



## **La malattia celiaca complicata: studio multicentrico sugli aspetti clinici e prognostici**

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

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

---

### ***Malattia celiaca complicata: uno studio multicentrico italiano***

La malattia celiaca è un'enteropatia cronica molto frequente nella popolazione generale, caratterizzata da un'aumentata mortalità dovuta principalmente alle sue complicanze. La storia naturale è caratterizzata da due tipi di decorso: da un lato abbiamo pazienti con nuova diagnosi di malattia celiaca che non migliorano malgrado una rigorosa dieta priva di glutine, dall'altro pazienti che dopo un iniziale beneficio dalla dieta hanno affrontato una ripresa della sintomatologia. Lo scopo dello studio è stato studiare la prognosi e la sopravvivenza delle due principali forme cliniche. 11 centri italiani hanno aderito allo studio: sono stati arruolati 87 pazienti (di cui 55 femmine, con età alla diagnosi di MC di  $51\pm 14$  anni) e 136 controlli. Trentasette pazienti sono deceduti e l'intervallo di tempo tra la diagnosi di complicanza e la morte è 1 anno. Le complicanze tendono a verificarsi rapidamente dopo la diagnosi di malattia celiaca e la sopravvivenza cumulativa crolla nei primi mesi dopo la diagnosi di complicanza. È emersa, inoltre, una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza dei pazienti in base alla storia naturale della malattia. Lo studio ha quindi confermato la gravità del quadro di malattia celiaca complicata che appare, però, influenzata dalla storia naturale del paziente.

### ***Complicated coeliac disease: an Italian multicentric study***

Coeliac disease (CD) is a very common enteropathy characterized by an increased mortality mainly due its complications. The natural history of complicated CD (CCD) is characterized by two different types of course: patients with a new diagnosis of CD that do not improve despite a strict gluten-free diet (GFD) and patients with a previous diagnosis of CD that initially improved on GFD but then relapsed despite a strict GFD. To study the prognosis and survival of the two clinically different groups of CCD. 11 Italian centers were collected: 87 cases (55 F, mean age at diagnosis of CD  $51\pm 14$  years) and 136 controls (89 F,  $49\pm 13$ ) were enrolled. Thirty-seven of the 87 patients died and the time between diagnosis of CCD and death was 1 year only. Complications tended to occur rapidly after the diagnosis of CD and cumulative survival dropped in the first months after diagnosis of CCD. An increased survival rate according to the different clinical history of the patient was found. CCD is an extremely serious condition with a very high mortality and a very short survival. Survival depends on the natural history of CCD.

---

## Introduzione

La MC è un'enteropatia cronica dovuta, in individui geneticamente predisposti, all'ingestione del glutine [1]. Questa condizione è molto comune nelle popolazioni occidentali e, sebbene la sua prognosi sia eccellente nella stragrande maggioranza dei casi, alcuni di questi pazienti possono sviluppare gravi complicanze quali la malattia celiaca refrattaria di tipo 1 (MCR1), la malattia celiaca refrattaria di tipo 2 (MCR2), la digiunoileite ulcerativa (DIU), il linfoma T enteropatico (EATL), il linfoma addominale B (LAB), l'adenocarcinoma del tenue (ACT) e la sprue collagenosica (SC) [2-4]. Sebbene queste complicanze si verificano raramente (<1% di tutti i pazienti con MC [5-8]), oggi come oggi una terapia efficace non è ancora disponibile e pertanto queste riducono drammaticamente la prognosi di questi pazienti [2]. In particolare, la sopravvivenza a cinque anni è compresa tra l'80% e 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 MCC da EATL [9-11]. Diversi sono i fattori correlati al rischio di sviluppare le complicanze della MC. È noto da tempo che il principale fattore di rischio è rappresentato da una scarsa aderenza alla DPG e, negli ultimi anni, è emerso che anche il tipo clinico di MC alla diagnosi (classico, non classico, asintomatico [12]), il ritardo diagnostico di MC, l'età alla diagnosi di MC e l'omozigosi per HLA-DQ2 correlano con il rischio di sviluppare complicanze e quindi con la mortalità [12-16].

