

Malattia celiaca e linfoma

Celiac disease and lymphoma

Balli F.*, Di Biase A.R.*, Bertolani P.*, Morinello V.*, Clo V.**, Federico M.**

Index words: Celiac disease, lymphoma, gluten free diet, prevention.

Abstract

Celiac disease (CD) has been acknowledge as being responsible for numerous secondary pathologies, in particular autoimmune and neoplastic diseases. Whether CD is more prevalent in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) than in the normal population is not known. Accordingly, we carried out a study of 86 patients hospitalized in the Section of Oncology, Haematology and Internal Medicine of the Department of Medical, Oncological and Radiological Sciences of the University of Modena and Reggio Emilia and who, between 1988 and 1995 had been diagnosed as affected by NHL. On diagnosis, and before the beginning of antitumour therapy, all the patients were tested for anti gliadin (AGA IgA and IgG) and antiendomysium (EMA) antibodies together with total class IgA antibody levels. Our findings showed that none of the 86 patients had an IgA deficit, while one tested positive for AGA IgA (43.9% v.n.<7.5). The same patient also tested positive for EMA. The extremely high sensitivity and specificity of the AGA IgA and EMA led us to conclude that the patient was affected by CD, although his early death precluded confirmation by biopsy. The presence of one celiac patient among 86 NHL patients examined at the onset of the disease would suggest that CD is not infrequent in NHL.

The numbers involved in our study are insufficient for statistical purposes, and we are therefore awaiting the results of a SIGEP multi-centre study into the connection between CD and lymphomas.

Introduzione

Nel 1962, Gough et al.¹ riportarono 5 casi di linfoma del piccolo intestino in pazienti con Malattia Celiaca (M.C.) datante da lungo tempo, evidenziando in questi pazienti un rischio da

50 a 100 volte maggiore di sviluppare linfomi maligni rispetto alla popolazione generale.

Il linfoma maligno associato alla M.C. era stato inizialmente descritto come reticolo sarcoma. Successivamente venne usato il termine di istiocitosi maligna dell'intestino, ma le conoscenze attuali suggeriscono che il tumore sia un linfoma a cellule T; in letteratura la denominazione attualmente più usata è di enteropatia-associata a linfoma a cellule T². È noto che i pazienti affetti da M.C. sono ad alto rischio di sviluppare carcinomi dell'esofago, del faringe e del piccolo intestino³. I fattori predisponenti alle neoplasie nella M.C. non sono ancora noti. Le ipotesi suggerite dalla letteratura includono: una alterazione immunologica associata ad infiltrato linfocitario della mucosa, una modificazione precancerosa nelle cellule epiteliali della superficie danneggiata, una aumentata permeabilità a fattori oncogenici e un malassorbimento di sostanze protettive come la vitamina A e la vitamina E^{4,7}.

Alcuni anni orsono, gastroenterologi del Regno Unito⁸ hanno raccolto e pubblicato una ampia casistica di pazienti noti come celiaci che avevano sviluppato neoplasie, identificando il tipo di queste presenti in soprannumero nei celiaci in confronto alla popolazione generale. In 235 pazienti studiati erano state riconosciute istologicamente 259 neoplasie (20 pazienti presentavano 2 o più neoplasie); di questi tumori, 133 erano linfomi maligni (52%), 62 erano tumori non linfomatosi del tratto gastroenterico (24%), 64 erano altri tumori (24%). Il tratto gastrointestinale era sicuramente quello più colpito, anche da tumori non linfomatosi: dei 123 carcinomi individuati, 60 originavano dal tratto gastrointestinale, di questi: 19 erano adenocarcinomi del piccolo intestino e 10 erano carcinomi squamosi dell'esofago.

Il ruolo di una dieta priva di glutine (GFD) nel proteggere contro lo sviluppo di neoplasie è stato difficile da dimostrare, ma ci sono numerose evidenze che la dieta protegge il celiaco nei confronti del linfoma e del carcinoma della bocca e dell'esofago. Minori sono i dati della letteratura che studiano la presenza anche asintomatica della M.C. in soggetti che abbiano presentato come prima ed unica manifestazione neoplasie linfomatose, in altre parole non vi sono evidenze certe che una celiachia misconosciuta possa portare ad una maggior estrinsecazione di forme tumorali. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di individuare la prevalenza della M.C. in un gruppo di pazienti affetti da linfoma, per confrontarla con quella attesa nella popolazione generale⁹.

