

Sempre in crescita, ma non abbastanza



L'impatto delle iniziative di sanità pubblica e della pandemia sulle diagnosi di celiachia negli ultimi 14 anni: analizziamo i dati che emergono dalla Relazione Annuale al Parlamento

L'importanza delle fonti

I dati su cui si basa questo articolo sono presi dalle edizioni della Relazione Annuale al Parlamento sulla Celiachia, redatte annualmente dalla DGISAN del Ministero della Salute. Per ulteriori informazioni, compresi i dettagli sulle voci bibliografiche, si rimanda alla consultazione integrale delle singole edizioni della Relazione al Parlamento, reperibili sul portale web del Ministero della Salute: www.salute.gov.it.

Di **Marco Silano**

UNITÀ OPERATIVA DI ALIMENTAZIONE, NUTRIZIONE E SALUTE - DIPARTIMENTO DI SICUREZZA ALIMENTARE, NUTRIZIONE E SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA, ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, ROMA
COORDINATORE BOARD SCIENTIFICO AIC

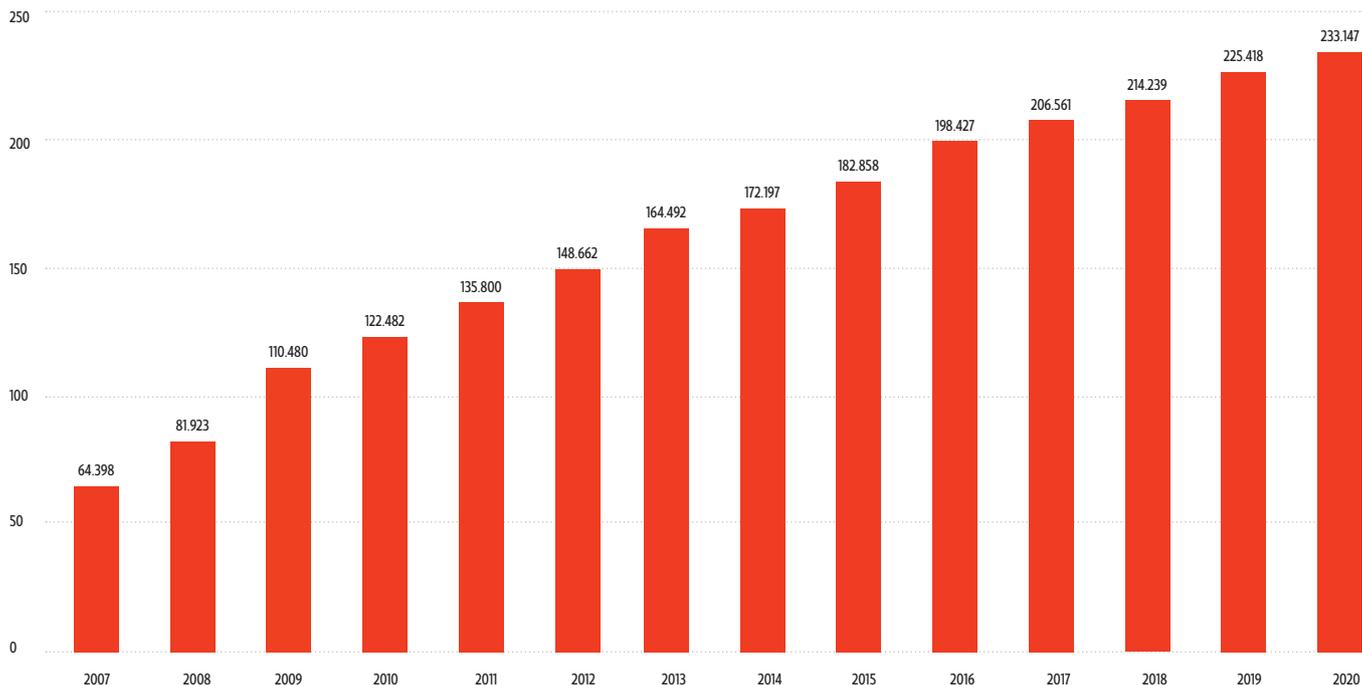
La Relazione Annuale al Parlamento sulla celiachia, prevista dalla legge 123/2005 e giunta pochi giorni fa alla 14^a edizione con l'aggiornamento 2020, contiene tra le altre informazioni il numero di persone celiache diagnosticate in Italia, in totale ed in ciascuna Regione e Provincia Autonoma. Infatti gli Assessorati Regionali e Provinciali alla salute ogni anno comunicano alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e per la Nutrizione il numero di esenzioni per l'erogazione di alimenti senza glutine - appositamente formulati per celia-

ci che sono stati rilasciati nel territorio di competenza. Sebbene questo sia un dato amministrativo e non direttamente clinico, la sua consultazione ed elaborazione permette di conoscere il trend del numero totale e delle nuove diagnosi di celiachia anno per anno, rendendo possibile così una valutazione, anche se indiretta, dell'impatto delle politiche sanitarie implementate dalla Sanità Pubblica per favorire la diagnosi di celiachia e/o di eventi intercorrenti, quali la pandemia da COVID-19.

