

CoeliacForum

JOURNAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS ABOUT COELIAC DISEASE

COELIAC FORUM | EDIZIONE NR 01_2010 | IN PRIMO PIANO

LA DIAGNOSI DI CELIACHIA: SI PUO' FARE DI PIU'

La celiachia, o intolleranza permanente al glutine su base genetica, e' notoriamente una delle patologie piu' frequenti nel mondo occidentale (e non solo): circa l'1 % della popolazione generale, sia in eta' infantile che adulta, ne e' infatti colpita. Tuttavia, la frequenza dei casi diagnosticati e' nettamente inferiore all'1%, poiche' molti casi non vengono adeguatamente riconosciuti, in quanto poco caratteristici sul piano clinico o addirittura asintomatici.

Tale situazione e' stata espressa, durante gli ultimi 20 anni, attraverso il concetto dell'iceberg celiaco: una parte

dei casi (quelli "visibili") vengono correttamente diagnosticati e posti in trattamento con dieta senza glutine, ma la quota principale (la parte "sommersa" dell'iceberg) rimane invisibile poiche' non diagnosticata (e pertanto a rischio di complicanze). Questa realta' ha portato gli esperti a chiedersi quali siano le strategie piu' idonee ad incrementare il numero delle diagnosi di celiachia: screening di massa o, piu' semplicemente, identificazione dei casi sospetti (case-finding)? In questa breve nota analizzeremo i pro ed i contro di queste opzioni e le possibili soluzioni di questo importante problema di sanita' pubblica.

PREVALENZA IN ITALIA

Come accennato, la frequenza complessiva della celiachia e', in media, attorno all' 1 % nella popolazione generale. Questo dato riguarda non solo i Paesi nei quali la popolazione e' prevalentemente di origine europea (Europa, America del Nord e parte dell'America del Sud, Australia e Nuova Zelanda), ma anche altre aree del pianeta quali l'Africa del Nord, il Medio Oriente e parte del continente indiano². Nei paesi a tenore socioeconomico piu' elevato, la prevalenza globale di celiachia sembra addirittura essere in aumento, per ragioni che



CARLO CATASSI

Universita' Politecnica delle Marche e Center For Celiac Research, University of Maryland School of Medicine



AGGIORNAMENTO RICERCA

INCIDENZA E PREVALENZA DEI CASI DI CELIACHIA DIAGNOSTICATI IN FINLANDIA

Al fine di aumentare il tasso di individuazione della celiachia, in Finlandia si provvede a formare il personale medico e si incoraggiano screening sierologici nel caso di gruppi a rischio. L'obiettivo dello studio e' quello di indagare sulla reale efficacia di questo metodo procedurale. Lo studio si basava su una banca dati di pazienti celiaci di recente diagnosi, con un'eta' minima di 16 anni, ai quali la previdenza sociale versava dal 2002 indennita' mensili a copertura delle spese sostenute per la dieta senza glutine. Le cifre concernenti incidenza e prevalenza sono state calcolate fino a fine 2006. La popolazione complessiva al di sopra dei 16 anni contava 4,31 milioni di persone. Per il biennio 2004-2006, nella banca dati sono state identificate 5.020 persone (64% donne) che percepivano un nuovo sussidio. L'incidenza annuale media di una celiachia accertata risultava di 39 casi ogni 100.000 persone. Complessivamente, 23.553 persone ricevevano un sussidio. Emerge quindi una prevalenza della celiachia negli adulti, a livello nazionale, dello 0,55% (0,70% donne, 0,38% uomini). Allo stato delle nostre conoscenze, si tratta delle cifre piu' alte sinora registrate. La crescente attenzione per la celiachia e il case finding attivo hanno permesso questa diagnosi efficiente.

N.J. Hall et al.: Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 30, 315-330, 2009.

presented by

DR. SCHÄR

rimangono al momento poco chiare, nel corso di questi ultimi decenni. In Italia, con una popolazione residente pari a circa 60.000.000 di individui, il numero dei celiaci "attesi" e' pari a circa 600.000. In realta' meno di 100.000 risultano essere i casi attualmente diagnosticati, il che indica che la parte sommersa dell'iceberg celiaco rimane ancora di dimensioni cospicue! Una situazione simile esiste in altri paesi europei, anche se esistono differenze regionali legate in parte ad una differente prevalenza della celiachia nella popolazione, ma soprattutto alla variabile consapevolezza della malattia a livello della classe medica.

