

Uno “strano” caso di BPCO

Laura Massarelli¹, Valerio Tomaselli², Carlo Bussolino¹, Valter Saracco¹

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is a rare syndrome, characterized by hypogammaglobulinemia and limited antibody responses due to either impaired B-lymphocyte development or B-cell responses to T-lymphocyte signals. CVID is frequently associated with bacterial infections, particularly against respiratory tract, that could determine a permanent organ damage (COPD, asthma), increased incidence of both autoimmune diseases and cancer, high prevalence of gastrointestinal inflammatory diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease, celiac disease), lymphoproliferative and granulomatous diseases. Given that the gastrointestinal tract is the largest lymphoid organ in the body, it's not surprising that intestinal diseases are common in immunodeficiency. CVID is considered a congenital condition but it is usually diagnosed in adulthood. We describe the case of a 43-year-old man affected by recurrent infections of respiratory tract with CVID, celiac disease and type 1 diabetes. With the exclusion of gluten from the diet, patient achieved an improvement of serum level of immunoglobulins and a reduction of recurrent infections. This fact suggests that the interruption of the gluten stimulus could have a positive influence on the other diseases, improving the metabolic compensation and stabilizing the immune system.

Keywords: common variable immunodeficiency, gastrointestinal disease, humoral immunodeficiency

*A “strange” case of COPD
CMI 2010; 4(Suppl. 3): 63-66*

¹ Medicina interna A
Osp. C. Massaia, Asti
² Medicina interna B
Osp. C. Massaia, Asti

INTRODUZIONE

L'immunodeficienza comune variabile (CVI) è una malattia rara con prevalenza stimata in 1:50.000-1:200.000, un'incidenza di 1:75.000 nati vivi, e rappresenta circa il 30% di tutte le immunodeficienze primitive [1]. La CVI è caratterizzata da ipogammaglobulinemia da difetto di produzione anticorpale da parte dei linfociti B secondaria a uno scarso sviluppo o a una difettosa risposta dei linfociti B agli stimoli da parte dei linfociti T. Numerosi studi hanno identificato un locus di suscettibilità nella regione degli antigeni di classe II-III del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Attualmente si conoscono 4 mutazioni genetiche associate alla CVI. La prima mutazione, autosomica

recessiva, è stata identificata nel gene ICOS (*CVID-Inducible T-cell Costimulator*), che codifica per una proteina coinvolta nei meccanismi di costimolazione T-B, e interessa circa il 2% delle diagnosi di CVI. Questa alterazione si manifesta con carenza di linfociti B periferici e una marcata riduzione o assenza di linfociti memoria, si associa frequentemente a malattie immunitarie e predispone per neoplasie. La più frequente mutazione, circa il 20% dei casi, è a carico del gene TNFRSF13B il quale codifica per una proteina detta TACI (*Transmembrane Activator and CAML Interactor*) che interagisce con CAML (*Calcium Modulator and Cyclophilin Ligand Protein*) ed è il recettore per una citochina detta b-lys (*B-Lymphocytes Stimulator*) o BAFF, stimolante i B-linfociti.

Corresponding author
Dott.ssa Laura Massarelli
Medicina interna A
Osp. C. Massaia,
c.so Dante 202
14100 Asti
Tel. 0141.488301
massarelli@asl.at.it

Età (anni)	Cause secondarie di ipogammaglobulinemie
≤ 4	Severe immunodeficienze combinate, ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia, sindrome XLP, XLA, sindrome da iper IgM, sindromi mielodisplastiche, sindrome di Wiskott-Aldrich, fibrosi cistica, HIV
5-55	Deficit di immunoglobuline secondario a patologie intestinali e renali, effetti collaterali di farmaci (anticonvulsivanti, antireumatici)
≥ 56	Timoma, neoplasie linfoidi, deficit di immunoglobuline secondario a patologie intestinali e renali, effetti collaterali di farmaci (anticonvulsivanti, antireumatici)

Tabella I

Principali diagnosi differenziali da escludere per confermare la presenza di CVI in pazienti affetti da infezioni ricorrenti distinti per età [5]

