

REGIONE CAMPANIA - Giunta Regionale - Seduta del 14 febbraio 2006 - Deliberazione N. 163 - Area Generale di Coordinamento N. 20 - Assistenza Sanitaria - **Approvazione Progetto “Rete Regionale di Assistenza per i bambini e gli adolescenti affetti da malattia celiaca”.**

#### VISTE

- la L.N. 502/1992;
- la L.R. 32/1994;
- la L.R. 2/1998;
- il Progetto Obiettivo Materno Infantile ( P.O.M.I. ) di cui al D.M. 24/04/2000;
- la L.R. 10/2002;
- la L.N.123/2005;

che prevedono, tra gli obiettivi prioritari, la promozione dello stato di benessere dei singoli e della collettività , operando in sinergia con le altre istituzioni;

- la nota n. 46584 del 28 dicembre 2005 dell’A.U.O.P. “ Federico II ”;

#### PREMESSO

- che la celiachia (MC) o Intolleranza al glutine è una malattia multifattoriale che colpisce 1 su 100 individui nella popolazione europea e 1 su 80 in Regione Campania;

- che negli ultimi 20 anni il quadro clinico della malattia celiaca si è rilevato molto più vario rispetto a quello originariamente conosciuto e con sintomi iniziali non sempre correlati alla compromissione della mucosa del piccolo intestino;

- che i pazienti celiaci non diagnosticati e quelli che, dopo la diagnosi, ritornano a dieta libera sono esposti a rischi per la salute che vanno dal malassorbimento ad alterazioni della risposta autoimmune allo sviluppo di neoplasie;

#### CONSIDERATO

- che la recente normativa nazionale (legge 123/2005) fissa gli obiettivi da raggiungere e affida alle Regioni il compito di indicare alle AA.SS.LL. gli interventi più idonei per la formazione dei medici e dei pediatri di base, la prevenzione delle complicanze, il monitoraggio delle patologie associate, la definizione dei test diagnostici e di controllo per i pazienti affetti da morbo celiaco;

- che la predetta legge prevede anche una rete di presidi accreditati, coordinati da un centro regionale di riferimento e l’adozione di specifici protocolli concordati a livello nazionale;

- che l’A.O.U.P. “Federico II” con propria nota a firma del Direttore Generale ha trasmesso il progetto “Rete regionale di Assistenza per i bambini e gli adolescenti affetti da malattia celiaca” elaborato dal Dipartimento Clinico di Pediatria Generale e Specialistica della succitata Azienda;

#### RITENUTO

- che, per quanto espresso nelle premesse, la malattia celiaca rappresenta una malattia di ampia rilevanza sociale e che , se trascurata o non diagnosticata, porta nel tempo a un peggioramento delle condizioni di salute e di vita dei pazienti con conseguente, notevole aggravio della spesa sanitaria;

- che il progetto “Rete Regionale di assistenza per i bambini e gli adolescenti affetti da malattia celiaca”, presentato dal Dipartimento Clinico di Pediatria Generale e Specialistica dell’A.O.U.P. "Federico II", risponde pienamente ai compiti che la più volte citata legge nazionale 123/2005 affida alle Regioni;

- che ,pertanto, si possa approvare il succitato progetto e la relativa richiesta di finanziamento, pari ad euro 375.000,00 per il triennio 2006/2008;

#### DELIBERA

Per quanto espresso in narrativa e che qui si intende integralmente riportato:

- di approvare il progetto "Rete Regionale di Assistenza per i bambini e gli adolescenti affetti da malattia celiaca" da realizzarsi nel triennio 2006/2008 presentato dal Dipartimento Clinico di Pediatria Generale e Specialistica dell'A.O.U.P. "Federico II" e il relativo finanziamento, pari ad euro 375.000,00 da imputare sul cap. 7078 dell'U.P.B. 4.15.38, per la realizzazione del programma triennale;

- di procedere all'erogazione del finanziamento concesso, con Determina Dirigenziale, in tre rate, come da prospetto allegato al progetto, di cui la prima alla comunicazione di inizio attività e le rimanenti annualmente alla presentazione di una relazione intermedia di attività corredata da una rendicontazione provvisoria, fino alla concorrenza del finanziamento concesso, e di cui dovrà pervenire una rendicontazione contabile finale accompagnata dalla documentazione probatoria pena il recupero delle somme erogate, da imputare sull'U. P. B. 4.15.38 capitolo 7078 del Bilancio Regionale 2006 approvato con L.R.24/2005, che presenta disponibilità, e sui corrispondenti capitoli dei bilanci futuri;

- di inviare, per il seguito di competenza, ai Settori Assistenza Sanitaria, Gestione Entrate e Spese e Stampa, Documentazione e Informazione.

