

# L'iceberg della celiachia non si è ancora sciolto e ripropone un vecchio quesito: screening o case-finding?

Lionetti E, Pjetraj D, Gatti S, et al.

Prevalence and detection rate of celiac disease in Italy: Results of a SIGENP multicenter screening in school-age children

Dig Liver Dis. 2023 May;55(5):608-613. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.023

## Rubrica *L'articolodelmese*

commento di Enrico Valletta<sup>1</sup>, Martina Fornaro<sup>2</sup>

1. U.O. Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL Romagna, Forlì
2. U.O.C. Pediatria e Neonatologia, Ospedale Generale Provinciale di Macerata, AST Macerata

*Nonostante le diagnosi di celiachia siano in continua crescita, sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta, la parte sommersa del cosiddetto "iceberg" è ancora molto rilevante. Su come portare alla diagnosi chi ancora non sa di essere intollerante al glutine, il dibattito tra i sostenitori dell'approccio per case-finding e i sostenitori dello screening universale resta tuttora molto aperto. Un recente studio multicentrico italiano, partendo dalla determinazione degli HLA-DQ2/-DQ8, ripropone il tema dello screening in una popolazione infantile in età scolastica. È un passo in avanti, anche se molti aspetti di questo problema restano ancora in attesa di definizione.*

### ***The celiac disease iceberg has not yet melted and raises an old question: screening or case-finding?***

*Although celiac disease diagnoses are constantly growing, both in the pediatric and adult populations, the submerged part of the so-called "iceberg" is still very large. On how to diagnose those who do not yet know they are gluten intolerant, the debate between supporters of the case-finding approach and promoters of universal screening remains very open. A recent Italian multicenter study, starting from the determination of HLA-DQ2/-DQ8, repropose the issue of screening in a school-age population. It is a step forward, even if many aspects of this problem still await definition.*

### **Introduzione**

Molto di quanto riguarda la celiachia dal punto di vista clinico è ormai noto, ma altrettanto e forse più dobbiamo ancora comprendere e scoprire sia dal punto di vista patogenetico che da quello epidemiologico. Le stime che già conosciamo e che danno la celiachia attorno all'1% nella popolazione generale sono state confermate - spesso al rialzo e con una notevole variabilità nelle diverse parti del mondo - in numerosi lavori realizzati negli ultimi venti anni. D'altra parte, è sempre stato ben noto che la molteplicità - e spesso l'elusività - delle possibili manifestazioni cliniche contribuiva e contribuisce tuttora a mantenere la parte sommersa dell'iceberg ben al di sotto del nostro orizzonte diagnostico. Se alla fine degli anni '90 i celiaci noti in Italia erano circa 35.000 e la prevalenza stimata nella popolazione era allora di 1:150, ne discendeva che per ogni celiaco diagnosticato ce n'erano almeno 8-9 che attendevano di essere riconosciuti come

tali [1]. Da allora, migliaia di bambini e adulti hanno ricevuto la diagnosi corretta, ma è anche vero che l'epidemiologia della malattia si è meglio precisata - o forse si è in parte modificata - e gli ultimi dati di letteratura ci dicono che almeno il 60% dei celiaci attende ancora una diagnosi [2,3]. Stiamo parlando, probabilmente, di almeno 300.000-400.000 persone e l'ipotesi di uno screening di massa riprende forza. Vediamo come affrontano il problema gli autori di questo lavoro multicentrico italiano.

