



## La prevalenza della malattia celiaca complicata in Italia

Annalisa Schiepatti, Alessandra Zilli, Federico Biagi, Gino Roberto Corazza

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

---

### *La prevalenza della malattia celiaca in Italia*

**Introduzione:** La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica molto frequente nella popolazione generale e caratterizzata da un'aumentata mortalità. Tale aumento di mortalità è dovuto principalmente alle complicanze della MC stessa. Mentre la prevalenza della MC è stata ampiamente studiata (1/160 nella popolazione europea), la prevalenza della malattia celiaca complicata (MCC) non è invece nota. I pazienti affetti da MCC affluiscono infatti a centri di riferimento terziari, il che comporta un'importante *bias* di selezione.

**Obiettivi:** Contare in quanti pazienti celiaci diagnosticati in questi centri sia successivamente insorta una complicanza.

**Pazienti e metodi:** Abbiamo raccolto i dati di pazienti con diagnosi di MC e MCC poste direttamente in quattro centri italiani di riferimento tra Settembre 1999 e Ottobre 2011.

**Risultati:** Tra Settembre 1999 e Ottobre 2011 sono state poste 2242 nuove diagnosi di MC. Diciassette di questi pazienti celiaci hanno sviluppato una complicanza: 6 casi di MC refrattaria di tipo I, 2 casi di MC refrattaria di tipo II, 3 casi di digiuno-ileite ulcerativa, 2 casi di linfoma B, 3 casi di adenocarcinoma del tenue e un caso di linfoma a cellule T associato a enteropatia. La prevalenza globale della MCC è risultata essere pari a 0.75%. Quattordici pazienti hanno sviluppato una complicanza precocemente dalla diagnosi di MC (24±16 mesi), mentre nei tre casi rimanenti le diagnosi di MC e MCC sono state pressoché contemporanee. Sei dei 17 pazienti con MCC sono morti, due di questi per cause non correlate alla MC (mortalità 35.3%).

**Conclusioni:** Sebbene i nostri dati siano preliminari, possiamo concludere che le complicanze della MC sono condizioni gravate da una prognosi infausta, ma fortunatamente più rare del previsto.

### *The prevalence of complicated coeliac disease in Italy*

**Introduction:** Coeliac disease (CD) is a very frequent chronic enteropathy characterized by an increased mortality mainly due to its complications. While the prevalence of CD has been widely investigated and recently estimated around 1/160 in European populations, data regarding the prevalence of complicated coeliac disease (CCD) are still lacking. Usually patients with CCD are referred to tertiary centers, which causes an important selection bias.

**Aims:** Primary aim of our study was to count the onset of CCD in those coeliac patients directly diagnosed in Italian referral centers. Patients and methods: We collected data from patients with CD and CCD directly diagnosed in four Italian tertiary centers between September 1999 and October 2011.

**Results:** Between September 1999 and October 2011, 2242 new diagnoses of CD were performed. In this period 17 of 2242 coeliac patients developed a complication: 6 refractory CD type I, 2 refractory CD type II, 3 ulcerative jejunal-ileitis, 3 small bowel adenocarcinomas, 2 B-lymphomas, 1 enteropathy associated T-cell lymphoma. The overall prevalence of CCD is 0.75%. 14 patients developed a complication soon after the diagnosis of CD

(24±16 months), while in the remaining 3 cases the diagnosis of CD and CCD were almost contemporaneous. Six out of 17 patients with CCD died, 2 of them for causes unrelated to CD (overall mortality 35.3%).

Conclusions: although these data are very preliminary, they confirmed that complications of CD have a very poor prognosis. Fortunately, they are quite rare.

---

## Introduzione

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica molto frequente nella popolazione generale e gravata da un'augmentata mortalità [1]. Negli ultimi vent'anni la stima circa la reale prevalenza della MC è andata progressivamente migliorando grazie all'impiego di test sierologici specifici per MC, che hanno dimostrato come tale patologia fosse in precedenza sottodiagnosticata [2]. Un nostro recente lavoro conferma una prevalenza della MC nella popolazione generale intorno a 1/160 [3].

Sebbene la MC sia una condizione nella maggior parte dei casi reversibile con una rigorosa dieta priva di glutine (DPG) condotta per tutta la vita, essa è però caratterizzata da un'augmentata mortalità rispetto alla popolazione generale [1]. E' stato dimostrato che questo aumento di mortalità dei pazienti celiaci è dovuto principalmente alle complicanze della MC stessa, un insieme di condizioni che comprendono la malattia celiaca refrattaria (MCR) di tipo I e di tipo II, la digiuno-ileite ulcerativa (*Ulcerative Jejunal-Ileitis*, UJI), il linfoma intestinale (*Enteropathy Associated T Cell Lymphoma*, EATCL), l'adenocarcinoma del tenue. Recenti studi hanno evidenziato come altri fattori diversi dall'aderenza alla DPG siano associati al rischio di sviluppare complicanze nei pazienti affetti da MC. Questi comprendono l'età avanzata alla diagnosi di MC (>50 anni), il pattern di presentazione clinica maggiore (diarrea e/o calo ponderale), il ritardo diagnostico per MC (>10 anni), l'aplotipo HLA (omozigosi per il DQ2) [1, 4-5].

