



Enteropatia in corso di immunodeficit comune variabile: valutazione clinica e criteri istopatologici per la diagnosi differenziale

Alessandra Zilli¹, Annalisa Schiepati¹, Federico Biagi¹,
Ombretta Luinetti², Gino Roberto Corazza¹

¹*Clinica Medica I e ²S.C. di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Enteropatia in corso di immunodeficit comune variabile: valutazione clinica e criteri istopatologici per la diagnosi differenziale

Sintomi e lesioni istopatologiche dei villi intestinali sono presenti in un sottogruppo di pazienti affetti da immunodeficit comune variabile (IDCV). Nonostante nella maggior parte di questi casi la causa sia infettiva, l'eziologia delle forme non infettive spesso rimane sconosciuta. In alcuni casi è associata alla malattia celiaca (MC).

Scopo di questo studio è indagare le cause e gli aspetti istopatologici dell'enteropatia nei pazienti con IDCV. Dodici pazienti con IDCV e atrofia dei villi intestinali sono stati sottoposti a tipizzazione HLA, ricerca degli anticorpi per MC e a gastroscopia con biopsie duodenali sia prima che dopo l'introduzione di una dieta priva di glutine (DPG). Come controlli sono stati utilizzati sei pazienti con IDCV e normale mucosa duodenale e quindici pazienti con MC senza IDCV. La risposta istologica alla DPG ha portato alla diagnosi di MC in tre pazienti. Nei restanti nove pazienti la malattia celiaca è stata esclusa per la mancata risposta istologica alla DPG (6 pazienti) o per l'HLA non compatibile (3 pazienti). Alcune caratteristiche istopatologiche sembrano essere indicative di un'atrofia intestinale che non risponde alla DPG. Conclusioni: Nonostante il riscontro di MC in tre pazienti affetti da IDCV, nella maggior parte dei pazienti l'atrofia dei villi non è glutine-sensibile.

La diagnosi di MC deve necessariamente basarsi sulla dimostrazione di un miglioramento istologico in DPG; l'HLA può essere di aiuto nell'escludere la MC, mentre gli anticorpi specifici per MC non rivestono un ruolo importante in questi pazienti.

Common variable immunodeficiency and villous atrophy: a clinical and histopathological study

Gastrointestinal manifestations and alterations of duodenal villi are present in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency (CVID). Although infectious agents may be responsible, the aetiology is not clear in the absence of infection. The clinical and histopathological findings in these patients have been associated in some cases with celiac disease (CD).

To investigate the causes and the histopathological features of enteropathy in patients with CVID.

Twelve patients with CVID and alterations of villi were studied with duodenal biopsy before and after a gluten-free diet (GFD), HLA typing, and celiac antibodies. Fifteen patients with CVID and a normal duodenal mucosa and 6 patients with CD without CVID served as controls.

Histological response to a GFD allowed a diagnosis of CD in 3 patients. In the remaining 9 patients the lack of a histological response to a GFD (6 patients) or HLA typing (3 patients) excluded the diagnosis of CD. Some histological features seem to be indicative of flat mucosa that will not respond to a GFD. Although we found CD in 3 patients with CVID, the alterations of villi are not gluten-sensitive in the majority of these patients.

The diagnosis of CD must be based on the demonstration of a flat duodenal biopsy improving while on a GFD; HLA can help in excluding CD but celiac antibodies have no role in most patients.

Introduzione

L'immunodeficit comune variabile (IDCV) è la più frequente ipogammaglobulinemia primaria sintomatica, ha una prevalenza compresa tra 1/10000 e 1/250000, colpisce in egual modo maschi e femmine e si manifesta clinicamente a partire dalla seconda-terza decade di vita. L'IDCV è dovuto a un difetto funzionale, e non quantitativo, dei linfociti B, che sono presenti in circolo in quantità normali ma non riescono a trasformarsi in plasmacellule secernenti immunoglobuline, a differenza dall'agammaglobulinemia di Bruton, in cui i linfociti B circolanti sono inferiori all'1% per un difetto di maturazione situato più a monte. Nella maggior parte dei casi si tratta di una patologia sporadica, ma in una percentuale pari al 10% è possibile osservare una trasmissione autosomica dominante o, più raramente, recessiva, dovuta a mutazioni di geni, come TACI, ICOS, BAFFR e CD19 [1].