Il Segretario  
*Brancati*

Il Presidente  
*Bassolino*

### Titolo del progetto

#### **Rete regionale di assistenza per i bambini e gli adolescenti affetti da malattia celiaca**

##### ***Premessa***

La celiachia (MC), o Intolleranza al glutine, è una malattia multifattoriale che colpisce 1 su 100 individui nella popolazione europea (1). In Campania la prevalenza è stata stimata a circa un caso ogni 80 donne gravide (2). E' il risultato di una risposta immune mucosale anomala delle cellule T alle gliadina del frumento e di altri cereali tossici (orzo, segale); altri fattori tra i quali la capacità della gliadina stessa di attivare meccanismi dell'immunità innata sembrano pure giocare un ruolo importante. La componente genetica è fondamentale, più che in altre malattie multifattoriali, se si considera che il tasso di concordanza tra gemelli monozigoti è dell'85% circa; la componente ambientale è sicuramente presente. Tra i fattori genetici fondamentale il contributo dei geni della regione HLA (3); tuttavia, recenti studi di screening del genoma hanno consentito di identificare aree al di fuori della regione HLA-DQ che sembrano contenere geni coinvolti nella suscettibilità alla malattia (4). E' quindi possibile stratificare per rischio una popolazione a rischio in dipendenza del particolare assetto HLA e della coesistenza di altri marcatori ritenuti contribuire al rischio. Tra i fattori ambientali il ruolo più importante è naturalmente rappresentato dalla presenza del glutine nella dieta, particolarmente nel contesto dell'alimentazione del primo anno di vita. e' possibile immaginare di intervenire sul fattore ambientale (dose e/o epoca di introduzione del glutine) in una popolazione stratificata per rischio genetico con l'obiettivo di prevenire la condizione.

Lo spettro clinico della malattia celiaca è considerevolmente cambiato negli ultimi 20 anni, essendosi rivelato molto più ampio rispetto a quello originariamente riconosciuto. I sintomi gastrointestinali classici (diarrea cronica, distensione addominale) sono ancora comuni nella presentazione clinica della malattia ma possono essere inizialmente lievi o intermittenti. Inoltre, si osservano sempre più frequentemente quadri di esordio della malattia caratterizzati da sintomi extraintestinali quali: bassa statura, anemia sideropenica resistente a trattamento marziale, stomatite aftosa recidivante, difetti dello smalto dentario, osteoporosi. Esistono poi condizioni associate più spesso alla malattia celiaca; tra queste molte patologie autoimmuni come il diabete mellito insulino-dipendente, le tireopatie autoimmuni, la sindrome di Sjogren, ma anche il deficit di IgA e la sindrome di Down. La malattia celiaca è, dunque, caratterizzata da manifestazioni cliniche estremamente variabili, non sempre correlate al grado di compromissione della mucosa del piccolo intestino.

I pazienti celiaci non diagnosticati, come pure quelli che ritornano a dieta libera, nonostante la diagnosi, sono esposti ad una serie di rischi per la salute. Alcuni di tali rischi sono secondari al malassorbimento (come l'alterazione del bilancio del calcio osseo, l'anemia e i problemi relativi alla riproduzione ed alla crescita), altri sono legati alle possibili alterazioni della risposta immune (aumentato rischio di malattie autoimmuni), altri ancora inerenti lo sviluppo di neoplasie. Nonostante nella nostra Regione esistano per tradizione culturale una attenzione e una particolare sensibilità nei confronti delle problematiche gastrointestinali del bambino, in particolare nell'area delle intolleranze alimentari, la discrepanza tra i dati ottenuti da programmi di screening di massa e quelli relativi ai pazienti diagnosticati sulla base del sospetto clinico è ancora molto grande. In considerazione dei costi umani e sociali rappresentati dal grande numero di pazienti non diagnosticati, si impone una campagna che coinvolga in primo luogo la medicina di base e la pediatria di famiglia. A livello ospedaliero è necessario che le procedure diagnostiche che saranno applicate al paziente inviato dalla medicina di base siano uniformate ai protocolli internazionali (5) soprattutto che gli strumenti diagnostici su cui si basano (es. sierologia, istologia) siano validati.

