screening proposto sarebbe in grado di individuare in anticipo, rispetto a quanto accade attualmente, i casi di celiachia, ed esattamente 3.2 (0-4.9) anni prima nelle femmine e 2.7 (0-4.9) anni prima nei maschi.

## Altri studi sull'argomento

Già da tempo gli studi epidemiologici hanno evidenziato come il ritardo di crescita sia associato a celiachia<sup>1</sup>. E' noto che la celiachia incide negativamente sullo sviluppo auxologico, lo scarso incremento ponderale e la bassa statura sono da molto tempo riconosciuti come possibili segni di malattia e costituiscono motivo per eseguire il test<sup>2</sup>, anche se il rilievo isolato di statura inferiore al 3° centile in bambini sani non indica la necessità di approfondimento diagnostico<sup>3</sup>. La ridotta velocità di crescita è associata alla celiachia: nei bambini diagnosticati prima dei 2 anni è ridotta soprattutto la crescita ponderale, sopra i 2 anni la staturale. Lo studio di Hernandez et al.<sup>4</sup> mostrava livelli di somatostatina significativamente elevati nella mucosa digiunale dei bambini celiaci, mentre i livelli plasmatici risultavano nei limiti; inoltre i livelli plasmatici di IGF-binding protein 3 (IGF-BP3) erano bassi e aumentavano dopo la dieta di esclusione. Questo studio contribuisce alla comprensione dei possibili meccanismi biologici alla base della ridotta velocità di crescita nei bambini celiaci. Un recente studio retrospettivo<sup>5</sup> su una popolazione pediatrica turca ha confrontato due gruppi di bambini con diagnosi di celiachia effettuata in 2 periodi diversi (2005-2008 età media 6.9aa; 2008-2012 età media 9.3aa) e ha mostrato la possibilità

di sovrappeso (5.8% nei due gruppi), di diabete tipo 1 (3.1% e 15.8% rispettivamente nei due gruppi), e come la malattia metabolica ossea (caratterizzata da osteopenia e osteoporosi) misurata attraverso la densitometria a raggi X costituisca una complicanza frequente (75% e 82.9% rispettivamente, nei due gruppi). In uno studio di coorte<sup>6</sup> che ha coinvolto oltre 12.000 bambini di età 12aa per lo screening della celiachia (ETICS study - Exploring the Iceberg of Celiacs in Sweden), con esclusione di 95 bambini con diagnosi accertata, tramite Ac anti transglutaminasi e conferma diagnostica istologica, ha permesso di diagnosticare 242 nuovi casi di malattia; al momento della diagnosi la maggior parte presentava un BMI nella media (**Tabella 1**).

**Tabella 1. Valori di BMI alla nascita**

BMI	Maschi		Femmine	
	senza MC (%)	con MC (%)	senza MC (%)	con MC (%)
Sottopeso	6.6	2.2	4.0	6.9
Sovrappeso	73.8	83.9	72	79.4
Normopeso	19.6	13.9	24	13.7

Anche se a livello di popolazione la differenza tra i vari BMI si presentava significativa ( $p=0.02$  per le femmine,  $p=0.03$  per i maschi), a livello individuale i parametri registrati non erano predittivi di malattia celiaca. Uno studio prospettico di coorte multicentrico multinazionale<sup>7</sup>, The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), ha selezionato una popolazione a rischio di sviluppare celiachia tramite screening su 424.788 neonati basato sulla determinazione dell' HLA; su 8676 positivi per HLA-DR3-DQ2 o DR4-DQ8 sono stati monitorati dall'età di 2 anni i bambini con elevati livelli di Ac antitransglutaminasi e diagnosi istologica di celiachia. I bambini con diagnosi di celiachia a 4 aa non presentavano sintomatologia significativa rispetto alla popolazione di controllo. Inoltre, 2/3 dei bambini che hanno AC antitransglutaminasi dai 4 anni di età non hanno sintomi al tempo della siero conversione; in particolare lo z-score per altezza e peso e il BMI a questa età non sono differenti da quello dei bambini sieronegativi.

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio rileva l'importanza di disporre di curve di crescita aggiornate della popolazione di riferimento. Sottolinea l'utilità della valutazione del trend di crescita e dell'utilizzo di più parametri di crescita combinati fra loro.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** La forza di questo studio è di aver costruito dei percentili di crescita della popolazione finlandese molto affidabili e reali, che hanno permesso di valutare nel tempo anche piccole variazioni di crescita altrimenti difficilmente evidenziabili. Il limite, riconosciuto dagli stessi autori, è dato dal fatto che lo studio è retrospettivo e quindi non è stato possibile applicare lo screening ad una popolazione in modo casuale. Il test è però

stato applicato sia ai sani che ai malati e confrontato nei due gruppi. Non è stata possibile inoltre la valutazione in cieco del gold standard. Il gold standard utilizzato era comunque validato, appropriato ed applicato a tutti i soggetti celiaci. Utile sarebbe uno studio prospettico che valuti la presenza o meno di celiachia nei bambini in cui sia stato diagnosticato un ritardo di crescita utilizzando questo algoritmo. Su 268 bambini selezionati, i dati antropomorfofometrici erano disponibili solo per 177 (66%). È possibile che la causa dei dati mancanti fosse, tra gli altri, la assenza di un dubbio per la crescita non regolare del bambino per cui non era presente la indicazione per una valutazione clinica ambulatoriale, un bias di popolazione.