Nonostante l'acquisizione di queste conoscenze, sono ancora molti i punti oscuri. Non è ancora chiaro, infatti, quale sia la prevalenza relativa di ciascuna di queste complicanze e quale sia la prognosi legata a ciascuna di esse. Un ulteriore aspetto ancora poco chiaro è legato all'evoluzione clinica di queste complicanze. Esistono, infatti, due diverse modalità con cui la MCC può esordire clinicamente [17-18]. In alcuni pazienti, la complicanza della MC viene diagnosticata quasi contemporaneamente alla MC stessa e senza che in essi l'instaurazione di una rigorosa DPG sia seguita da un significativo miglioramento clinico. In altri pazienti, invece, la diagnosi di MCC si verifica dopo un intervallo di tempo in cui l'instaurazione di una rigorosa DPG era stata seguita dalla remissione della sintomatologia che aveva portato alla diagnosi iniziale di MC. Successivamente, però, si verifica la ricomparsa di malassorbimento, dolori addominali, febbre, ed anemia, sintomi che ci fanno capire che una forma complicata di MC sta insorgendo. Prevalenza e, soprattutto, prognosi di queste due diverse modalità di insorgenza della MCC non sono state ancora accertate.

Scopo del presente lavoro è quello di studiare la storia naturale della MCC, facendo chiarezza su questi aspetti evolutivi e prognostici.

## Materiali e metodi

Uno studio di questo tipo può essere affrontato solo se si hanno a disposizione dati clinici di un adeguato numero di pazienti. Primo passo del nostro lavoro è stato pertanto quello di contattare i centri italiani di riferimento per la MC e la MCC. A ciascuno di questi centri abbiamo inviato una scheda per la raccolta dei dati anagrafici e clinici. I dati ottenuti sono stati analizzati mediante statistica descrittiva. Per studiare la sopravvivenza nel tempo dei pazienti con MCC abbiamo calcolato la curva di probabilità cumulativa per mezzo del metodo di Kaplan & Meier; l'analisi logrank, eseguita secondo il metodo di Mantel-Cox, ha valutato la presenza di eventuali differenze tra le curve così ottenute [19].

## Risultati

### *Studio clinico*

Allo studio hanno aderito 10 centri italiani, distribuiti lungo tutto il territorio nazionale, grazie ai quali abbiamo raccolto i dati clinici di 87 pazienti (55 femmine) con MCC.

In tutti i pazienti la MC era stata diagnosticata attraverso il riscontro di franca atrofia dei villi alla biopsia duodenale e di anticorpi anti-endomisio/anti-transglutaminasi positivi.

La tabella 1 mostra i principali risultati demo-anagrafici. L'età alla diagnosi di MC è intorno ai 50 anni, sicuramente più alta dell'età alla diagnosi di MC dei pazienti che non vanno incontro a complicanze [17]; la MCC insorge poco tempo dopo la diagnosi di MC e la sopravvivenza media, dopo la diagnosi di MCC, è molto ridotta. La mortalità di questa condizione è elevatissima in quanto solo il 58% dei pazienti era ancora vivo al momento della raccolta dei dati.

Per quanto riguarda il tipo clinico di MC, 86 su 87 pazienti presentavano una forma classica di MC. Infine, la DPG è stata considerata rigorosa in solo il 76% dei pazienti.

La tabella 2 mostra i diversi sottotipi istopatologici di MCC che sono stati diagnosticati nei nostri 87 pazienti. Come si può osservare, MCR1, DIU, EATL e ACT sono le forme più frequenti.

Per quanto riguarda la modalità di evoluzione clinica della MCC, in 59 pazienti su 87 la complicanza è insorta senza che la DPG, instaurata dopo la diagnosi iniziale di MC, avesse determinato un sensibile miglioramento della sintomatologia. Di tali pazienti, soltanto il 47% (28/59) era vivo al momento della raccolta dati. Nei restanti 28 pazienti si è giunti ad una diagnosi di MCC dopo un intervallo di tempo (mediana 5 anni, 25°-75° percentile 3.3-8.1 anni) in cui la DPG aveva portato ad una remissione di quei sintomi di malassorbimento che avevano condotto alla diagnosi di MC. Il 75% di questi pazienti (21/28) era vivo al momento della raccolta dei dati.

### *Studio di sopravvivenza*

La figura 1 mostra la sopravvivenza cumulativa degli 87 pazienti inclusi nel nostro studio. Si può osservare che la sopravvivenza si riduce drasticamente nei primi 6 mesi successivi alla diagnosi di MCC e continua a ridursi, seppure più lentamente, fino a 4 anni dopo la diagnosi di MCC. Superato questo limite la sopravvivenza sembra stabilizzarsi.

La figura 2 mostra la sopravvivenza cumulativa a 10 anni in funzione del diverso tipo di storia naturale. In particolare si può osservare che i pazienti in cui l'instaurazione di una DPG era stata seguita da una soddisfacente risposta clinica presentano una sopravvivenza aumentata rispetto ai pazienti in cui non si era verificata alcuna remissione clinica (logrank,  $p=0.0006$ ).

