



TESTING: ALLA RICERCA DEI CELIACI IGNOTI

*Narducci M, *Mauri L, **Castelli L, *Gruppo ACP Milano (Battilana MP, Bianco P, Biolchini A, Biondello G, Brivio L, Cajani MR, Centonze B, Clerici MA, Colombo M, Crespi L, Curto S, D'Orazio T, De Poli D, Di Pietro ME, Doro G, Fomia L, Mantegazza M, Marcolini C, Mauri L, Mazzoleni V, Monolo A, Narducci M, Nova A, Offredi ML, Rabbone L, Sala E, Saleri L, Sciascia T, Scotti L, Spinelli B, Terenghi A, Torrieri MG, Vignati B, Zanetto F)
*Pediatria di famiglia; **UO di Pediatria, Ospedale Predabissi, Vizzolo (MI)

Summary

According to literature, we identified 32 coeliac disease-related conditions which can be divided into the following categories: symptoms, signs, pathologies, instrumental and laboratory tests, familiarity. During one year, 34 paediatricians in Milan studied 20,805 children; out of them, 577 showed one or more of the aforementioned conditions. Within this selected population, 15 were positive to EMA and showed the histologic lesions which are typical of coeliac disease on their mucosa. Therefore, within this population, which was selected on the basis of symptoms, the prevalence of coeliac disease was 1/40. After this survey, which involved only 1/4 of the paediatricians operating in Milan, the prevalence of identified coeliac disease passed from 1/1122 to 1/679.

Scopo della ricerca - Gli studi pilota mediante screening sulla popolazione generale hanno dimostrato, in Italia, una prevalenza della m. celiaca che varia tra 1/200 e 1/100, di molte volte superiore a quella che si riesce a individuare per via clinica. Per altro verso, la patologia subclinica o misconosciuta dei celiaci non diagnosticati (anemia sideropenica, osteopenia, bassa statura, dolori addominali, inappetenza, disturbi aspecifici del comportamento) e l'alto rischio di patologia più severa (poliabortività, infertilità, malattie autoimmuni, tumori) giustificano una loro individuazione anche in assenza della classica sintomatologia malnutrizionale e diarroica. Una strategia intermedia tra lo screening di popolazione e la diagnosi clinica sui sintomi classici è quella del "testing", cioè di uno screening sierologico mirato, effettuato sistematicamente in tutti i soggetti con segni o con patologie che siano state dimostrate significativamente associate alla celiachia e che definiscano un rischio di celiachia più elevato che nella popolazione generale. Scopo della ricerca è quello di valutare nei fatti l'efficienza del testing e di individuare associazioni sintomatologiche utili a migliorare la sensibilità e la specificità dei criteri di inclusione nella categoria di rischio.

Materiali e metodi

Costituzione del gruppo di lavoro. Hanno aderito alla ricerca 34 pediatri di famiglia della città di Milano, pari al 25% circa degli iscritti, suddivisi in 6 aree geografiche con un coordinatore per area.

Individuazione dei casi a rischio. Sulla base della letteratura sono state identificate 32 condizioni significativamente associate alla celiachia, divise in 5 gruppi:

□ SINTOMI (anoressia protratta, >1 m; diarrea protratta, >1 m; dolori addominali protratti, >1 a, o abbastanza gravi da richiede-

re accertamenti; stipsi cronica; disturbi del comportamento come depressione o infelicità).

□ SEGNI (crescita staturale-ponderale <3° centile; rallentamento della crescita >2 curve; lesioni dello smalto dentario; ritardata guarigione delle infezioni comuni; perdita di peso inattesa ed eccessiva nella convalescenza; addome globoso; stipsi cronica; afte recidivanti).

□ PATOLOGIE (dermatite erpetiforme; dermatiti carenziali; psoriasi; psicosi sine materia; giardiasi; nefrite IgA; s. di Down; s. di Turner; s. di Schoenlein-Henoch; epilessia intrattabile con calcificazioni; malattie autoimmuni).

□ FAMILIARITÀ (genitore o fratello celiaco).

□ RISCONTRI DI LABORATORIO E STRUMENTALI (anemia sideropenica; anemia macrocitica; deficit di IgA; ipertransaminemia; ipoproteinemia; positività per autoanticorpi; osteopenia).

I dati clinici

Reclutamento dei soggetti. Sono stati presi in considerazione i bambini di età tra 0 e 13 anni, osservati tra il 1° luglio 1998 e il 30 giugno 1999, per qualunque motivo, dai pediatri componenti il gruppo, per un totale di 20.895 bambini. Sono stati esclusi i casi di celiachia già diagnosticati.

Diagnosi. Per ciascuno di questi veniva compilata una scheda informatizzata, e veniva raccolto un campione di sangue, inviato a uno dei 6 laboratori di riferimento (uno per ciascuna delle 6 zone in cui era stata suddivisa la città) per il dosaggio delle IgA totali, degli anticorpi anti-glutine (AGA) IgA, e degli anticorpi anti-endomisio (EMA). I casi positivi sono stati ritestati sierologicamente, con un secondo prelievo di conferma, presso il Centro di Gastroenterologia della Clinica Pediatrica II dell'Università di Milano, e sottoposti a biopsia digiunale.

