



Sviluppo di uno *score* prognostico che valuti il rischio di complicanze in pazienti con malattia celiaca

Annalisa Schiepati, Alessandra Zilli, Federico Biagi,
Catherine Klersy, Gino Roberto Corazza

*Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, e
Unità di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Sviluppo di uno *score* prognostico che valuti il rischio di complicanze in pazienti con malattia celiaca

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica molto frequente nella popolazione generale e caratterizzata da un'aumentata mortalità. Numerosi studi hanno mostrato che questo aumento di mortalità è dovuto principalmente alla MC refrattaria e al linfoma intestinale, le più severe complicanze della MC stessa. L'obiettivo primario del nostro studio è stato quello di sviluppare un sistema per identificare precocemente quei pazienti celiaci a maggior rischio di complicanze, impiegando predittori già disponibili al momento della diagnosi iniziale di MC. Questo ci consentirà di stratificare i pazienti celiaci sulla base del rischio di complicanza e di gestire in maniera più razionale il loro *follow up*. I pazienti celiaci a rischio maggiore verranno visti più frequentemente nel tempo rispetto ai pazienti a minor rischio, il tutto con notevoli benefici non solo dal punto di vista clinico, ma anche di economia sanitaria. Per la costruzione dello *score* prognostico abbiamo condotto uno studio prospettico caso-controllo su 76 casi e 128 controlli. In questo lavoro presentiamo i risultati parziali finora ottenuti.

Development of a prognostic score to evaluate the risk of complications in patients with coeliac disease

Coeliac disease (CD) is a chronic enteropathy characterized by a high prevalence in the general population and an increased mortality. Several studies showed that the increased mortality is mainly due to refractory CD and enteropathy associated T cell lymphoma, the most severe complications of CD itself. Our aim was to develop a tool that allows to individuate those coeliac patients at higher risk of complications, using predictors that are already available at the time of diagnosis of CD. This will allow to set up the follow up of coeliac patients according to the specific risk of developing complications. The patients at higher risk will, therefore, be seen more frequently than patients at lower risk. This will have obvious benefits from both a clinical and an economical point of view. To build the prognostic score we organized a case-control prospective study based on 76 cases and 128 controls. In this paper we will present the preliminary results we obtained so far.

Introduzione

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica molto frequente nella popolazione generale e caratterizzata da un'aumentata mortalità [1-4]. Una nostra recente meta-analisi ha suggerito che la prevalenza della MC nella popolazione generale sia pari ad 1/160 e che sia simile nelle diverse popolazioni caucasiche [4]. Al contrario, la mortalità della MC varia notevolmente a seconda delle diverse casistiche prese in esame, tanto è vero che abbiamo ipotizzato che il differente consumo quotidiano di glutine nelle diverse aree europee possa avere un ruolo al riguardo [2].

È stato dimostrato che l'aumentata mortalità dei pazienti celiaci è dovuta principalmente alle complicanze della MC stessa, un insieme di condizioni che comprendono la malattia celiaca refrattaria (MCR) di tipo 1 e di tipo 2, il linfoma intestinale (*Enteropathy Associated T Cell Lymphoma*, EATCL), l'adenocarcinoma del tenue ed altri carcinomi addominali. Da un punto di vista epidemiologico, le complicanze della MC sono condizioni di raro riscontro, ma la loro insorgenza in un paziente celiaco determina un drastico peggioramento della prognosi [2]. L'EATCL costituisce la complicanza della MC più importante in termini di gravità e frequenza. Infatti, pur essendo una patologia estremamente rara (incidenza: 1 caso per milione di abitanti all'anno) [5], la mortalità entro il primo anno, è di quasi il 75% [6] e la sopravvivenza a cinque anni è solo dell'8-20% [6].

