

Un adolescente con dolore addominale e diarrea

Non sempre e solo MICI, sino a prova contraria

FEDERICO MARCHETTI, PATRIZIA SALIERNO, STEFANO MARTELOSSI*, VINCENZO VILLANACCI**, ALESSANDRO VENTURA

Clinica Pediatrica, *Servizio di Gastroenterologia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

**Dipartimento di Il Patologia Chirurgica, Spedali Civili, Brescia

Un reperto endoscopico inconsueto costituisce il punto di partenza e il perno della discussione di questo caso che, tuttavia, viene ricondotto per indagini e ragionamenti successivi a una condizione di patologia minore e corrente.

A. è un ragazzo di 15 anni con storia di dolori addominali crampiformi, accompagnati a diarrea con emissione di feci liquide. L'esordio risale a qualche mese prima con la comparsa di forte dolore addominale, seguito da una violenta scarica diarroica; successivamente gli episodi di dolore si fanno quotidiani con scariche numerose fino a 8-10 al giorno e grave compromissione della qualità di vita (da dicembre ad aprile non frequenta più la scuola e trascorre la maggior parte del tempo a casa).

Non viene riferita la presenza di sangue o muco nelle feci; non vi è stata perdita di peso; mai febbre, mai indici di flogosi, non è presente anemia. Il ragazzo lamenta una profonda astenia. Una colonscopia eseguita precedentemente al ricovero, presso un altro presidio ospedaliero, dimostrava, a livello dell'ultima ansa ileale, la presenza di mucosa edematosa con numerose mammellonature facilmente sanguinanti senza evidenza di lesioni erosive o ulcerative. L'esame istologico rivela la presenza di infiltrati linfomonocitari a carattere follicolare, talora con interessamento della muscolaris mucosa in assenza di formazioni granulomatose.

AN ADOLESCENT WITH ACUTE ABDOMINAL PAIN AND DIARRHOEA: A CASE OF GASTRO-INTESTINAL NODULAR LYMPHOID HYPERPLASIA

(*Medico e Bambino* 2006;25:588-591)

Key words

Nodular lymphoid hyperplasia, Abdominal pain, Diagnosis, Case management

Summary

Gastro-intestinal nodular lymphoid hyperplasia is a deposit of B lymphocytes which gives a typical endoscopic and histological aspect. It can occur in different tracts of the gastro-intestinal system (stomach, ileum, colon and rectum). It is a non-specific inflammatory response which may be associated with either an immune deficiency or an intestinal infection mainly due to Giardia and Helicobacter, or with an intolerance to milk proteins or celiac disease. It is a benign inflammation which tends to resolve spontaneously. There is no specific treatment except for the treatment of the associated disease or for symptomatic therapies.

Da segnalare nella sua storia: a) la presenza di coliche diagnosticate come gassose sino al primo anno e mezzo di età e successivamente di dolori addominali ricorrenti, e il manifestarsi di scariche diarroiche in seguito all'assunzione di latte che, per questo motivo, era stato escluso, anche se non in modo esclusivo, dalla dieta (assumeva i derivati del latte); b) la familiarità per celiachia.

Quale è la vostra ipotesi diagnostica?

- Malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI)
- Diarrea post-infettiva (*E. coli* ente-

ropatogeni, Rotavirus, *Salmonella*, *Shigella*, *Giardia lamblia*)

- Colon irritabile
- Iperplasia nodulare linfoide (INL)
- Celiachia
- Intolleranza al lattosio

Le ipotesi che abbiamo proposto sono sicuramente troppe. Ripartiamo dall'endoscopia eseguita, che andava doverosamente interpretata. La sua descrizione e la sua istologia sono esattamente quelle dell'iperplasia nodulare linfoide, la quarta tra le diagnosi proposte. È peraltro vero che la INL è spesso secondaria a qualche altra con-

dizione a monte, e che a questa bisogna poi far mente locale.

Ma vediamo più nel dettaglio gli elementi a favore e contro le ipotesi formulate:

1. La descrizione colonscopica delle mammellonature e il rilievo istologico di infiltrati linfomonocitari a carattere follicolare orientavano fortemente la diagnosi di INL e nello stesso tempo, vista l'assenza di lesioni tipiche quali, ad esempio, ulcere, mucosa fragile e iperemica o ad acciottolato romano, negavano, con ragionevole sicurezza, il sospetto di una MICI.