Per porre diagnosi di IDCV è necessario riscontrare valori al di sotto delle due deviazioni standard in almeno due classi di immunoglobuline sieriche e escludere tutte le altre forme di ipogammaglobulinemia primaria e secondaria. I principali sintomi sono le infezioni che possono colpire qualsiasi distretto corporeo, ma principalmente l'apparato respiratorio e gastroenterico, dato che a questo livello è maggiormente rappresentato il sistema immunitario. In particolare, sono frequenti infestazioni da parte di *Giardia Lamblia*, la cui presenza è facilitata dall'assenza di IgA secretorie nell'intestino tenue della maggior parte di questi soggetti [2, 4]. Il quadro clinico può, inoltre, essere caratterizzato da sintomi o lesioni istopatologiche sostenute da patologie infiammatorie [2-10]: sono state descritte lesioni simili a quelle riscontrate nel morbo di Crohn [4-6, 10], l'iperplasia nodulare linfoide [2-3, 7-8, 10] e una condizione di atrofia della mucosa duodenale caratterizzata da atrofia dei villi, iperplasia delle cripte e da un infiltrato linfocitario [2-5, 9-10]. Quest'ultimo quadro istopatologico è del tutto simile a quello riscontrato in corso di malattia celiaca (MC), un'enteropatia cronica ma reversibile con la dieta aglutinata, caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-transglutaminasi e anti-endomisio e dalla presenza di particolari alleli HLA DQ2 e DQ8 [11].

Si capisce, pertanto, come nei pazienti affetti da IDCV e note di atrofia dei villi si ponga una difficile diagnosi differenziale con la MC, condizione che può essere associata all'IDCV [12-13]. In questi pazienti, infatti, gli anticorpi specifici per MC non hanno un ruolo diagnostico, in quanto da una parte i livelli delle IgA circolanti possono essere indosabili, dall'altro, quasi tutti i pazienti vengono trattati con infusione di immunoglobuline umane. Pertanto, l'unico criterio utile per la diagnosi differenziale risulta il riscontro di una risposta istologica alla dieta priva di glutine (DPG) che, però, richiede un'attesa di 12-15 mesi. Infine, nel caso che la risposta istologica non si verifichi può essere molto difficile fare una diagnosi differenziale con la MC refrattaria [11].

Alcuni Autori hanno evidenziato aspetti istopatologici caratteristici della mucosa piatta in corso di IDCV, aspetti che non sono, invece, stati riscontrati nella MC non trattata [5, 8, 14-16]: si tratta della deplezione delle plasmacellule (DP), della presenza di un infiltrato polimorfonucleato (IPMN) e di lesioni a tipo *Graft-versus-host-disease* (LGVHD). Non è ancora chiaro, però, se tali aspetti siano sufficienti per confermare o escludere la concomitante presenza di MC nei pazienti con IDCV e atrofia della mucosa intestinale.

Questo nostro studio si è proposto due obiettivi. Il primo obiettivo è clinico ed è volto a valutare quanti pazienti affetti da IDCV e mucosa duodenale piatta siano realmente affetti da MC. Il secondo obiettivo è istopatologico ed è volto invece a stabilire se i criteri istologici sopra enunciati siano sufficienti per confermare o escludere la MC in pazienti con IDCV e atrofia intestinale senza aspettare i 12-15 mesi richiesti per valutare l'avvenuta risposta istologica alla DPG.

Materiali e metodi

I pazienti e i controlli sono regolarmente seguiti presso il Centro Celiachia della Clinica Medica 1, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Studio clinico

Sono stati inclusi nello studio dodici pazienti (4 femmine, età media 44 anni ± 10) con atrofia della mucosa duodenale e IDCV, in accordo coi criteri ESID [1, 17]. A tutti i pazienti è stata eseguita la tipizzazione HLA e un'esofagogastroduodenoscopia sia prima che dopo l'introduzione della DPG (25 mesi ± 24) e sono stati dosati gli anticorpi IgA e IgG specifici per malattia celiaca. In particolare gli anticorpi anti-endomisio (EMA) sono stati ricercati in immunofluorescenza indiretta su esofago e duodeno di scimmia, mentre gli anticorpi anti-transglutaminasi e anti-gliadina deamidata sono stati ricercati con tecnica ELISA. Infine, sono state escluse cause infettive di atrofia intestinale attraverso un coproprassitologico e un esame colturale delle feci.

Studio istopatologico

La presenza di DP, LGVHD e di IPMN è stata valutata sulle biopsie duodenali dei dodici pazienti inclusi nello studio clinico. Come controlli sono stati utilizzati sei pazienti affetti da IDCV, ma senza atrofia intestinale (3 femmine, età media 41 anni ± 13) e quindici pazienti con MC, ma senza IDCV. Più precisamente, 7 di questi erano in dieta contenente glutine (DCG) e, quindi, presentavano atrofia intestinale (4 femmine, età media 35 anni ± 13), mentre gli altri 8 erano in DPG e presentavano una buona risposta istologica (5 femmine, età media 34 anni ± 10).