Risultati - Sono stati diagnosticati 15 nuovi casi di celiachia, sulla base sia della positività per EMA che della biopsia. Gli AGA IgA sono stati negativi in 2 di questi casi (senza deficit di IgA), dimostrando un'insufficiente sensibilità, oltre che un'insufficiente specificità. Con questi 15 nuovi casi (aggiunti ai 23 precedentemente noti) la prevalenza nella città di Milano è risultata pari a 1/679, quasi doppia rispetto a quella precedentemente accertata (1/1122), ma ancora lontana da quella attesa (1/100-1/200). In 5 casi l'indicatore è stato l'anoressia, in 5 casi l'anemia sideropenica, in 3 casi il rallentamento della crescita, in 2 casi il ritardo di guarigione dopo infezioni comuni. Gli altri indicatori utili sono stati i DAR, le afte, la s. di Down, la stipsi cronica, l'addome globoso (in 4 casi più di un indicatore era presente).

Conclusioni - Il TESTING, cioè lo screening mirato sul riscontro di fattori di rischio, permette di incrementare notevolmente il numero delle diagnosi, anche se sembra ancora lontano dal soddisfare il riconoscimento di tutti i soggetti affetti. Non c'è dubbio però che se, come in ipotesi sarebbe stato possibile, tutti i pediatri di Milano si fossero attivati, il numero dei casi trovati sarebbe stato, come il numero dei pediatri, più alto, presumibilmente come il numero totale dei pediatri, 4 volte superiore a quello trovato (circa 60), sensibilmente più vicino a quello atteso.



NEFROCALCINOSI DEL LATTANTE E IPERSENSIBILITÀ ALLA VITAMINA D

Alberto Bertinelli

Clinica Pediatrica II De Marchi, Università di Milano

Summary

Description of a case of nephrocalcinosis which was detected by chance in a female child aged 50 days, breast-fed with the addition of 850 U/day of vitamin D. It was due to a primitive hypersensitivity to vitamin D. Her picture was characterised by polyuria with hyposthenuria, irregular growth, hypercalcaemia, no increment of parathormone, marked hypercalciuria, coarse accumulations of calcium in her calices. The child recovered by discontinuing the administration of vitamin D, by treating her first with prednisolone, then with ketoconazole, to stop the hydroxylation of 25(OH) D at 1,25(OH)₂ D, but also by moving from breast-feeding to formulated milk, thus producing an increase in phosphatemia and a (subsequent?) decrease in calcaemia.

Il caso - Primogenita, nata a termine (3050 g). Allattamento al seno, con aggiunta di adisterolo (3 gtt/die, pari a 750 U). A 50 giorni di vita, viene effettuata una ecografia renale, prevista da uno studio in corso presso la divisione pediatrica della città di residenza. L'esame, inattesa, dimostra un'importante nefrocalcinosi. La bambina viene inviata alla nostra Clinica per accertamenti.

L'esame obiettivo è nei limiti; assenza di note malformative. Peso 3800 g (-2 DS), altezza 53 cm (-1 DS), circonferenza cranica 38,5 cm. PA 92/53. Diuresi 700-800 ml/die. C'è dunque una poliuria in un bambino di peso e statura ai limiti inferiori della norma.

Calcemia 12,8 mg/dl; fosforemia 4,3 mg/dl, fosfatasi alcalina 1233 U/ml, creatinina 0,46 mg/dl, emogasanalisi normale, esame urine negativo (PS 1.005), beta2-microglobulina 56 mcg/l (vn 0-100), Ca/cr urinario 2,32. C'è dunque una ipercalcemia con ipercalciuria e iperfosfatemia.

Paratormone <1 pg/ml (vn 10-71); 25(OH) D 79,4 ng/ml (vn 8,9-46,7 d'inverno; 15-80 d'estate); 1,25(OH)₂ D 54 pg/ml (vn 16-50). Test DDAVP patologico: massima concentrazione urinaria dopo 0,1 ml Minirin 205 mOsm/kg. Ossaluria 30,6 mg/l (vn 13-38 ng/ml). C'è dunque un quadro di ipervitaminosi D e un difetto di concentrazione urinaria.

Il cariotipo con ibridazione in situ (FISH) esclude una sindrome di Williams; la radiografia dello scheletro è nei limiti. Gli esami riguardanti il metabolismo calcio eseguiti alla madre sono normali.

Viene sospesa la somministrazione di vitamina D e la piccola viene tenuta a solo latte materno (contenuto controllato=59 mg/l). Diminuisce rapidamente il livello di 25(OH)D, e diminuiscono la calcemia e la calciuria mentre aumenta il livello di 1,25(OH)₂D.