### **Le premesse**

Sono in buona parte quelle già dette. La disponibilità di test diagnostici altamente affidabili e la crescente sensibilizzazione dei medici e della comunità nei confronti dell'intolleranza al glutine hanno consentito l'emergere di un grande numero di diagnosi. L'impressione, peraltro, è che anche la frequenza della celiachia nella popolazione italiana possa essersi modificata: dal classico ed evidentemente sottostimato dato del 0.5-1% degli anni '90, si è arrivati all'1.58% degli anni più recenti [2,4]. Su come portare alla diagnosi le decine di migliaia di inconsapevoli pazienti ancora ignoti, il dibattito è sempre stato vivace. I sostenitori dello screening di massa hanno dovuto ripetutamente confrontarsi con i tempi, i modi e i costi di un'operazione che avrebbe finito con il coinvolgere milioni di persone (solo bambini? anche adulti?) di età non ben individuata (età scolare? anche gli anziani? da quando a quando?), magari più volte nell'arco della vita (celiaci non si nasce, si diventa e non tutti alla stessa età) e con metodiche che solo recentemente hanno raggiunto un elevato grado di affidabilità e sostenibilità (sierologia, genetica di predisposizione). I fautori dell'approccio per case-finding hanno potuto più agevolmente sostenere la propria strategia puntando sull'ormai consolidata sensibilizzazione al problema e sulla diffusione e accessibilità delle metodiche sierologiche, pur trovandosi a dover giustificare la persistente incapacità a fare emergere quell'enorme numero di non-diagnosi che continua a costituire la parte sommersa dell'iceberg-celiachia.

### **Il disegno**

Gli autori hanno riaffrontato l'analisi epidemiologica del territorio italiano con un disegno multicentrico (Milano, Padova, Roma, Reggio Calabria, Cava de' Tirreni, Bari) rivolto ai bambini dai 5 agli 11 anni di età, adottando come primo test di screening

la determinazione degli HLA di predisposizione (HLA-DQ2 e -DQ8) effettuata a scuola su una goccia di sangue da puntura capillare. I portatori degli HLA di predisposizione sono stati richiamati negli ambulatori ospedalieri per il dosaggio delle IgAs, degli anticorpi antitransglutaminasi IgA (TTG) o degli anticorpi anti-gliadina deamidata IgG (DGP) in presenza di un difetto di IgAs. Il successivo dosaggio degli anticorpi antiendomio (EMA) e la biopsia duodenale completavano l'iter diagnostico secondo i criteri ESPGHAN 5.

### I risultati

Partendo da una popolazione eleggibile di 5.994 bambini e da una popolazione testata per HLA-DQ2/-DQ8 di 4.438 bambini, si è arrivati a dosare le TTG-IgA in 1.612 soggetti HLA-DQ2/-DQ8 positivi. I successivi passaggi di verifica e diagnosi hanno portato all'individuazione di 48 pazienti (40 femmine e 8 maschi) con celiachia non precedentemente noti. Includendo anche i bambini appartenenti alla popolazione considerata e già noti come celiaci (n=32), la prevalenza complessiva di celiachia è stata stimata all'1.65% (IC 95%, 1.34%-2.01%). Unendo i dati di questo lavoro con quelli ottenuti da Gatti et al. [2] nel 2015-2016 (Verona e Ancona), si ottiene un quadro più complessivo della prevalenza di celiachia in Italia, con alcune interessanti variazioni geografiche (Tabella 1). In sostanza, solo il 40% delle diagnosi di celiachia era già nota, mentre il restante 60% è stata diagnosticata in seguito allo screening effettuato. Il 42.5% della popolazione scolastica sottoposta a screening è risultata positiva per HLA-DQ2/-DQ8 e la celiachia è stata individuata nel 2.98% (IC 95%, 2.20%-3.92%) dei bambini HLA-positivi.

### Commento

La prevalenza della celiachia in Italia si conferma tra le più alte nel mondo; secondo i dati di letteratura riportati dagli autori, solo la Svezia ha valori superiori (2.2-2.7%) ai nostri.