* Dipartimento di Scienze Ostetriche e Ginecologiche e Pediatriche - Sezione di Pediatria - Università di Modena e Reggio Emilia.

** Dipartimento di Scienze Mediche Oncologiche e Radiologiche - Sezione di Oncologia, Ematologia e Medicina Interna - Università di Modena e Reggio Emilia. Gli estratti verranno richiesti a (address for reprints): Prof.ssa Balli F. - Via del Pozzo, 71- 41100 Modena (Italia).

Materiali e metodi

Sono stati studiati 86 pazienti ricoverati presso la Sezione di Oncologia, Ematologia e Medicina Interna del Dipartimento di Scienze Mediche, Oncologiche e Radiologiche dell'Università di Modena e Reggio Emilia, ai quali era stato diagnosticato un LNH tra il 1988 ed il 1995. Questo gruppo di pazienti è composto da 44 maschi (51%) e da 42 femmine (49%), di età variabile da 14 a 80 anni. Per tutti questi pazienti, al momento della diagnosi di linfoma e prima dell'inizio della terapia citostatica, è stato eseguito un prelievo di sangue per la ricerca di un eventuale positività per anticorpi antigliadina della classe IgA ed IgG (AGA IgA, AGA IgG) ed antiendomio (EMA) associata alla determinazione dei livelli anticorpali totali di classe IgA.

Il dosaggio degli AGA si basa su un test immunoenzimatico in fluorescenza (a-Gliatest IgA e a-Gliatest IgG. Eurospital). L'alfa-gliadina purificata viene legata dagli anticorpi specifici presenti nel siero del paziente. Ai complessi antigene-anticorpo ottenuti si aggiungono quindi anticorpi di capra anti-IgA o anti-IgG umani marcati con l'enzima fosfatasi alcalina. Si aggiunge poi un substrato fluorogenico e si misura il valore di fluorescenza emesso dal substrato, correlabile alle concentrazioni delle IgA o IgG specifiche presenti nel campione.

Per il dosaggio degli EMA è stata utilizzata l'immunofluorescenza indiretta su sezioni di esofago di scimmia (Antiendomio Eurospital), che permette la determinazione nel siero umano di IgA contro antigeni endomiosiali dell'esofago di scimmia. Il complesso antigene-anticorpo viene visualizzato al microscopio a fluorescenza tramite un secondo anticorpo coniugato con fluoresceina. Vengono considerati positivi i campioni che presentano una fluorescenza interstiziale a livello della muscolaris mucosae e delle tonache muscolari esterne.

Secondo la Working Formulation, il 52% (45 casi) dei casi aveva un linfoma di grado medio di malignità, il 26% (22casi) aveva un linfoma ad alto grado, il 19% (16 casi) un linfoma di basso grado. 3 casi (4%) erano di linfoma del tessuto linfatico associato alla mucosa (MALT) con localizzazione nello stomaco. Da un punto di vista istologico, l'istotipo più frequente era il linfoma diffuso a grandi cellule clivate e non (31 casi-36%). Il fenotipo di questi linfomi è nella maggior parte dei casi di tipo B (81 casi - 94,2%); in 5 casi (5,8%) di tipo T, quest'ultimo caso riscontrato tra le forme ad alto grado di malignità (3 casi di linfoma Immunoblastico, 1 caso di linfoma linfoblastico, 1 caso di linfoma Ki-1), a partenza linfonodale periferica (3 casi), o tonsillare (1 caso), o verosimilmente mandibolare (1 caso).

Risultati

Degli 86 pazienti uno, con linfoma di tipo follicolare, è risultato positivo per AGA IgA con titolo elevato per un valore di 43,9% (v.n.<7,5). Questo paziente evidenziava anche una netta positività per EMA. Gli altri casi sono risultati negativi sia per AGA IgA che per EMA. Per AGA IgG, un paziente ha presentato risultato positivo di 24,6% (v.n.<15), con negatività per AGA IgA ed EMA.

