

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Il rischio di andare alla deriva sull'iceberg della celiachia

M. Fornaro, R. Gaudino¹, L. Balanzoni, C. Bortoluzzi, S. Conte¹, E. Valletta¹

Scuola di Specializzazione in Pediatria; ¹Clinica Pediatrica, Università di Verona

Indirizzo per corrispondenza: enrico.valletta@azosp.vr.it

Possible pitfalls in diagnosing celiac disease

Key words: celiac disease, duodenal biopsy, cytochrome-c oxidase deficiency, mitochondrial encephalomyopathy

Summary A 12-year old child with failure-to-thrive had diagnosis of celiac disease at the age of 20 months, in spite of negative serologic markers and only slight histological modifications at the duodenal biopsy. After 10 years of gluten free diet his weight and height were $\leq 2SD$ than the normal values for the age. He had also neurodevelopmental delay, dyslexia and visual disturbances. Markers of HLA susceptibility for celiac disease were absent. Investigations showed growth hormone deficiency and neuromuscular impairment due to mitochondrial encephalomyopathy (cytochrome-c oxidase deficiency). Possible pitfalls in diagnosing celiac disease are discussed. Clinical history, serology, histology and gluten-dependency must be taken in account especially in doubtful clinical situations.

RIASSUNTO

Descriviamo il caso di un bambino di 12 anni con diagnosi di **celiachia** dall'età di 20 mesi formulata sulla base di uno scarso accrescimento pondero-staturale, una sierologia negativa e sfumate alterazioni dell'istologia duodenale. Dopo 10 anni in dieta senza glutine, la curva auxologica non mostra alcun miglioramento. Al momento dell'osservazione peso e altezza sono attorno a -2DS, c'è un lieve ritardo psicomotorio e sfumate note sindromiche. Non vi è predisposizione HLA per celiachia, mentre emerge un deficit di ormone della crescita e un quadro neuromuscolare suggestivo di mitocondriopatia con deficit di citocromo-c ossidasi. La spinta alla diagnosi delle forme silenti e latenti di celiachia è oggi molto forte, ma occorre mantenere un atteggiamento critico e prudente nelle situazioni cliniche non chiare.

INTRODUZIONE

La celiachia è ormai argomento all'ordine del giorno tanto per il pediatra quanto per il medico dell'adulto. La prevalenza è elevata (0.5-1%), i pazienti non ancora noti sono la maggioranza (~80%) e il rischio per la salute individuale ed il costo sociale della malattia sembrano essere consistenti. D'altra

parte, la prospettiva di una terapia risolutrice (la dieta) e la larga disponibilità di accertamenti (sierologici) di primo livello di grande affidabilità offrono motivazione e strumenti per una ricerca sempre più attiva della patologia. Si affacciano, addirittura, ipotesi di screening su fasce di popolazione allargate, avvalendosi, all'occorrenza, anche delle risorse della genetica (HLA di predisposizione). La spinta a far emergere la parte sommersa – e spesso silente – dell'iceberg celiachia è forte e vi è la sensazione che i casi di celiachia latente (sierologia positiva e biopsia duodenale normale o, quantomeno, non conclusiva) siano in aumento. Con la tentazione, ormai dichiarata, di gettare il cuore oltre l'ostacolo e, confidando in una robusta positività sierologica, superare i frequenti problemi legati all'istologia duodenale¹. Talora, la tentazione è talmente forte da spingerci anche oltre, come dimostra il nostro caso clinico...