Rispetto alle ben note perplessità nei confronti di uno screening universale per la celiachia, l'approccio degli autori, teso a selezionare con la tipizzazione HLA un sottogruppo a più elevato rischio sul quale concentrare i successivi accertamenti diagnostici, sembra poter focalizzare più efficacemente le risorse. Importante, naturalmente, è la facilità di esecuzione e la sostenibilità del primo test di screening che dovrebbe, in ogni caso, essere universale. Anche su questo punto, la determinazione HLA su goccia di sangue capillare ottenibile al di fuori delle strutture sanitarie (a scuola?), sembra costituire un punto di partenza favorevole che, secondo gli autori, trasformerebbe in realtà lo screening di massa in una meno impegnativa procedura di case-finding. Semplicità di esecuzione, costi contenuti e affidabilità del test (la possibilità di una celiachia in assenza di HLA di predisposizione esiste ma è davvero ridottissima) completerebbero il quadro di questo primo passaggio. La successiva applicazione di un iter diagnostico semplificato secondo le indicazioni ESPGHAN, consentirebbe di arrivare alla diagnosi senza dovere necessariamente ricorrere in tutti i casi alla biopsia duodenale [5]. Resta, naturalmente, il problema organizzativo ed economico non banale di sottoporre comunque al prelievo ematico per IgAs e TTG/DGP quasi la metà della popolazione generale (quella HLA positiva).

Attesi i dati ottenuti in questo lavoro, gli autori battono (legittimamente) il tasto dell'alta percentuale (60%) di celiaci non ancora diagnosticati per sostenere l'opportunità di un atteggiamento proattivo che non si avvalga soltanto di un approccio –

**Tabella 1. Prevalenza di celiachia ottenuta in questo studio e in quello di Gatti et al.<sup>2</sup>.**

Centro	Prevalenza	IC 95%
Milano	1.09	0.56-1.9
Padova	2.07	0.84-4.22
Roma	1.23	0.67-2.05
Cava de' Tirreni	1.15	0.6-2.01
Bari	2.57	1.83-3.52
Reggio Calabria	1.78	1.02-2.87
Verona <sup>2</sup>	1.70	1.2-2.2
Ancona <sup>2</sup>	1.42	1.01-1.82

per quanto attento e scrupoloso – di case-finding. La sottostima diagnostica della celiachia è un problema noto in tutto il mondo, rispetto al quale l'Italia non è certamente tra i Paesi messi peggio. La grande variabilità clinica della malattia, l'elevata percentuale (44% in questo studio) di forme clinicamente silenti e un'attenzione al problema forse non così diffusa come saremmo portati a pensare, giustificano la persistenza dell'ormai abusata, ma sempre efficace, rappresentazione dell'iceberg.

E quindi, continuare con un case-finding sempre più stringente o decidere di saltare l'ostacolo e immaginare una qualche forma di screening più o meno universale? Il lavoro della SIGENP aggiunge un piccolo peso sul piatto della bilancia dello screening ma, tutto sommato, nulla di definitivo. Gli aspetti problematici da mettere ancora a fuoco restano sempre gli stessi: quando, dove, con quale metodica, ogni quanto, con quali costi economici e, non ultimo, con quali riflessi sulla qualità di vita di chi, sottoposto allo screening genetico, risultato positivo per HLA-DQ2/-DQ8, ma negativo alla sierologia, sa che avrà comunque la possibilità di sviluppare una celiachia nel corso della propria vita. Forse.

Perché predisposti si nasce, ma celiaci si diventa. Forse.

**1. Lucchesi F, et al. L'iceberg della celiachia. Quasi mezzo milione di italiani sono intolleranti al glutine ma non lo sanno.**

**2. Gatti S, Lionetti E, Balanzoni L, et al. Increased prevalence of celiac disease in school-age children in Italy. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:596–603.**

**3. Visca A. Celiachia in Italia, il 60% dei casi rimane senza diagnosi. Medico e Paziente 27 marzo 2023.**

**4. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL. Celiac disease in the general population: should we treat asymptomatic cases? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997 May;24(5):S10-2; discussion S12-3. doi: 10.1097/00005176-199700001-00004.**

**5. 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 .**