La **figura 1** mostra l'andamento nel tempo, dall'anno 2007 all'anno 2020, del numero delle diagnosi totali di celiachia nel nostro Paese. Si nota come il numero totale delle diagnosi sia sempre aumentato di anno in anno, con un trend decisamente positivo, anche se per il momento la prevalenza della celiachia diagnosticata

FIGURA 1

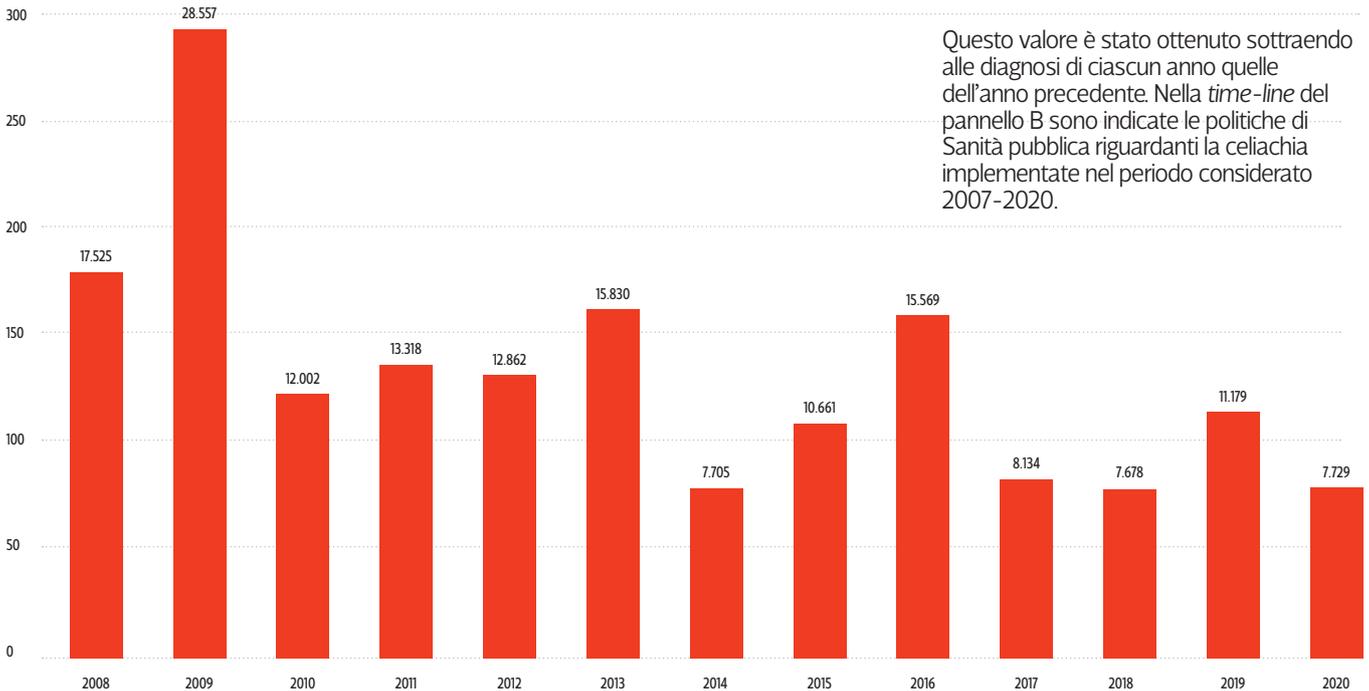
NUMERO ASSOLUTO DI DIAGNOSI DI CELIACHIA PER ANNO SOLARE (1 gennaio – 31 dicembre) in tutto il territorio nazionale.



rimane lontana dall'atteso 1%. In particolare, i dati della relazione dell'anno 2020 indicano infatti che la prevalenza della celiachia diagnosticata in Italia è pari allo 0.39%. Questo dato è significativamente superiore a quello relativo all'anno 2007 (0.11%), quando venne redatta la prima edizione della Relazione al Parlamento. L'aumento complessivo di quasi quattro volte del numero di celiaci diagnosticati è indice che le iniziative previste dalla legge 123/2005, intraprese a livello nazionale e regionale, stanno risultando efficaci nel migliorare la performance diagnostica riguardo la celiachia. Si può affermare che un tale miglioramento della performance diagnostica non è avvenuto per nessuna altra patologia, nello stesso periodo di tempo preso in considerazione.

Per poter procedere con un'analisi più dettagliata dell'impatto delle *policies* di sanità pubblica implementate per au-

mentare le diagnosi di celiachia nel periodo 2007-2020, il dato significativo è quello relativo al numero di nuove diagnosi durante ciascun anno solare (*figura 2A e 2B*). Va segnalato che l'incremento delle diagnosi di anno in anno riportato nella *figura 3* sottostima le nuove diagnosi fatte nell'anno. Infatti, questo valore viene calcolato come la differenza tra il numero assoluto delle diagnosi nell'anno rispetto al precedente, pertanto include anche le persone decedute e coloro a cui è stata rivalutata la diagnosi di celiachia e che pertanto perdono il diritto all'esenzione. Sebbene approssimativo, questo dato, soprattutto percentuale, permette comunque di valutare l'andamento delle nuove diagnosi di anno in anno. Inoltre, nella *figura 2B*, sono segnati nella timeline i momenti in cui sono state implementate procedure o politiche sanitarie relative alla celiachia.

FIGURA 2A**NUMERO DI NUOVE DIAGNOSI DI CELIACHIA PER ANNO SOLARE** (1 gennaio – 31 dicembre), rispetto all'anno precedente in termini assoluti

Questo valore è stato ottenuto sottraendo alle diagnosi di ciascun anno quelle dell'anno precedente. Nella *time-line* del pannello B sono indicate le politiche di Sanità pubblica riguardanti la celiachia implementate nel periodo considerato 2007-2020.