CASO CLINICO

M. ha poco meno di 12 anni e una diagnosi di celiachia che lo accompagna da dieci anni. E' un ragazzino timido e un po' impacciato sia nel muoversi che nel parlare e porta spesso occhiali da vista. E' piccolo (-2DS per peso (26 kg) e <-2DS per altezza (127 cm) (Figura 1), ancora prepubere (G1, P1); ha dei genitori non consanguinei di buona statura, una certa familiarità per patologia tiroidea non meglio identificata e una storia personale tutt'altro che banale. Nato a 35 settimane per gestosi gravidica (PN 2420 g), viene allattato al seno fino all'ottavo mese e svezzato senza problemi dal sesto. Ad 11 mesi di vita la curva di crescita comincia a suscitare qualche perplessità, l'addome è un po' disteso e l'alvo irregolare. Anche lo sviluppo psicomotorio non è brillante. A 20 mesi iniziano gli accertamenti: c'è una lieve anemia (Hb 12.9 g/dl) sideropenica (MCV 80.5 fl, ferritina 13 ng/ml) con anticorpi antigliadina, antiendomio (EMA) e antireticulina negativi e un normale corredo immunoglobulinico. Nonostante questo, M. va alla biopsia duodenale e, nonostante un'istologia un po' vaga (parziale ampliamento dei villi e infiltrato linfoplasmacellulare di media entità) (Figura 2), esce dall'ospedale con una diagnosi di celiachia ed una dieta ben impostata. Ci si propone di vigilare sulle tappe del suo sviluppo, aiutandolo dove è in difficoltà ed il problema sembra risolto. In realtà, ad 8½ anni le curve di crescita non mostrano di risentire minimamente della dieta, peraltro scrupolosamente seguita. Nuovi accertamenti, quindi, in diverso ospedale, nuova biopsia duodenale (in dieta senza glutine, con anticorpi antitransglutaminasi (TGA) ed EMA negativi) e quadro istologico ancora ambiguo (cattivo orientamento delle biopsie e dubbia, lieve atrofia dei villi), ma con identica conclusione: celiachia e dieta. I successivi tre anni sono storia di oggi con in più alcune informazioni interessanti. M. è francamente dislessico, ha difficoltà nella lettura e ha due sorelle più piccole di 7 e 3 anni con dislessia e ritardo dell'apprendimento l'una e con ritardo del linguaggio l'altra.