La MCR è una forma di MC caratterizzata dalla mancata risposta clinica ed istologica ad almeno 12 mesi di dieta priva di glutine (DPG) rigorosa [7-8]. Sulla base delle caratteristiche immunofenotipiche dei linfociti intraepiteliali, si distinguono due sottotipi di MCR: la MCR di tipo 1 e la MCR di tipo 2. Tale distinzione riveste un'importanza fondamentale dal punto di vista prognostico e terapeutico [9]. Al contrario della MCR di tipo 1 che ha una scarsa tendenza ad evolvere verso l'EATCL, la MCR di tipo 2 evolve a EATCL nel 60-80% dei casi a cinque anni dalla diagnosi, con drammatico peggioramento della prognosi di questi pazienti. Nei pazienti con MCR di tipo 1 la sopravvivenza a cinque anni è dell'80-96% e il decesso avviene in genere per cause non correlate alla MC, malnutrizione e/o infezioni. Nei pazienti con MCR di tipo 2 la sopravvivenza scende al 40-58% e la morte spesso sopraggiunge a causa dell'EATCL stesso [6, 10-11].

Recentemente è stata stimata una prevalenza della MCR nell'ambito della MC dell'1% circa [8, 12-13]. Al contrario, la prevalenza della MCR di tipo 2 è variabile a seconda dei differenti studi considerati e, dunque, ancora lontana dal poter essere valutata con precisione [10-11]. Verosimilmente tale variabilità può essere legata alla mancanza di una standardizzazione nei criteri diagnostici per MCR [8].

Se si considerano la gravità di queste complicanze e la mancanza di una terapia efficace per contrastarne la progressione, l'ideazione di uno strumento che consenta di individuare precocemente quei pazienti celiaci a maggior rischio di complicanze, potrebbe rivelarsi estremamente utile. Con questo sistema, infatti, sarebbe possibile stratificare i pazienti celiaci sulla base del rischio di complicanze e in un secondo momento gestire in maniera più razionale il loro *follow up*, il tutto con ovvi benefici non solo da un punto di vista clinico, ma anche di economia sanitaria.

È ben noto che la mancata aderenza alla DPG costituisce nei pazienti celiaci il principale fattore di rischio per lo sviluppo delle complicanze [2, 14-16]. È necessario al riguardo precisare però due aspetti. Innanzitutto la valutazione dell'aderenza alla DPG può essere fatta, non sempre facilmente, solo dopo alcuni mesi dal suo inizio. Inoltre, è stato dimostrato che le complicanze della MC tendono ad insorgere negli anni subito successivi alla diagnosi di MC [2, 15]. Alla luce di queste considerazioni, è intuitivo pensare che uno *score* prognostico ideale debba basarsi su una serie di predittori già disponibili al momento della diagnosi iniziale di MC.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno mostrato come anche altri fattori, diversi dall'aderenza alla DPG siano correlati con l'aumentata mortalità dei pazienti celiaci. Vogliamo riferirci all'età avanzata al momento della diagnosi di MC (>50 anni), al ritardo diagnostico per MC (>10 anni), al pattern di presentazione clinica di MC (maggiore), all'aplotipo HLA (omozigosi per il DQ2) [14-16].

L'obiettivo primario del nostro studio è stato, pertanto, quello di elaborare uno *score* prognostico che identifichi i pazienti celiaci a maggior rischio di sviluppare complicanze, basandosi su dati già disponibili al momento della diagnosi di MC.

Materiali e metodi

Per lo sviluppo del nostro *score* prognostico abbiamo condotto uno studio prospettico caso-controllo multicentrico, che ha coinvolto centri italiani ed europei. I casi sono stati arruolati tra pazienti celiaci adulti (età >18 anni) che hanno sviluppato complicanze della MC. I controlli sono stati selezionati tra pazienti celiaci adulti (età >18 anni) che non avevano sviluppato nessuna complicanza e che erano stati visti nello stesso anno e nello stesso centro del rispettivo caso. Casi e controlli sono stati appaiati per sesso ed età alla diagnosi di complicanza (± 5 anni). Per ogni caso è stato appaiato almeno un controllo.

Sottolineiamo che nel nostro studio il termine "paziente" viene usato in riferimento sia ai casi che ai controlli. Per ogni paziente arruolato nello studio è stato richiesto un consenso informato, in accordo con le normative locali e nazionali. Lo studio è stato approvato dal nostro comitato etico.

A ciascun centro partecipante allo studio abbiamo richiesto di inserire i dati di ciascun paziente in un *database* in ACCESS, che noi stessi abbiamo sviluppato. La tabella 1 illustra quali dati abbiamo raccolto per ciascun paziente. Una volta verificata la buona qualità dei nostri dati, questi sono stati resi anonimi in maniera definitiva ed inviati alla statistica per l'analisi dei dati e l'elaborazione dello *score*. Lo *score* prognostico è stato costruito impiegando un modello logistico condizionale, basato sui criteri di appaiamento e nel quale sono state considerate tutte le variabili incluse nel nostro studio. Per ciascun predittore sono stati necessari 10 eventi [17]. I coefficienti derivati dall'indice prognostico sono stati approssimati allo 0.5 più vicino per il conteggio dello *score*.

