



Diagnosi e trattamento della malattia celiaca refrattaria: presentazione di un caso clinico

Michela Masotti¹, Pietro Formagnana¹, Matteo Da Vià²,
Donatella Padula¹, Gaetano Bergamaschi¹

¹*Clinica Medica 1 e* ²*Clinica Ematologica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Diagnosi e trattamento della malattia celiaca refrattaria: presentazione di un caso clinico

La malattia celiaca refrattaria (Refractory Celiac Disease, RCD) è definita dalla persistenza di sintomi da malassorbimento e atrofia villare nonostante una stretta aderenza alla dieta priva di glutine (gluten free diet, GFD) per 8-12 mesi, in assenza di altre cause di non responsività alla dieta o di lesioni maligne. La RCD può essere classificata in due tipi; la RCD di tipo I presenta all'esame istologico un infiltrato linfocitario intraepiteliale con fenotipo normale, mentre la RCD di tipo II presenta infiltrato linfocitario con fenotipo aberrante. La RCD di tipo I in genere presenta miglioramento in seguito ad una strategia di trattamento che combina supporto nutrizionale, aderenza alla dieta e terapia immunosoppressiva; la RCD di tipo II presenta una dubbia risposta clinica a tale trattamento, e si associa ad una prognosi infausta, con elevato rischio di evoluzione in EATL. La presentazione di questo caso clinico si pone come obiettivo l'estensione delle conoscenze relative all'utilizzo di strategie terapeutiche alternative nel trattamento di pazienti affetti da celiachia refrattaria non responsivi allo steroide.

Diagnosis and treatment of refractory celiac disease: a case report

Refractory celiac disease (RCD) is defined by persistent symptoms of malabsorption and villous atrophy despite a 8-12 months strictly gluten free diet, in the absence of other causes of unresponsiveness to diet or malignancies. RCD can be classified into two types: intestinal biopsies of RCD type 1 show an intraepithelial lymphocytic infiltrate with normal phenotype, in contrast with RCD type 2 where intestinal lymphocytes are aberrant. RCD type 1 is usually characterized by clinical improvement using a treatment strategy that includes nutritional support, gluten free diet and immunosuppressive drugs; RCD type 2 does not benefit from this therapy and shows poor prognosis and elevated risk of developing EATL. The description of this case is due to improve our knowledge on alternative therapeutic strategy for the treatment of RCD in patients with refractory celiac steroid-unresponsive.

Introduzione

La malattia celiaca refrattaria (Refractory Celiac Disease, RCD) è definita dalla persistenza di sintomi da malassorbimento e atrofia villare nonostante una stretta aderenza alla dieta priva di glutine (gluten free diet, GFD) per 8-12 mesi, in assenza di altre cause di non responsività alla dieta o di lesioni maligne. La reale prevalenza della RCD non è nota, ma è probabilmente rara; la diagnosi prima dei 30 anni è eccezionale, e la maggior parte dei casi viene diagnosticata intorno ai 50 anni. Le principali manifestazioni cliniche comprendono diarrea persistente, addominalgie, calo ponderale; deficit vitaminici, anemia, astenia, malessere, eventi tromboembolici e disordini autoimmuni sono manifestazioni comunque frequenti. L'antigene di immunocompatibilità HLA DQ2 è presente in più del 98% dei casi, HLA DQ8 in pressoché tutti i rimanenti [1].

Approccio diagnostico

Per porre diagnosi di RCD è innanzitutto necessario escludere una misdiagnosi, valutando altre eziologie di atrofia villare (sprue tropicale o collagenosica, ipogammaglobulinemia, enteropatia autoimmune dell'adulto, enterite eosinofila) o possibili cause di non responsività alla dieta (contaminazione con glutine, sovraccrescita batterica, colite microscopica). È inoltre mandatorio escludere la presenza di lesioni maligne, in particolare del linfoma enteropatico (enteropathy-associated T cell lymphoma, EATL), raro nella popolazione generale, con elevata probabilità di insorgenza nei pazienti affetti da celiachia refrattaria; la PET ha mostrato una maggior specificità e sensibilità rispetto alla TC per l'identificazione di tali lesioni. La RCD può essere classificata in due tipi: la RCD di tipo I presenta all'esame istologico un infiltrato linfocitario intraepiteliale con fenotipo normale, mentre la RCD di tipo II presenta infiltrato linfocitario con fenotipo aberrante. La disponibilità di nuovi test di immunoistochimica e citometria a flusso per la ricerca di anomalie clonali dei linfociti intrapiteliali e della presenza di riarrangiamento clonale del T cell receptor ha facilitato la conferma diagnostica di RCD di tipo II.

