

Lo screening pediatrico della celiachia e del diabete di tipo 1: in Italia il futuro è oggi

Carlo Catassi¹, Giulia Catassi²

¹ Clinica Pediatrica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ² Unità di Gastroenterologia e Epatologia Pediatrica, Dipartimento della Salute Materno-Infantile, Università "La Sapienza", Roma



Gli screening di popolazione rappresentano uno dei progressi più importanti della medicina pediatrica di questi ultimi decenni. Nel nostro Paese, all'avanguardia sotto questo profilo, sono praticati su scala nazionale gli screening neonatali di varie malattie, particolarmente la fenilchetonuria, l'ipotiroidismo congenito, la fibrosi cistica ed alcune decine di malattie metaboliche congenite. L'obiettivo comune di queste procedure di prevenzione secondaria è quello di intercettare e di curare tempestivamente le malattie caratterizzate da una fase pre-clinica silente/subdola generalmente lunga e dal rischio che una diagnosi tardiva possa comportare delle complicanze irreversibili o difficili da curare.

Di recente, sulla base di studi svolti in vari Paesi del mondo, **è emersa la possibilità di ampliare l'elenco delle malattie da sottoporre a uno screening pediatrico**, con l'inclusione di due patologie autoimmuni frequenti e di grande impatto sulla popolazione generale: **il diabete di tipo 1** (*type 1 diabetes* = T1D) e **la celiachia** (*celiac disease* = CeD). Il tema è di grande attualità nel nostro Paese, come accenneremo nell'ultimo paragrafo di questa nota.

Celiachia e diabete di tipo 1: due malattie autoimmuni in crescita nel mondo occidentale

La CeD è una enteropatia cronica, causata dall'intolleranza permanente al glutine contenuto in alcuni cereali (frumento, orzo e segale). Tale malattia mostra una spiccata variabilità clinica (forme tipiche con sintomi prevalentemente intestinali, forme atipiche, silenti e potenziali). Una mancata diagnosi precoce espone il paziente al rischio di complicanze tardive irreversibili, quali osteoporosi, neuropatie e alcune forme tumorali (soprattutto linfoma intestinale). Una recente indagine italiana ha messo in evidenza non solo **l'elevata frequenza della CeD nei bambini in età scolare (circa 1 caso ogni 60)**, ma anche **l'aumento della prevalenza di questa malattia**, cresciuta del 100% nel corso degli ultimi 30 anni, e l'elevata frequenza dei casi che sfuggono ad una diagnosi precoce (circa il 65% di tutta la casistica).

Il T1D è una malattia cronica che consegue alla distruzione delle cellule beta, deputate all'interno del pancreas alla produzione di insulina. La malattia si manifesta clinicamente con iperglicemia e con altre alterazioni metaboliche e richiede la terapia a vita con iniezioni giornaliere o infusione continua di insulina. La causa del T1D non è conosciuta, ma è noto che il meccanismo responsabile della distruzione delle cellule beta è di tipo autoimmune. **L'incidenza e la prevalenza del T1D sono cresciute nel corso degli ultimi decenni su scala mondiale**, divenendo oggi una delle malattie croniche più diffuse in età pediatrica (prevalenza stimata negli USA di un caso ogni 300 soggetti di età inferiore ai 18 anni).

Malattie apparentemente lontane presentano in realtà numerosi punti di contatto

Il T1D e la CeD sono patologie di tipo autoimmune **non raramente associate tra di loro**, considerato che circa il 5% dei pazienti con T1D è affetto anche da CeD. La base di questa associazione è in larga misura genetica, legata alla condivisione di alcuni geni del sistema HLA (soprattutto HLA-DQ2 e -DQ8).

Notevoli risultano le similitudini sul piano fisiopatogenetico:

- entrambe queste malattie **dipendono da una autoaggressione immunitaria mediata dai linfociti T**, rivolta nei confronti delle isole pancreatiche nel caso del T1D o della mucosa del piccolo intestino nel caso della CeD;
- tale autoaggressione tissutale è **accompagnata dalla comparsa di autoanticorpi nel sangue**, i più importanti dei quali sono gli anticorpi anti-GAD (GADA), gli anti-insulina (IAA), gli anti-IA2 (IA2A) e gli anti-ZnT8 (ZnT8A) nel caso del T1D e gli anti-transglutaminasi IgA (TTG-IgA) e gli anti-endomisio (EMA) nella CeD.

Sul piano clinico, sia il T1D che la CeD presentano un'interessante similitudine, che oltretutto è il motivo principale per il quale si è pensato allo screening di popolazione, cioè quella di essere caratterizzate da una lunga fase-preclinica, il cui precoce riconoscimento è non solo possibile – per il riscontro sierico degli autoanticorpi precedentemente menzionati – ma soprattutto utile, al fine di modificare favorevolmente la storia naturale di malattia, come precisato nel paragrafo che segue.