XLA = X-Linked Agammaglobulinemie, XLP = X-Linked Lymphoproliferative

Quest'ultimo è un difetto autosomico dominante e si associa a bassi livelli di IgA, malattie immunitarie e splenomegalia. Altri difetti sono stati individuati in mutazioni autosomiche recessive per il CD19 e per il TNFRSF13C [2-4]. Nel restante 75% circa dei soggetti studiati per CVI non è documentabile nessun difetto genetico tra quelli noti. Per la diagnosi di CVI, che è imperniata sul deficit di IgA, IgG, IgM singolo o combinato, è necessaria l'esclusione di cause secondarie di ipogammaglobulinemie distinte per fasce di età (Tabella I) [5].

Tale primo screening deve essere seguito da due anni di osservazione con assenza di insorgenza di malattie mieloproliferative e persistenza di bassi livelli di immunoglobuline; solo allora può essere formulata la diagnosi di certezza. Nei soggetti affetti da CVI, date le caratteristiche della patologia, è frequente la mancata risposta alle vaccinazioni (anti-Pneumococco, anti-*Haemophilus*, anti-HBV, anti-HAV, anti-tetanico e difterico) [6]. La CVI si associa a frequenti infezioni batteriche, specie a carico di alte e basse vie respiratorie che evolvono in danni d'organo permanenti, aumento dell'incidenza di malattie autoimmuni e neoplasie, alta prevalenza di malattie infiammatorie gastrointestinali (colite ulcerosa, Crohn, celiachia), alta prevalenza di patologie polmonari (BPCO, asma). La CVI è considerata una condizione congenita ma è usualmente diagnosticata in età adulta. Il ritardo diagnostico è influenzato dalla considerazione che le infezioni ricorrenti siano fisiologicamente normali, o per le comorbilità (es. asma e BPCO) che mascherano il deficit immunitario, e ancora per bassi livelli di consapevolezza e conoscenza della patologia al di fuori del mondo immunologico. Il trattamento prevede la somministrazione periodica di IgG per via endovenosa o sottocutanea, alla dose di 400-600 mg/kg per 5 giorni al mese al solo scopo di prevenire le recidive infettive [7].

La malattia celiaca (MC) è un'intolleranza permanente al glutine, che sino a non molti

anni fa era considerata una malattia rara. La diffusa sensibilizzazione per la celiachia e l'utilizzo di algoritmi diagnostici hanno comportato, nell'arco di un decennio, un incremento della prevalenza fino a 1:100, svelandone la maggiore diffusione. Nonostante ciò molti casi di MC sfuggono spesso alla diagnosi per la paucisintomaticità e/o presenza di sintomi vaghi e saltuari, contrapponendosi ai casi di MC, fortunatamente sempre più rari, con evidenza di malassorbimento, facilmente diagnosticabili. È nota la correlazione tra MC e disordini autoimmunitari (diabete insulino-dipendente, tiroiditi). Il disordine è caratterizzato da infiammazione cronica della mucosa intestinale causata da un infiltrato infiammatorio cronico e atrofia dei villi. Tale infiammazione è mediata da risposte immunitarie innate e adattative. La risposta adattativa è causata da linfociti T CD4+ reattivi contro la gliadina, che riconoscono i peptidi ad essa correlati presentati dalle APC via MHC II. La gliadina può attivare anche una risposta innata dall'epitelio intestinale caratterizzata da un aumento della produzione di IL15 enterocitaria. Questo stimolo attiva i linfociti intraepiteliali, trasformandoli in citotossici, con conseguente distruzione degli enterociti che esprimono l'antigene di classe IgA, prodotti da plasmacellule infiltranti la lamina propria dell'intestino. Tali linfociti T maturano direttamente dal tessuto linfoide intestinale (MALT). Il continuo insulto infiammatorio comporta un incremento considerevole di neoplasie (carcinoma esofageo, adenocarcinoma intestinale), oltre a malattie linfoproliferative come linfomi intestinali a cellule T [8]. La sintomatologia può essere classicamente intestinale, con diarrea, steatorrea, calo ponderale o manifestarsi con sintomi extraintestinali, come anemia sideropenica, osteoporosi precoce, aborti ricorrenti. La diagnosi si basa, oltre che sulla clinica, nella ricerca sierica di autoanticorpi antiendomio (EMA) ma soprattutto anti-transglutaminasi (A-tTG). La ricerca di A-tTG sierici può risultare negativa in caso di deficit di IgA; pertanto il *gold standard* per la diagnosi è l'esame istologico della mucosa duodeno-digiunale, prelevata mediante biopsia endoscopica, che mostra un caratteristico quadro caratterizzato dalla iperplasia delle cripte e appiattamento dei villi. La terapia è fondata sulla dieta senza glutine (DSG). Con la dietoterapia si assiste alla normalizzazione dell'architettura intestinale e alla cessazione dei sintomi. Esistono infine evidenze circa l'effetto protettivo della DSG sull'incidenza