## Discussione

Questo nostro studio è il primo lavoro che cerca di analizzare la storia naturale della MCC e ha fornito sia nuovi risultati sia la conferma di risultati già presenti in letteratura. Per la prima volta, abbiamo dimostrato che sulla base dell'iniziale risposta alla DPG è possibile distinguere due diverse forme cliniche di MCC e che queste presentano sostanziali differenze in termini di sopravvivenza. Nei pazienti che vanno incontro alla complicanza dopo una remissione di quella sintomatologia che aveva condotto alla diagnosi iniziale di MC la prognosi è, infatti, migliore rispetto ai pazienti in cui la complicanza della MC era insorta senza che la sintomatologia iniziale non fosse mai andata incontro ad una remissione.

Per quanto riguarda i diversi sottotipi istopatologici (Tabella 2), noi abbiamo evidenziato che MCR, DIU, EATL ed ACT complicano la MC fondamentalmente con la stessa frequenza.

Il nostro lavoro ha inoltre permesso di confermare una serie di evidenze già presenti in letteratura e questa è una chiara dimostrazione della validità di tutti i nostri risultati. In particolare, noi confermiamo che le complicanze della MC tendono a verificarsi rapidamente dopo la diagnosi di MC stessa, che sono gravate da un'elevata mortalità, e che la morte sopraggiunge poco dopo la diagnosi di complicanza. Pazienti celiaci che non seguono una rigorosa DPG, con sintomi di MC classica all'esordio e con diagnosi in età tardiva sono a maggior rischio di andare incontro a queste complicanze.

Questo nostro studio presenta anche alcuni problemi, fondamentalmente legati alla sua natura retrospettiva e multicentrica. Lo studio si basa, infatti, su 87 pazienti che sono stati visti in 11 diversi centri italiani, nel corso degli ultimi 15 anni. Inoltre, le diagnosi dei sottotipi di MCC sono quelle dei singoli centri, e non è stato possibile cercare di uniformarle. Se questo verosimilmente non rappresenta un problema per quanto riguarda le diagnosi di linfoma e di carcinoma del tenue, è inevitabile che abbia influenzato la diagnosi differenziale tra MCR1 e MCR2, una diagnosi possibile solo da alcuni anni e certo non in tutti i centri. D'altra parte, questo tipo di problema è ben noto e già sottolineato in letteratura [6]. Analogamente, anche la valutazione della rigidità della DPG si è necessariamente basata sul giudizio clinico espresso in ciascun centro, senza che fosse possibile una uniformazione di questa valutazione. Questi problemi organizzativi potrebbero essere risolti con uno studio prospettico, che rimane tuttavia di difficile organizzazione: se, infatti, la MCC insorge in circa l'1% dei pazienti [5-7], per arruolare almeno 100 pazienti con MCC, dobbiamo pensare di diagnosticare almeno 10,000 nuovi pazienti adulti con MC e seguirli nel tempo per alcuni anni, prima per individuare quelli che sviluppano la complicanza, e poi per studiarne l'evoluzione clinica e la sopravvivenza.

In conclusione, il nostro studio, sebbene gravato dai limiti appena sottolineati, evidenzia aspetti interessanti e innovativi della MCC, fino ad oggi non riconosciuti. Se da un lato, infatti, abbiamo confermato una serie di dati già presenti in letteratura, dall'altro abbiamo evidenziato due sottotipi clinici di MCC che si distinguono sulla base dell'iniziale risposta clinica alla DPG e sulla sopravvivenza.

