

Screening celiachia, tante domande ancora senza risposta da una revisione sistematica

Chou R, Bougatsos C, Blazina I, et al.

Screening for Celiac Disease Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

JAMA. 2017;317(12):1258-1268

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Verificare con una revisione sistematica le evidenze di benefici e danni legati allo screening di malattia celiachia nella popolazione asintomatica (adulti e bambini >3 anni).

Popolazione

Revisioni sistematiche, RCT, studi di coorte, studi caso controllo su benefici e danni legati allo screening per malattia celiaca in adulti, adolescenti e bambini sopra i 3 anni asintomatici, e sulle differenze tra trattamento e non trattamento nei pazienti celiaci individuati allo screening; studi sull'accuratezza diagnostica dei test sierologici per celiachia. Sono stati seguiti criteri di inclusione ed esclusione specifici per i seguenti quesiti:

1. efficacia dello screening rispetto al non screening in adulti, adolescenti, o bambini asintomatici riguardo a morbilità, mortalità e qualità di vita;
2. efficacia dello screening per celiachia mirato (familiarità, fattori di rischio per celiachia) rispetto all'universale in adulti, adolescenti, o bambini asintomatici riguardo a morbilità, mortalità e qualità di vita;
3. danni legati allo screening per celiachia;
4. accuratezza dei test utilizzati per lo screening di celiachia;
5. miglioramenti riguardo a morbilità, mortalità e qualità di vita nei celiaci individuati con lo screening e trattati rispetto a quelli non trattati;
6. miglioramenti riguardo a morbilità, mortalità e qualità di vita dei celiaci individuati dallo screening e trattati rispetto a quelli trattati dopo una diagnosi clinica;
7. danni associati al trattamento per malattia celiaca.

Intervento

Screening per malattia celiaca (test sierologici e questionari). Accuratezza diagnostica dei test sierologici.

Outcome/Esiti

Esiti gastrointestinali, esiti psicologici (umore, ansia), disturbi di crescita, esiti di salute derivanti da eventuali deficienze nutrizionali inclusa l'anemia sintomatica, morbilità, mortalità, qualità di vita, compreso il danno da screening.

Tempo

Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews e Ovid MEDLINE sono stati consultati rispettivamente dal 1991, dal 2005 e dal 1946 fino al giugno 2016.

Risultati principali

Sono stati identificati 3.036 lavori di cui 2.819 sono stati esclusi per titolo ed abstract non attinente. Dei 217 rimanenti, ne sono stati esclusi 213. Quattro studi, una revisione sistematica e tre RCT, rispondevano ai criteri di inclusione. Non sono stati identificati studi sullo screening di malattia celiaca che dessero risposta alle domande 1, 2 e 3. In risposta alla domanda 4, una recente revisione sistematica di buona qualità, di 56 studi originali e 12 precedenti revisioni sistematiche, ha dimostrato che le IgA transglutaminasi tissutali (TGT) posseggono una elevata accuratezza per la diagnosi di celiachia con sensibilità del 92.8% (IC 95% 90.3%, 94.8%) ed una specificità del 97.9% (IC 95% 96.4%, 98.8%). Per quanto riguarda gli anticorpi IgA anti-endomisio (EMA) è stata evidenziata una sensibilità del 73% (IC 95% 61%, 83%) e una specificità del 99% (IC 95% 98%, 99%). Per la Gliadina Deamidata IgA: sensibilità 87.8% (IC 95% 85.6%, 89.9%) e specificità 94.1% (IC 95% 92.5%, 95.5%). Per l'endoscopia con video capsula: sensibilità 89% (IC 95% 82%, 94%) e specificità 95% (IC 95% 89%, 99%). Solo 2 studi di buona qualità, sempre inclusi nella revisione sistematica, con bassa numerosità (62 e 158 pazienti svolti rispettivamente in Iraq e Repubblica Ceca), utilizzavano test sierologici (TGT IgA, EMA) in persone asintomatiche con fattori di rischio dimostrando dimostrato una più bassa sensibilità (57% e 71%). Domanda 5: adulti asintomatici, positivi ai test sierologici (EMA), in uno studio finlandese di buona qualità, svolto su 40 pazienti in dieta senza glutine, confrontati con un gruppo di controllo non trattato (l'esito della biopsia è stato nascosto ai ricercatori fino a fine studio) mostravano a 1 anno un modesto miglioramento di alcuni sintomi gastrointestinali (diarrea, dispepsia, reflusso) e dei sintomi di ansia ma con nessuna differenza su stipsi e dolori addominali, su depressione, autocontrollo e altri outcome di qualità di vita. A distanza di un anno nel gruppo a dieta gluten-free si sono registrati miglioramenti dei reperti istopatologici. Non sono trovati lavori che danno risposta alla domanda 6. In risposta alla domanda 7 non è stato segnalato nessun abbandono per eventi avversi o altri danni segnalati nel corso dell'unico studio valutabile.

Conclusioni

Sebbene siano state trovate alcune evidenze riguardo l'accuratezza dei test diagnostici per celiachia nessuna o comunque poche evidenze sono state identificate in relazione ai benefici e danni legati allo screening di celiachia negli asintomatici. Servono ulteriori ricerche per conoscere l'efficacia dello screening e del trattamento della malattia celiaca, l'accuratezza dei test negli asintomatici e le migliori strategie di screening.

