



Malattia celiaca e mieloma multiplo: sono patologie associate?

Valentina Nieswandt, Giovanna Brusco

U.O Medicina Interna, Ospedale Civile, Voghera, Italia

Malattia celiaca e mieloma multiplo: sono patologie associate?

La presenza di anticorpi anti-gliadina ed anti-transglutaminasi è stata già riscontrata in pazienti con mieloma multiplo; inoltre è noto come l'incidenza di malattie linfoproliferative sia aumentata nella malattia celiaca. Riportiamo un caso clinico di una donna di 71 anni giunta alla nostra osservazione per il riscontro occasionale laboratoristico di CM IgAk; in anamnesi venivano riferiti episodi diarroici. Gli esami laboratoristici evidenziavano anche: anemia normocitica, incremento della β 2-microglobulina e presenza di proteinuria di Bence-Jones. La biopsia osteomidollare ha documentato reperti suggestivi per mieloma multiplo con un infiltrato plasmacellulare del 25%. Alla luce della sintomatologia e della persistenza di anemia è stata effettuata la sierologia per malattia celiaca risultata positiva. L'EGDS ha descritto nella seconda parte del duodeno un quadro endoscopico tipico di malattia celiaca, confermata dall'esame istologico delle biopsie intestinali. La paziente è risultata affetta da malattia celiaca e *smoldering myeloma*.

Coeliac disease and multiple myeloma: are they associated diseases?

The presence of antigliadin antibodies and tissue transglutaminase antibodies has already been reported in patients affected by multiple myeloma. It is well known that the incidence of lymphoproliferative disorders is increased in coeliac disease. We report the case of a 71 years old woman who came to our observation for incidental finding of a monoclonal component IgAk and diarrhoea. The laboratory analyses showed: normocytic anemia, increased β 2-microglobulina and presence of Bence-Jones proteinuria. The bone marrow biopsy documented suggestive tools for multiple myeloma with a plasmacellular component of 25%. Because of the symptoms and the anemia was performed serology for coeliac disease that was positive. The endoscopic pattern was typical for coeliac disease; histology findings then confirmed the diagnosis. The patient was suffering from coeliac disease and smoldering myeloma.

Introduzione

La malattia celiaca (MC) è una malattia infiammatoria cronica dell'intestino tenue indotta, in persone geneticamente predisposte, dall'assunzione del glutine, componente proteica presente nel frumento, nell'orzo, nella segale e nell'avena. È caratterizzata a livello anatomo-patologico da atrofia dei villi intestinali, iperplasia/ipertrofia delle cripte ed infiltrazione linfocitaria a livello intraepiteliale e della

lamina propria. La prevalenza della MC dell'adulto è compresa tra 1:200 e 1:400 nel mondo occidentale [1]. Sebbene spesso sia considerata una malattia del bambino e della giovane età, è riportato come circa il 30% dei pazienti alla diagnosi abbia un'età media superiore ai 60 anni. Questo implica come la MC debba sempre essere considerata in diagnosi differenziale in pazienti anziani che presentino diarrea, dolore addominale, calo ponderale, osteoporosi o carenze nutrizionali. Oltre alla diarrea, che è la modalità di presentazione più comune, la MC dell'adulto si può manifestare anche con quadri clinici più subdoli e variabili. L'entità dei sintomi è da attribuire al diverso sviluppo delle lesioni lungo l'estensione dell'intestino tenue. Tale condizione si manifesta spesso in associazione a patologie extraintestinali, comprese neoplasie maligne; queste ultime rappresentano la più importante complicanza non correlata direttamente al malassorbimento. Un ulteriore aspetto, messo in evidenza da studi epidemiologici, è il fatto che il numero dei pazienti celiaci diagnosticati a seguito dell'insorgenza dei sintomi è minore rispetto al numero dei celiaci non diagnosticati presenti nella popolazione generale. Ciò è molto importante in quanto, sebbene questi pazienti non lamentino alla diagnosi alcun sintomo, lo studio del loro quadro clinico mette spesso in evidenza la presenza di una o più alterazioni quali osteoporosi, anemia, astenia, irregolarità mestruali. Inoltre sebbene non sia mai stato dimostrato che questi pazienti abbiano un rischio di complicanze maligne analogo a quello dei celiaci sintomatici, in letteratura sono riportati casi in cui la MC è stata diagnosticata solo a seguito dell'insorgenza di linfoma addominale [2]. Sebbene le malattie linfoproliferative intra-addominali soprattutto a carico dell'intestino tenue siano, per frequenza e gravità, le più importanti complicanze della MC, possono svilupparsi anche altre neoplasie maligne [3]. Il mieloma multiplo non è mai stato annoverato tra queste complicanze. Possono però coesistere gammopatie monoclonali di incerto significato senza che siano soddisfatti ulteriori criteri diagnostici per mieloma multiplo. Il mieloma multiplo (MM) è una malattia neoplastica caratterizzata dalla proliferazione e dall'accumulo di linfociti B e plasmacellule che secernono Ig nel siero e nelle urine. Rappresenta il 10% di tutte le neoplasie ematologiche. L'incidenza annua del MM nella popolazione mondiale è di circa 3-4 casi su 100000 abitanti [4]. Manifestazioni classiche associate a MM sono dolore osseo, astenia, anemia, insufficienza renale e ipercalcemia ma spesso viene diagnosticato attraverso il riscontro casuale di una componente monoclonale all'elettroforesi proteica sierica. Descriviamo il caso di una paziente in età geriatrica con sintomi correlabili a malassorbimento intestinale a cui è stata formulata diagnosi di malattia celiaca e di *smoldering myeloma*.