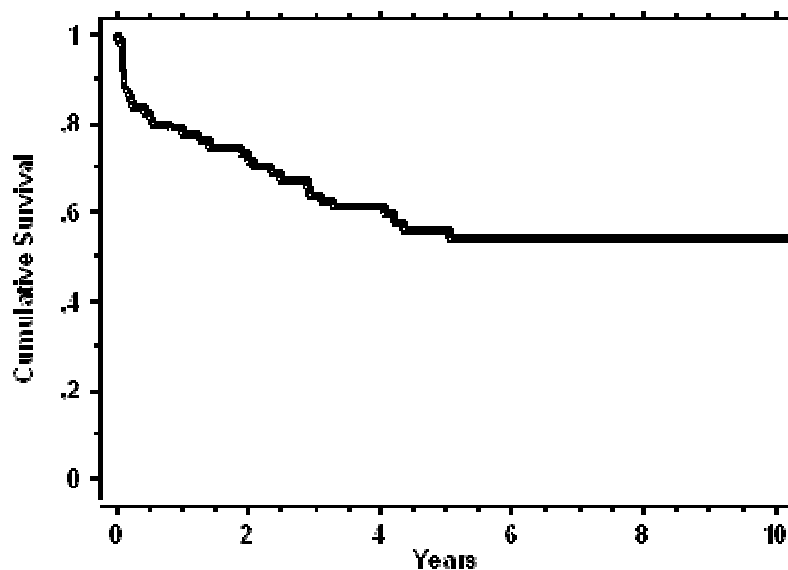
## Table e figure

**Tabella 1. Dati anagrafici e clinici dei pazienti con MCC.**

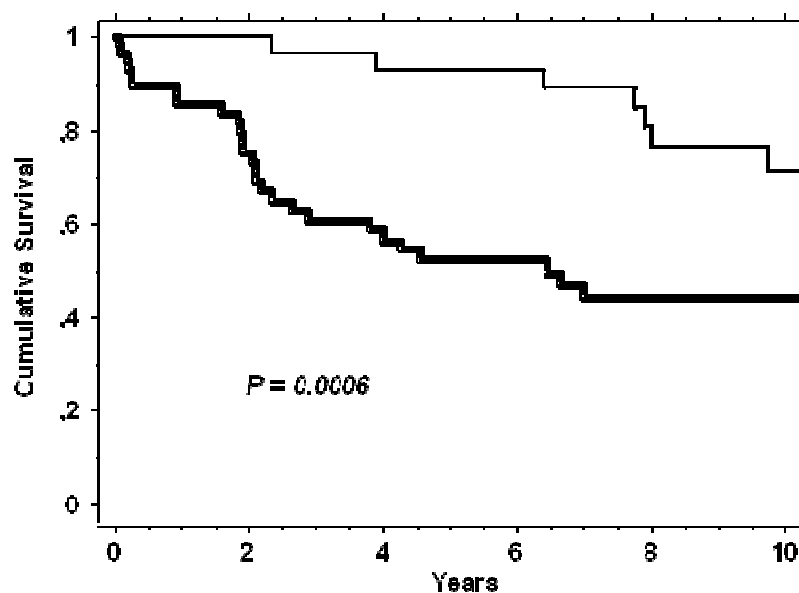
<i>Numero di pazienti arruolati</i>	87
<i>Età alla diagnosi di MC (anni)</i>	51±14
<i>Età alla diagnosi di MCC (anni)</i>	54±13
<i>Intervallo tra diagnosi MC e diagnosi MCC (mediana e 25°-75° percentile in anni)</i>	1.4 (0.1-3.8)
<i>Mortalità</i>	42% (37/87 pazienti)
<i>Intervallo tra diagnosi di MCC e morte (mediana e 25°-75° percentile in anni)</i>	1 (0.1-2.9)

**Tabella 2. Principali sottotipi istopatologici di MCC e relativa prevalenza.**

<i>Malattia celiaca refrattaria di tipo 1 (MCR1)</i>	20 (23%)
<i>Malattia celiaca refrattaria di tipo 2 (MCR2)</i>	10 (11%)
<i>Digiuno-ileite ulcerativa (DIU)</i>	17 (20%)
<i>Linfoma enteropatico a cellule T (EATL)</i>	17 (20%)
<i>Linfoma addominale a cellule B (LAB)</i>	6 (7%)
<i>Adenocarcinoma del tenue (ACT)</i>	16 (18%)
<i>Sprue collagenosica</i>	1 (1%)



**Figura 1. Sopravvivenza cumulativa a 10 anni di tutti i pazienti (87).**



**Figura 2. Sopravvivenza cumulativa a 10 anni nei due gruppi individuati sulla base della storia clinica.**

### **Bibliografia**

1. Biagi F, Corazza GR. Clinical features of coeliac disease. *Dig Liv Dis* 2002;34:225-228.
2. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:158-162.
3. 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.
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. Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:561-565.
6. Malamut G, Cellier C. Is refractory celiac disease more severe in old Europe? *Am J Gastroenterol* 2011;106:929-932.
7. West J. Celiac disease and its complications: a time traveller's perspective. *Gastroenterology* 2009;136:32-34.
8. Di Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG et al. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood* 2012;119:2458-2468.
9. 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.
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. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; in press.
13. Karinen H, Kärkkäinen P, Pihlajamäki J et al. Gene dose effect of the DQB1\*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:191-199.
14. Biagi F, Bianchi PI, Vattiato C et al. Influence of HLA-DQ2 and DQ8 on severity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:46-50.
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. Holmes GK, Prior P, Lane MR et al. Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333-338.
17. Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1995;9:329-350.
18. Di Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG et al. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood* 2012;119:2458-2468.
19. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.