



Malattia celiaca complicata: prevalenza e incidenza nella popolazione italiana

Edoardo Borsotti, Francesca Ferretti, Claudia Alfano,
Paolo Gobbi, Federico Biagi, Gino Roberto Corazza

Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Malattia celiaca complicata: prevalenza e incidenza nella popolazione italiana

La malattia celiaca è un'enteropatia cronica caratterizzata da un'elevata frequenza nella popolazione generale e da un'aumentata mortalità, essenzialmente dovuta alle complicanze della malattia stessa. Sebbene l'epidemiologia della malattia celiaca sia oggi ben nota, quella delle sue complicanze è ancora pressoché sconosciuta. Tale mancanza di informazioni è legata al fatto che i pazienti che sviluppano una complicanza della malattia celiaca vengono inviati a centri di riferimento, venendosi così a creare un'inevitabile bias di selezione. Abbiamo quindi calcolato la prevalenza e l'incidenza delle complicanze che sono insorte in una serie di pazienti celiaci diagnosticati direttamente in quattro centri Italiani di riferimento per la malattia celiaca (Pavia, Bologna, Napoli, Palermo), in modo tale da superare il bias di selezione sopra detto. Tra il gennaio del 1999 e l'ottobre del 2011, in questi 4 centri sono stati diagnosticati 1840 pazienti celiaci; questi sono stati seguiti per un follow-up cumulativo di 7364.3 anni-persona. Tra i pazienti osservati, 14 sono andati incontro allo sviluppo di una complicanza (5 casi di MCR1, 2 di MCR2, 3 ACT, 2 DIU, 1 EATL, 1 LAB). Dal momento che cinque pazienti sono morti, la prevalenza complessiva osservata è dello 0.49% (95% CI 0.2-0.9%), con un'incidenza annuale del 2.0 ‰ (95% CI 1.0-3.1‰). È inoltre emersa l'esistenza di una forte relazione tra l'età al momento della diagnosi di malattia celiaca e il rischio di sviluppare una complicanza.

Complicated coeliac disease: prevalence and incidence in Italian population

Coeliac disease (CD) is a chronic enteropathy characterized by a high prevalence and an increased mortality caused by its complications. Although the epidemiology of CD is nowadays well-known, the epidemiology of its complications is still unknown. This lack of information is due to the fact that patients with complicated CD are sent to referral centers and this inevitably causes a major selection bias. The aim of this study is to analyze the epidemiology of complicated coeliac disease. In order to by-pass the selection bias, we calculated the prevalence and the incidence of complications directly diagnosed in four Italian referral centers (Pavia, Bologna, Napoli, Palermo). Between January 1999 and October 2011, 1840 adult coeliac patients were followed up for 7364.3 person-years. Results. Fourteen of the followed patients developed complications. Since five patients died, the overall prevalence was 0.49% (95% CI 0.2-0.9%); the annual incidence was 2.0 ‰ (95% CI 1.0-3.1‰). Finally, the risk increases in relation with age at diagnosis of CD. Complications of CD are very serious conditions. They are, however, quite rare and strictly connected to the age at previous diagnosis of CD.

Introduzione

La malattia celiaca (MC), un'enteropatia cronica dovuta all'ingestione di glutine in individui geneticamente predisposti, è ben nota per essere caratterizzata sia da un'elevata prevalenza sia da un'aumentata mortalità rispetto alla popolazione generale [1-3]. Sebbene nella stragrande maggioranza dei casi la sua prognosi sia eccellente, alcuni di questi pazienti possono sviluppare una serie di gravi complicanze, quali la MC refrattaria di tipo 1 e di tipo 2 (MCR1 e MCR2), la digiuno-ileite ulcerativa (DIU), il linfoma enteropatico a cellule T (EATL), il linfoma addominale a cellule B (LAB) e l'adenocarcinoma del tenue (ACT), determinanti una drammatica riduzione della prognosi [2,4]. In particolare, la sopravvivenza a cinque anni è compresa tra l'80% ed il 96% nei pazienti con MCR1, tra il 40% e il 58% nei pazienti con MCR2 e crolla a meno del 20% nei pazienti affetti da MC complicata da EATL [5-10].