Infine, va attentamente valutato l'impatto della dietoterapia sia a livello del singolo paziente per quanto attiene alla sua qualità di vita, sia a livello della Comunità soprattutto per i costi che essa comporta. In base alla legge ciascun paziente celiaco riceve dal SSN un supporto per la dietoterapia, valutabile, in media tra le varie classi d'età, in circa 125 Euro mensili. Ne consegue che l'impegno di spesa corrente in Campania è stimabile a circa Euro 1500/anno/paziente, con un totale impegno di spesa di circa 9 Milioni di Euro/anno. Ma tale spesa, che subisce un incremento annuo di circa il 10% in relazione all'aumento dei pazienti diagnosticati, è stimabile, se tutti i pazienti fossero trattati, fino a 10 volte più grande (90 Milioni di Euro) nel prossimo quinquennio. L'implementazione di una dieta non fondata esclusivamente sui prodotti dietoteraputici specifici, ma largamente sull'uso di senza glutine "naturale" e' atteso che possa avere un impatto positivo su entrambi gli aspetti.

*La recente normativa (legge 4 luglio 2005 n 123) approvata dal Parlamento, relativa alla protezione dei soggetti malati di celiachia, fissa gli obiettivi da raggiungere. Affida alle Regioni il compito di indicare alle Aziende Sanitarie gli interventi più idonei per "assicurare la formazione e l'aggiornamento della classe medica sulla conoscenza della malattia celiaca ... prevenire le complicanze e monitorare le patologie associate ... definire i test diagnostici e di controllo per i pazienti affetti da morbo celiaco". Prevede anche una rete di presidi accreditati, coordinati da un centro regionale di riferimento, e l'adozione di specifici protocolli concordati a livello nazionale. Al successivo art 5 sottolinea la necessità di inserire appositi moduli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionali rivolte a ristoratori e albergatori. Il presente progetto vuole rendere operative le indicazioni del Legislatore. La Regione Campania, che può far conto su una lunga tradizione di eccellenza nella assistenza e nella ricerca sul morbo celiaco, può porsi con questo programma come modello per le altre Regioni.*

1. Hill ID, Bhatnager S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, Troncone R. Celiac disease: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: S78-88.
2. Greco L, Veneziano A, Di Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Paladini D, Paparo F, Vollaro A, Martinelli P. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut*. 2004 Jan;53(1):149-51
3. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63:562-7.
4. Greco L, Babron MC, Corazza GR, Percopo S, Sica R, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Zavattari P, Momigliano-Richiardi P, Casari G, Gasparini P, Tosi R, Mantovani V, De Virgiliis S, Iacono G, D'Alfonso A, Selinger-Leneman H, Lemainque A, Serre JL, Clerget-Darpoux F Existence of a genetic risk factor on chromosome 5q in Italian coeliac disease families *Ann Hum Genet*. 2001; 65:35-41.
5. Troncone R, Towards new diagnostic criteria for coeliac disease. *Ital J Pediatr* 2002; 28: 245-8.

### **Obiettivi del progetto**

Il progetto si prefigge di produrre le seguenti informazioni/azioni:

1. Linee guida semplificate per la diagnosi e il follow up della malattia celiaca e programmi di formazione/aggiornamento dei pediatri di base, con l'obiettivo di facilitare l'individuazione dei celiaci, prevenire le complicanze e monitorare le patologie associate.

2. Creazione di un network di strutture ospedaliere accreditate, con documentata esperienza.
3. Gestione casi complessi.
4. Creazione di un registro regionale per casi complessi e complicanze.
5. Produzione di moduli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionali rivolte ad albergatori e ristoratori.
6. Controllo della spesa per dietoterapeutici.
7. Sviluppo della diagnostica e della ricerca.

### **Azione 1**

*Adozione di protocolli concordati a livello nazionale e diffusione di linee guida semplificate per la diagnosi. Aggiornamento sul campo dei medici e dei pediatri di base.*

Verranno prodotte in accordo con Società e altri Organismi Scientifici (Società Europea di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica, Comitato Scientifico Nazionale della Associazione Italiana Celiachia) algoritmi utili per la diagnosi e il follow-up di pazienti celiaci. Questi documenti verranno discussi e approvati innanzitutto tra i Responsabili delle strutture ospedaliere dedicate (vedi azione 2), poi diffusi in occasione di riunioni di aggiornamento (due all'anno) rivolte a medici ospedalieri, pediatri del territorio e pediatri di famiglia. A proposito di questi ultimi, va rimarcato come in altri Paesi la conoscenza dei diversi quadri di presentazione della malattia e delle malattie associate ha consentito di raggiungere tassi di riconoscimento dei pazienti fino a quel momento non diagnosticati non dissimili da quelli raggiungibili con lo screening di massa. Verrà quindi avviata una campagna di "case finding", che si avvarrà di incontri di aggiornamento e utilizzerà la diffusione di materiale informativo. L'efficacia dell'intervento sarà misurata in base al numero di nuove diagnosi nei 12 mesi successivi.