Per escludere una falsa negatività causata da un deficit selettivo di IgA sieriche (IgA sieriche totali <5 mg/dl), sono stati valutati i livelli anticorpali delle IgA sieriche totali (valori normali 90-450 mg/dl) e si è riscontrato che: nessun paziente ha presentato un deficit di IgA; 6 casi presentavano valori inferiori ai range normali, ma non significativi per deficit di IgA; 8 casi presentavano un aumento dei livelli anticorpali oltre i valori normali.

Nel caso con positività di AGA IgA ed EMA le gravi condizioni generali che portavano rapidamente il paziente all'exitus, non consentivano di eseguire una biopsia duodeno-digiunale per confermare istologicamente la M.C.

Discussione

Già Freeman nel 1986¹⁰ aveva suggerito che l'associazione tra M.C. e linfoma era molto più frequente di quanto correntemente si pensava: somministrando una dieta ricca di glutine

ad una paziente precedentemente resecata per linfoma digiuno-ileale e con una normale biopsia del piccolo intestino prossimale, aveva notato la comparsa di anomalie della mucosa come da M.C. Queste alterazioni successivamente regredivano con una dieta priva di glutine. Questo studio indica che una forma latente di malattia celiaca può essere presente in pazienti con linfoma e suggerisce che l'associazione tra malattia celiaca e linfoma può essere più frequente di quanto oggi si creda. Recenti studi di Mathus-Vliegen¹¹ hanno evidenziato che ci sono casi di linfoma associato a malattia celiaca che si presentano non nella forma tipica di linfoma intestinale extranodale, ma sottoforma di linfoma extraintestinale (4 casi su 14, con localizzazione cutanea e polmonare), o di linfoma intestinale nodale (2 casi su 14).

Sulla base di queste osservazioni, in questo studio, si è cercato di stabilire se in corso di una diagnosi di LNH, non solo a partenza dal piccolo intestino, ma anche da altre sedi, nodali ed extranodali, si potesse celare una forma di malattia celiaca subclinica, non diagnosticata e quindi non trattata.

Nella nostra esperienza, tra gli 86 casi di LNH studiati si è trovato un caso positivo per gli AGA-IgA e per gli EMA. La positività contemporanea di questi markers sierici permette l'identificazione della malattia celiaca con una sensibilità ed una specificità molto elevata, vicino al 100%. Per tale motivo possiamo ritenere, con altissima probabilità, che il paziente fosse affetto da M.C., anche se non si è potuto avere conferma biotipica della diagnosi, per il decesso del paziente. La positività in un altro caso di AGA-IgG, data la scarsa specificità di tale parametro, non si è ritenuta meritevole di indagini ulteriori.

La mancanza di sintomi classici riferibili alla M.C. nel caso riportato è supportata dagli studi odierni di screening, che hanno riscontrato un'alta frequenza di forme subcliniche e atipiche, con 7 casi di M.C. non diagnosticata per ogni caso conosciuto¹².

È noto da tempo che la M.C. può presentarsi in modo diverso da quello classico (diarrea, vomito, calo ponderale, distensione addominale). Oggi possiamo definire casi atipici di celiachia i casi in cui siano presenti manifestazioni patologiche extraintestinali. Negli anni '80 è stata riconosciuta la relazione tra alcune manifestazioni cliniche quali ipoplasia dello smalto dentario, epilessia con calcificazioni endocraniche e la M.C. e si è aperto il dibattito sulla loro effettiva frequenza. In occasione di una Consensus Conference della SIGEP¹³ furono raccolte 94 forme atipiche su 1126 casi totali con una prevalenza dell'8,3%. Una indagine policentrica, promossa dal "Club del Tenue" ha raccolto a partire dal 1990 e fino al 1994, i dati di 364 bambini, appartenenti a 35 centri pediatrici e a 7 di gastroenterologia dell'adulto, il cui quadro clinico non comprendeva i sintomi classici. I segni clinici più frequenti erano l'anemia (35,7%) e la bassa statura (30,6%), che insieme rappresentavano i 2/3 di tutti i casi atipici. Seguivano quindi in ordine di importanza: anoressia (13,9%), stipsi (3,6%), dermatite erpetiforme (3%), epilessia-calcificazioni (2,3%), afte ricorrenti e magrezza (1,9%), alterazioni dello smalto dentario (1,1%) e pubertà ritardata (0,9%).