COMPLICAZIONI DI UNA DIAGNOSI MANCATA

L'aumento del tasso di diagnosi della celiachia appare come un obiettivo indiscutibilmente auspicabile a livello di sanita' pubblica. Infatti, la mancata diagnosi comporta il rischio di complicanze irreversibili quali infertilita', osteoporosi, problemi neurologici e cancro (so-

prattutto linfoma intestinale). A livello societario, tale situazione si traduce in un aumento dei costi diretti ed indiretti della mancata diagnosi, ben piu' gravosi del costo della terapia dietetica. Come precedentemente accennato, l'obiettivo dell'incremento delle diagnosi puo' essere affrontato mediante (a) screening di massa; (b) case-finding.

SCREENING DI MASSA COME SOLUZIONE?

Per molti versi la celiachia sembra soddisfare i principali requisiti richiesti ai fini dello screening di massa: (a) e' una malattia socialmente rilevante, soprattutto in considerazione dell'elevata frequenza; (b) sfugge facilmente alla diagnosi; (c) se non riconosciuta puo' causare complicanze gravi ed irreversibili; (d) esistono semplici ed affidabili test diagnostici (soprattutto la ricerca degli anticorpi sierici anti-transglutaminasi ed anti-endomisio di classe A); e' disponibile una cura risolutiva: la dieta senza glutine³. Il limite maggiore dello screening di

massa e' rappresentato dalla difficolta' di trattare i casi silenti sul piano clinico. Nel paziente con celiachia scarsamente sintomatica, l'impegno psico-sociale richiesto dal trattamento puo' risultare difficile da accettare, con conseguente rischio di scarsa aderenza alla dieta priva di glutine. Un altro aspetto controverso riguarda l'eta' alla quale eseguire l'eventuale screening della celiachia, poiche' e' noto che tale malattia puo' svilupparsi a qualsiasi eta', anche nell'anziano.

CASE FINDING COME SOLUZIONE?

La strategia del case-finding consiste nel ricercare la celiachia nei soggetti che giungono alla osservazione del medico per motivi ricollegabili a questa malattia. Spetta al medico di famiglia, in questo caso, di consigliare lo screening celiaco (ad es. mediante la ricerca di anti-TTG) a tutte quelle persone che giungono nel suo ambulatorio a causa di disturbi gastrointestinali, anemia, storia familiare di celiachia od altri possibili sintomi (o fattori di rischio) di celiachia (Tabella)⁴.

Questa procedura ha il vantaggio di essere eticamente ineccepibile e meno costosa rispetto allo screening. Il limite maggiore rimane la limitata efficienza diagnostica, soprattutto in termini di sensibilita', poiche' e' dimostrato che molti casi non vengono comunque diagnosticati attraverso il case-finding, ad es. quando la sintomatologia e' cosi' modesta da non suggerire l'opportunita' di un consulto medico.



▾ Indicazioni al case-finding celiaco

Storia familiare di celiachia

Disturbi cronici intestinali

Anemia

Osteoporosi

Malattie autoimmuni

Anomalie della funzione epatica

Epilessia o altri disturbi neurologici

Stanchezza cronica

Infertilità

S. di Down, Turner e di Williams

Deficit di IgA

VANTAGGI E SVANTAGGI DELLE STRATEGIE

Il dibattito tra sostenitori rispettivamente dello screening di massa o del case-finding non sembra destinato ad esaurirsi in tempi brevi. In futuro, le posizioni potrebbero cambiare in funzione di eventuali progressi diagnostici, alcuni dei quali sono peraltro già all'orizzonte. Ad es. uno screening "mirato" ai soggetti geneticamente predisposti alla celiachia potrebbe rappresentare una scelta accettabile ed efficiente. Attualmente è possibile individuare solamente i genotipi predisponenti legati al sistema HLA (DQ2 e DQ8), ma il potere predittivo di questa determinazione è piuttosto limitato. L'individuazione di ulteriori marcatori genetici predisponenti potrebbe consentire di affinare la mira, selezionando con maggior precisione coloro nei quali ricercare, magari periodicamente, i marcatori sierologici di celiachia. Al momento, tuttavia, la politica del case-finding rimane la scelta più razionale, ma anche per questa esistono margini di miglioramento.