Mentre la prevalenza della MC nella popolazione generale è stata ampiamente studiata, in letteratura mancano di fatto dati riguardanti la prevalenza della malattia celiaca complicata (MCC) nei pazienti celiaci. Gli unici studi ad oggi disponibili riguardano la MCR e l'EATCL. Per quanto riguarda la MCR è stata stimata una prevalenza compresa tra lo 0.6% e l'1.5% [6-8], mentre il linfoma intestinale è una condizione di ancor più raro riscontro, se si considera che la sua incidenza nella popolazione generale è valutata pari ad un caso per milione/anno [9].

La mancanza di dati circa la prevalenza della MCC è legata al fatto che i pazienti con MCC tendono ad affluire verso centri di riferimento specialistici, determinando un importante *bias* di selezione. Obiettivo primario del nostro lavoro è stato calcolare la prevalenza della MCC nei pazienti celiaci diagnosticati direttamente nei principali centri di riferimento nazionali, in modo da bypassare tale *bias* di selezione.

## Scopo del lavoro

Obiettivo primario del nostro lavoro è stato calcolare la prevalenza della MCC nei pazienti celiaci diagnosticati direttamente nei principali centri di riferimento nazionali, in modo da bypassare tale *bias* di selezione.

## **Pazienti e metodi**

Grazie all'Associazione Italiana Celiachia (AIC) è stato possibile raccogliere i dati di pazienti con nuova diagnosi di MC e di MCC 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 MC e di MCC sono state poste 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. Si tratta di pazienti con MC diagnosticata in altra sede, che si sono recati in questi centri per richiedere certificati degli alimenti, spiegazioni sulla DPG o per una rivalutazione della diagnosi di MC.

## **Risultati**

Tra settembre 1999 e ottobre 2011 nei quattro centri di riferimento considerati sono state poste 2242 nuove diagnosi di MC. Di tutti questi pazienti celiaci di nuova diagnosi 17 hanno sviluppato una complicanza della MC. Le complicanze sono elencate nella tabella 1. Considerando pertanto il numero di casi di MCC sul totale delle nuove diagnosi di MC, è stato possibile calcolare la prevalenza della MCC. La prevalenza di MCC nei singoli centri è riportata nella tabella 2. La prevalenza globale della MCC è risultata pari allo 0.75% (17/2242). Le complicanze sono insorte precocemente dal momento della diagnosi di MC in 14 pazienti. Per questi pazienti è stato possibile calcolare l'intervallo di tempo intercorso tra la diagnosi di MC e la diagnosi di MCC ( $24\pm 16$  mesi). Per i restanti tre pazienti la diagnosi di MC e quella di complicanza sono state, invece, pressoché contemporanee. Per quanto riguarda la mortalità, sei pazienti affetti da MCC sono deceduti, due di questi per cause non correlate alla MC. La mortalità globale nella casistica considerata è risultata essere del 35.3%.

## **Discussione**

È interessante notare come la prevalenza della MCC sia risultata molto simile nei quattro centri italiani considerati. Questa sostanziale omogeneità dei risultati è confortante, poiché potrebbe davvero rispecchiare la reale prevalenza di tale condizione tra i pazienti celiaci. D'altro canto la prevalenza globale della MCC stimata sulla base dei nostri dati conferma che le complicanze della MC sono condizioni di piuttosto raro riscontro. Il nostro risultato, infatti, non si discosta in maniera netta dalla prevalenza dell'1% che era stata stimata per la MCC [6].

Abbiamo visto che le complicanze della MC sono insorte precocemente nei nostri pazienti. Questo riscontro è in accordo con quanto già noto circa le complicanze della MC, che tendono a svilupparsi negli anni immediatamente successivi alla diagnosi di MC [1].

Anche per quanto concerne la mortalità, i nostri risultati sono in linea con i precedenti dati riguardanti la sopravvivenza nei pazienti celiaci complicati. Infatti, nei pazienti con MCC di tipo I la sopravvivenza a 5 anni è compresa tra 80-96%, ma scende al 40-58% nei pazienti con MCC di tipo II [9-10]. Ancora più drastica è la prognosi nei pazienti che sviluppano un EATCL, dal momento che la sopravvivenza a cinque anni è solo dell'8-20% [11].

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. Tipo e numero di complicanze riscontrate (Abbreviazioni: MCR= malattia celiaca refrattaria; EATCL= enteropathy-associated T-cell lymphoma).**

Tipo di complicanza	N° pazienti
MCR tipo I	6
MCR tipo II	3
Digiuno-ileite ulcerativa	3
Adenocarcinoma del tenue	3
Linfoma B	2
EATCL	1

**Tabella 2. Prevalenza della malattia celiaca complicata (MCC) nei centri di riferimento.**

Centro italiano di riferimento	Prevalenza MCC
PAVIA	2/196 (1.02%)
BOLOGNA	7/691 (1.01%)
NAPOLI	5/1059 (0.47%)
PALERMO	2/196 (1.01%)

### Bibliografia

- Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;158-162.
- 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.
- 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.
- 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.
- Biagi F, Bianchi PI, Vattiato C et al. Influence of HLA-DQ2 and DQ8 on Severity in Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; in press.
- Malamut G, Cellier C. Is refractory celiac disease more severe in old Europe? *Am J Gastroenterol* 2011;106:929-932.
- West J. Celiac disease and its complications: a time traveller's perspective. *Gastroenterology* 2009;136:32-34.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.