### **Azione 2**

*Creazione di un network di strutture ospedaliere dedicate*

Con il DGRC 3734 del 19.12.2003 la Regione Campania ha già identificato una serie di strutture ospedaliere coordinate in ambito pediatrico dal Dipartimento di Pediatria dell'Università Federico II alle quali è affidata in ambito regionale la diagnosi di malattia celiaca. Nell'ambito di questo progetto è previsto che la cooperazione si intensifichi sui diversi fronti: 1. messa a punto di linee guida condivise (vedi azione 1); 2. formazione e aggiornamento (vedi azione 1); 3. osservatorio epidemiologico (nuovi casi e complicanze) (azione 4). E' prevista una attività di omologazione delle procedure diagnostiche con particolare enfasi ai problemi dell'anatomia patologica e del controllo di qualità della diagnosi sierologica. Allo stesso tempo saranno elaborati protocolli condivisi per la politica del "case finding", del follow up dei casi già diagnosticati, della prescrizione dietetica .

### **Azione 3**

*Gestione di casi complessi*

La malattia celiaca è oggi considerata essere caratterizzata da uno spettro di alterazioni immunologiche e istologiche. Accanto a soggetti con grave danno della mucosa e con forme cliniche immediatamente riconoscibili sono ormai riconosciuti soggetti con anomalie immunologiche riferibili all'ingestione di glutine e con danno molto lieve o addirittura assente della mucosa intestinale. Ciò è particolarmente vero per appartenenti a gruppi a rischio (es familiari di primo grado e soggetti affetti da malattie autoimmuni associate alla celiachia). Questi casi pongono importanti problemi diagnostici e richiedono quindi un approccio basato su tecniche capaci di esplorare in maniera adeguata la risposta immune mucosale alla gliadina. Tra queste l'analisi immunoistochimica della mucosa intestinale, con la conta di cellule infiammatorie e di cellule che specificamente infiltrano la mucosa celiaca (es linfociti gamma delta), sistemi basati sul riconoscimento immunologico in vitro (es. cultura d'organo della mucosa intestinale) o in vivo

(challenge rettale con gliadina); analisi di anticorpi e autoanticorpi a libello delle mucose. Il Centro Coordinatore ha un programma di attento follow-up di questi casi che dovrà stabilire la loro storia naturale e la necessità per essi di aderire alla dieta senza glutine.

#### **Azione 4**

##### *Registro regionale. Creazione sito web.*

Nel triennio 1998-2000 l'istituzione del Registro Regionale Campano della Celiachia ha già contribuito a diffondere in diversi centri diagnostici, linee guida per il miglioramento della qualità della diagnosi anche attraverso una verifica annuale sulla qualità delle diagnosi stesse e una sorveglianza delle verifiche annuali di tutti i pazienti iscritti. Tale attività pilota attende ora di essere compiutamente implementata attraverso: 1) Recupero graduale di tutti i casi già diagnosticati. 2) Istituzione della Commissione Regionale del Registro che sottoponga al vaglio le schede diagnostiche non corredate di esame istopatologico. 3) Attivazione della notifica di registrazione ai centri diagnostici ed alle Aziende Sanitarie competenti per territorio. 4) Sorveglianza delle verifiche annuali di tutti i pazienti iscritti. Verrà creato un link con il Registro Nazionale delle complicanze della malattia celiaca già esistente presso l'Istituto Superiore di Sanità al quale verranno trasferite le relative informazioni.

Verrà predisposto un sito web per le attività del registro e per tutte le attività attinenti il progetto. La rete telematica verrà utilizzata per completare le procedure formative (per medici e dietiste) ed informative (per i pazienti ed i loro familiari) con lo scopo di contribuire al contenimento del consumo pro-capite di dietoterapeutici.

#### **Azione 5**

##### *Aggiornamento professionali per albergatori e ristoratori.*

Verranno prodotti moduli informativi sulla celiachia nell'ambito delle attività di formazione e aggiornamento professionali rivolte ad albergatori e ristoratori. Il programma prevede cicli di seminari negli istituti di formazione e produzione di materiale cartaceo e video.