Indagini recenti in Italia⁵ hanno documentato che la consapevolezza della variabilità clinica della celiachia è già piuttosto elevata tra i pediatri, mentre rimane limitata a livello di medicina generale e specialistica dell'adulto.

L'aggiornamento continuo del medico e dell'opinione pubblica appaiono pertanto gli strumenti principali da utilizzare per affinare l'esplorazione delle "profondità" dell'iceberg celiaco.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- 1 Fasano A, Catassi C.** Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120: 636-51.
- 2 Catassi C, Cobellis G.** Celiac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 908-10.
- 3 Fasano A.** Should we screen for coeliac disease? Yes. *BMJ* 2009; 339: 3592.
- 4 Catassi C, Fasano A.** Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 687-91.
- 5 Valletta E.** Celiachia *Notizie* 2009;



DIAGNOSI SEMPLICI O DIFFICILI, PROTOCOLLI ATTUALI E FUTURI

La flow chart mostra l'iter diagnostico suggerito dagli autori nei casi, discussi nel paragrafo precedente, di sospetta malattia celiaca.

Si evidenzia come la determinazione anticorpale, particolarmente degli anti-tTG di classe IgA, rivesta un ruolo centrale, addirittura più importante della valutazione clinica. Quest'ultima può essere fuorviante, soprattutto, quando la sintomatologia è sfumata od addirittura assente. Nella maggior parte dei casi il "percorso" è ben definito, per cui è possibile giungere rapidamente ad una diagnosi di certezza, necessaria ai fini del trattamento permanente con dieta priva di glutine. Accade tuttavia sempre più spesso di trovarsi di fronte a situazioni "borderline", nelle quali il giudizio diagnostico può essere tutt'altro che fa-

cile: ad es. quando il valore degli anticorpi anti-tTG ed EMA è solo modicamente aumentato e la lesione intestinale appena accennata (aumento isolato dei linfociti intraepiteliali), cosiddetta celiachia potenziale, oppure nei casi con aspetti tipici di celiachia ma con assenza di genotipo predisponente HLA-DQ2 o DQ8, infine quando il paziente presenta sintomi tipici, anticorpi sierici negativi ed enteropatia celiaca alla biopsia intestinale (celiachia sieronegativa). Queste situazioni richiedono un'attenta valutazione di tutti gli elementi utili ai fini diagnostici, da eseguirsi presso Centri specialistici la cui "expertise" dovrebbe essere periodicamente verificata ed accreditata a livello istituzionale. Nella pratica, può essere talora utile ripetere la valutazione diagnostica a distanza, poiché sono possibili fluttuazioni temporali dei livelli anticor-

pali, naturalmente lasciando il paziente a dieta libera fino al momento della diagnosi conclusiva. Infine, nei casi dubbi, specie se sintomatici, può altresì essere utile praticare una prova di riesposizione al glutine (cosiddetto "challenge") dopo un periodo di trattamento con dieta glutinata di almeno 24 mesi. E' bene sottolineare che il trattamento con dieta senza glutine, pur essendo del tutto efficace e sicuro, è pur sempre impegnativo, motivo per il quale è necessario che la diagnosi di celiachia sia certa ed "inappellabile".

