

*Il calvario di una bambina che trova anche la forza, come dice la conclusione del contributo, di illustrare i rapporti tra malattia celiaca e altre malattie autoimmuni.*

### EMANUELA: È TRE IL NUMERO PERFETTO

Giuseppe Maggiore

Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento di Pediatria,  
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Nella storia di Emanuela: una dermatite atopica nei primi anni di vita e una oculorinite con sensibilizzazione alle graminacee. La madre soffre di una tiroidite autoimmune e il nonno di un'ulcera duodenale *Helicobacter pylori* (*Hp*) positiva.

Emanuela è stata sempre "magrolina", con una crescita prepuberale in statura intorno al 25° centile, e un peso al 5° centile. A 9 anni uno screening sierologico per la celiachia (EMA e AGA) è risultato negativo.

A 10 anni e 4 mesi compaiono anoressia e calo ponderale di circa 1,5 kg. Un mese dopo, nel contesto di un episodio simil-virale con febbricola, scariche semiliquide e vomiti ripetuti, Emanuela ha ematemesi e melena con moderata deglobulizzazione (perde circa 2 g di emoglobina). L'endoscopia digestiva, in urgenza, mostra una gastrite acuta severa del corpo e del fondo gastrico. Il piloro è diffusamente edematoso e coperto di microerosioni. Incidentalmente viene ritrovato un duodeno liscio e senza pliche. Il quadro istologico è quello di una gastrite acuta ulcero-necrotica *Hp*-positiva, con una mucosa duodenale con iperplasia delle cripte, infiltrato linfoplasmacellulare della sottomucosa e aree di subatrofia che si alternano a zone di atrofia completa dei villi. Viene iniziata una terapia con omeprazolo endovena, seguita da un'antibiototerapia con amoxicillina e claritromicina che eradicheranno *Hp*. EMA e anti-tTG sono positivi e la diagnosi è quindi quella di una **malattia celiaca**.

Emanuela migliora significativamente a dieta priva di glutine con incremento ponderale di circa 2 kg; nel bilancio diagnostico si ritrova un modesto incremento degli enzimi epatici con AST 2 volte, ALT 3 e  $\gamma$ GT 1,5 volte superiori alla norma.

A un anno e mezzo dalla diagnosi compare una diarrea mucocematica fluttuante, il peso è al 3° centile, la statura al 10° e la VES 44 mm/h.

Emanuela ci viene inviata in consulenza: clinicamente esiste una epatomegalia omogenea di consistenza aumentata, le aminotransferasi sono: AST 1,5 volte, ALT 3,2 volte e  $\gamma$ GT 3 volte superiori alla norma; le  $\gamma$ -globuline 1,8 g/dl, le IgG 1701 mg/dl, l'albumina 4,2 g/dl e l'attività protrombinica 83%. È presente una positività autoanticorpale per ANA e SMA a titolo significativo (1:160). L'ecografia epatobiliare mostra un fegato a ecostruttura disomogenea con una dilatazione del coledoco senza ostacoli litiasici visibili. Una colangio-RM mostra una irregolarità di calibro delle vie biliari intraepatiche di medio calibro e conferma che la via biliare principale è moderatamente ectasica a livello del dotto epatico comune e si riduce progressivamente di calibro in assenza di immagini di stop o di calcoli endoluminali.

Intanto ricompare sporadicamente diarrea, con dolore addominale e sangue rosso vivo nelle feci. Gli esami di laboratorio mostrano un'anemia microcitica (Hb 10,8 g/dl, VGM 66,9 fl), una VES elevata (86 mm/h) ed enzimi epatici ulteriormente incrementati (AST 5 volte; ALT 4,5 volte;  $\gamma$ GT 3,9 volte superiori al normale) ed egualmente elevati gli acidi biliari (22,8 mmol/l). Le immunoglobuline IgG sono 2,162 mg/dl e persiste una positività per ANA (HEP2) con aspetto speckled (1:160), mentre gli EMA e gli anti-tTG sono assenti.