Stata 11 (StataCorp, College Station, TX, USA) è stato usato per i calcoli.

Risultati

Sulla base dei criteri precedentemente esposti, abbiamo reclutato 76 casi (47 F, età all'arruolamento 55 ± 12 anni) e 128 controlli (81 F, età all'arruolamento 56 ± 13 anni). Nei casi la mortalità è risultata del 37%, mentre tra i controlli nessun paziente è deceduto.

Per quanto riguarda le complicanze, illustrate in tabella 2, dobbiamo innanzitutto sottolineare che abbiamo riscontrato un numero totale di 78 complicanze, a fronte di un totale di 76 pazienti celiaci complicati. Questo perché nella nostra casistica un caso con MCR di tipo 1 ed un caso con MCR di tipo 2 hanno avuto un'evoluzione in EATCL. Come atteso, l'EATCL è risultato non solo una delle complicanze più frequenti nella nostra casistica, ma soprattutto quella gravata dalla più elevata mortalità (64%).

Per quanto riguarda i risultati dell'analisi statistica dei predittori, differenze statisticamente significative tra casi e controlli sono emerse unicamente per il ritardo diagnostico di MC e per il pattern di presentazione clinica maggiore. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'età alla diagnosi di MC e la condizione di omozigosi per il DQ2 (Tabella 3). Il successivo utilizzo del modello logistico condizionale, impostato sui predittori rivelatisi significativamen-

te diversi tra casi e controlli, ha permesso di ottenere la formula per il calcolo dello *score* (Figura 1). L'analisi dei terzili ha mostrato una correlazione statisticamente significativa (Chi^2 , $p=0,019$) tra il risultato numerico dello *score* e il rischio di presentare complicanze (Figura 2).

Discussione

Per la prima volta abbiamo sviluppato uno *score* che ci consente di quantificare il rischio per un paziente celiaco di nuova diagnosi di sviluppare una complicanza della MC nel giro di breve tempo. Pertanto, questo sistema ci permetterà di stratificare i pazienti celiaci sulla base del rischio di complicanze e quindi di organizzarne il *follow up* in maniera razionale. Questo vorrebbe dire intensificare i controlli per i pazienti a maggior rischio di complicanze e, al contrario, dilazionare nel tempo quelli dei pazienti a minor rischio. All'atto pratico tutto questo si tradurrebbe in una serie di notevoli vantaggi, sia per la salute del paziente, che per un'ottimale gestione delle risorse sanitarie.

Come affermato in precedenza, i quattro predittori utilizzati per lo sviluppo del nostro *score* sono rappresentati da età alla diagnosi di MC, durata del ritardo diagnostico per MC, pattern di presentazione clinica di MC e omozigosi per DQ2. Si tratta di una serie di parametri che diversi studi hanno mostrato correlare con il rischio di complicanze e con la mortalità nei pazienti celiaci [2,14-16]. Tuttavia, una prima analisi statistica dei dati finora ottenuti ha fornito risultati per certi versi sorprendenti. Solamente il pattern di presentazione clinica è risultato comportarsi come atteso: la presentazione clinica maggiore, infatti, è risultata statisticamente più frequente nei casi rispetto ai controlli. Per tutti gli altri predittori, al contrario, sono emersi risultati inaspettati. L'omozigosi per DQ2 è risultata essere, infatti, solo lievemente più frequente nei casi che nei controlli, ma senza assolutamente raggiungere una significatività statistica. Va comunque sottolineato che la tipizzazione HLA in genomica era disponibile solo per 48 casi e 73 controlli. L'età alla diagnosi di MC è invece risultata in pratica identica tra casi e controlli. È verosimile che questo risultato sia dovuto al fatto che casi e controlli sono stati appaiati per sesso ed età alla diagnosi di complicanza. Infine, il ritardo diagnostico è stato il predittore per il quale è emerso il risultato più sorprendente. Infatti, sulla base di alcuni studi pregressi noi ci saremmo aspettati di trovare un ritardo diagnostico per MC nettamente superiore nei casi rispetto ai controlli [2, 14-16]. Viceversa, abbiamo riscontrato che, all'aumentare del ritardo diagnostico, il rischio di complicanze si riduce.