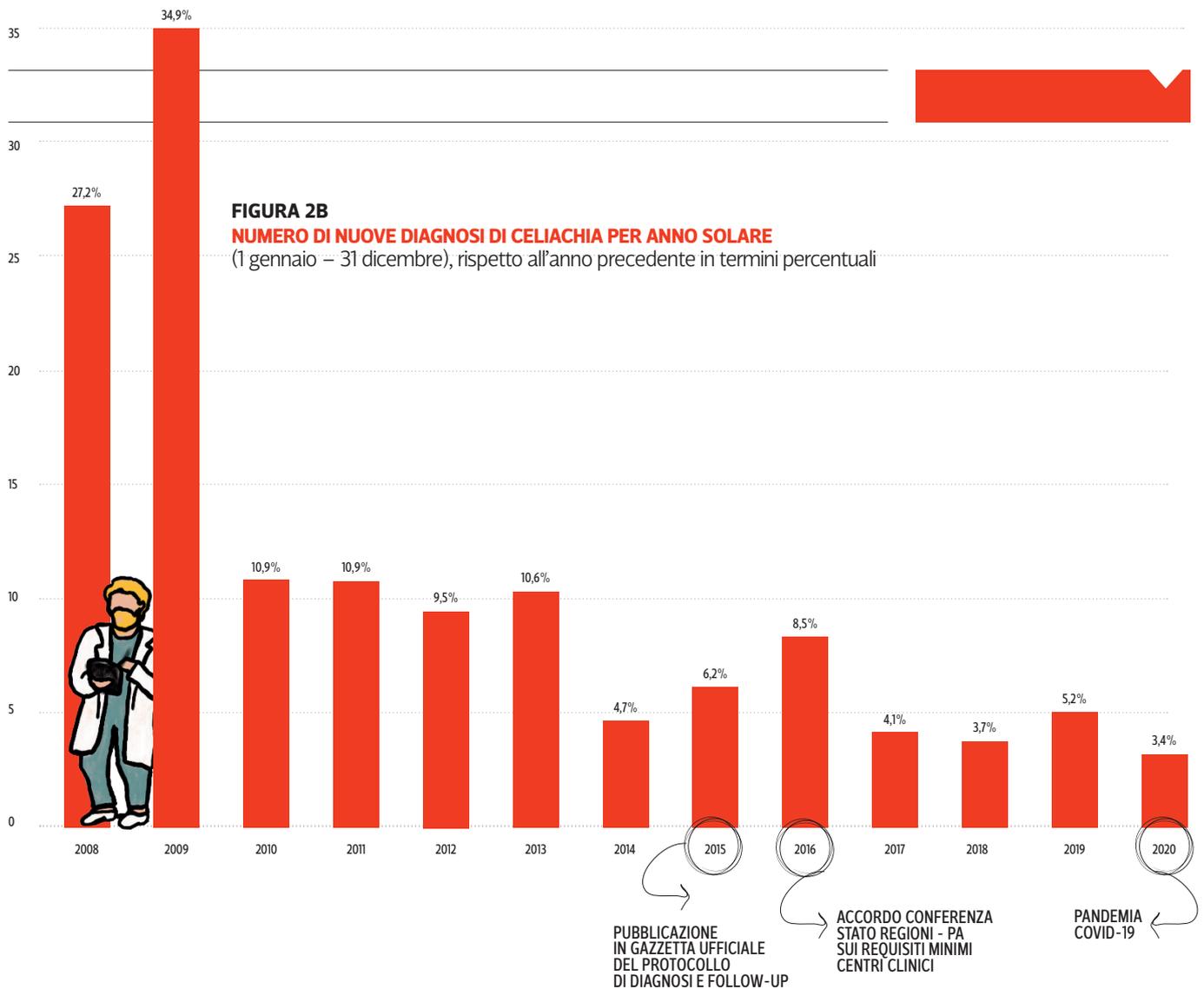
I primi anni della pubblicazione della Relazione

Nei primi due anni del periodo oggetto di questa valutazione, si osserva un aumento percentuale molto significativo del numero delle nuove diagnosi, in parte anche dovuto ad un *bias* di segnalazione, cioè una maggiore segnalazione dei casi da parte delle Regioni e Province Autonome nel momento in cui è iniziato l'obbligo della segnalazione dei casi. Nel periodo 2010-2013, la percentuale di nuove diagnosi nell'anno, rispetto a quello precedente, si mantiene stabile intorno al 10%, corrispondente ad un range in numero assoluto di 122.482 - 164.492 individui di nuova diagnosi. Questo dato rappresenta un risultato estremamente positivo per la performance diagnostica della celiachia da parte dei Sistemi Sanitari Regionali e delle Province Autonome.

Il protocollo di diagnosi e follow-up in Gazzetta Ufficiale

Nel 2014 si è verificata una riduzione di circa la metà del valore percentuale delle nuove diagnosi, probabilmente "fisiologica", che si è confermata relativamente all'anno 2015. La flessione di nuove diagnosi registrata in quell'anno è in parte spiegata dalla implementazione del Protocollo per la diagnosi ed il follow-up della celiachia, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n° 191 del 19 agosto 2015, le cui linee guida sono il risultato del lavoro di un Gruppo costituito presso il Ministero della Salute e composto da Dirigenti della DGISAN e medici esperti di celiachia dell'adulto e del bambino. Questo protocollo, che prevede una *flow chart* per la diagnosi in età pediatrica ed una per l'età adulta, oltre che un dettagliato programma per il follow-up, è stato de-