Trattamento

La RCD di tipo I in genere presenta miglioramento in seguito ad una strategia di trattamento che combina supporto nutrizionale, stretta aderenza alla dieta e terapia steroidea; al contrario la RCD di tipo II presenta una dubbia risposta clinica a tale trattamento, e si associa ad una prognosi infausta, con elevato rischio di evoluzione in EATL [3]. In pazienti che presentano steroido-dipendenza o resistenza trovano indicazione altri farmaci immunosoppressivi, tra cui azatioprina, ciclosporina ed infliximab, sulla cui efficacia tuttavia non esiste un'estesa letteratura. L'azatioprina inoltre andrebbe usata con cautela per il rischio di linfomagenesi, oltre ai severi effetti collaterali. Sono attualmente oggetto di studio trattamenti alternativi, ed in particolare l'anticorpo monoclonale anti-CD52 alemtuzumab e il chemioterapico cladribina, farmaco di prima scelta nel trattamento della leucemia a cellule capellute. La casistica di pazienti trattati con cladribina più rappresentativa è raccolta in uno studio olandese [4] condotto su 32 pazienti; 18 pazienti hanno risposto al trattamento secondo criteri clinici, immunologici ed istologici, tuttavia due tra questi hanno sviluppato EATL ed uno è deceduto per cachessia. Lo studio ha dimostrato una differenza significativa nella sopravvivenza dei pazienti che avevano risposto alla terapia (83% a cinque anni) rispetto a quelli che non hanno risposto (22% a cinque anni); ha inoltre evidenziato una riduzione della percentuale di progressione in linfoma dei pazienti trattati rispetto a studi precedenti. Alcuni autori ritengono la terapia con cladribina l'unico trattamento, seppur non scevro di effetti indesiderati e complicanze, che abbia mostrato buona tollerabilità associata a beneficio clinico a lungo termine e riduzione dei linfociti intraepiteliali con fenotipo aberrante [2]. La chemioterapia ad alte dosi

seguita dal trapianto autologo è stata praticata in alcuni pazienti con RCD di tipo II con persistenza di linfociti aberranti, ma non è ancora chiaro se questa terapia prevenga o ritardi l'insorgenza di linfoma.

Caso clinico

Paziente di 54 anni, donna. Circa 5 anni fa, per comparsa di alvo diarroico (circa 4 scariche/die) e calo ponderale, la paziente è stata sottoposta presso altra struttura ad EGDS con esecuzione di biopsie duodenali, ed è stata posta diagnosi istologica di malattia celiaca (stadio 3C sec. Oberhuber-Marsch); la paziente presentava inoltre positività degli anticorpi transglutaminasi. È stata quindi posta in dieta aglutinata, cui la paziente riferisce scrupolosa osservanza. Da allora ha presentato periodi di benessere alternati a periodi caratterizzati da alvo diarroico, fino a 5 scariche/die, e calo ponderale di circa 4 Kg. I controlli endoscopici ed istologici successivi non hanno mai mostrato miglioramento, e gli anticorpi antitransglutaminasi sono sempre rimasti positivi. Da circa tre mesi la paziente ha presentato un aumento delle scariche diarroiche, fino a 20/die, e netto calo ponderale (da 46 Kg nei periodi di benessere a 33 Kg) ed è stata ricoverata presso la Nostra Clinica per inquadramento diagnostico-terapeutico. Durante la degenza la paziente è stata sottoposta ai seguenti accertamenti:

- esami ematochimici: quadro di severa malnutrizione (albumina 2.9 g/dl, creatinina 0.24 mg/dl, colesterolo 53 mg/dl) e infiammazione sistemica (PCR 6.6 g/dl, VES 17 g/dl, ferritina 1287 mcg/dl, Hb 10.4 g/dl con MCV 86 fl).
- Valutazione nutrizionale: BMI 14, percentuale del peso corporeo ideale: 65 %, severa deplezione della massa grassa; moderata deplezione della massa magra.
- Ecografia dell'addome con studio delle anse intestinali: epatosteatosi, milza di dimensioni normali, ileite di grado severo con mesenterite satellite e poliadenie intramesenteriche.
- EGDS (Figura 1) con biopsie gastriche e duodenali, che ha mostrato mucosa gastrica e duodenale di aspetto diffusamente ipotrofico; a livello del bulbo e duodeno presenza di scalloping del profilo mucosale con pliche ridotte in numero ed in altezza. L'esame istologico delle biopsie gastriche del fondo gastrico hanno mostrato presenza di metaplasia pseudopilorica ed intestinale (40%) completa ed incompleta e grave atrofia ghiandolare. L'esame istologico delle biopsie duodenali ha mostrato grave atrofia villare con iperplasia delle cripte ed ipotrofia ghiandolare, e presenza di linfociti T intraepiteliali sino ad un massimo di 40 su 100 cellule.
- Tipizzazione linfocitaria su linfociti intraepiteliali: presenza di popolazione con fenotipo aberrante.
- Test di clonalità per determinazione riarrangiamento TCR: riarrangiamento monoclonale.
- Tipizzazione HLA: presenza di due eterodimeri di suscettibilità.
- Tomoscintigrafia globale corporea (PET): non accumulo significativo di radiofarmaco in corrispondenza delle adenopatie mesenteriche; diffusa captazione da parte del midollo e della milza, in quadro riferibile a stato infettivo/reattivo.

È stata pertanto posta diagnosi di celiachia refrattaria di tipo II. È stata impostata terapia steroidea e.v. ad alte dosi, monitorando pressione arteriosa e glicemia e impostando terapia con bifosfonati per nota osteoporosi; è stata inoltre impostata supplementazione parenterale tramite sacche personalizzate e supplementazione albuminica. Nonostante la paziente presentasse persistenza di circa 8 scariche/die, ha mantenuto un peso corporeo stabile, e gli esami ematochimici hanno mostrato miglioramento degli indici di fase acuta e nutrizionali. È stata valutata la possibilità di trattamento con azatioprina, che è stata tuttavia esclusa per l'elevato rischio di progressione in linfoma. È stato quindi proposto un trattamento off-label con iniezioni sottocutanee di cladribina, che la paziente ha accettato. Il farmaco è

stato somministrato ad un dosaggio di 0.1 mg/Kg al giorno per una settimana. La paziente non ha presentato effetti collaterali legati al trattamento; le condizioni cliniche sono rimaste sostanzialmente stazionarie, con persistenza di circa 8 scariche/die, tuttavia la paziente ha riferito maggior benessere soggettivo in seguito alla somministrazione del farmaco. È stato inoltre possibile ridurre drasticamente il dosaggio steroideo, senza significativo peggioramento del quadro clinico.

Discussione

Il trattamento della paziente con cladribina ha permesso di ridurre sensibilmente il dosaggio dello steroide senza peggioramento clinico; le condizioni generali della paziente risultano tuttavia severamente compromesse dalla patologia di base e dalle complicanze ad essa correlate. Per una corretta valutazione dell'efficacia del farmaco bisognerà attendere i risultati del secondo ciclo, previsto ad un mese di distanza, rivalutare la paziente nel tempo sia dal punto di vista clinico che endoscopico, e monitorare nel lungo termine l'eventuale insorgenza di EATL. La presentazione di questo caso clinico si pone come obiettivo l'estensione delle conoscenze relative all'utilizzo di strategie terapeutiche alternative nel trattamento di pazienti affetti da celiachia refrattaria non responsivi allo steroide.

Tabelle e figure



Figura 1. Scalloping delle pliche duodenali: reperto endoscopico tipico di malattia celiaca.

Bibliografia

1. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547-557.
2. Al-Toma A, Verbeek WHM, Mulder CJJ. The management of Complicated Celiac Disease. *Dig dis* 2007;25:230-236.
3. Di Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG et al. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood* 2012;119:2458-2468.
4. Tack GJ, Verbeek WHM, Al-Toma A et al. Evaluation of Cladribine treatment in refractory celiac disease type II. *World J Gastroenterol* 2011;17:506-513.