Per spiegare quest'ultimo risultato relativo al ritardo diagnostico dobbiamo fare alcune precisazioni. Innanzitutto, dobbiamo ricordare che una mancata correlazione tra mortalità e diagnosi precoce di MC era già stata mostrata in uno studio svedese del 2003 [18]. In secondo luogo, va detto che gli studi dai quali risultava una correlazione tra ritardo diagnostico per MC e rischio di sviluppare complicanze erano studi di popolazione e non studi caso-controllo. In questi studi, infatti, si andava a confrontare il tasso di mortalità di una coorte di pazienti celiaci con la mortalità della popolazione generale. Al contrario, nel nostro studio, abbiamo confrontato il ritardo diagnostico di MC in pazienti celiaci sicuramente complicati (casi) con quello di pazienti celiaci che per definizione non hanno sviluppato alcuna complicanza (controlli). Il risultato che abbiamo ottenuto potrebbe pertanto essere interpretato con la seguente chiave di lettura: è verosimile che in quei pazienti celiaci, che successivamente hanno sviluppato una complicanza, l'evoluzione della malattia è stata molto più tumultuosa e quindi è stato possibile giungere alla diagnosi più precocemente. Pertanto, possiamo ipotizzare che i pazienti celiaci che hanno successivamente sviluppato una complicanza fossero già "destinati" in tal senso e dunque l'evoluzione della MC sia stata più rapida? Inoltre, il nostro risultato è in accordo con il fatto che le complicanze della MC insorgono precocemente dal

momento della diagnosi di MC [15]. Questo risultato, infine, non deve stupirci, dal momento che condizioni in cui il ritardo diagnostico si configura come protettivo, sono di frequente riscontro in medicina. È ben noto il caso, ad esempio, della disfagia e della stipsi che sono più probabilmente dovute a cause maligne se insorte di recente e a cause benigne se insorte da lungo tempo.

Un altro problema, intrinseco alla multicentricità del nostro studio, è quello legato alla mancanza di una standardizzazione nei criteri diagnostici per MC complicata [8]. Infatti, i nostri risultati sono stati ottenuti su una casistica di pazienti arruolati in cinque diversi centri italiani ed europei e nei prossimi mesi attendiamo ulteriori dati da altri sette centri. Tutto questo, se da una parte andrà ad influenzare di poco le diagnosi di EATCL, dall'altra potrebbe avere un impatto non marginale sulle diagnosi di MCR e dei suoi sottotipi. In conclusione, pur essendo questi risultati preliminari, noi riteniamo che essi siano molto incoraggianti ed indicativi del fatto che il nostro obiettivo finale potrà essere facilmente raggiunto incrementando il numero di casi arruolati.

Tabelle e figure

Tabella 1. Informazioni raccolte per ogni paziente arruolato nello studio (Abbreviazioni: *l'età all'arruolamento nei casi corrisponde all'età alla diagnosi di complicanza, mentre nei controlli corrisponde alla data dell'ultima visita in clinica; **MC maggiore (franco malassorbimento), MC minore (malassorbimento selettivo e/o patologie autoimmuni associate), MC silente (paziente asintomatico, diagnosi per familiarità); *mesi intercorsi tra l'inizio della sintomatologia che ha condotto alla diagnosi di MC e la diagnosi stessa. Nel caso di pazienti asintomatici (es. famigliari di pazienti celiaci noti) non è stato possibile applicare alcun ritardo diagnostico).**

<i>Data di nascita</i>
<i>Sesso</i>
<i>Data di diagnosi di MC</i>
<i>Data di arruolamento*</i>
<i>Pattern di presentazione clinica di MC**</i>
<i>Ritardo diagnostico di MC***</i>
<i>Tipizzazione HLA in genomica</i>
<i>Tipo di complicanza</i>
<i>Data e causa di morte/ data dell'ultimo contatto</i>

Tabella 2. Complicanze riscontrate nei casi e rispettive mortalità.