finito basandosi sulle evidenze disponibili validate dalla letteratura scientifica *peer-reviewed* e dalle linee guida redatte dalle Società Scientifiche. In particolare, sono state incorporate nella *flow chart* pediatrica le raccomandazioni per la diagnosi di celiachia definite, nel 2012, dalla *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN). Queste raccomandazioni, per la prima volta, indicavano che la diagnosi di celiachia potesse essere effettuata senza ricorrere obbligatoriamente all'esecuzione della biopsia in corso di duodenoscopia, in una popolazione selezionata in età pediatrica, che presenti tutte le seguenti caratteristiche: un valore di IgA anti-transglutaminasi seriche superiore a 10 volte il *cut-off* superiore della norma, positività al dosaggio degli anticorpi anti-endomisio serici e alla determinazione del DQ2/8, sintomi suggestivi di celiachia e

miglioramento clinico e negativizzazione degli auto-anticorpi specifici, dopo l'inizio di una dieta senza glutine. L'accordo registrato in conferenza Stato-Regioni e Province Autonome sul documento delle linee guida, prima della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale, ha impegnato da allora le Regioni e Province Autonome ad applicare tale protocollo in tutti i Centri clinici e a fornire a tutti gli assistiti sul proprio territorio gli accertamenti di laboratorio e strumentali previsti. La piena applicazione delle nuove linee guida, soprattutto quelle relative all'età pediatrica, ha richiesto l'adeguamento delle strutture e, soprattutto, dell'organizzazione dei servizi sanitari delle Regioni e Province Autonome, che ha comportato un rallentamento nel numero di nuove diagnosi nell'anno. Probabilmente l'aumento del numero di nuove diagnosi annue che si è registrato

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- *Relazioni Annuali al Parlamento sulla celiachia Anni 2007-2020*, a cura della Direzione Generale Igiene e Sicurezza degli Alimenti e Nutrizione del Ministero della Salute
- Legge n. 123 del 2005
- *Protocollo di diagnosi e cura della celiachia* Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie Generale Anno 156 n. 191 del 19 Agosto 2015
- *Accordo Conferenza Stato-Regioni e Province Autonome sul documento, recante "Requisiti tecnici, professionali ed organizzativi minimi per l'individuazione dei presidi sanitari deputati alla diagnosi di celiachia"* del 6 luglio 2017
- *Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 - Definizione ed aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza*
- *New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease*, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2020
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM,

nel 2016 si spiega con la piena implementazione del protocollo di cui sopra. Nel periodo relativo agli anni 2017-2019, il numero di nuove diagnosi rispetto all'anno precedente si è stabilizzato intorno al 4%. Questo valore, inferiore rispetto ai primi anni di edizione della Relazione al Parlamento, non deve trarre in inganno. Infatti, il numero totale di persone diagnosticate con la celiachia è andato aumentando di anno in anno e a crescita percentuale uguale corrispondono numeri assoluti diversi. Mantenere la stessa performance diagnostica in termini percentuali nell'anno successivo sarebbe stato difficile. Inoltre, nel 2017, è stato sancito un ulteriore accordo in Conferenza Stato - Regioni e Province Autonome sulla celiachia. Questo documento, recante i "Requisiti tecnici, professionali ed organizzativi minimi per l'individuazione dei presidi sanitari deputati alla diagnosi di celiachia" si è reso necessario in quanto l'aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza (LEA), stabilito dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, ha spostato la celiachia dall'elenco delle malattie rare, dove era stata inserita nel 2001, all'elenco delle malattie croniche. Questo passaggio ha implicato che la celiachia non potesse più essere considerata nella rete assistenziale delle malattie rare e, soprattutto, che questa condizione non rientrasse più nelle patologie i cui accertamenti diagnostici si avvalsero dell'esenzione dal pagamento del ticket da parte degli assistiti. In seguito all'accordo sopra citato, le Regioni e Province Autonome hanno riorganizzato la rete assistenziale per la celiachia tramite Centri di Riferimento e Presidi. L'accordo prevede che ogni medico può porre diagnosi di celiachia, purché siano seguite le indicazioni del protocollo, ma che la "certificazione" della diagnosi sia eseguita solo dal Personale medico dei Presidi/Centri di riferimento, indicati dagli Assessorati alla Salute regionali e delle Province Autonome.

Nel 2019 le nuove diagnosi sono aumentate di oltre un punto percentuale, pari a circa 4.000 in termini assoluti, rispetto al bien-

nio precedente; non si può escludere che questo aumento sia un effetto dell'implementazione della nuova rete diagnostica ed assistenziale per la celiachia.

Il COVID-19

Nel 2020, i Sistemi sanitari mondiali sono stati letteralmente investiti dalla peggior pandemia dal secolo scorso, il COVID-19. L'infezione da SARS-CoV-2, soprattutto nelle prime ondate, ha messo in crisi il Sistema Sanitario Nazionale e quelli Regionali/Provinciali, che hanno dovuto fronteggiare questa emergenza impiegando tutte le risorse strutturali ed umane disponibili. Il COVID-19 ha impattato sul numero delle nuove diagnosi di celiachia innanzitutto perché il Personale Sanitario e i reparti routinariamente dedicati alla diagnosi di celiachia sono stati convertiti al trattamento dei pazienti COVID-19 positivi e, poi, in quanto l'esecuzione delle endoscopie digestive è stata sospesa per diversi mesi nel 2020, anche su indicazioni delle Società Scientifiche competenti, per il rischio di contagio che questa manovra comporta. Inoltre, non è da sottovalutare il fatto che molte persone, pur lamentando sintomi e/o segni suggestivi di celiachia, non hanno volontariamente acceduto agli accertamenti diagnostici e alle conseguenti terapie ambulatoriali e/o in regime di ricovero per la paura del contagio da parte del virus SARS-CoV-2. Per tutti questi motivi, si è osservata nell'anno 2020 una significativa riduzione, di oltre il 30% rispetto all'anno precedente, del numero di nuove diagnosi. Va sottolineato che, durante la pandemia, l'assistenza alle persone celiache è stata assicurata anche a distanza, spesso con l'ausilio di devices informatici, quali smartphone e tablet. Questa modalità di assistenza, sebbene non definita da protocolli di telemedicina, ha permesso comunque di tenere in contatto i pazienti con i Medici curanti e ha fatto intravedere le potenzialità della telemedicina nell'assistenza alle persone con celiachia, soprattutto per il follow-up. Inoltre, nel periodo emergenziale, non si sono regi-



strate criticità nell'approvvigionamento dei prodotti alimentari senza glutine appositamente formulati per celiaci, che sono sempre risultati disponibili attraverso tutti i canali di usuale distribuzione.