Sebbene sia noto ormai da almeno vent'anni che la MC è molto frequente nella popolazione generale e che la sua mortalità è aumentata a causa delle sue stesse complicanze, a tutt'oggi gli studi condotti sulla prevalenza e sull'incidenza di tali complicanze nella popolazione di pazienti affetti da MC sono pochi. Queste piccole evidenze suggeriscono che circa l'1% dei pazienti affetti da MC vada incontro a complicanze della MC [6,11-14]. Il motivo di questa scarsità di dati è verosimilmente da attribuire al fatto che tutti i pazienti affetti da MC complicata (MCC) vengono inviati in grossi centri di riferimento. Analogamente viene inviato a tali centri un considerevole numero di pazienti affetti da MC non complicata. Se da un lato l'invio di tutti questi pazienti a centri di riferimento facilita lo studio della condizione, dall'altro introduce un'inevitabile bias di selezione e quindi rende estremamente difficile uno studio epidemiologico della MCC. Ai fini di superare questo bias abbiamo studiato quanti pazienti affetti da MC, diagnosticati direttamente in un singolo centro, hanno successivamente sviluppato una forma complicata di MC nel medesimo centro, escludendo quindi tutti i pazienti noti ai centri ma che hanno ricevuto diagnosi di MC in altra sede, come i pazienti che si sono recati in questi centri per richiedere certificati degli alimenti, per ottenere spiegazioni sulla DPG o per una rivalutazione della diagnosi di MC, oppure ancora in seguito alla diagnosi di una complicanza della malattia celiaca.

Scopo del lavoro

Obiettivo primario del nostro lavoro è stato calcolare la prevalenza e l'incidenza della MCC nei pazienti celiaci diagnosticati direttamente nei principali centri di riferimento nazionali, in modo da superare tale bias di selezione. Abbiamo secondariamente analizzato la curva di sopravvivenza libera da complicanza in tali pazienti e valutato il rischio di sviluppare complicanze in funzione di due principali variabili: il sesso dei pazienti e l'età alla diagnosi di MC.

Pazienti e metodi

Grazie all'Associazione Italiana Celiachia (AIC) è stato possibile raccogliere i dati di pazienti con nuova diagnosi di MC poste tra settembre 1999 e ottobre 2011 in quattro centri di riferimento italiani (Pavia, Bologna, Napoli, Palermo). Abbiamo arruolato nel nostro studio solamente pazienti per i quali la diagnosi di complicanza di MC è stata posta nel medesimo centro di riferimento. In altre parole, abbiamo escluso dallo studio tutti quei pazienti che sono giunti all'attenzione di uno dei suddetti centri con una pregressa diagnosi di MC o di MCC. La diagnosi di MC è stata posta sulla

base della positività degli anticorpi antitransglutaminasi/antiendomio e dell'esame istologico eseguito su biopsia duodenale. All'interno di questo gruppo di pazienti sono stati poi selezionati quelli in cui i sintomi di malassorbimento sono persistiti nonostante almeno 12 mesi di dieta aglutinata e in cui si è poi giunti ad una diagnosi di complicanza della MC.