I nostri risultati di un caso di M.C. su 86 pazienti affetti da LNH farebbero presupporre una prevalenza in corso di tale malattia superiore a quella della popolazione normale, quale risulta dallo studio di Catassi⁹. Se peraltro una diagnosi precoce, con istituzione della GFD possa prevenire le malattie tumorali, è argomento ancora dibattuto.

Nel 1996 Ferguson et al.⁸ hanno pubblicato i dati di uno studio longitudinale condotto dal 1974 al 1985 su 210 pazienti celiaci. Per indagare l'effetto protettivo o meno di una dieta priva di glutine, i pazienti sono stati seguiti per un periodo massimo di 11 anni o fino alla morte del paziente. I pazienti celiaci a dieta priva di glutine da 5 anni o più, evidenziavano un rischio di sviluppare una neoplasia simile a quello di soggetti della popolazione generale. I pazienti nei quali la GFD non era rigida, o erano a dieta libera, manifestavano un'incidenza maggiore di cancro della bocca, del faringe, dell'esofago e di linfomi. Questa evidenza prova la frequenza di associazione fra malattia celiaca non trattata e neoplasie fra cui i linfomi, ed è a sostegno della prescrizione a lungo termine di una GFD estremamente rigorosa, anche se questa è molto difficile da mantenere soprattutto nell'adolescente¹⁴. Una dieta libera nel celiaco è sicuramente associata a gravi alterazioni della mucosa, come atrofia dei villi e ipertrofia delle cripte, ma anche l'assunzione di piccole quantità di glutine, può provocare alterazioni istologiche, quali un incremento significativo dei linfociti intraepiteliali¹⁵⁻¹⁷, secondario ad una attivazione dell'immunità locale, in particolare dei linfociti T mucosali in assenza di sintomi clinici. Questo disordine immunologico può essere la fase preliminare di un danno più severo, che può portare a gravi complicazioni nell'età adulta. L'associazione fra M.C. e fenomeni autoimmunitari ha ricevuto supporto, oltre che da evidenze cliniche, dalla recente individuazione della transglutaminasi tissutale. Molberg O. et al. nel 1998¹⁸ hanno dimostrato che la transglutaminasi tissutale, già identificata come l'autoantigene endomisiale della celiachia, viene a svolgere un ruolo di primo piano nel riconoscimento della gliadina da parte dei linfociti T isolati da lesioni intestinali di pazienti con malattia celiaca. Questo effetto si realizza attraverso una specifica deaminazione dei peptidi della gliadina. Tale processo porta alla formazione di neoepitopi, che si legano efficacemente al DQ2 e vengono così riconosciuti da cellule T di derivazione intestinale. La creazione di neoepitopi causata dalle modificazioni enzimatiche è un nuovo meccanismo che potrebbe essere rilevante nel rompere la tolleranza e nell'innescare la malattia autoimmune e, a lungo termine, lo sviluppo di processi neoplastici.