Rapporto maschi/femmine tra le persone celiache neo-diagnosticate

Un altro dato degno di nota riguardo le nuove diagnosi di celiachia è il rapporto tra maschi e femmine, che è sempre stato a favore delle femmine, ma è passato da 2.5 dell'anno 2008 (primo anno per cui è disponibile questo dato) a 1.9 dell'anno 2020. La celiachia è stata diagnosticata maggiormente nelle donne, rispetto agli uomini, in tutti gli studi di *case-finding*, cioè nei quali la diagnosi è stata fatta partendo dai segni e sintomi lamentati dai pazienti. Secondo alcuni Autori, questa differenza di genere dipende dal fatto che la celiachia è, come tutte le malattie a componente auto-immune, più frequente nelle donne per motivi di assetto ormonale. Secondo altri, tale differenza nella distribuzione delle diagnosi è dovuta al fatto che nelle donne la celiachia appare clinicamente in maniera più evidente.

Conclusioni

La *Relazione Annuale al Parlamento sulla celiachia*, così come pensata dal legislatore e descritta nella Legge 123 del 2005, tra le varie finalità ed interventi previsti, rappresenta uno strumento importante per valutare l'andamento annuo delle nuove diagnosi di celiachia e, indirettamente, l'impatto che le politiche sanitarie e gli eventi intercorrenti significativi hanno su queste. Nei quattordici anni dalla prima edizione della Relazione 2007-2020, si è osservato un aumento costante e progres-

sivo, anno dopo anno, del numero totale di celiaci diagnosticati, con una prevalenza di questa condizione che è passata dallo 0.11% al 0.39%. Si tratta di un valore ancora lontano dall'attesa prevalenza del 1%, ma sicuramente incoraggiante per portare alla diagnosi il sommerso di persone celiache non diagnosticate e, quindi, non adeguatamente trattate. L'aumento costante delle nuove diagnosi di anno in anno dimostra l'efficacia delle iniziative decise a livello nazionale ed implementate a livello regionale.

La celiachia è una delle poche condizioni ad avere una legge quadro per la protezione di coloro che ne sono affetti, legge che sancisce il diritto ad una diagnosi corretta e precoce. Contemporaneamente, il protocollo diagnostico e per il follow-up, pubblicato in Gazzetta Ufficiale, permette non solo di uniformare le modalità di diagnosi a livello nazionale, evitando falsi negativi e positivi, ma anche di assicurare a tutte le persone con il sospetto clinico di celiachia di accedere ai necessari accertamenti diagnostici per confermare o escludere tale diagnosi. Infine, la consapevolezza di dover rendicontare il numero di diagnosi di celiachia ogni anno a livello centrale è, per le Regioni e le Province Autonome, incentivo ad aumentare la propria capacità diagnostica per questa condizione.

Infine, anche per la celiachia si conferma l'impatto che il COVID-19 ha avuto sui sistemi sanitari, riducendo gli standard assistenziali per effetti diretti ed indiretti. Il numero di nuove diagnosi di celiachia nel 2021 darà conferma della dimensione di questo fenomeno, anche se sarà necessaria un'approfondita analisi dei dati sanitari del triennio 2019-2021 per capire quanto la pandemia da COVID-19 ha influito. ♦



Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. *European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020*.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70:141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497

● Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54:136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.

Erratum in: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54:572

● Istituto Superiore di Sanità, *Indicazioni ad interim per un'adeguata gestione delle persone affette da celiachia nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*.

Versione del 29 maggio 2020. 2020, ii, 8 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 38/2020

Dalla ricerca scientifica italiana nuovi passi avanti per la diagnosi della celiachia e il monitoraggio dei pazienti

Dal finanziamento di AIC al gruppo di ricercatori del Bambino Gesù di Roma sono giunti importanti risultati, pubblicati dalla rivista scientifica internazionale *Lancet*. Nel prossimo futuro potrebbero essere più semplici la diagnosi dei pazienti celiaci, ma anche il controllo dell'andamento della malattia

A cura della **Redazione**
postacn@celiachia.it

La prestigiosa rivista *Lancet* ha pubblicato uno studio, intitolato “Nuovi biomarcatori per la diagnosi di celiachia e per il monitoraggio dell'aderenza alla dieta senza glutine”, frutto del finanziamento dell'Associazione Italiana Celiachia, attraverso la sua Fondazione Celiachia, ai Laboratori di Ricerca dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma. Il Dottor Andrea Masotti, coordinatore dello studio, ha lavorato in collaborazio-



ne con altri gruppi di ricerca, in particolare l'Istituto Superiore di Sanità e l'Università Politecnica delle Marche di Ancona, con l'obiettivo di sviluppare una metodologia che consentisse di identificare biomarcatori circolanti che potessero costituire la base di un nuovo approccio sia alla diagnosi (anche in casi dubbi) sia al monitoraggio dell'aderenza dei pazienti alla dieta senza glutine.