Complicanza	Numero di complicanze	Deceduti per	
		complicanze	altre cause
<i>MCR1</i>	32	3 (11%)	4
<i>MCR2</i>	6	0	0
<i>EATCL</i>	26	18 (64%)	0
<i>Adenocarci-noma tenue</i>	13	2 (7%)	1
<i>Altri carcinomi addominali</i>	1	0	0
<i>Totale</i>	78	23 (82%)	5 (18%)

Tabella 3. Analisi statistica dei predittori.

Variabile	Casi	Controlli	Statistica
Età alla diagnosi di MC	50 anni ±14	49 anni ±14	T test, p=0.59
Ritardo diagno-stico di MC	52 mesi ±121	105 mesi ±176	T test, p=0.03
Presentazione clinica maggiore	58/75 (77%)	20/128 (16%)	Chi ² , p<0.0001
DQ2 omozigosi	16/48 (33%)	20/73 (27%)	Chi ² , p=0.62

$$\text{Score} = -1.6x(\text{ritardo diagnostico})^* + 3x(\text{pattern di presentazione clinica})^{**}$$

*Il ritardo diagnostico è pari a 0 se <6 mesi, e pari a 1 se >6 mesi

** Il pattern di presentazione clinica è pari a 0 se minore/silente, e pari a 1 se maggiore

Figura 1. Formula per il calcolo dello score.

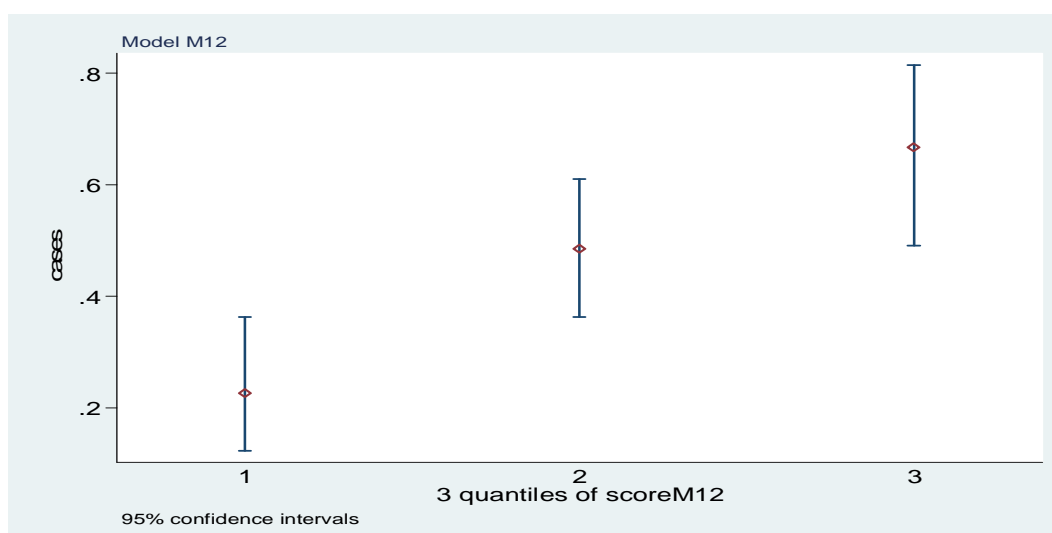


Figura 2. Analisi dei terzi.

Bibliografia

1. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009;373:1480-1493.
2. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;158-162.
3. Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European population: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-S67.
4. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, et al. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* 2010;42:557-561.
5. Verbeek WH, Van De Water JM, Al-Toma A, et al. Incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma: a nationwide study of a population-based registry in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1322-1328.
6. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007;56:1373-1378.
7. Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:561-565.
8. Malamut G, Cellier C. Is refractory celiac disease more severe in old Europe? *Am J Gastroenterol* 2011;106:929-932.
9. Al-Toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis* 2007;25:230-236.

10. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009;136:81-90.
11. Daum S, Ipczynski R, Schumann M, et al. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:66-70.
12. West J. Celiac disease and its complications: a time traveller's perspective. *Gastroenterology* 2009;136:32-34.
13. Roshan B, Leffler DA, Jamma S et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Am J Gastroenterol* 2011;106:923-938.
14. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1406-1412.
15. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al; Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-361.
16. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:315-319.
17. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-1379.
18. Peters U, Askling J, Gridley G, et al. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003;163:1566-1572.