Altri studi sull'argomento

Questa revisione sistematica è alla base di un Recommendation Statement della USPSTF che propone comportamenti clinici secondo un grading di evidenze. Questo documento indica una insufficienza di prove per valutare il bilancio tra benefici e danni al fine di eseguire uno screening nella popolazione universale o asintomatica. Anche nelle persone con aumentato rischio di malattia celiaca (storia familiare positiva, parenti di primo o secondo grado, persone con malattie autoimmuni, sindrome di Turner, sindrome di Down, deficit di IgA, nefropatia da IgA), lo Statement indica una insufficienza di prove relative al bilancio di beneficio vs danno per l'esecuzione dello screening di malattia celiaca [1]. Le linee guida ESPGHAN del 2012 per la diagnosi di celiachia indicano che nei bambini e adolescenti sintomatici, con livelli elevati di anticorpi antitransglutaminasi e HLA DQ2/DQ8 positivi, la celiachia può essere diagnosticata senza ricorrere alla biopsia intestinale (per una lettura commentata vedi anche Valletta E, et al. *Quaderni ACP* 2010;17:19-22) [2]. L'applicazione delle nuove linee guida ESPGHAN è stato monitorato attraverso uno studio prospettico che ha evidenziato, con la stretta applicazione delle linee guida ESPGHAN per la diagnosi senza esecuzione della biopsia duodenale, la fattibilità e attendibilità nell'11% dei casi. In un follow-up a medio termine di circa 2 anni, questo approccio diagnostico non ha conseguenze negative sulla remissione clinica, l'adesione alla dieta e la qualità di vita dei pazienti (per una analisi commentata di questo studio vedi *Pagine elettroniche Quaderni ACP* 2016;23(4):n.3) [3]. Le linee guida britanniche del 2014 segnalano che non tutti i kit commerciali per gli anticorpi antitransglutaminasi sono affidabili e pertanto le linee guida ESPGHAN non possono essere utilizzate in UK. In più, il 2% dei pazienti con celiachia presenta un deficit di IgA (0.2% di tutta la popolazione); questo dato può condurre a falsi negativi e a una riduzione della sensibilità del test. Pertanto, per la popolazione adulta britannica la biopsia è considerata il gold standard per la diagnosi di celiachia [4]. L'aggiornamento delle linee guida italiane del Ministero della Salute indica, per la sola popolazione pediatrica, la possibilità di effettuare la diagnosi di celiachia senza eseguire la biopsia della mucosa duodenale. I pazienti devono rispettare specifici criteri clinici e laboratoristici: sintomi clinici fortemente suggestivi, titolo anticorpale anti-TG IgA 10 volte sopra la norma, EMA positivo, assetto HLA compatibile (DQ2/DQ8). In queste linee guida lo screening è inteso come lo studio sierologico da effettuare nella popolazione a rischio, clinicamente silente, e non nella popolazione in generale [5]. Da segnalare che le più recenti linee guida USA pediatriche della NASPGHAN sulla diagnosi della celiachia risalgono al 2005 e prevedono l'esecuzione della biopsia con la conferma istopatologica prima di iniziare la dieta senza glutine [6]. Infine, per una interpretazione dell'assetto HLA e la comprensione dei diversi livelli di rischio nella popolazione suscettibile, *Quaderni ACP* ha presentato una review a cura di Enrico Valletta utile per poter fornire ai genitori una comunicazione corretta [7].

Che cosa aggiunge questo studio

Documenta la scarsità delle evidenze su un tema che suggerisce una serie di domande per le quali ci sono poche risposte e per le quali c'è necessità di studi ulteriori.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la revisione comprende precisi quesiti di ricerca, tuttavia la strategia presenta dei limiti di completezza e riproducibilità. La validità interna della forza delle evidenze per ognuna delle domande chiave è stata fatta secondo i metodi sviluppati dalla USPSTF.

Esiti: gli esiti considerati sono rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: tutti gli autori hanno dichiarato l'assenza di conflitto di interessi.

Trasferibilità

Popolazione studiata: le caratteristiche della popolazione studiata, soggetti asintomatici con o senza fattori di rischio sono simili nella nostra realtà.

Tipo di intervento: lo screening dei soggetti asintomatici non a rischio non è attualmente previsto in Italia. Lo screening su popolazione a rischio viene normalmente eseguito secondo le nuove linee guida ministeriali, che hanno recepito e raccomandazioni ESPGHAN, e le disposizioni di appropriatezza nazionali e regionali. In particolare per l'età pediatrica è codificato il ricorso al test genetico, oltre che per l'individuazione dei familiari di 1° grado a rischio, anche per la diagnosi senza biopsia. In questo lavoro non vengono presi in considerazione i costi, nel significato più complessivo del termine, di tutti gli interventi considerati, costi sicuramente da valutare assieme a benefici non ancora ben definiti e dimostrati. Inoltre, non prende in considerazione strategie attualmente proposte di screening che partono dall'identificazione dei bimbi geneticamente predisposti, strategie che ancor di più necessitano di valutazione attenta.

1. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Celiac Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(12):1252-1257
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60
3. Benelli E, Carrato V, Martelossi S, et al. Coeliac disease in the ERA of the new ESPGHAN and BSPGHAN guidelines: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2016;101(2):172-6
4. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28
5. Ministero della Salute. Protocollo per la diagnosi e il follow-up della celiachia. Aggiornamento 2015. G.U. n.191 del 19 agosto 2015
6. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1-19
7. Valletta E. HLA e celiachia: a ciascuno il proprio rischio. *Quaderni acp*. 2014;21(3):127-129

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Paolo Brutti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Franco Raimo, Mara Tommasi.