Lo studio dell'incidenza dei casi rispetto ai controlli è stato effettuato sia sul pool dell'intera popolazione, che nei gruppi dei rispettivi quattro centri clinici di riferimento, ed anche in rapporto all'età alla diagnosi di malattia celiaca e al sesso. Tutti i possibili confronti fra incidenze sono stati analizzati secondo il metodo generale delle tabelle di contingenza 2xK, applicando il test esatto di Fisher nei casi di numerosità particolarmente ridotte [15]. Gli intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati secondo il test esatto di Poisson. Le curve di distribuzione cumulativa sia della durata del follow-up che della sopravvivenza libera da complicanza sono state tracciate secondo la tecnica di Kaplan e Meier, e le eventuali differenze sono state analizzate con il metodo logrank [16-17]. Nella valutazione del follow-up cumulativo, non interessando l'occorrenza o meno di alcun evento specifico, ma solo la durata del periodo di studio di ciascun paziente, ogni osservazione è stata trattata come completa o chiusa (variabile fittizia =1). Per lo studio della sopravvivenza libera da complicanza ogni osservazione non terminata con una complicanza è stata considerata incompleta o troncata (ovvero censored, con variabile fittizia =0), mentre solo i casi che si sono complicati sono stati trattati come completi (variabile fittizia =1). Lo studio della sopravvivenza libera da complicanze si è avvalso anche dell'applicazione del modello dei rischi proporzionali (modello di Cox) [18]. Tale modello è non parametrico per quanto attiene alla distribuzione della sopravvivenza e parametrico per quanto riguarda le possibili covariate ad esso correlabili, consentendo in tal modo lo studio multivariato del ruolo di alcune variabili sulla sopravvivenza (le poche analizzabili, peraltro, nel nostro caso, dato il rapporto numerico obbligato con gli eventi effettivamente riscontrati). Tra i numerosi prodotti dell'analisi è stato utilizzato l'esponentiale in base e del coefficiente di regressione parziale, esponenziale che corrisponde al rischio di evento per unità di misura della covariata studiata. In tale accezione il rischio è quello stimato dal modello, secondo l'adeguatezza consentita dalle covariate ad esso incluse: il discostamento dal rischio realmente osservato è funzione dell'adeguatezza raggiunta dal modello grazie alla correlazione delle covariate utilizzate.

Risultati

Tra il gennaio 1999 e l'ottobre 2011 nei quattro centri partecipanti allo studio sono state poste 2071 nuove diagnosi di MC: 1840 (1390 F, età media 37.0 anni \pm 11.9) di questi pazienti sono stati seguiti per un follow-up cumulativo di 7364.3 anni/persona (follow-up mediano 48.0 mesi, 95% CI 0.03-160.5). Durante tale intervallo di tempo 14 di questi 1840 pazienti hanno sviluppato una complicanza della MC (11 F, età media alla diagnosi di MCC 61.1 anni \pm 12.2; 5 casi di MCR1, 2 di MCR2, 3 ACT, 2 DIU, 1 EATL, 1 LAB). Tutti lamentavano sintomi di grave malassorbimento e 5 di questi sono deceduti (3 F, età media al decesso 69.6 anni \pm 8.2; 2 casi di MCR1, 1 MCR2, 1 EATL, 1 ACT). Alla fine del periodo di osservazione (ottobre 2011), la prevalenza della MCC nella nostra popolazione di pazienti affetti da MC è risultata pertanto essere pari a 1/204 (0.49%, 95% CI 0.2%-0.9%), con un'incidenza annuale di 1/526.3 (2.0 ‰, 95% CI 1.0‰-3.1‰).

Per quanto concerne lo studio di sopravvivenza, la figura 1 mostra la curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza cumulativa libera da complicanza. Questa analisi conferma che l'insorgenza delle complicanze è un evento sicuramente molto raro ma che può comunque verificarsi anche dopo molti anni dalla diagnosi di MC. La sopravvivenza libera da complicanza è stata studiata, oltre che sul pool dell'intera popolazione, anche partitamente per i singoli centri e la logrank analysis non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i quattro campioni considerati.

L'età alla diagnosi di MC nei casi è risultata essere significativamente maggiore rispetto all'età alla diagnosi di MC nei controlli (59.2 ± 12.2 anni vs 36.8 ± 12.4 ; $p < 0.0001$), come mostrato in tabella 1. Il modello dei rischi proporzionali mostra che la variabile età alla diagnosi di MC è strettamente correlata alla sopravvivenza libera da complicità (Figura 2). Lo stesso tipo di analisi non ha invece mostrato alcuna correlazione tra rischio di complicità e sesso del paziente. La stretta correlazione tra la covariata età con il modello della sopravvivenza libera da complicità ha consentito l'esplorazione della funzione rischio di complicità come può essere ricavato dall'esponentiale in base e del coefficiente di regressione parziale, corrispondente al rischio di evento per anno di età. La figura 2 mostra il rischio di complicità stimato in funzione dell'età alla diagnosi di MC.