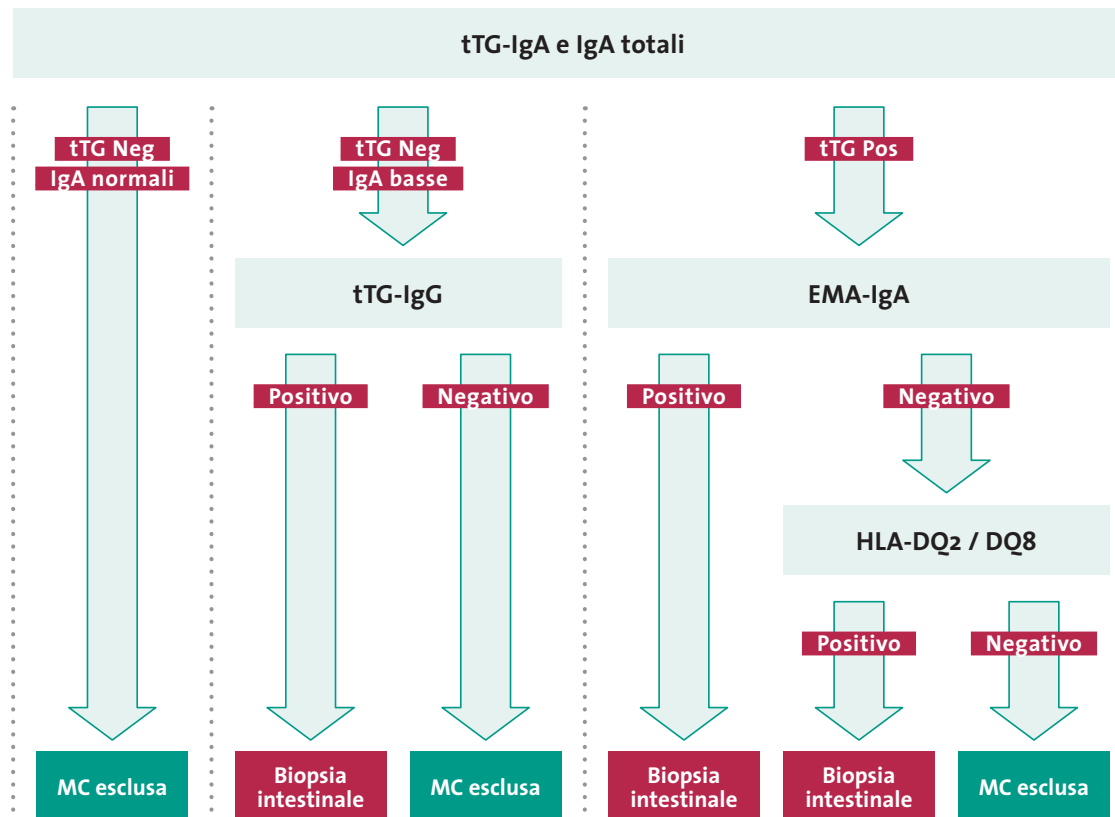
Ci piace concludere questa nota accennando alla possibilità, molto verosimile, che, in un prossimo futuro, l'iter diagnostico della celiachia subisca ulteriori semplificazioni. Diversi studi, tutti recenti, hanno ormai dimostrato come la biopsia intestinale non aggiunga in-

formazioni diagnostiche determinanti quando gli altri dati, soprattutto i valori anticorpali di anti-tTG ed EMA, siano chiaramente elevati. D'altra parte la biopsia è poco gradita dal paziente e dai suoi familiari, poiché richiede l'esecuzione di una gastro-duodenoscopia, esame invasivo, costoso e non del tutto immune da possibili rischi. Pertanto nei casi tipici, ad es. nei bambini con sintomatologia gastro-intestinale classica, questa procedura potrebbe essere omessa senza alcuna perdita di accuratezza diagnostica. Per contro, la biopsia intestinale rimarrà un'indagine fondamentale nei casi dubbi, situazioni nelle quali l'applicazione di tecniche istologiche avanzate, quali la ricerca mediante immuno-istochimica dei depositi di IgA a livello sub-epiteliale, può addirittura migliorare la resa diagnostica di questa procedura.





ALGORITMO PER LA DIAGNOSI DELLA MALATTIA CELIACA



↳ Soggetti da sottoporre a screening

Anamnesi familiare di MC

Disturbi cronici intestinali

Anemia

Osteoporosi

Malattie autoimmuni

Anomalie della funzione epatica

Epilessia o altri disturbi neurologici

Sindrome di Down

Sindrome di Turner

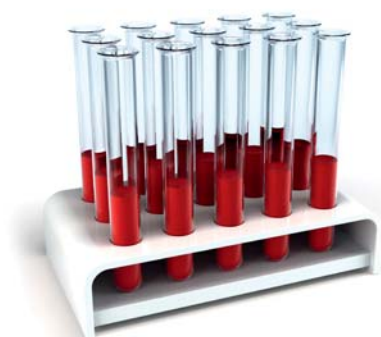
Stanchezza cronica

Infertilità



METODI DIAGNOSTICI IN SINTESI

La malattia celiaca (MC) è una malattia frequente e subdola in quanto (fatta eccezione per la forma classica) spesso sfugge alla diagnosi pur comportando complicanze talora anche gravi e con un costo sanitario notevole; d'altro canto, però, possiamo affermare che si tratta di una patologia curabile che può essere diagnosticata con test semplici e affidabili.