Caso clinico

Nel 2008 una donna di 71 anni giunge alla nostra osservazione per il riscontro agli esami ematici effettuati in completo benessere di componente monoclonale IgAk (concentrazione 2.7 g/dl) e rialzo della β 2-microglobulina (2.7 mg/l v.n. 0.8-2.2). L'unica patologia presente in anamnesi era un'osteoporosi nota da circa 10 anni. L'esame emocromocitometrico evidenziava una lieve anemia normocitica (Hb 11.3 g/dl v.n. 12-16, MCV 90.8 fl v.n. 80-100, Ht 35.4% v.n. 36-46), già presente in precedenti controlli di *routine*. I restanti esami di laboratorio mostravano queste concentrazioni di Ig sieriche: IgA 1557 mg/dl (v.n. 70-400), IgG 873 mg/dl (v.n. 700-1600), IgM 22 mg/dl (v.n. 40-230). La proteinuria di Bence-Jones risultava positiva per catene k. Gli elettroliti sierici, la funzionalità renale ed epatica erano nella norma. La paziente è stata sottoposta a biopsia osteomidollare che mostrava: "[...] Cellularità rispetto al tessuto adiposo 20-30% disomogenea. Riconoscibili gli elementi delle tre serie maturative ed un discreto infiltrato plasmacellulare interstiziale e in microaggregati (25% circa) costituito da forme modicamente atipiche, linfocitosimili CD138+, CD56+, CD20-. Disordine linfoplasmacellulare con aspetti suggestivi per un mieloma da inquadrare nel contesto clinico". Dopo l'esecuzione di esame

radiologico del rachide in toto e degli arti inferiori, di RMN a livello della colonna dorso-lombare è stata esclusa la presenza di lesioni ossee litiche. Sulla base dei dati clinici, laboratoristici e strumentali e alla luce dei dati presenti in letteratura è stata formulata diagnosi di *smoldering myeloma*.

La paziente riferiva inoltre una sintomatologia gastrointestinale, presente da diversi anni, caratterizzata da episodi di diarrea anche notturna (3-4 scariche/die di feci poco formate con alimenti indigeriti, senza muco e/o sangue). In considerazione dell'osteoporosi, dell'anemia e della riferita sintomatologia diarroica è stata sottoposta al dosaggio sierico di anticorpi anti-endomisio, anti-gliadina ed anti-transglutaminasi risultati positivi. Veniva quindi effettuata una esofagogastroduodenoscopia che mostrava a livello della seconda porzione duodenale riduzione e *scalloping* delle pliche di Kerckring, segni endoscopici caratteristici di MC. Venivano eseguite quattro biopsie a tale livello; l'esame istologico evidenziava una mucosa duodenale con aspetti di "atrofia dei villi e di incremento della quota linfocitaria intraepiteliale coerenti con malattia celiaca".

Alla luce di questi dati la paziente è risultata affetta da *smoldering myeloma* e malattia celiaca. È stata prescritta solo dieta priva di glutine e nessuna terapia specifica per lo *smoldering myeloma* in accordo alle attuali linee guida.

Dopo 12 mesi di dieta è stata ripetuta la biopsia duodenale che ha documentato la completa normalizzazione della mucosa intestinale. La paziente a 12 mesi dalla diagnosi è stata anche sottoposta ad un'altra biopsia osteomidollare che ha mostrato reperti sostanzialmente analoghi al precedente esame. Attualmente la paziente riferisce soggettivo benessere associato a regressione della sintomatologia diarroica, viene periodicamente valutata presso i nostri ambulatori dove è stato avviato regolare programma di *follow-up* clinico-strumentale.