Una diagnosi precoce è possibile e vantaggiosa sia per la CeD che per il T1D

È ben noto come il ritardo diagnostico della CeD possa essere molto lungo o addirittura durare tutta la vita (diagnosi mancate), poiché molti pazienti presentano una sintomatologia subdola o assente. Purtroppo anche i casi silenti sono esposti al rischio di complicanze tardive, che possono

essere prevenute mediante una diagnosi precoce e l'avvio del trattamento risolutivo con una dieta priva di glutine. **La determinazione degli autoanticorpi della celiachia consente di svelare tempestivamente i tanti casi che sfuggono alla diagnosi clinica.**

Il rischio di sviluppare T1D può essere valutato con accuratezza mediante lo screening per gli autoanticorpi: la presenza di due o più anticorpi si associa ad un rischio di evoluzione a diabete conclamato superiore all'80% entro 10 anni. Una recente revisione della storia naturale del T1D ne stabilisce l'insorgenza già in fase pre-sintomatica, dal momento della comparsa in circolo di due o più autoanticorpi, definendola come stadio 1, a cui segue la progressiva evoluzione allo stadio 2, con un'iniziale disglucemia, e infine allo stadio 3 con iperglicemia e diagnosi clinica. Lo screening per gli autoanticorpi viene oggi proposto come strumento per la predizione del T1D nella popolazione pediatrica generale. **L'identificazione dei soggetti a rischio in una fase molto precoce del T1D consente l'avvio tempestivo della terapia e la prevenzione della pericolosa cheto-acidosi diabetica.**

Come attuare lo screening pediatrico della CeD e del T1D

Alla luce delle considerazioni sopra esposte, sono state avviate alcune esperienze-pilota in alcuni Paesi europei e negli USA, mirate a valutare la fattibilità dello screening pediatrico della CeD e del T1D. Gli obiettivi di questi studi sono stati: (A) nel caso della CeD, soprattutto l'individuazione dei numerosi casi di malattia silente sul piano clinico, al fine di instaurare tempestivamente la terapia risolutiva (dieta senza glutine); (B) nel caso del T1D, l'individuazione della malattia in fase pre-clinica, per:

1. ritardare la progressione di malattia mediante l'adozione di uno stile di vita prudente;
2. prevenire la temibile cheto-acidosi diabetica;
3. mettere in atto le eventuali terapie farmacologiche atte a ritardare/evitare la comparsa della malattia conclamata.

Ai fini dello screening, tutti i bambini di una o più fasce d'età (es. dai 2 ai 6 anni) vengono sottoposti al **prelievo di poche gocce di sangue raccolte mediante tubo capillare**, nelle quali vengono ricercati gli autoanticorpi del T1D e della CeD e possibilmente i geni predisponenti (HLA-DQ2 e DQ8). Il prelievo può essere svolto **ad opera del pediatra di libera scelta**, in occasione dei bilanci di salute eseguiti periodicamente su tutti i bambini. L'inclusione del test genetico consente di restringere il monitoraggio ad un sottogruppo da seguire nel tempo per l'eventuale positivizzazione anticorpale tardiva. I soggetti con screening positivo vengono richiamati per il completamento diagnostico, da eseguire presso centri clinici specialistici.

Screening della CeD e del T1D in Italia: dalla ricerca alla pratica quotidiana

Se fino ad oggi il tema dello screening pediatrico di CeD e di T1D è stato esclusivamente appannaggio della ricerca epidemiologica, da alcuni mesi è divenuto un argomento di sanità pubblica nel nostro Paese, con delle prevedibili ricadute "storiche" sulla pratica pediatrica. Grazie all'impegno delle Associazioni di pazienti, particolarmente la Fondazione Italiana Diabete, di alcuni consulenti scientifici, in particolare il Prof. Emanuele Bosi dell'Università San Raffaele di Milano e uno degli autori di questa nota (C.C.), ma soprattutto dell'on. Giorgio Mulé, primo firmatario della legge, il Parlamento italiano ha di recente approvato all'unanimità una legge sul "Programma diagnostico per l'individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica". **Tale legge definisce un programma di diagnosi tramite screening, destinato alla popolazione in età infantile e adolescenziale, individuata nel range di età dagli 1 ai 17 anni, per identificare i soggetti a rischio di sviluppo di CeD e T1D.** Al momento della stesura di questa nota, sono in corso di definizione gli aspetti pratici e applicativi di questo programma da parte degli esperti di settore e dei dirigenti dell'Istituto Superiore di Sanità, cui compete il coordinamento del progetto.

Non è fuori luogo prevedere che il programma introdotto da questa legge innovativa, prima al mondo di questo genere, consentirà un progresso epocale dell'assistenza sanitaria, soprattutto pediatrica, e in definitiva della qualità di vita di un numero di persone che, solo nel nostro Paese, è stimato attualmente pari a 1-1.5 milioni di persone.

Bibliografia essenziale

1. 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;55:608-613. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.12.023>
2. Bosi E, Pastore MR, Martinenghi S, et al. Programma di screening su larga scala per la identificazione di bambini e adolescenti a rischio di sviluppo del diabete di tipo 1 nel territorio. *Il Diabete* 2020;32:180-187. <https://doi.org/10.30682/ildia2003a>
3. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes* 2022;71:610-623. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0054>

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>