La diagnosi può essere effettuata mediante analisi del sangue e confermata mediante biopsia intestinale. Quando si sospetta la celiachia, si cerca attraverso le analisi del sangue la presenza di anticorpi anti-transglutaminasi (Ac anti-tTG), anticorpi anti-gliadina (AGA), anticorpi anti-endomisio (EMA); più recenti e non ancora così diffusi sono poi gli Ac.Anti peptidi deamidati della gliadina (DPG-AGA);

Gli AGA sono anticorpi diretti contro la alfa gliadina da glutine di grano. Nel siero dei soggetti con MC si trovano Ac AGA di tipo IgA e IgG. La determinazione delle IgA è utile nella diagnosi della malattia in fase attiva e nel monitoraggio del comportamento alimentare dopo prescrizione della dieta priva di glutine. Presentano una sensibilità del 66-90% ed una specificità dell'80-100%. Le IgG sono un marker più sensibile, ma meno specifico: la loro identificazione è però

utile per evidenziare i casi con carenza di IgA, in quanto tale carenza, nei soggetti celiaci, sarebbe 10 volte più frequente che nella popolazione normale. Presentano una sensibilità dell'86-94% ed una specificità del 70-87%.

EMA: la sensibilità e la specificità sono vicine al 100%; la sensibilità non arriva al 100% perché possono aversi dei falsi negativi per carenza congenita di IgA o basso titolo di IgA (in questo caso è bene dosare le IgG). La ricerca degli EMA è però più impegnativa in termini di tempo ed esperienza dell'operatore.

Ac anti-tTG: presentano anche loro una sensibilità e specificità prossime al 100% ma risultano essere meno "operatori dipendenti" rispetto agli EMA.

Ac. anti-peptidi deamidati della gliadina (IgA e IgG); nei casi di celiachia in soggetti giovanissimi, sono rilevabili ancora

più precocemente rispetto alla Transglutaminasi e alla Gliadina tradizionale. Specie se di classe IgG sembrano avere sensibilità e specificità simili agli IgA anti-tTG

Per la diagnosi di MC rimane però fondamentale la **biopsia intestinale**, dal momento che soltanto essa ci permette di dimostrare la presenza delle lesioni istologiche che sono alla base della definizione di malattia. Allo stesso modo l'insostituibilità della biopsia è confermata dal fatto che pur avendo a disposizione degli ottimi tests non invasivi, nessuno di essi possiede una sensibilità e specificità del 100%. La biopsia intestinale viene eseguita in corso di Esofagogastroduodenoscopia. Molto importante eseguire multiple biopsie intestinali in quanto la severità della lesione istologica nella MC non è uniforme. I risultati della biopsia intestinale sono inoltre indispensabili per ottenere dalla ASL di competenza

l'esenzione per l'acquisto di prodotti senza glutine entro una soglia di spesa mensile che varia da regione a regione.

Attualmente la classificazione istologica più utilizzata per esprimere il danno della mucosa intestinale è la classificazione sec. Marsh-Oberhuber che distingue i seguenti stadi:

Tipo 1:
aumento dei linfociti intraepiteliali (magg. 25/100 cellule)

Tipo 2:
iperplasia delle cripte

Tipo 3a:
atrofia lieve dei villi

Tipo 3b:
atrofia sub totale dei villi

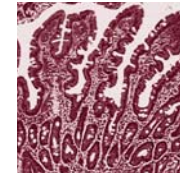
Tipo 3c:
atrofia totale dei villi

Infine un accenno al **test genetico** di predisposizione alla MC; la celiachia si associa a determinati antigeni HLA: molecole

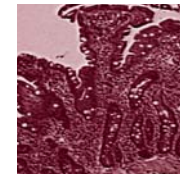
proteiche presenti sulla superficie della maggior parte delle cellule dell'organismo, e quindi anche dei globuli bianchi (leucociti), dove possono essere rilevate più facilmente. Proprio da qui viene la denominazione HLA, ossia Human Leucocyte Antigens (antigeni umani leucocitari); il 90% dei celiaci è infatti portatore dell'antigene HLA-DQ2, mentre in caso di sua assenza è presente l'antigene HLA-DQ8. E' da considerarsi un test di secondo livello atto a valutare la compatibilità con la diagnosi di MC nei casi dubbi.