Discussione

Nonostante sia noto da diversi anni che l'aumentata mortalità in corso di MC è dovuta alle temibili complicanze della MC stessa [19], in letteratura sono disponibili pochissimi dati epidemiologici su queste complicanze [11-14]. La carenza di questi dati è sicuramente da attribuire sia agli importanti bias di selezione presenti in queste serie di pazienti, sia alle difficoltà dovute alla mancanza di criteri diagnostici uniformi per le varie forme di MCC [12].

Il nostro è il primo studio che valuta la prevalenza e l'incidenza della MCC tra i pazienti con MC. Si tratta di uno studio multicentrico eseguito su quasi 2000 pazienti raccolti nell'arco di circa 13 anni in quattro centri di riferimento per la MC, distribuiti lungo tutto il territorio nazionale e che possono pertanto essere considerati rappresentativi dell'intero territorio Italiano. I risultati ottenuti evidenziano che le complicanze della MC sono rare ma che possono verificarsi anche dopo molti anni dalla diagnosi di MC (Figura 1) e confermano che sono gravate da un'elevata mortalità [2, 5-10]. Dato che abbiamo registrato solo 14 casi, non è stato ovviamente possibile studiare l'epidemiologia delle varie forme di MCC. Nel nostro campione, la MCR è risultata essere la forma più frequente di MCC (7/14). È noto ormai da tempo che il rischio di complicanze nei pazienti affetti da MC è legato ad una serie di fattori quali l'età alla diagnosi di MC, il ritardo diagnostico di MC, la rigidità della dieta aglutinata, il tipo clinico di MC e l'omozigosi per DQ2 [2, 19-20]. I nostri risultati hanno evidenziato una forte correlazione tra l'età alla diagnosi di MC ed il rischio di sviluppare una forma complicata di MC. La figura 2 mostra infatti come il rischio di sviluppare complicanze aumenti in modo logaritmico con l'avanzare dell'età. A differenza di un recente studio americano, non abbiamo invece riscontrato nessuna correlazione tra sesso del paziente e rischio di sviluppare una forma complicata di MC [14].

A causa della sua natura retrospettiva, il nostro studio è stato ostacolato dalle inevitabili difficoltà nella raccolta dei dati e quindi dagli inevitabili controlli persi al follow-up. Dato che non possiamo escludere che almeno alcuni di questi controlli possono essersi persi al follow-up proprio perché hanno sviluppato una complicanza, dobbiamo considerare che i nostri risultati potrebbero sottostimare la realtà. Globalmente considerati, i risultati ottenuti fino a questo momento confermano che le complicanze della MC sono condizioni associate a prognosi infausta, ma meno frequenti rispetto a quanto atteso.

Tabelle e figure

Tabella 1. La variabile età alla diagnosi di MC è strettamente correlata alla sopravvivenza libera da complicanza. Non vi è invece nessuna correlazione tra rischio di complicanza e sesso del paziente.

