

## CELIACHIA: SCREENING SÌ, SCREENING NO. O COSA?

La "rivoluzione culturale" della malattia celiaca nasce, nei fatti, con la disponibilità di test diagnostici sierologici facilmente utilizzabili, a differenza della biopsia intestinale, anche per studi su pazienti senza la classica sintomatologia gastrointestinale e sulla popolazione generale. Questi test (dapprima gli anticorpi antiglutine, la cui sensibilità e specificità non possono più essere considerate ottimali; poi gli EMA, fortemente sensibili e specifici ma troppo "operatore-dipendenti", in quanto eseguiti in immunofluorescenza su vari tipi di tessuto; oggi gli anticorpi antitransglutaminasi umana -htTG- che, oltre al basso costo, offrono maggiore garanzia di affidabilità e riproducibilità perché dosabili con metodica ELISA) hanno permesso di ridefinire l'epidemiologia della malattia (che ha prevalenza uguale in tutti i Paesi del mondo, anche in USA, dove si riteneva che la malattia "quasi non esistesse") e di identificare una serie di condizioni cliniche dipendenti dall'intolleranza al glutine, estremamente più ampia e variegata di quanto si riteneva in passato. La malattia celiaca, considerata fino a poco tempo fa come un evento raro, poco più di una curiosità, monomorfo sul piano clinico, diagnosticabile solo con mezzi invasivi (celiachia = enteropatia glutine-dipendente = sindrome da malassorbimento = biopsia intestinale = 1:1.000/10.000), ha acquisito oggi tutti i connotati di una "condizione predisponente malattie" (intolleranza al glutine geneticamente determinata) che potrebbe meritare uno screening nella popolazione generale, oltre che per la disponibilità di test diagnostici affidabili e non invasivi, per la sua elevata frequenza e per l'importanza della morbilità correlata (intolleranza al glutine = quadro clinico polimorfo e mal riconoscibile = EMA/anti-htTG = 1:100).

Vediamo qualche dettaglio. La prevalenza dell'intolleranza al glutine geneticamente determinata (preferiamo questa definizione a quella di celiachia, che ci sembra confondente poiché limitata agli aspetti gastroenterologici del problema) si aggira intorno a 1:100, quando valutata con il dosaggio degli EMA nella popolazione pediatrica generale. È possibile che la prevalenza del problema sia ancora superiore, se consideriamo che 12 (1:66) di 800 ragazzi della scuola elementare di Trieste sottoposti a screening con il test degli anticorpi anti-transglutaminasi umana sono risultati effettivamente celiaci (con conferma biptica). Solo due dei 12 celiaci individuati riferivano un alvo incostantemente diarroico, quattro apparivano di fatto assolutamente asintomatici, ma nei restanti otto erano presenti segni e sintomi che avevano portato a ripetute consulenze mediche e all'esecuzione di indagini diagnostiche (come DAR severi e artralgie), e in due casi era presente un'anemia sideropenica con emoglobina dell'ordine di 8.5 g%. I dati di Trieste non fanno altro che confermare, su una popolazione non selezionata, che la maggior parte dei casi affetti da intolleranza al glutine non manifesta sintomatologia gastroenterologica. Quindi, il quadro clinico ritenuto fino ad oggi classico (diarrea e sindrome da malassorbimento) rappresenta in realtà, per paradossale che possa sembrare, la forma atipica della malattia (vedi a questo proposito anche i due articoli del Focus in questo stesso numero). È un dato di fatto, comunque, che, in assenza di uno screening di popolazione, la maggior parte dei casi di intolleranza al glutine resta indagnosticata, con un rapporto di 1:7 tra casi riconosciuti e casi non riconosciuti, come dimostrato dal poderoso studio coordinato da Carlo Catassi su 17.000