Recentemente è comparso in farmacia il cosiddetto TEST RAPIDO per la diagnosi della malattia; è necessaria solo una goccia di sangue, prelevata dal polpastrello di un dito. Viene rilevata la presenza di anticorpi anti-transglutaminasi di tipo IgA. Nel caso di positività del test occorrerà rivolgersi al proprio medico per intraprendere l'iter tradizionale, ossia gli esami del sangue per la ricerca degli altri tipi di anticorpi per confermare i risultati del test e infine eventualmente la biopsia intestinale.

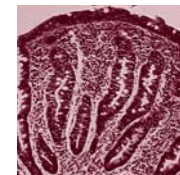
Nel caso di negatività non si può escludere completamente la malattia celiaca, in quanto esiste una percentuale, anche se piccola, di celiaci che risultano negativi agli anticorpi anti-transglutaminasi. Perciò in presenza di sintomi tipici suggestivi per celiachia è bene contattare il medico per intraprendere anche in questo caso l'iter diagnostico tradizionale.



Mucosa dell'intestino tenue con villi intestinali



Mucosa dell'intestino tenue con villi intestinali parzialmente regressi



Mucosa dell'intestino tenue con villi intestinali totalmente regressi



NEWS



ANTEPRIMA

Il prossimo numero uscirà a giugno 2010 e tratterà di profili nutrizionali e alimentazione equilibrata in caso di celiachia.

➤ CORSO ECM: CELIACHIA E DIABETE: COME GESTIRE UN PAZIENTE CON LA PATOLOGIA ASSOCIATA.

Per dare ancora più valenza al proprio impegno di informazione al personale specializzato, Dr. Schär sta organizzando il corso ECM: "Celiachia e Diabete: come gestire un paziente con la patologia associata.". Sede del corso sarà Bologna presso l' Hotel NH-De La Gare il 18 giugno 2010. A breve maggiori informazioni sulla modalità di iscrizione e il programma dettagliato.

Segreteria organizzativa:
Weber Shandwick – Milano
www.webershandwick.com

➤ IL GIUSTO EQUILIBRIO TRA BENESSERE E PIACERE

Glutafin da sempre attenta alla salute e alle necessità del celiaco ha voluto creare dei prodotti che potessero sopperire alla scarsa introduzione di fibre con la dieta e da qui la rivoluzione nel gusto degli alimenti senza glutine con fibra. Ideati per essere alimenti sani, ma dal sapore buono. La gamma comprende biscotti, pane e farina, questo per assecondare ogni momento della giornata ed esigenza di grandi e bambini. Si tratta di prodotti che secondo il regolamento europeo relativo alle indicazioni nutrizionali sui prodotti alimentari vengono classificati non semplicemente come fonti di fibra, ma come alimenti ad alto contenuto di fibra. L'apporto corretto di fibre può essere assicurato nell'arco della giornata partendo già dal mattino con i biscotti integrali Glutafin, a pranzo e a cena qualche fetta di pane integrale, due-tre porzioni di verdura e nell'arco della giornata due o tre frutti mangiati possibilmente con la buccia. E soprattutto bere tanta acqua altrimenti le fibre restano inerti e non riescono a svolgere il loro lavoro. Le fibre sono fondamentali per la salute e da adesso con Glutafin è ancora più facile garantirsi la giusta quantità!



Comunicazione e PR:

Dr. Schär Professionals, Winkelau 9, I-39014 Postal
professional@schaer.com, www.coeliaccentre.org

Testi: zweiblick, Dr. Schär Professionals

Traduzione: eurocom translation services

Layout: zweiblick

Stampa: Athesia