Discussione

La malattia celiaca è una malattia infiammatoria cronica che può presentarsi in associazione a numerose manifestazioni ematologiche, in particolare è noto come i pazienti celiaci abbiano un aumentato rischio di sviluppare patologie linfoproliferative maligne. Il rischio è aumentato in particolare per il linfoma a cellule T associato ad enteropatia (EACTL) rara forma di linfoma non-Hodgkin a cellule T del piccolo intestino, che insorge con maggiore frequenza nella quinta-settima decade di vita, e per il linfoma intestinale a cellule B. L'associazione malattia celiaca e mieloma multiplo è già stata riportata in letteratura, ma solo in 2 casi. Nel 1959 Dameshek and Schartz suggerivano come la stimolazione cronica del sistema reticolo-endoteliale potesse influenzare l'attivazione di plasmacellule sieriche con insorgenza di una paraproteinemia. Nel 1976 un gruppo olandese ha descritto il caso di un paziente maschio affetto da MC che presentava una paraproteinemia IgG λ ; il paziente è stato sottoposto a dieta priva di glutine ottenendo una buona risposta clinica ed una normalizzazione dei parametri di laboratorio [5]. Nel 1980 è stato riportato il caso di una donna di 75 anni in cui è stata formulata diagnosi di MC ed in seguito di mieloma multiplo IgG a catene leggere lambda [6]; analogamente nel 2005 è stato pubblicato il caso di una donna di 65 anni giunta all'osservazione medica per una sintomatologia diarroica, ricondotta a MC, e riscontro agli esami ematici di componente monoclonale dovuta a MM *early-stage* [7]. Anche nel nostro caso la diagnosi di MC è stata effettuata in età avanzata; tale dato è in linea con quanto riportato in letteratura. È infatti documentato come il 29,4% delle diagnosi di MC sia formulata in età geriatrica. È noto inoltre come il rischio di neoplasie maligne, soprattutto di tipo linfoproliferativo, sia molto più elevato nei pazienti affetti da MC da lungo tempo rispetto alla popolazione generale. Sono state proposte molte teorie per spiegare l'aumentata comparsa di neoplasie in pazienti celiaci e l'ipotesi più suggestiva attualmente è quella che propone un'anomala sorveglianza immunologica che comporterebbe

lo sviluppo di un clone di cellule maligne; inoltre non è da escludere che alla base di tali fenomeni esista una predisposizione genetica sulla quale si inseriscano numerosi fattori anche ambientali.

Già nel 1976 un gruppo canadese proponeva tre differenti ipotesi per spiegare l'associazione tra malassorbimento e discrasie plasmacellulari [8]. La prima ipotesi suggerisce come la MC possa svilupparsi come complicanza del MM.

È infatti noto come anche nei linfomi del tratto intestinale e nel MM, l'infiltrazione linfocitaria della parete intestinale possa presentarsi con quadri di sindrome da malassorbimento; analogamente è riportato come nel MM e nella macroglobulinemia di Waldenstrom il deposito extracellulare di immunoglobuline o amiloide possa promuovere tale condizione [9].

La seconda ipotesi suggerisce come una sindrome da malassorbimento possa portare allo sviluppo di una componente monoclonale in seguito a protratta stimolazione antigenica. La terza ipotesi riporta come le due condizioni siano prive di correlazioni e l'associazione sia del tutto casuale. La lunga storia naturale della MC giustifica d'altronde la sovrapposizione con numerose altre condizioni patologiche, ad essa non necessariamente associate dal punto di vista fisiopatologico.

Alla luce della storia clinica della nostra paziente è probabile che il MM si sia sviluppato su un quadro di MC presente da tempo ed ipoteticamente si può affermare che l'agente eziologico in causa nella malattia intestinale in anamnesi provochi una prolungata e potente stimolazione immunitaria, con una proliferazione incontrollata della popolazione plasmacellulare. Inoltre è noto come nella MC sia presente una ridotta sorveglianza immunitaria ed il danno della mucosa intestinale provochi un anomalo passaggio di antigeni.

Attualmente l'ipotesi dell'associazione casuale appare come la più plausibile, sebbene anche il ruolo della stimolazione antigenica protratta sulla proliferazione plasmacellulare in senso monoclonale appaia ancora incerto ed interessante, meritevole di ulteriori studi.

Bibliografia

1. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731-1743.
2. Freeman HJ, Weinstein WM et al. Primary abdominal lymphoma. Presenting manifestation of celiac sprue or complicating dermatitis herpetiformis. *Am J Med* 1977;63:585-594.
3. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray J. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412-421.
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Curr Probl Cancer* 2009;33(1):7-64.
5. Pena AS, Nieuwkoop JV, Schiut HR et al. Transient paraproteinaemia in a patient with coeliac disease. *Gut* 1976;17(9):735-739.
6. Ershler WB, Mosher DF, Barreras R. Multiple myeloma and adult celiac disease; case report. *Wis Med J* 1980;79(10):34-35.
7. Cankurtaran M, Ulger Z. Complications due to late diagnosis of celiac disease with co-existing plasma cell dyscrasia in an elderly patient. *Aging Clin Exp Res*. 2006;18(1):75-77.
8. Prokipchuk EJ, Pruzanski W. Malabsorption syndrome with IgG (lambda) M component: response to chemotherapy. *Can Med Assoc J* 1976;114(10):922-924.
9. Cardoso H, Sousa Machado A. Multiple Myeloma Presenting with Malabsorption. *Dig Dis Sci* 2007;52:1851-1854.