Il fatto che il linfoma del piccolo intestino associato alla malattia celiaca sembri derivare da una espansione della popolazione intraepiteliale di linfociti T e che la GFD abbia un ruolo protettivo contro i tumori nella M.C. rafforza la convinzione che una dieta senza glutine sia non solo strumento di terapia ma anche di prevenzione. Se pertanto dalla letteratura emerge che i soggetti affetti da M.C., a dieta contenente glutine, vanno incontro con maggiore frequenza a neoplasie e che per lo più la dieta corretta è una efficace prevenzione della stessa, non è noto se i pazienti che esordiscono con un linfoma non Hodgkin siano portatori di celiachia anche pauci o asintomatica con frequenza maggiore della popolazione normale. Il nostro studio avendo evidenziato un soggetto affetto da celiachia su 86 pazienti all'esordio della malattia linfomatosa, pur se interpretabile come evento non trascurabile, non ha consentito un confronto statisticamente valido con la prevalenza della M.C. nella popolazione normale, ma supportando una possibile correlazione tra celiachia non trattata e linfomi, è stato di stimolo con gli altri dati della letteratura a studi policentrici su più ampia popolazione che sono in corso di svolgimento e che potranno dare una risposta più esauriente al problema del rapporto fra M.C. e malattie tumorali.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Austad W.I., Cornes J.S., Gough K.R., et al. *Steatorrhea and malignant lymphoma. The relationship of malignant tumors of lymphoid tissue and celiac disease.* Am. J. Dig. Dis., 1967, 12: 475.
- ² Isaacson P.G., Spencer J.O., Connolly C.E., et al. *Malignant histiocytosis of the intestine: a t cell lymphoma.* Lancet, 1985, 2: 688.
- ³ Holmes L., Mecklin J.P., Juhola M., et al. *Primary gastrointestinal non hodgkin lymphoma.* Acta Oncol., 1997, 36: 69.
- ⁴ Kingham J.G.C., Ramanaden D., Dawson A. *Metachronous small-bowel adenocarcinoma in coeliac disease: gluten free diet is not protective.* Scand. J. Gastroenterol., 1998, 33: 218.
- ⁵ Ribeiro U.J.R., Posner M.C., Safatle-Ribeiro A.V., et al. *Risk factor for squamous cell carcinoma of the oesophagus.* Br. J. Surg., 1996, 83: 1174.
- ⁶ Collin P., Reunala T., Pukkala E., et al. *Coeliac disease-associated disorders and survival.* Gut., 1994, 35: 1215.
- ⁷ Nogales-Munoz A.L., Naranjo-Capitan M., Mendez Mora J.L., et al. *Duodenal adenocarcinoma in celiac disease with late diagnosis and treatment.* Gastroenterol. Hepatol., 1997, 20: 184.
- ⁸ Ferguson A., Kingstone K. *Coeliac disease and malignancies.* Acta Paediatr., 1996, 412 (Suppl.): 78.
- ⁹ Catassi C., Fabiani E., Ratsch I.M., et al. *The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects.* Acta Paediatr., 1996, 412 (Suppl.): 29.
- ¹⁰ Freeman H.J., Chiu B.K. *Multifocal small bowel lymphoma and latent celiac sprue.* Gastroenterology, 1986, 90: 1992.
- ¹¹ Mathus-Vliegen E.M.H., Van Halteren H., Tytgat G.N. *Malignant lymphoma in coeliac disease: various manifestation with distinct symptomatology and prognosis?* J. Int. Med., 1994, 236: 43.
- ¹² Spencer J., Cerf-Bensussan N., Jarry A., et al. *Enteropathy-associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine) is recognized by a monoclonal antibody (HML-1) that defines a membrane molecule on human mucosal lymphocytes.* Am. J. Pathol., 1988, 132: 1.
- ¹³ Giunta A., Prampolini L., Mauri F. *Consensus conference sulla diagnosi di celiachia. La diagnosi nelle forme atipiche.* Medico e Bambino, 1998, 7: 28.
- ¹⁴ Balli F., Sturloni N., Faccini C., et al. *L'adolescente celiaco. Studio longitudinale. Esperienza di Modena.* In: atti IV Congr. Naz. Club del Tenue, Roma, Ed. Elettrograf, 1995: 37.
- ¹⁵ Marsh M.N. *Gluten, major istocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue").* Gastroenterology, 1992, 102: 330.
- ¹⁶ Montgomery A.M., Goka A.K.J., Kumar P.J., et al. *Low gluten diet in the treatment of adult coeliac: effect on jejunal morphology and serum anti-gluten antibodies.* Gut., 1988, 29: 1564.
- ¹⁷ Mayer M., Greco L., Troncione R., et al. *Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten free diet.* Gut., 1991, 32: 881.
- ¹⁸ Molberg O., Mcadam S.N., Korner R., et al. *Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut derived T cells in celiac disease.* Nat. Med., 1998, 4: 713.