Risultati

Studio clinico

Sulla base della nostra rivalutazione clinica abbiamo suddiviso i pazienti in tre gruppi: il primo gruppo (Tabella 1), in cui la MC è stata confermata, il secondo (Tabella 2), in cui la MC è stata esclusa, e il terzo (Tabella 3), in cui non abbiamo potuto né escludere, né confermare la MC. Un paziente è stato, invece, escluso dallo studio, in quanto l'atrofia dei villi era sostenuta da un'infestazione da *Giardia Lamblia*.

La diagnosi di MC è stata confermata con certezza in 3/11 pazienti grazie alla dimostrazione di un'avvenuta risposta istologica alla DPG. Inoltre, tutti e tre i pazienti presentavano un HLA compatibile con MC e in un caso gli EMA IgA erano positivi (Tabella 1). La mancata risposta istologica alla DPG e l'assenza di un HLA DQ2 e DQ8 compatibile con MC ci ha, invece, permesso di escludere la MC in altri 3 pazienti (Tabella 2) [18]. Infine, la tabella 3 mostra i cinque pazienti in cui la diagnosi di MC non è stata né confermata, né esclusa, perché da una parte non c'è stata una risposta istologica alla DPG, ma dall'altra l'HLA è risultato compatibile con MC.

Studio istopatologico

La DP è stata riscontrata in 10/11 pazienti affetti da IDCV e mucosa intestinale piatta (pazienti 1-4, 6-11 nelle tabelle 1-3). Inoltre, è stata ritrovata anche in 5/6 controlli con IDCV ma senza atrofia intestinale, mentre è risultata assente nei pazienti celiaci, non affetti da IDCV. Questo aspetto istopatologico sembra, pertanto, altamente sensibile e specifico dell'IDCV, ma non permette di stabilire se l'atrofia della mucosa intestinale in pazienti con IDCV sia sostenuta dalla concomitante presenza di MC. IPMN e LGVHD, invece, sono presenti in pochi pazienti affetti da IDCV e mucosa piatta. In particolare, l'IPMN è stato ritrovato in 5 dei dieci pazienti che presentavano atrofia intestinale e DP (pazienti 4, 8-11 nelle tabelle 2 e 3), mentre le LGVHD erano presenti in tre dei pazienti con IPMN (pazienti 8, 10, 11 nella tabella 3). IPMN e LGVHD sono, invece, risultate assenti nei controlli.

Discussione

Il riscontro di sintomi o lesioni gastroenteriche nei pazienti con IDCV è frequente. In questi casi la principale causa conosciuta è la *Giardia Lamblia* [1-10, 14]. Il fatto di aver trovato un solo caso di tale infestazione nei nostri pazienti è certamente dovuto alla preselezione a cui i pazienti vanno incontro prima di afferire ai nostri centri. Sulla base della nostra rivalutazione clinica, la MC è presente nel 27% dei casi (3/11) e può essere esclusa in un altro 27% dei casi. Nei restanti pazienti (46%, 5/11) la diagnosi di MC non può essere né confermata, né esclusa con certezza. Comunque, ci sembra impossibile che questi pazienti siano affetti da MC, dal momento che, se così fosse, sarebbero affetti da MC refrattaria e pertanto la prevalenza della MC refrattaria nei pazienti con IDCV sarebbe più elevata della prevalenza della malattia celiaca stessa.

Per quanto riguarda i criteri istopatologici recentemente proposti, questo studio conferma che la DP è un aspetto altamente specifico dell'IDCV [15-16], dato che l'abbiamo ritrovata nei pazienti e nei controlli con IDCV (15/17 pazienti). La DP è però presente sia in presenza che in assenza di atrofia intestinale e indipendentemente dal fatto che l'atrofia abbia risposto o meno alla DPG. IPMN e LGVHD, invece, sono stati trovati in una minoranza di pazienti con IDCV. In particolare noi abbiamo ritrovato tali lesioni solo nei pazienti in cui la MC non è stata confermata. È ragionevole pensare che la MC possa essere esclusa in questi pazienti e che l'introduzione di una DPG sia inutile? Le ridotte dimensioni del campione non ci permettono di confermare tale ipotesi, ma questo potrebbe essere un suggerimento per futuri studi. Per quanto riguarda la ricerca di anticorpi specifici per MC, i nostri risultati mostrano che non è utile nella maggior parte dei casi. EMA IgA, infatti, sono risultati positivi solo in un caso (Tabella 1). D'altra parte, il riscontro di EMA IgG positivi in questi pazienti non deve essere frainteso. Le tabelle 2 e 3 mostrano infatti che EMA IgG positivi possono essere presenti anche in pazienti in cui la MC è stata esclusa. Pertanto, non sono specifici per MC, a differenza di ciò che si verifica nel caso di deficit selettivo di IgA [19]. Inoltre, è stato proposto che anticorpi specifici per MC possono risultare falsamente positivi a causa delle infusioni endovenose di immunoglobuline umane a cui i pazienti sono sottoposti per la terapia sostitutiva [5]. Per verificare questa ipotesi abbiamo testato un campione di immunoglobuline terapeutiche per EMA IgA e IgG. Abbiamo prima diluito il campione per ottenere la concentrazione fisiologica di immunoglobuline (5 g/L), quindi le abbiamo testate in differenti titoli (1:5, 1:10, 1:20, 1:40). Nonostante gli EMA IgA fossero negativi, gli EMA IgG erano positivi.