	Coefficiente	Chi-quadrato	p
Età	0.053	28.666	<0.0001
Sesso	-0.300	0.245	0.62

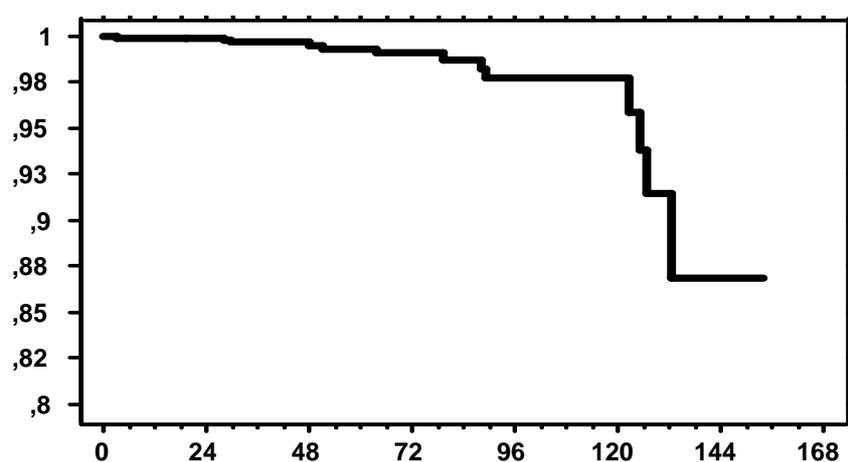


Figura 1. Curva di Kaplan-Meier che mostra la sopravvivenza libera da complicanza nei pazienti affetti da malattia celiaca. L'insorgenza della complicanza è un evento raro ma può verificarsi anche molti anni dopo la diagnosi di malattia celiaca (in ordinata la probabilità cumulativa, in ascissa i mesi dalla diagnosi).

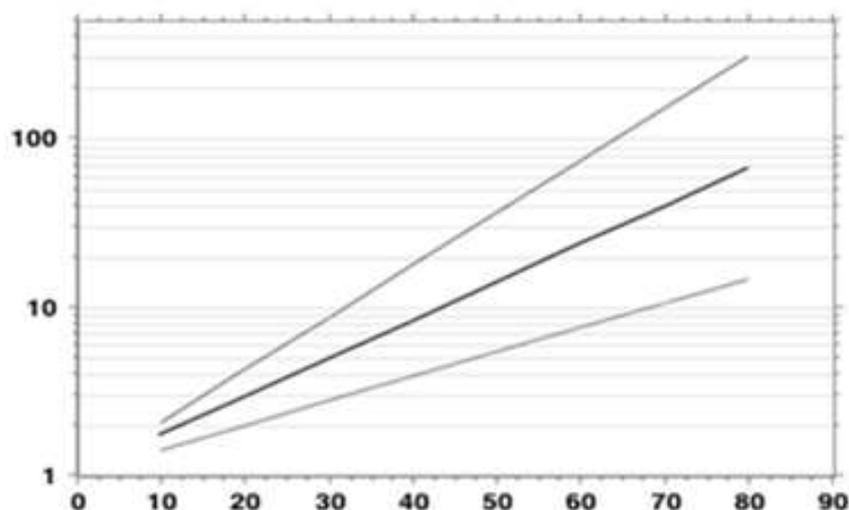


Figura 2. La linea in mezzo mostra il rischio di complicanza (in ordinata) stimato in funzione dell'età alla diagnosi di malattia celiaca (in ascissa); le linee periferiche mostrano l'intervallo di confidenza al 95%.

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. Lebowitz B, Tennyson CA, Holub JL et al. Sex and racial disparities in duodenal biopsy to evaluate for celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2012;136:99-107.
4. Biagi F, Lorenzini P, Corazza GR. Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:785-790.
5. 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.
6. 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;106:923-928.
7. 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.
8. 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.
9. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology* 2009;136:99-107.
10. Gale J, Simmonds PD, Mead GM et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18:795-803.
11. Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:561-565.
12. Malamut G, Cellier C. Is refractory celiac disease more severe in old Europe? *Am J Gastroenterol* 2011;106:929-932.
13. West J. Celiac disease and its complications: a time traveller's perspective. *Gastroenterology* 2009;136:32-34.
14. Leffler DA, Dennis M, Hyett B et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:445-450.
15. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research, 2nd edition. *Blackwell Scientific Publication*, Oxford, UK, 1988.
16. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
17. Peto R, Pike MC, Armitage P et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;35:1-39.
18. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
19. 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.
20. 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.