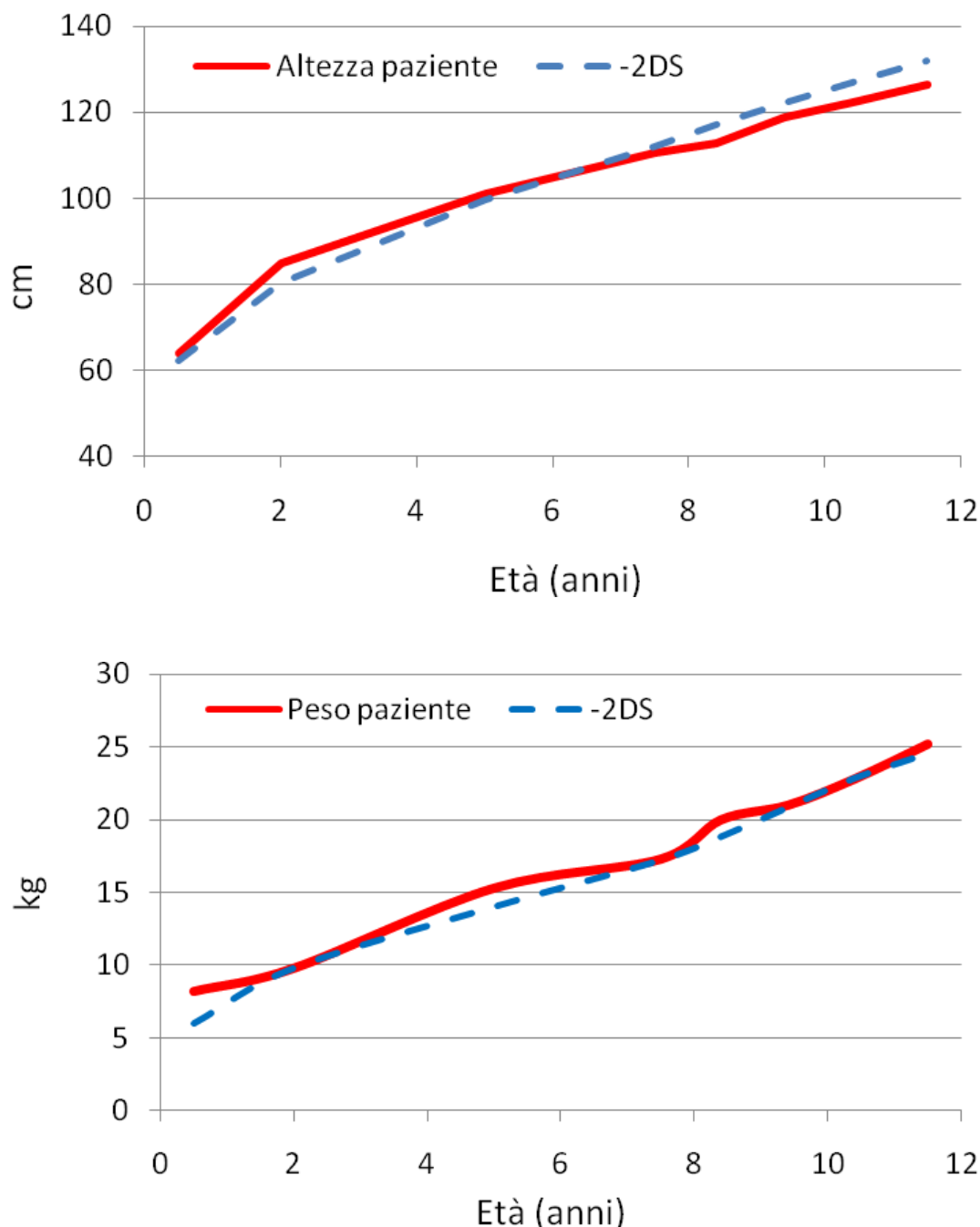


Figura 1. Diagrammi dell'altezza e del peso. Nota: la diagnosi di celiachia viene formalizzata a circa 2 anni di età: non si assiste ad alcun recupero nella crescita ponderale e staturale.

È affetto da strabismo e miopia, la seconda dentizione è iniziata a 10 anni, viene operato di criptorchidismo a 11 e, la sua età ossea è in ritardo di circa tre anni. Negli ultimi tempi ha anche una lieve disfagia per i cibi solidi. Ci sembra si possa dubitare che la celiachia sia l'unica responsabile di questo quadro, neanche troppo vagamente, sindromico e proviamo ad applicarci anche noi partendo.... dalla celiachia. Gli HLA (DQA1*0103/0505, DQB1*0603/0301) non sono tra quelli classicamente predisponenti all'intolleranza al glutine, TGA ed EMA sono negativi e, prevedendo un imminente challenge con glutine, archiviamo una terza biopsia duodenale che dà un quadro di sostanziale normalità. Gli esami ematologici e biochimici di routine sono tutti nella norma, così come

la funzione tiroidea e l'IGF1 (22 nmol/L). Scendendo un po' in profondità peschiamo qualcosa di più interessante: un carico di arginina molto sospetto per deficit di GH (4.8 ng/ml al picco) ed uno di insulina (GH: 4 ng/ml al picco) che dà la conferma. Nel mentre ci si organizza per impostare la terapia sostitutiva, emergono ulteriori pezzi del puzzle. La valutazione neuropsichiatrica conferma l'impaccio della motricità e della coordinazione oculo-manuale con compromissione della comprensione verbale, dell'attenzione e dell'attività grafo-motoria. L'EEG mostra anomalie nelle regioni fronto-temporali bilateralmente e la RNM – riconosciuta un'ipofisi priva di anomalie – segnala alterazioni diffuse della sostanza bianca parietale, mesencefalica e cerebellare. I potenziali evocati somato-sensitivi sono marcatamente destrutturati nelle componenti corticali e la risposta cardiorespiratoria e metabolica al test da sforzo, evidentemente deficitaria, sem-