studenti italiani delle scuole medie. Ma fa poi così male essere intolleranti al glutine? Se da un lato è vero che l'intolleranza al glutine può restare "asintomatica" per tutta una vita senza ridurre la durata rispetto alla media attesa (sono stati riportati casi di celiachia diagnosticata dopo i 90 anni), l'elenco delle condizioni cliniche associate in maniera causale all'intolleranza al glutine è così ampio da far ritenere che i casi realmente asintomatici siano, alla fine, molto pochi. Ci si riferisce, solo per citare le manifestazioni più note, a segni e sintomi carenziali come l'anemia e l'osteoporosi precoce, ai disordini della fertilità e della gravidanza, alle malattie autoimmuni, al linfoma intestinale (vedi anche il Focus). La malattia celiaca non riconosciuta è in causa nel 5-20% dei casi di anemia sideropenica o di sideropenia isolata, e in una quota variabile dal 5 al 10% di tutti i casi di malattia autoimmune, ma questa quota sale al 50% se consideriamo i soggetti affetti da problemi di tipo neurologico non precisamente definibili se non in maniera descrittiva ("ataxia", "neuropatia", "miopatia"). E ancora, è calcolabile che una persona su 100 sia osteopenica in quanto celiaca e, sempre tenendo per buona una prevalenza della malattia dell'ordine dell'1:100 e rifacendosi all'evidenza che il 50% delle gravidanze di una donna celiaca indagnosticata ha un esito infausto, è calcolabile che una gravidanza su 200 vada male per una celiachia misconosciuta. Tutte queste condizioni sono, nel soggetto geneticamente predisposto, effettivamente dipendenti dall'assunzione del glutine, come dimostrato dal fatto che la dieta senza glutine è in grado di correggerle (anemia, osteopenia, disturbi della fertilità ecc.) o di prevenirle, se precocemente instaurata (malattie autoimmuni). In uno studio, ripetutamente citato, su circa 1000 giovani adulti celiaci, la prevalenza di malattie autoimmuni associate risultava inversamente correlata con l'età alla diagnosi e quindi con la precocità dell'inizio della dieta senza glutine. Nel caso di una diagnosi prima dei due anni non fu riscontrato un aumento di prevalenza di malattie autoimmuni rispetto alla popolazione di controllo (3-5%), mentre questa prevalenza saliva progressivamente in funzione del ritardo diagnostico, raggiungendo il 24% nei casi diagnosticati dopo i 20 anni. È facilmente calcolabile (vedi anche l'articolo di Luigi Greco su *Medico e Bambino* n.2, 1998) che i circa 500.000 celiaci che vivono oggi non diagnosticati in Italia (a cui vanno aggiunti, ogni anno, i 6000 celiaci che nascono e che hanno alta probabilità di rimanere indagnosticati) rappresentino un costo sanitario così elevato da superare ampiamente i costi di uno screening di popolazione e di una più larga diffusione della dieta senza glutine. Senza contare poi il costo umano e sociale dei casi che, pur "asintomatici", conducono una vita "miserabile" (mutando il termine direttamente dall'inglese), nel senso di "non sentirsi mai in forma" (in un'esperienza riferita da *general practitioner* inglesi questo disturbo, assieme all'anemia sideropenica, ma anche indipendentemente da questa, è risultato quello più frequentemente sotteso da una celiachia misconosciuta).

Se tutto questo parla fortemente a favore dello screening di popolazione, quali sono i dubbi non ancora superati? Il primo e più importante riguarda, paradossalmente, proprio il punto da cui siamo partiti, e cioè il test diagnostico. Se da un lato è indiscutibile che gli EMA sono caratterizzati da alta fedeltà diagnostica (e sono assolutamente predittivi della comparsa in breve tempo di mucosa piatta, anche qualora questa appaia morfologicamente normale a un primo esame), questi autoanti-

corpi possono comparire anche tardivamente rispetto all'età di introduzione del glutine e, cosa più importante, in tempi assolutamente variabili da soggetto a soggetto celiaco. In altre parole, un test negativo a due anni o a sei non ci può far dire con sicurezza che quel bambino non è celiaco e che non svilupperà sintomatologia glutine-correlata. Maggiore precocità e sensibilità sembrano avere (nella nostra esperienza) gli anticorpi anti-transglutaminasi umana (test fortemente più sensibile di quello eseguito con la transglutaminasi di *guinea pig* dei kit in commercio), ma manca ancora una validazione su grandi numeri. Resta dunque impossibile, al momento attuale, definire l'età ideale per lo screening. Certo, l'identificazione di geni correlati, in maniera assoluta, all'intolleranza al glutine aprirebbe la strada allo screening neonatale, senza dover attendere l'esposizione al glutine. Ma le ricerche in questo senso sembrano oggi essere a un punto morto.