Il problema - Tutto fa pensare a una ipersensibilità alla vitami-

na D. La ipercalcemia, la nefrocalcinosi, la ipostenuria e la malnutrizione sono tipiche dell'avvelenamento da vitamina D, che è clinicamente identico alla sindrome da ipersensibilità. Questa è stata descritta negli anni '50 da Lightwood e altri gruppi inglesi, e ha una prevalenza, stimata dalla British Paediatric Association (1964), di 1:20.000 nati in Inghilterra. Da noi l'incidenza è probabilmente minore o la sindrome è sottostimata. Le altre cause di ipercalcemia sono l'iperparatiroidismo primitivo (escluso), la sindrome di Williams (esclusa), l'ipofosfatemia (esclusa) e la patologia ossea (fratture, tumori). L'interruzione del (piccolo, ma comunque eccessivo) dosaggio di vitamina ha avuto un pronto effetto sul livello di 25(OH)D, derivato dalla idrossilazione epatica, non su quello della molecola finale 1,25(OH)₂ D, derivato dalla 1-alfa-ossidazione del citocromo P-450 renale, e un effetto parziale sulla calcemia (che si è attestato attorno a 11-11,5 mg/dl), mentre il rapporto Ca/cr urinario solo dopo alcuni mesi scendeva sotto l'unità, restando purtuttavia su valori patologici. A 5 mesi, mentre l'allattamento al seno veniva sostituito da latte formulato, è stato iniziato un trattamento con prednisone (che riduce l'assorbimento di Ca vitamina D-mediato a livello intestinale), e successivamente con ketoconazolo (che inibisce il citocromo P-450 del tubulo prossimale renale). Fatto sta che dal quinto mese, tutti i parametri sono rientrati nella norma: calcio 10,56 mg/dl, fosforo 4,5 mg/dl (con una successiva tendenza a spostarsi verso valori più alti, 5,2 e poi 5,5 mg/dl), fosfatasi 584 U/ml, creatinina 0,40 mg/dl, Ca/cr urinario 0,30.

Il contributo - L'ipersensibilità primitiva alla vitamina D è una condizione rara, non di tipo tutto-o-niente, che può dar luogo a intossicazioni calciche più o meno severe, la cui conoscenza ha posto fine alla pratica di iper-trattare tutti i lattanti con vitamina D.

Il contributo, tuttavia, ha una valenza più generale. Infatti, l'ipercalcemia e/o ipercalciuria non sono associate soltanto all'ipercalcemia infantile idiopatica, ma anche a molte altre condizioni: intossicazioni da vitamina D, iperparatiroidismo, s. di Williams, s. di Dent, s. di Bartter, fratture e tumori ossei, adiponecrosi, ipofosfatemia, acidosi tubulare, ipomagnesemia.

Il trattamento dell'ipercalcemia/ipercalciuria è complesso; in acuzie si usa la diuresi forzata + furosemide, associata a prednisone; quest'ultimo ha un effetto abbastanza rapido ma non può essere continuato indefinitamente. Il ketoconazolo ha un effetto meno rapido ma più duraturo. Tuttavia, l'aumento dell'apporto alimentare dei fosfati, il cui effetto, nel nostro caso, può essere considerato "serendipico", ha costituito, secondo ogni apparenza, l'intervento più significativo.

La somministrazione di vitamina D va, naturalmente, in questi casi, proscritta, anche ai dosaggi "fisiologici"; il controllo dell'apporto calcio deve essere rigido (il nostro bambino ne assume tra 200 e 300 mg/die), e questo può essere di per sé sufficiente a controllare la situazione, una volta normalizzata la calcemia e il livello di 1,25(OH)₂D.

Sommario on line

Percorsi clinici

Dermatologia per il pediatra (a cura di F. Longo)

- Il nevo di Spitz

Protocolli in Pediatria Ospedaliera (a cura di S. Martellosi)

- La stipsi

Appunti di terapia (a cura di G. Bartolozzi)

- Efficacia dello zanamivir nel bambino
- Trattamento con farmaci antitubercolari due volte per settimana versus tutti i giorni
- 5 giorni versus 10 nella cura con antibiotici dell'otite media acuta
- Metanalisi sugli effetti degli steroidi inalanti sulla crescita dei bambini con asma
- L'acetilcisteina negli incidenti renali da mezzo di contrasto
- Gli anticonvulsivanti riducono l'efficacia della chemioterapia nella leucemia

Il punto su... (a cura di G. Bartolozzi)

- Gli inibitori della neuramidasi del virus influenzale

Avanzi (a cura di G. Bartolozzi)

- **Sindrome uremico-emolitica e trattamento delle infezioni da E. coli O157:H7**
- **Il rischio crescente delle gravidanze multiple**
- **Allora è vero! L'esposizione alle infezioni nei primi due anni difende dall'asma**
- **La mortalità dei bambini per polmonite**
- **Uso prolungato di salbutamolo nell'asma**

Controversie in Pediatria

(Seminario a cura degli specializzandi di Trieste)

- **Dieta ipoproteica nell'insufficienza renale cronica del bambino**
- **Enuresi notturna: farmaco sì, farmaco no**