bra compatibile con una miopatia mitocondriale. Ineludibile, a questo punto, la biopsia muscolare con diagnosi finale di miopatia mitocondriale con deficit di citocromo-c ossidasi. Certamente, la storia di M. e della sua famiglia (non dimentichiamo le difficoltà delle sorelle) non può dirsi ancora conclusa. In attesa che ulteriori indagini genetiche e di biologia molecolare aiutino a precisare meglio la natura del pro-

blema, abbiamo deciso di mettere definitivamente alla prova l'ormai improbabile diagnosi di celiachia. M. è in dieta libera ormai da quattro mesi, senza sintomi e con TGA ed EMA del tutto negativi. Se nel corso dei prossimi mesi clinica e sierologia non vireranno, potremmo forse risparmiargli la quarta biopsia e dichiararlo definitivamente "guarito" anche se, purtroppo, solo dalla celiachia.

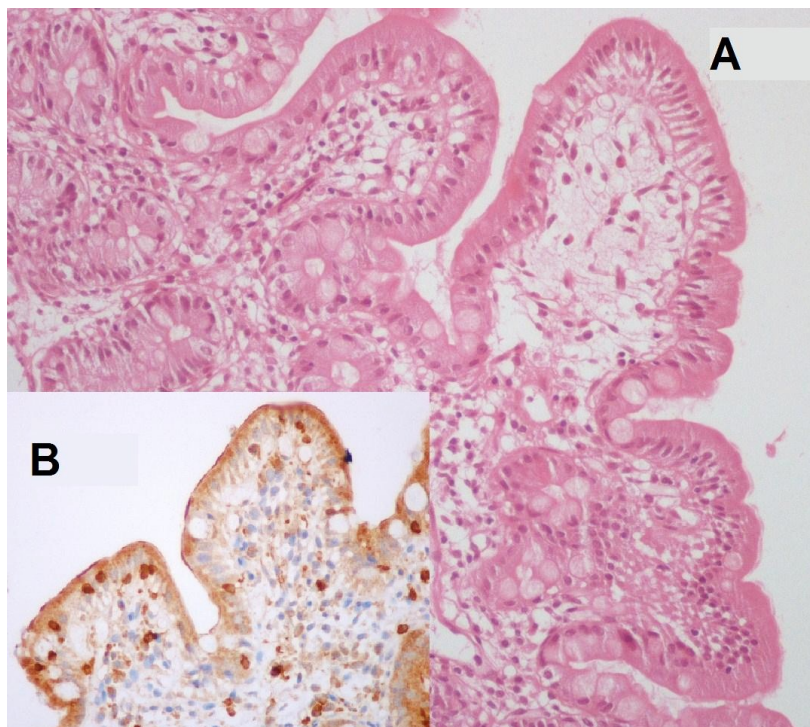


Figura 2. Istologia duodenale ed immunoistochimica (CD3+) alla diagnosi di celiachia.

DISCUSSIONE

Il caso che abbiamo descritto riassume in sé quasi tutti gli elementi di incertezza nei quali ancora oggi possiamo imbatterci mentre indaghiamo una "banale" celiachia. L'età, anzitutto, ancora in quella fascia (primi due anni di vita) che anche l'ormai storico lavoro del Gruppo Italiano di Gastroenterologia Pediatrica del 1989² considerava comunque a rischio di errore diagnostico. E' un messaggio vecchio di vent'anni, ma forse non vale la pena rimuoverlo del tutto. Poi la sierologia, come abbiamo già detto molto sensibile e affidabile, ma non infallibile e se il sospetto clinico è forte siamo autorizzati ad andare alla biopsia¹. La diagnosi di celiachia con sierologia negativa è possibile, ma in questo caso ci stiamo muovendo nell'eccezione dove la prudenza è d'obbligo e l'istologia duodenale riconquista un suo ruolo fondamentale. La vecchia biopsia fatica, oggi, a tenere il passo delle incalzanti tecniche immunodiagnostiche e genetiche. L'abituale morfometria, pur periodicamente rivisitata e integrata dall'immunoistochimica, svela quadri sempre più spesso sfumati, forse di danno iniziale non ancora conclamato, ma che siamo tentati a considerare comunque "suggestivi" sull'onda di una sierologia positiva. Da più parti si afferma il primato della sierologia sull'istologia e a un numero non trascurabile di pazienti con clinica e TGA francamente positivi potrebbe essere effettivamente risparmiata la biopsia senza ragionevole dub-