**Esiti:** importanti.

**Conflitto di interesse:** non sono segnalati conflitti di interesse.

Il nuovo test diagnostico (index) è stato valutato su uno spettro appropriato di pazienti (quelli su cui sarebbe stato utilizzato nella pratica clinica; ad esempio: selezione casuale di pazienti consecutivi (senza esclusioni ingiustificate) sospettati di avere la condizione indagata)?	SI	<b>NO</b>	NA
Se NO alla precedente: Il test diagnostico è stato valutato in un gruppo di pazienti con malattia/condizione confermata o severa e confrontato con soggetti senza malattia/condizione in studio (approccio caso-controllo)?	<b>SI</b>	NO	NA
Il gold standard era validato e appropriato (adatto a classificare correttamente la condizione indagata e costruito in modo indipendente dal test index)?	<b>SI</b>	NO	NA
Il confronto con il gold standard era realizzato in maniera indipendente (in cieco → chi applica/valuta il gold standard non è a conoscenza del risultato del test index e viceversa)?	SI	NO	<b>NA</b>
Il gold standard è stato applicato a tutti i pazienti, indipendentemente dal risultato del test diagnostico in studio (il risultato del test diagnostico in studio può avere influenzato la decisione di applicare il gold standard)?	<b>SI</b>	NO	NA

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** è possibile effettuare uno studio analogo nella nostra popolazione.

**Tipo di intervento:** fra i pediatri italiani c'è particolare attenzione al trend auxologico e al rilievo dei sintomi extraintestinali di celiachia. Il pediatra di famiglia può disporre dei parametri indicati dallo studio, sarebbe utile poter utilizzare l'algoritmo individuato dagli autori nel sistema elettronico di gestione della cartella clinica.

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51
2. Modificazione nella presentazione di celiachia con l'uso esteso dei test sierologici. *Newsletter pediatrica* 2007; n° 18 (Volume 4): pag.27
3. Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, et al. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):1045-51

4. Hernández M, Argente J, Navarro A, et al. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: coeliac disease. *Horm Res.* 1992;38 Suppl 1:79-84
5. Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatr Int.* 2015 Feb;57(1):107-12
6. van der Pals M, Myléus A, Norström F, et al. Body mass index is not a reliable tool in predicting celiac disease in children. *BMC Pediatr.* 2014 Jun 30;14:165
7. Agardh D, Lee HS, Kurppa K, et al. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2015;135(4):627-34

## Glossario

### Lo Z score

In statistica il termine Z score si riferisce a quante deviazioni standard un certo valore si trova sopra o sotto la media. Se uno Z score individuale è uguale a 3, questo significa che il valore è più alto di tre deviazioni standard rispetto alla media. Se lo Z score è uguale a -2 allora il valore è pari a due deviazioni standard sotto la media. Gli Z scores sono importanti perché consentono di confrontare valori che variano su scale diverse e di equipararle. In questo studio, lo Z score ha permesso di unire nella stessa misurazione (altezza per età, BMI per età) maschi e femmine, anche se presentano distribuzioni differenti dei dati antropometrici e quindi per comparare il gruppo dei celiaci con il gruppo dei sani.

### La curva ROC (acronimo di Receiver Operating Characteristic)

La curva ROC è una tecnica statistica che misura l'accuratezza di un test diagnostico lungo tutto il range dei valori possibili. Questo strumento, visibile graficamente, permette di individuare per un test di screening il miglior valore di un cut-off e di valutare il grado di accuratezza del test in esame ed esprimono una correlazione tra la probabilità di ottenere un vero positivo nei malati veri (sensibilità del test) alla probabilità di ottenere un falso positivo nei non malati (1-specificità); in altre parole permette di verificare graficamente se i veri positivi al test sono maggiori dei falsi positivi. L'estensione dell'area sotto la curva è la misura dell'accuratezza del test. Più la curva è spostata a sinistra, maggiore è l'area da essa sottesa.

In questa figura la curva ROC è in blu e l'area sottesa al di sotto della curva indica la accuratezza del test diagnostico. Ogni punto sulla curva ROC rappresenta una coppia sensibilità / specificità corrispondente a una particolare soglia o cut-off. Il test ideale, ossia con sensibilità e specificità del 100%, sarebbe indicato da una curva che passa all'angolo sinistro superiore, con l'area che diventa l'intero quadrato.