L'identificazione di nuovi marcatori circolanti che possano essere impiegati per lo studio dell'evoluzione, della diagnosi e della terapia di una patologia è un tema di gran-

de attualità presso la comunità scientifica internazionale, come conferma il lavoro dei numerosi gruppi di ricerca che da anni sviluppano questo filone di studio in molti ambiti, dall'oncologia alle neuroscienze, e recentemente anche per la celiachia, come lo studio finanziato da AIC e dalla sua Fondazione. I micro-RNA circolanti – le molecole identificate nello studio – sono tra i biomarcatori di nuova generazione più studiati. “Per monitorare la risposta alla dieta priva di glutine, si è a lungo discusso circa la sensibilità e l'accuratezza dei test sierologici che

Nuovi biomarcatori per la diagnosi di celiachia e per il monitoraggio dell'aderenza alla dieta

Sono stati individuati 13 nuovi biomarcatori micro-RNA che, da soli o in combinazione, sono in grado di distinguere il gruppo dei pazienti celiaci neo-diagnosticati e ancora non a dieta senza glutine da quello di pazienti stabili a dieta priva di glutine da almeno due anni. Sono stati individuati in particolare i 3 migliori micro-RNA con la più alta precisione e accuratezza e sono stati identificati alcuni modelli matematici per utilizzare questi marcatori a livello diagnostico. Tale scoperta ha portato anche al deposito di un brevetto.

I numeri della celiachia

www.celiachia.it > celiachia
> celiachia-e-dermatite-erpetiforme



La Fondazione Celiachia e gli studi finanziati

AIC costituisce la sua Fondazione nel 2004. I criteri di priorità scientifica di AIC: la prossimità alla cura, l'avanzamento della pratica clinica, il miglioramento della qualità di vita, l'implementazione della diagnosi precoce.

Dal 2010 al 2020: 3.982.500

Euro di fondi stanziati.

I fondi che AIC destina alla ricerca scientifica provengono dal 5 per mille:

<http://5x1000.celiachia.it/>.

8 i Bandi Nazionali tra il 2013 e il 2020, 31 i Progetti di ricerca su temi *cutting edge* (di grande attualità scientifica) che hanno portato a 66 pubblicazioni su riviste internazionali.

Il metodo di selezione dei progetti: metodologia *Peer Review*. Cosa significa?

La valutazione tra pari totalmente indipendente, la ricerca sulla celiachia si assicura di finanziare i migliori talenti in Italia. Si tratta di una metodologia impiegata dalle maggiori *charities* in Italia e all'estero, che adottano questo sistema come indice di performance di alto livello per la ricerca scientifica: una ricerca indipendente e competitiva, volta alla produzione dei migliori risultati. Per saperne di più:

www.celiachia.it/ricerca/bandi-di-ricerca-fc/
www.celiachia.it/ricerca/fc-call/



ad oggi vengono utilizzati principalmente per la diagnosi della celiachia – ha detto il titolare del progetto, Andrea Masotti –. Pensiamo che lo studio che abbiamo condotto ponga le premesse per continuare una strada di ricerca che possa fornire nel futuro un'alternativa diagnostica senza dover effettuare analisi strumentali invasive (come la gastro-duodenoscopia) nei pazienti. Un ulteriore beneficio, nel caso i risultati fossero validati su più ampia scala, sarà rappresentato dalla possibilità di avere a disposizione un metodo, finora inesistente, per monitorare l'aderenza alla dieta e dare la possibilità al clinico specialista di valutare più correttamente la strategia terapeutica migliore da adottare caso per caso. Auspichiamo di poter confermare questi interessanti risultati in una casistica più ampia di pazienti e di poter individuare i meccanismi biologici alla base dell'insorgenza della malattia. Un ulteriore sviluppo del progetto sarà quello di verificare se esistono matrici biologiche più facili da ottenere (meno invasive del prelievo di sangue) e ugualmente in grado di contenere efficaci marcatori di patologia. Ad esempio le urine o le feci dei pazienti celiaci”, conclude Masotti.

Secondo AIC, i risultati pubblicati sono interessanti. Dal 2013, attraverso i bandi della sua Fondazione, AIC sostiene la migliore ricerca scientifica in Italia su celiachia e dermatite erpetiforme, valutata in modo

imparziale da ricercatori internazionali con il sistema *Peer Review*. “Il nostro impegno è cresciuto negli anni e rispecchia ciò in cui crediamo: fare ricerca ad impatto sociale e mettere gli studi scientifici direttamente al servizio dei pazienti – dichiara Ivana Losa, Presidente della Fondazione Celiachia –. Fornire un contributo costante e di qualità internazionale per migliorare la salute e la qualità di vita dei pazienti, diffondendo il più possibile i risultati degli studi presso la comunità scientifica italiana e internazionale, la classe medica e l'opinione pubblica, rientra nelle nostre finalità istituzionali. Ricordiamo che ancora oggi in Italia abbiamo meno della metà dei celiaci diagnosticati, solo 233 mila, a fronte dei 600 mila attesi in base ai dati epidemiologici consolidati: 1 persona su 100 è celiaca, in Italia e nel mondo. Diagnosticare tutti in modo corretto e precoce, protegge i celiaci dalle gravi complicanze e la collettività dai costi sociali elevati della celiachia non diagnosticata” conclude Losa.