C'è poi il problema, che a noi sembra peraltro più sofisticato e artificioso, della compliance. Si dice infatti che l'adesione alla dieta senza glutine potrebbe essere meno buona nei soggetti "asintomatici" diagnosticati con lo screening rispetto a quella (per alcuni già non soddisfacente) dei soggetti diagnosticati su base clinica. Certamente studi prospettici ad hoc dovranno essere fatti per risolvere questo quesito, ma l'esperienza triestina è, in questo senso, molto rassicurante. Infatti, la compliance alla dieta, misurata con il dosaggio degli EMA e degli anti-htTG, risulta superiore all'80% a distanza di 2-5 anni in tre diverse popolazioni di celiaci "asintomatici" diagnosticati attraverso screening: donatori di sangue, parenti di I grado di diabetici, diabetici. In ogni caso, sembra ragionevole pensare che la qualità della compliance alla dieta senza glutine dipenda fortemente dalla fase storico-culturale in cui il problema viene posto e, sicuramente, non sembra lecito estrapolare conclusioni dal passato (quando della intolleranza al glutine non si sapeva che poco o nulla e si ignorava a livello medico, prima ancora che di popolazione, il peso della morbilità correlata) per predire l'accuratezza con cui aderiranno alla dieta senza glutine i celiaci diagnosticati oggi (sintomatici o no che siano).

Se lo screening di popolazione della intolleranza al glutine non può oggi essere (ancora) predisposto (ferma restando la raccomandazione ai pediatri e ai medici generalisti e specialisti di documentarsi su tutte quelle situazioni cliniche che, in quanto potenzialmente correlate a una intolleranza al glutine misconosciuta, meritano di essere indagate in questo senso; vedi Focus), una soluzione alternativa, probabilmente utile nel prevenire la morbilità glutine-correlata, sembra proponibile. Quella della politica del "glutine tanto e subito". È probabile infatti che l'introduzione precoce del glutine (o meglio, l'introduzione non ritardata oltre il compimento del quinto mese) induca una precoce e più classica insorgenza delle manifestazioni cliniche glutine-dipendenti (diarrea), favorendo quindi il riconoscimento della malattia su base clinica. Questa politica, adottata nel recente passato in Svezia e nella vicina (a Trieste) Carinzia, ha permesso in questi Paesi il riconoscimento della malattia nei primi due anni di vita in un numero di casi (1:300-400 nati), abbastanza vicino alla prevalenza attesa secondo i dati degli screening di popolazione. I costi di questa operazione sono assolutamente bassi, i rischi altrettanto irrilevanti (quale pediatra non pensa subito alla celiachia di fronte a una diarrea insorta dopo l'introduzione del glutine?). E poi, per far contenti tutti, si tratterebbe di mettere a dieta solo i casi "sintomatici". Ma, lo

sentiamo, l'operazione non partirà perché si tratterebbe di poter contare sul contributo convinto di ogni singolo pediatra, e perché la nuova parola d'ordine si scontrerebbe con i proclami del passato che richiama a ritardare l'introduzione del glutine, pensate un po', per "prevenire la celiachia".

Ma, se volessimo proprio ragionare in stretti termini di prevenzione primaria, più che dello screening della malattia, dovremmo porci il problema dell'eliminazione del "veleno". È ragionevole pensare che la "costituzione celiaca" (per esempio l'HLA DR3/DQ2), che caratterizza circa il 30% degli abitanti di questa terra, condizioni una risposta immunologica molto aggressiva verso un'ampia serie di antigeni (tra cui, per errore, il glutine, proteina non conosciuta dall'uomo cacciatore prima che si dovesse piegare alla condizione di coltivatore), rappresentando un forte fattore favorevole di selezione rispetto a infezioni batteriche e parassitarie. Oggi l'uomo è aggredito da meno infezioni e da un'alimentazione sempre più ricca in glutine (proteina di per sé non nobile ma che dà misura della sempre maggior resa proteica del frumento). Questi HLA che l'evoluzione ci ha lasciato rischiano ora di procurarci più guai che vantaggi. È ipotizzabile teoricamente, forzando un po' le cose, che, a causa del carico di glutine sempre più massiccio, una persona su tre possa finire col manifestare una patologia glutine-dipendente. Correndo dietro questi (folli?) pensieri, più che dello screening della malattia celiaca ci si dovrebbe occupare di valutare la convenienza e la fattibilità dell'eliminazione del glutine dall'alimentazione umana. In fondo, proprio il fatto che gli stessi HLA che ci hanno aiutato a sopravvivere nei millenni riconoscono il glutine come "nemico" e ne condizionano l'intolleranza dimostra, paradossalmente, che l'uomo non è stato fatto per mangiare il pane. Ma, direte voi, tutto questo "è troppo". È vero. I pensieri che ci sono concessi e la realtà su cui possiamo agire sono limitati (per fortuna) agli AGA, EMA o poco più. E questo, in fondo, ci rassicura.