Vengono allora eseguite una *biopsia epatica*, che mostra un'architettura conservata e una proliferazione dutturale con infiltrato infiammatorio linfomonocitario e plasmacellulare periduttula-

re con fibrosi portale e periduttale, e una *colonscopia* che mostra una mucosa sostanzialmente normale che però istologicamente presenta una flogosi mista granulocitaria e linfocellulare, compatibile con una malattia infiammatoria cronica in fase di minima attività.

La diagnosi è quella di **colangite sclerosante autoimmune** associata (come d'abitudine) a una **malattia infiammatoria dell'intestino immunomediata**.

Si decide di iniziare un trattamento con solo acido ursodesossicolico alla dose di circa 28 mg/kg. Tale trattamento comporta una completa normalizzazione degli enzimi epatici. Tuttavia, dopo circa 4 mesi, Emanuela si ripresenta con anoressia, dolori addominali, diarrea con sangue rosso vivo e difficoltà alla deambulazione, con presenza di una tumefazione calda e dolente alla caviglia destra e lesioni ecchimotiche di tipo vasculitico alle gambe fino alle ginocchia. Gli esami di laboratorio mostrano un'anemia microcitica (Hb 8,3 g/dl; VGM 56,9 fl), una piastrinosi (488.000/mm<sup>3</sup>), una VES elevata (115 mm/h), una ipergammaglobulinemia ( $\gamma$ -globuline 1,98 g/dl) con iper-IgG (IgG 2,254 mg/dl). EMA e anti-tTG sono assenti. Si inizia allora una terapia con prednisone 1,5 mg/kg con rapido miglioramento clinico e normalizzazione delle anomalie bioumorali. Nella fase di discontinuazione del prednisone inserisce l'azatioprina 2 mg/kg. Non viene registrato alcun significativo effetto collaterale della terapia, con l'eccezione di una lieve e transitoria cortisonizzazione al volto e un temporaneo peggioramento dell'acne. Emanuela cresce bene, intorno al 10° centile per il peso e al 25° per la statura. L'alvo è regolare e la qualità della vita eccellente.

Emanuela sospende la terapia steroidea dopo 42 mesi di trattamento ed è attualmente asintomatica e in remissione clinica e bioumorale, ancora trattata con dieta priva di glutine, acido ursodesossicolico e con 1,6 mg/kg/die di azatioprina da 45 mesi. In conclusione, Emanuela è affetta da più entità cliniche: una relativamente frequente, la **malattia celiaca**, scoperta casualmente nel corso di una rara condizione di gastrite acuta necrotico-emorragica attribuita alla infezione da *Hp*, e una **colangite sclerosante autoimmune** responsiva al trattamento con acido ursodesossicolico, a sua volta associata, come ormai sappiamo di regola, a una **malattia infiammatoria intestinale simil-colite ulcerosa**, sintomatica solo occasionalmente. Tuttavia è a causa di una **vasculite cutanea** (e quattro!) sintomatica che si è deciso di intraprendere un vero trattamento immunosoppressivo convenzionale (steroidi e azatioprina), efficace e ben tollerato e ora parzialmente ridimensionato dalla sospensione del trattamento steroideo dopo una lenta discontinuazione.

Il tutto è durato cinque anni! E per il seguito? Si proverà a sospendere l'azatioprina e successivamente anche l'acido ursodesossicolico con il rischio comunque a ogni tappa intermedia di una recidiva della malattia infiammatoria (vasculite? colite? colangite?), ma anche con la speranza di poter sospendere definitivamente ogni terapia.

Questo caso, anche se raro<sup>1,2</sup>, illustra aneddoticamente i rapporti tra malattia celiaca e altre malattie autoimmuni e, in particolare, tra alcune malattie autoimmuni del fegato e la celiachia.

#### Bibliografia

1. Cadahia V, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, de Francisco R, Fernández M. Celiac disease (CD), ulcerative colitis (UC), and primary sclerosing cholangitis (PSC) in one patient: a family study. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:907-13.
2. Habiort A, Rawa T, Orłowska J, et al. Association of primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis and coeliac disease in female siblings. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:787-91.