di patologie autoimmunitarie nei soggetti con MC [9].

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di un uomo di 43 anni, tabagista, affetto da diabete mellito di tipo 1 insulino-dipendente e arteriopatia obliterante degli arti inferiori, che ha subito numerosi ricoveri (circa 3-4/anno) negli ultimi 3 anni per infezioni polmonari (BPCO riacutizzate e polmoniti). Gli esami eseguiti negli ultimi quattro anni evidenziano:

- α_1 antitripsina nella norma;
- nel 2004 diagnosi (radiologia + istologia) di fibrosi polmonare classificata come DIP (*Desquamative Interstitial Pneumonia*) regredita dopo trattamento specifico e contestuale screening autoimmunità (negativo);
- numerose TC torace con quadro di enfisema centro-lobulare;
- ecocardiografia nella norma;
- prove di funzionalità respiratoria (PFR) con ostruzione moderata non reversibile e significativa riduzione della diffusione del CO.

Nel corso di un ricovero per polmonite, avvenuto a gennaio 2007, vi è riscontro di deficit di IgG-IgM, con IgA nella norma. Circa un anno prima dell'ultimo ricovero si notano comparsa di calo ponderale e diarrea cronica. Nel settembre 2008 è ricoverato nel nostro reparto per "BPCO riacutizzata"; nel corso di tale ricovero sono eseguiti diversi esami tra cui dosaggio immunoglobuline sieriche con conferma di doppio deficit umorale. Gli esiti di tali esami sono riassunti in Tabella II. Viene pertanto posta diagnosi di probabile immunodeficienza comune variabile (CVI) associata a morbo celiaco in BPCO riacutizzata ed enfisema centro-lobulare, in paziente con diabete mellito di tipo 1 e ipertensione arteriosa.

Il paziente è trattato con antibiotici, steroidi sistemici, broncodilatatori topici, IgG ev 30 g/die per 3 giorni e dieta priva di glutine. Dopo due mesi di follow-up si decide di non somministrare IgG mensili per costante riscontro di valori stabili delle immunoglobuline ai limiti inferiori della norma. Ai controlli ambulatoriali mensili l'uomo risulta in discreto benessere. A un anno non vi è nessuna evidenza di recidive infettive, risoluzione dei disturbi intestinali, nessun ricovero, ottimo controllo glicometabolico e pressorio con progressiva riduzione dei trattamenti farma-

Esami	Esiti
IgG	4,82 g/l (vn = 8,4-16,6)
IgM	0,32 g/l (vn = 0,52-2,3)
IgA	Nella norma
Ab	Antiendomisio positivi
Ab anti-transglutaminasi	140 U/ml (vn = 0-8,0)
Tipizzazione linfocitaria CD4, CD8, CD16 e CD20	Nella norma
Assetto tiroideo	Nella norma
Gastroscoopia con biopsia duodenale	Positiva per atrofia marcata dei villi e iperplasia delle cripte come da malattia celiaca

cologici. La rivalutazione polmonare, eseguita a 12 mesi, mostra HRCT (*High Resolution Computed Tomography*) invariata e spirometria invariata; una nuova biopsia endoscopica duodenale rileva istologia nella norma.