Alessandro Ventura e Alberto Tommasini

### INFORMAZIONE, ECONOMIA, TECNOLOGIA: SAPERE E MESTIERE

Dire che esistono intorno a noi forze più forti di noi, fiumi impetuosi che ci trasportano con una velocità che non riusciamo a misurare, perché non vediamo più le rive e abbiamo dunque perso i punti visivi di riferimento, è una banalità che pure, ogni volta che ci pensiamo e che ce ne accorgiamo, ci sorprende; e, naturalmente, ci fa anche un po' di paura.

La forza più forte e primordiale è quella dell'informazione. L'informazione è il contrario dell'entropia, della dispersione energetica, dell'esaurimento di forze, del quieto disordine finale, del deserto immobile col quale siamo abituati a identificare la fine del mondo; l'informazione è la neg-entropia, è la forza che sembra (ma è solo un'illusione momentanea) opporsi alla entropia e alla morte; l'informazione (in-formo; formo di me) è la vita. La supermolecola del DNA, le cui mutazioni corrispondono ai mattoni dell'evoluzione, è la madre di tutti i processi di informazione, il più potente accumulo di informazioni, compresse in pochi micron cubi, da cui nasce, a molti miliardi di anni dal Big Bang, la vita. Dopo altri pochi miliardi di anni nasce Lucy, il primo ominide; dopo pochi milioni di anni nasce il

*sapiens sapiens*, e con lui quella *estroflessione cognitiva* che è la cultura: l'accumulo dell'informazione.

Da allora, l'uomo ha cominciato ad accumulare sapere (e scorte alimentari, e oro) al di fuori di sé, nelle tavolette degli scribi, nei registri dei magazzini, negli annuari; nei libri di geometria, di filosofia, di poesia; ed è stato guidato nelle sue decisioni da spinte che erano sempre meno individuali, sempre più collettive, alla fine sempre più impersonali.

Qualcuno ha detto (ma forse è solo una babbola) che quando una comunità biologica arriva ad essere composta da numeri che superano la decima potenza di 10 tende a costituire un unico essere. 10.000.000.000: dieci miliardi. È circa il numero dei neuroni del cervello, e degli abitanti della Terra. Il singolo neurone non pensa, l'insieme dei neuroni forma una rete "che pensa per tutti". E noi? Forse ciascuno-qualcuno di noi sta, inconsapevolmente, cercando di entrare in rete; o forse ciascuno-qualcuno di noi sta, inconsapevolmente, resistendo a entrarci.

L'informazione e le sue figlie e alleate, economia e tecnologia, nate dall'uomo, per servirlo, lo hanno reso strumento di un disegno preciso quanto inconsapevole.

Il potere informatico, il potere economico, il potere tecnologico si costruiscono da soli, e hanno se stessi come unico referente: sono autopoietici e autoreferenziali, e la loro crescita è così veloce che non si riesce né a controllarle né a comprenderle. Lo sviluppo della informazione e della tecnologia medica è così portentoso che non risponde più ai nostri bisogni (che non facciamo nemmeno in tempo ad esprimere), ma li anticipano e li eccedono (nuovi, tanto da non poter essere nemmeno "digeriti" dalla nostra comprensione, né comprati dai Servizi Sanitari; eccessivi, e nello stesso tempo prepotenti, perché esigono di essere usati, e alla fine il mercato, noi, il Servizio sanitario li accontenta; deve accontentarli, spinto da un potere, il potere economico, altrettanto cieco). Non sto parlando di un mondo futuro, o ipotetico, o comunque forzato; penso a cose che tutti conoscono, che tutti usano, a cui tutti pensano; dalla risonanza magnetica di oggi a quella funzionale di domani: ai 5, 8, 10 vaccini-base di oggi, e al vaccino per il rotavirus o a quello per la mononucleosi di domani; agli antibiotici che ormai (o da sempre?) tutti usano per tutto; agli screening in atto, in sperimentazione, o in proposta, per le malattie metaboliche, per la talassemia, per la celiachia, per l'anca, per i tumori, per la fibrosi cistica; al progetto genoma e ai "nuovi" geni che vengono ogni settimana mappati o clonati.