Il parere dei ricercatori

Abbiamo rivolto alcune domande ai principali protagonisti di questa ricerca, per raccogliere il loro punto di vista sull'importanza di questo studio e sulla sua possibile ricaduta futura nella vita dei pazienti e delle persone ancora da diagnosticare. ♦



MARCO SILANO

U.O. ALIMENTAZIONE, NUTRIZIONE E SALUTE;
DIPARTIMENTO DI SICUREZZA ALIMENTARE,
NUTRIZIONE E SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA,
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ROMA, ITALIA)
COORDINATORE DEL BOARD SCIENTIFICO AIC

Lo studio sui micro-RNA rappresenta ancora un setting di ricerca nell'ambito della celiachia pediatrica, in cui già molto si è fatto nella direzione seguita dal progetto, cioè limitare quanto possibile la diagnosi invasiva nell'età pediatrica. La gastro-duodenoscopia rimane necessaria per la diagnosi della celiachia dell'adulto, soprattutto perché nell'adulto quadri clinici molto simili possono sovrapporsi, per cui solo l'esame istologico può dare diagnosi di certezza. Come vede la possibile estensione della metodologia sviluppata in questo studio anche nell'adulto? Potrebbe essere utile disegnare studi multicentrici con coinvolgimento anche di centri di diagnosi di eccellenza per l'adulto?

Prima che questa metodica possa essere utilizzata da un punto di vista clinico occorrerà ancora del tempo, perché innanzitutto deve essere validata su una popolazione più ampia. È ancora presto quindi per parlare di una ricaduta pratica, ma certamente una strada si è aperta. Il prossimo step è andare a vedere se questa metodica funzioni anche nell'adulto.

AIC è il punto di riferimento delle istanze dei pazienti.

Spesso ascoltiamo impotenti ai casi di pazienti con diagnosi non documentabile, non fedele ai protocolli riconosciuti dal SSN e pertanto non valida ai fini dell'assegnazione integrativa e dell'accesso. Possiamo ribadire che ricerca e clinica sono ambiti distinti della medicina e che, se è vero che i risultati della ricerca possono migliorare e modificare anche sostanzialmente la clinica medica, ciò non può avvenire contestualmente?

La ricerca indirizza la clinica ma i tempi sono lunghi, gli studi costosi, le procedure complicate e non ci sono né ci possono essere ricadute immediate. Alcuni studi che sembravano promettenti, poi in ambito clinico non hanno funzionato.

Il finanziamento della ricerca da parte di AIC dipende dalla raccolta del 5x1000, prevalentemente versato dai contribuenti celiaci e dalle loro famiglie. Che impressione fa per un ricercatore sapere che il suo lavoro è finanziato dai pazienti, che sono il target dei beneficiari dei vostri risultati? È molto motivante sapere che dietro i finanziamenti ci sono persone reali, c'è quindi un'attesa maggiore perché la speranza è ottenere da quei risultati miglioramenti della qualità di vita.

ANDREA MASOTTI

PH.D OSPEDALE PEDIATRICO
BAMBINO GESÙ
IRCCS RESEARCH
LABORATORIES - ROMA



I nostri lettori sono i celiaci iscritti alla nostra Associazione, si tratta di adulti o familiari dei celiaci, spesso in età pediatrica, che conoscono bene il percorso diagnostico attualmente applicato e riconosciuto dal SSN, che prevede anche la gastro-duodenoscopia. Possiamo spiegare ai nostri lettori, in modo chiaro, il risultato della ricerca e se e come questo potrà in futuro interessare anche la diagnosi e il follow up dei pazienti? Qualche anno fa abbiamo ottenuto un finanziamento dall'Associazione Italiana Celiachia tramite la sua Fondazione Celiachia, per sviluppare un progetto di ricerca indirizzato alla scoperta di nuovi biomarcatori per diagnosti-

care la celiachia. Questo progetto ha previsto l'arruolamento di circa 120 persone, comprendenti non solo pazienti celiaci neo-diagnosticati e a dieta priva di glutine da almeno 2 anni, ma anche individui sani come confronto. Nel loro sangue abbiamo identificato delle piccole molecole di RNA, i micro-RNA, che sono presenti in quantità diverse a seconda della presenza o meno della patologia. Pertanto, attraverso modelli matematici, abbiamo utilizzato questi micro-RNA per diagnosticare la celiachia, non solo nei casi già confermati tramite analisi sierologiche tradizionali, ma anche in quei casi "incerti" dove si è dovuti ricorrere alla biopsia intestinale per avere una diagnosi certa. Sebbene i pazienti con queste caratteristiche non siano stati molti nella nostra coorte, abbiamo però potuto valutare la bontà di questi biomarcatori di nuova generazione nella diagnosi della celiachia proprio nei pazienti che si sono dovuti sottoporre a gastro-duodenoscopia. Proseguendo gli studi su un numero maggiore di pazienti sarà possibile stabilire con maggior certezza se questi micro-RNA possano essere impiegati prossimamente al posto della tradizionale gastro-duodenoscopia. Inoltre, alcuni micro-RNA da noi trovati sono più espressi nel paziente celiaco e si riducono in seguito alla

dieta senza glutine. Questo risultato è interessante perché potrebbe dare un'indicazione molto utile al clinico per capire gli effetti della terapia (la dieta) in corso e se questa viene seguita in maniera corretta.

Dal comunicato stampa diffuso abbiamo notizia di un brevetto per un kit diagnostico, derivante dai risultati dello studio. Si intende sviluppare la metodologia in ambito ospedaliero e ambulatoriale, come finora fatto per la diagnosi di celiachia? Non c'è il rischio che l'idea di un kit diagnostico possa essere percepita come una evoluzione verso la demedicalizzazione della diagnosi e della gestione della patologia, con i ben noti svantaggi e rischi innanzitutto per la sicurezza del paziente?