#### **Azione 6**

##### *Controllo della spesa dietoterapeutica*

Dato l'ampio sviluppo della offerta di alimenti naturali od industriali senza glutine, è ora possibile considerare la possibilità della revisione normativa dei tetti di spesa per ciascun paziente. Studi attuali fanno concretamente sperare che è possibile raggiungere, senza danno per il paziente, considerando alternative eccellenti disponibili sul comune mercato, una riduzione del 25% dell'impegno di spesa per ciascun paziente. Questa azione è da coordinare e convenire insieme con le associazioni dei pazienti ed il supporto di dietologi. E' inoltre necessario agire per il controllo delle numerosissime concessioni di invalidità o di supporto di 'accompagnamento' che più volte sono state definite inappropriate anche dalla Associazione degli Utenti. Queste misure porteranno ad una sicura contrazione dell'impegno di spesa, che potrà così bilanciare l'incremento generato dal miglioramento delle procedure diagnostiche.

#### **Azione 7**

##### *Sviluppo di nuovi metodi diagnostici e della ricerca*

Il prossimo futuro della gestione della malattia celiaca in Regione Campania può dipendere in modo rilevante dallo sviluppo della ricerca. La Regione Campania è leader nel settore della ricerca in questo comparto ed ha le potenzialità per sviluppare ricerca applicativa, con ricadute significative sul sistema sanitario regionale. La ricerca da sviluppare deve operare in stretta connessione con le strutture del SS Regionale, con priorità per:

- sviluppo di procedure ed algoritmi diagnostici efficienti e semplificati

- gestione dei casi complessi che richiedono alta specializzazione (immunoistochimica, culture di tessuto, marcatori genetici e molecolari)
- sviluppo di procedure semplificate per la dietoterapia, con maggiore impiego di prodotti naturalmente privi di glutine
- ricerca sulla sensibilità al glutine, rischio genetico nei familiari, potenzialità di induzione di tolleranza in alternativa alla dieta priva di glutine, sviluppo di prodotti con glutine predigerito mediante peptidasi da lieviti.

### **Prodotti del programma**

- Creazione di una rete di laboratori di riferimento che aderiscono ad un programma di controllo di qualità
- Creazione di una rete di centri di riferimento ospedalieri e omologazione procedure diagnostiche e terapeutiche
- Programmi di aggiornamento per la medicina di base e la pediatria di famiglia
- Educazione sanitaria sul tema nelle scuole di vario livello
- Riconoscimento di casi non diagnosticati di celiachia clinicamente silente
- Gestione di casi complessi
- Registro regionale della malattia celiaca
- Diminuzione della spesa per dietoterapeutici
- Programmi pilota di prevenzione della malattia celiaca

### **Tempi di attuazione**

- Creazione rete regionale (2 mesi)
- Protocolli di diagnosi e cura (6 mesi)
- Corsi di formazione (6 nei tre anni di attività del progetto: a 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi)
- Sito web (6 mesi)
- Registro regionale della malattia celiaca (6 mesi)
- Preparazione di materiali di educazione sanitaria alle scuole di vario livello (12 mesi)
- Mappa dei laboratori di riferimento che aderiscono ad un programma di controllo di qualità (a 18 mesi)
- Messa a punto di esami di terzo livello per la gestione di casi complessi (12 mesi)
- In un gruppo pilota identificazione di bambini geneticamente a rischio e implementazione programmi di prevenzione (36 mesi)

***Necessità finanziarie***

Corsi di aggiornamento per pediatri (due all'anno)

10000 Euro

Attività di formazione nelle scuole

2000 Euro

Preparazione materiale di aggiornamento (stampe, DVD)

3000 Euro

Creazione e gestione sito web

2500 Euro

Gestione registro (contratto per epidemiologo)

20000 Euro

Diagnostica per casi complessi (materiale di consumo: reattivi per sierologia, istologia e immunoistochimica)

20000 Euro

Diagnostica per casi complessi (contratto per biologo)

20000 Euro

Controlli di qualità per laboratori diagnostici (ring test)

2500 Euro

Identificazione familiari a rischio per programmi di prevenzione (materiale di consumo per tipizzazione genetica)

25000 Euro

Identificazione familiari a rischio per programmi di prevenzione (contratto di collaborazione per biologo)

20000 Euro

Totale

125.000 Euro all'anno per tre anni

***Estensori del progetto***

Prof Salvatore Auricchio, Prof Luigi Greco, Prof Riccardo Troncione