In conclusione, sulla base dei nostri risultati noi riteniamo che l'unico criterio utile per confermare la presenza di MC in pazienti con IDCV e mucosa intestinale atrofica sia la valutazione della risposta alla DPG. La tipizzazione HLA è utile nell'escludere la MC; la ricerca di anticorpi specifici per MC, sicuramente utile nel deficit selettivo di IgA, non è altrettanto utile nei pazienti con IDCV.

Tabelle e figure

Tabella 1. Dati clinici dei pazienti affetti da immunodeficit comune variabile e atrofia della mucosa duodenale in cui la malattia celiaca è stata confermata.

Paziente	Sesso	Età (aa)	Riposta istologica alla DPG	Anticorpi per MC positivi	HLA
1	M	47	Sì	EMA IgG	DQ2 ⁺
2	F	27	Sì	EMA IgA EMA IgG	DQ2 ⁺
3	M	42	Sì	EMA IgG	DQ8 ⁺

Tabella 2. Dati clinici dei pazienti affetti da immunodeficit comune variabile e atrofia della mucosa duodenale in cui la malattia celiaca è stata esclusa.

Paziente	Sesso	Età (aa)	Riposta istologica alla DPG	Anticorpi per MC positivi	HLA
4	M	28	No	EMA IgG	DQ2/8 ⁻
5	M	46	No	Nessuno	DQ2/8 ⁻
6	M	35	No	Nessuno	DQ2/8 ⁻

Tabella 3: Dati clinici dei pazienti affetti da immunodeficit comune variabile e atrofia della mucosa duodenale in cui la malattia celiaca non è stata né confermata, né esclusa.

Paziente	Sesso	Età (aa)	Riposta istologica alla DPG	Anticorpi per MC positivi	HLA
7	M	53	No	Nessuno	DQ2 ⁺
8	M	46	No	EMA IgG	DQ2 ⁺
9	M	44	No	EMA IgG	DQ2 ⁺
10	F	59	No	Nessuno	DQ8 ⁺
11	F	52	No	Nessuno	DQ2 ⁺

Bibliografia

1. Park MA, Li JT, Hagan JB, et al. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008;372:489-502.
2. Kalha I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:377-383.
3. Luzi G, Zullo A, Iebba F, et al. Duodenal pathology and clinical-immunological implications in common variable immunodeficiency patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98:118-121.
4. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:658-664.
5. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, et al. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1800-1812.
6. Mannon PJ, Fuss IJ, Dill S, et al. Excess IL-12 but not IL-23 accompanies the inflammatory bowel disease associated with common variable immunodeficiency. *Gastroenterology* 2006;131:748-756.
7. Bästlein C, Burlefinger R, Holzberg E, et al. Common variable immunodeficiency syndrome and nodular lymphoid hyperplasia in the small intestine. *Endoscopy* 1988;20:272-275.
8. Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, et al. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1240-1252.
9. Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, et al. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. *Dig Dis Sci* 2007;52:2977-2983.
10. Teahon K, Webster AD, Price AB, et al. Studies on the enteropathy associated with primary hypogammaglobulinaemia. *Gut* 1994;35:1244-1249.
11. Biagi F, Corazza GR. Clinical features of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002;34:225-283.
12. Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, et al. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:421-425.
13. Webster AD, Slavin G, Shiner M, et al. Coeliac disease with severe hypogammaglobulinaemia. *Gut* 1981;22:153-157.
14. Lai Ping So A, Mayer L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Semin Gastrointest Dis* 1997;8:22-32.
15. Herbst EW, Armbruster M, Rump JA, et al. Intestinal B cell defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1994;95:215-221.
16. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2262-2275.
17. Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem* 2009;46:99-108.
18. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:843-851.
19. Cataldo F, Lio D, Marino V, et al. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut* 2000;47:366-369.