bio di errore^{3,4}. In molti soggetti asintomatici, con sierologia borderline, con deficit di IgA o per qualsiasi motivo "complessi" l'istologia duodenale continuerà ad avere un ruolo, se non sempre risolutivo, quantomeno contributivo. Nel nostro caso, una biopsia dubbia associata ad una sierologia negativa avrebbe potuto suggerire una salutare attesa e la riconsiderazione del quadro clinico. A posteriori, possiamo ipotizzare che le anomalie istologiche potessero essere, in certa misura, espressione morfologica della patologia mitocondriale sottostante, analogamente a quanto emerge da alcune segnalazioni della letteratura^{6,7}.

L'assenza degli HLA più comunemente predisponenti contribuisce a rendere ancor meno probabile (anche se neppure qui mancano le eccezioni) la diagnosi di celiachia⁵. Infine, la risposta clinica alla dieta senza glutine: elemento cardine sul quale si fondava la semplificazione dell'iter diagnostico² e che mantiene, tuttora, un forte significato confermativo. Fatta eccezione per i casi asintomatici, identificati per lo più attraverso screening precoce di gruppi a rischio, negli altri casi è ragionevole attendersi un cambiamento di rotta nel segno/sintomo che ci aveva indotti a sospettare la celiachia. Un deficit di peso e/o di statura non dovrebbe restare indifferente ad una prolungata dieta senza glutine, se questo è realmente il problema.

Il caso di M. è quello di un vero e proprio naufragio sull'i-

ceberg della celiachia al quale è oggi sempre più facile approdare (e questa è una cosa buona) e dal quale è comunque molto difficile ripartire nel caso ci si fosse arrivati per sbaglio (e questa è cosa meno buona). I punti critici della nostra storia sono purtroppo molti: da una diagnosi fatta “a tutti i costi” nonostante una sierologia negativa e un’istologia per nulla significativa, ad una dieta senza glutine tanto prolungata quanto inefficace sul sintomo di presentazione, all’opportunità persa - in occasione della seconda biopsia - per rifare criticamente il punto della situazione e dare una svolta diversa alla vicenda. Nella corsa alla diagnosi precoce, anche nei casi sierologicamente ed istologicamente incerti (tenere il caso aperto è impegnativo per tutti e c’è sempre la possibilità che qualcun’altro, più deciso di noi, lo chiuda per noi), vale la pena ricordarci che la dieta senza glutine è comunque un impegno per la vita e che mettere in discussione una diagnosi fatta è spesso più complesso che farne una nuova. Se si procede in maniera lineare e rigorosa⁸, nella gran parte dei casi è certamente molto difficile sbagliare (forse anche senza biopsia), ma un quadro troppo insolito ci costringe ancora oggi a procedere con prudenza e a considerare anche possibili alternative alla “solita” celiachia.

Bibliografia

- Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:85-91.
- Guandalini S, Ventura A, Ansaldi N, Giunta AM, Greco L, Lazzari R, Mastella G, Rubino A. Diagnosis of coeliac disease: time for a change? *Arch Dis Child* 1989;64:1320-4.
- Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics* 2005;115:1341-6.
- Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:256-60.
- Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.
- Bonnemains C, Berthelot J, Mousson de Camaret B, Chomienne F, Duveau E, Giniès JL. Mitochondrial cytopathy: an unusual infantile cause of total villous atrophy. *Arch Pediatr* 2004;11:118-21.
- Giordano C, Sebastiani M, Plazzi G, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: evidence of mitochondrial DNA depletion in the small intestine. *Gastroenterology* 2006;130:893-901.
- Ministero della Salute. Documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della malattia celiaca e relative complicanze. 23 Luglio 2007. http://www.ministerosalute.it/speciali/documenti/protocollo_diagn.pdf