In tutto questo c'è un'enorme quantità di sapere "umano" e "per l'uomo", e ciascuno di noi medici di questa generazione si sente infinitamente più sapiente e potente dei medici della generazione precedente. Questa incommensurabilità tra i saperi di generazioni contigue è già il suono del campanello

d'allarme: il segnale di pericolo di una spersonalizzazione in essere, di quella frattura tra generazioni (e tra persone) che sembra essere, in modo quasi paradossale, la malattia di un mondo fatto di comunicazione.

Ho letto che l'equipaggio delle prossime astronavi sarà composto da un uomo e da un cane. L'uomo avrà il compito di nutrire e di divertire il cane; il cane avrà il compito di impedire, ringhiando o mordendo, che l'uomo tocchi i comandi, per non interferire col sistema robotico, autoreferenziale, sensibile, preciso, duttile, infallibile; e, naturalmente, inconoscibile da parte dell'uomo.

*Medico e Bambino* è uno strumento artigianale. Si sforza di non contenere troppo di più rispetto a quanto possa essere contenuto nel cervello di un uomo. Ma anche *Medico e Bambino* è (necessariamente) cambiato molto in vent'anni. Necessariamente; ho detto. Anche *Medico e Bambino* risponde alle esigenze imperialistiche dei tre poteri. È diventato anche, un po', una banca-dati; propone, tra le pagine gialle e la rubrica di fine anno dalle tre alle quattrocento "novità", di cui forse una diecina riuscirà ad essere effettivamente digerita. È veicolo (abbastanza critico? inconsapevolmente passivo?) dell'espansione del sapere. Si è "estroflesso" con Internet, senza volerlo del tutto, e senza riuscirci del tutto, liberando uno spinnaker che rende la sua navigazione più difficile e meno controllabile. Era comunque già da sempre il nodo (*web*) di una rete (*net*). Tra le domande e risposte "cartacee" e la posta di Internet, risponde a parecchie centinaia di quesiti, sempre più difficili, di pediatri sempre più bravi e sempre meno sicuri di se stessi; e mentre all'inizio bastavano i suoi redattori a rispondere, sempre più è diventata necessaria la cooperazione di specialisti.

Il compito che *Medico e Bambino* si pone oggi, in apparente contraddizione con le modificazioni che ha necessariamente accettato di subire, è diverso, più difficile e più ambizioso di quello che si era dato al suo nascere (allora si trattava di far crescere una cultura di fondo che mancava del tutto, di rispondere ad esigenze elementari di conoscenza). Il problema di oggi è quello di selezionare, filtrare, contenere l'informazione; di resistere, di rallentare (in modo da permetterne la digestione e di prevenirne, in parte, le conseguenze) il processo di dipendenza di ciascuno di noi dall'imperialismo dei tre poteri autopoietici e autoreferenziali; di fare in modo che il sapere rimanga, quanto più possibile, parte e strumento di un mestiere; che resti materia usabile dall'uomo per il mestiere dell'uomo; che l'aumento dell'informazione non produca un eccesso di spersonalizzazione. Un risultato impossibile; e tuttavia l'unico compito ancora accettabile, in questo spazio ormai troppo affollato.

M&B

CENTRO PER LA SALUTE DEL BAMBINO - ONLUS

CORSO DI FORMAZIONE PER OPERATORI  
CON RESPONSABILITÀ DIRIGENZIALI  
NEI SERVIZI DI SALUTE PER LA DONNA E IL BAMBINO

Trieste, febbraio-maggio 2000

120 ore complessive, suddivise in 4 moduli

(bisogni e risorse; obiettivi e interventi; pianificazione e organizzazione; formazione e valutazione)