DISCUSSIONE

Il caso clinico esposto tratta di un soggetto affetto da più patologie a genesi immunitaria (diabete di tipo 1, celiachia, CVI) strettamente correlate. Tutte patologie favorenti infezioni ricorrenti, in particolare polmonari. Numerosi studi dimostrano l'efficacia della terapia con IgG ev sul controllo delle infezioni polmonari e arresto del danno ad esse correlato valutato con controlli seriati di funzionalità respiratoria e HRCT polmonare [10,11].

Con l'esclusione del glutine dalla dieta, si è ottenuto un miglioramento dei valori di Ig sieriche e l'assenza di ricorrenti episodi infettivi; tale circostanza suggerisce che l'interruzione dello stimolo patologico determinato dal glutine abbia influenzato positivamente l'andamento delle altre patologie. Questa evenienza è supportata da recenti studi sugli effetti della DSG, che induce normalizzazione dei valori sierici di IgA oltre che la scomparsa di autoanticorpi in patologie concomitanti quali diabete insulino-dipendente e tireopatie [9]. In presenza di CVI sono frequenti sintomi gastrointestinali come diarrea cronica e malassorbimento; tale sintomatologia è stata riportata nel 60% dei pazienti affetti da CVI, e si accompagna a combinazioni di steatorrea, infezione da *Giardia lamblia*, acloridria, test di Schilling patologico, oltre che ad alterazioni istologiche su biopsie intestinali [12]. In particolare le alterazioni istologiche intestinali in corso di CVI sembrano sovrapponibili alle lesioni nella MC (iperplasia delle cripte e appiattamento dei

Tabella II
Esiti degli esami a cui è stato sottoposto il paziente all'atto del ricovero

villi), ma a un'analisi immunoistochimica si differiscono per la tipologia dell'infiltrato linfocitario con l'assenza di plasmacellule nella CVI che sono invece aumentate nella MC. Naturalmente, vista la diversa patogenesi, la DSG non apporta benefici clinici nei soggetti affetti da CVI. Nel caso in esame invece la DSG non solo ha indotto la remissione della sintomatologia della MC, ma all'apparenza ha influito anche sull'assetto umorale globale del paziente sottendendo una correlazione tra MC e CVI. Tale evenienza è riportata in letteratura con casi aneddotici [13]. Gli Autori ipotizzano che l'interruzione dello stimolo irritativo cronico inferto dal glutine abbia influito positivamente sull'andamento clinico della CVI e anche sul diabete insulino-dipendente, grazie a un migliore compenso metabolico e alla stabilizzazione delle difese

immunitarie. Il caso clinico presentato è uno spunto di discussione per ricercare patologie, che sono attualmente annoverate tra le malattie rare, ma probabilmente sottostimate in quanto poco conosciute, o perché si manifestano con sintomi aspecifici e comuni ad altre patologie più note. L'individuazione, l'adeguato trattamento e il follow-up dei soggetti affetti da CVI permetterebbe un miglioramento della qualità di vita degli stessi, con minore ricorso a ospedalizzazioni, oltre che un ipotizzabile risparmio economico in termini di costi diretti e indiretti.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008; 372: 489-502
2. Salzer U, Grimbacher B. TACItly changing tunes: farewell to a yin and yang of BAFF receptor and TACI in humoral immunity? New genetic defects in common variable immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 496-503
3. Zhang L, Radigan L, Salzer U, Behrens TW, Grimbacher B, Diaz G et al. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutation in common variable immunodeficiency: clinical and immunologic outcomes in heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1178-85
4. Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, Skrabl-Baumgartner A, Schwinger W, van der Burg M et al. Human ICOS deficiency abrogates the germinal centre reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood* 2006; 107: 3045-52
5. Conley M, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clinical Immunology* 1999; 93: 190-97
6. Geha R, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley M, Fischer A et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 776-94
7. Chape H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009; 145: 709-27
8. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43
9. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 753-8
10. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 745-53
11. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 1-8
12. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 658-64
13. Kallel-Sellami M, Laardhar L, Zitouni M, Makni S. Recurrent rhinitis and pulmonary infections revealing celiac disease: case report. *Rev Pneumol Clin* 2008; 64: 27-9