Sì, i risultati di questo studio sono stati brevettati non solo per poter avere un maggior controllo sull'eventuale utilizzo non autorizzato di tali molecole da parte di altri soggetti, ma anche per avere la possibilità di sviluppare un kit diagnostico, assieme ad aziende interessate, che possa essere utilizzato in ambito ospedaliero in maniera affidabile, certificata e rapida da operatori specializzati. Va infatti precisato che qualora si realizzasse un kit diagnostico, questo richiederebbe comunque una sofisticata attrezzatura da laboratorio e operatori esperti, una metodologia che quindi

difficilmente potrebbe essere condotta dal paziente stesso. Non vedo quindi nessun rischio per la sicurezza del paziente, che continuerebbe ad essere seguito come sempre dal medico specialista.

Il finanziamento della ricerca da parte di AIC dipende dalla raccolta del 5x1000, prevalentemente versato dai contribuenti celiaci e dalle loro famiglie. Che impressione fa per un ricercatore sapere che il suo lavoro è finanziato dai pazienti, che sono il target dei beneficiari dei vostri risultati?

Per me e per tutti i ricercatori del mio gruppo e dei clinici che hanno contribuito al progetto, alcuni dei quali a loro volta genitori di figli celiaci, è stato un privilegio nonché una grossa responsabilità poter lavorare e aver trovato possibili soluzioni per i pazienti celiaci. Vogliamo pensare che l'investimento sia in un certo senso "tornato indietro" proprio a loro, ossia ai pazienti che hanno creduto nella ricerca e nei gruppi impegnati in questo delicato lavoro. Siamo quindi fiduciosi che il contributo e l'impegno di pazienti, medici e ricercatori siano finalizzati ad una diagnosi più rapida e più semplice, a beneficio dei bambini, e che proseguendo la ricerca si possa continuare a migliorare la qualità della vita dei pazienti celiaci.

CARLO CATASSI

PROFESSORE ORDINARIO DI PEDIATRIA
DIRETTORE SOD CLINICA PEDIATRICA, AZIENDA
UNIVERSITARIA-OSPEDALIERA ANCONA
DIRETTORE SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN
PEDIATRIA, UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
PRESIDENTE SOCIETÀ ITALIANA GASTROENTEROLOGIA,
EPATOLOGIA E NUTRIZIONE PEDIATRICA



Lo studio pubblicato su *eBiomedicine-the Lancet* verte sulla identificazione di marcatori circolanti che non solo possano avere un valore diagnostico e di monitoraggio della adesione del paziente alla dieta senza glutine, ma che un giorno possano essere portati nella pratica clinica allo scopo di agevolare il clinico, ma soprattutto di offrire ai pazienti un percorso diagnostico non invasivo. Il vostro centro di ricerca presso l'Università Politecnica delle Marche da anni ha condotto diversi studi clinici in ambito pediatrico e recentemente si è focalizzato proprio sulla compliance alla dieta senza glutine e alla ricerca di nuovi marcatori circolanti. In cosa si differenzia lo studio del dottor

Masotti dalle linee di ricerca da voi condotte finora?

L'identificazione di un marcatore biologico che consenta il monitoraggio dell'aderenza alla dieta senza glutine rappresenta una delle sfide più importanti nell'ambito della ricerca nel campo della celiachia. Fino ad oggi la valutazione dell'aderenza alla dieta è stata effettuata tramite metodi indiretti, che vanno cioè a verificare gli effetti di una eventuale assunzione di glutine, come ad esempio il monitoraggio dei sintomi clinici, il dosaggio degli anticorpi sierologici o la biopsia intestinale. Questi strumenti non si sono dimostrati sufficientemente sensibili per rilevare l'esposizione acci-

MARIA ELENA LIONETTI

PROFESSORE ASSOCIATO IN PEDIATRIA
GENERALE E SPECIALISTICA UNIVERSITÀ
POLITECNICA DELLE MARCHE



dentale a tracce di glutine alimentare. Il nostro gruppo di ricerca ha condotto alcuni studi con lo scopo di verificare l'eventuale presenza di glutine direttamente negli alimenti, per valutare la presenza di tracce di glutine nei prodotti del commercio o nei cibi preparati a domicilio. Recentemente, abbiamo studiato l'applicazione clinica di test immunocromatografici che sono stati sviluppati per rilevare direttamente la recente esposizione alimentare al glutine, tramite il dosaggio dei peptidi di glutine eventualmente assunti con la dieta, che vengono ricercati nelle urine, i cosiddetti GIP (*gluten immunogenic peptides*). I risultati

del nostro progetto hanno dimostrato, tuttavia, come tale metodica purtroppo non sia sensibile né specifica nella rilevazione delle tracce di glutine nella dieta. Si rendono pertanto necessari nuovi studi mirati ad identificare un biomarcatore affidabile per il monitoraggio della adesione alla dieta senza glutine.

Lo studio condotto in collaborazione con il dott. Masotti utilizza una nuova tecnica di rilevazione della contaminazione rappresentata dal dosaggio di micro-RNA circolanti. Si tratta sempre di una misura indiretta della contaminazione (ovvero l'assunzione di glutine induce un incremento di alcuni micro-RNA circolanti), ma che ha una sensibilità e una specificità elevate, superiori alle altre metodiche sinora utilizzate e che pertanto potrebbe trovare una applicazione importante nella pratica clinica.

Quale è stato il contributo del vostro gruppo di lavoro allo sviluppo del progetto?

Il nostro gruppo ha partecipato attivamente al progetto tramite l'arruolamento dei pazienti celiaci alla diagnosi e in dieta senza glutine.