2. Anche il mancato rilievo di muco e sangue nelle feci, insieme al dato anamnestico che non evidenzia alterazione della crescita né in termini di peso né di altezza, rendeva debole l'ipotesi di una MICI. Gli indici di flogosi risultavano costantemente negativi e non vi era anemia.

3. L'ipotesi di una diarrea persistente post-infettiva è stata presa in considerazione. Le coproculture sono risultate più volte negative (orientate anche alla ricerca della *Giardia*). A. inoltre non presenta nessuno dei fattori di rischio per una colonizzazione intestinale, come disturbi di canalizzazione primitivi (malrotazioni o stenosi) o post-chirurgici, disturbi della motilità intestinale (pseudostruzione), immunodepressione o enteropatia cronica. Il breath test al glucosio (indicativo di una possibile colonizzazione intestinale) è risultato negativo. Un trattamento antibiotico con rifamicina non aveva migliorato il quadro clinico.

4. Per quanto riguarda il sospetto di colon irritabile, che spesso, in un

esordio così acuto, può seguire a una infezione intestinale, era plausibile anche se gli episodi di diarrea erano giornalieri, e non erano intervallati da periodi di benessere.

5. La celiachia era ragionevole come ipotesi, non tanto sulla base della sintomatologia di esordio forse troppo acuta, ma piuttosto sul dato anamnestico di familiarità per celiachia. Era stata negata dalla sierologia.

6. L'intolleranza al lattosio era un pensiero che dovevamo fare in virtù della sintomatologia addominale riferita in seguito all'assunzione del latte, ma che non poteva spiegare gli eventi che hanno portato il ragazzo al ricovero. Un breath test al lattosio comunque è risultato negativo.

Quale esame avreste fatto per confermare la diagnosi?

Eravamo nella condizione di confermare il sospetto diagnostico di INL sulla base dell'esame colonscopico già eseguito o di essere "sicuri" di quanto ipotizzato con l'esecuzione di un nuovo esame colonscopico (con visualizzazione dell'ultima ansa intestinale). Il sospetto avanzato (era il motivo per cui ci veniva inviato) che si potesse trattare di una MICI ci obbligava, a qualche mese di distanza, a ripetere l'esame endoscopico.

L'ultima ansa ileale mostrava grossolane granularità ad aspetto ipertrofico, simili a mammellonature discretamente fragili (*Figura 1*); buona austerità e plasticità di tutto il colon; assenza di lesioni ulcero-erosive. L'esame istologico ha confermato la presenza di noduli da infiltrato linfoide, confinato

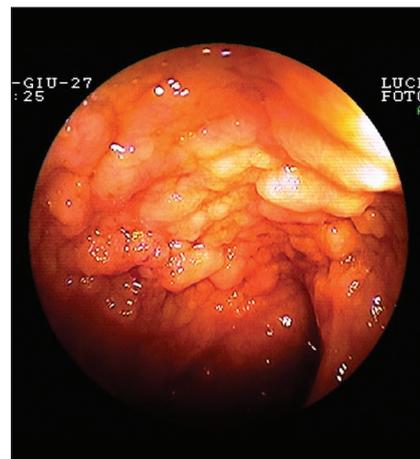


Figura 1. Mucosa ileale con presenza di grossolane granularità ad aspetto ipertrofico della mucosa, simili a mammellonature discretamente fragili. Assenza di lesioni ulcero-erosive e di iperemia.

alla lamina propria e alla superficie sottomucosa (*Figure 2 a, b, c*).

Ma cosa è l'INL? Avete qualche idea?

Ci siamo fatti una certa esperienza per aver visto diversi casi. Abbiamo valutato la letteratura esistente, a dire il vero non molto numerosa, e proviamo a dare qualche informazione in più.

L'INL dell'intestino è un processo reattivo benigno che risponde anche alla definizione di pseudolinfoma o ileite terminale. Può presentarsi a tutte le età, ma più frequentemente si riscontra nell'infanzia. A volte è un riscontro accidentale in pazienti sottoposti a colectomia o in corso di colonscopia, soprattutto in corrispondenza degli ultimi centimetri dell'ileo terminale. In altri casi è invece sintomatico con modalità di presentazione varie e legate an-

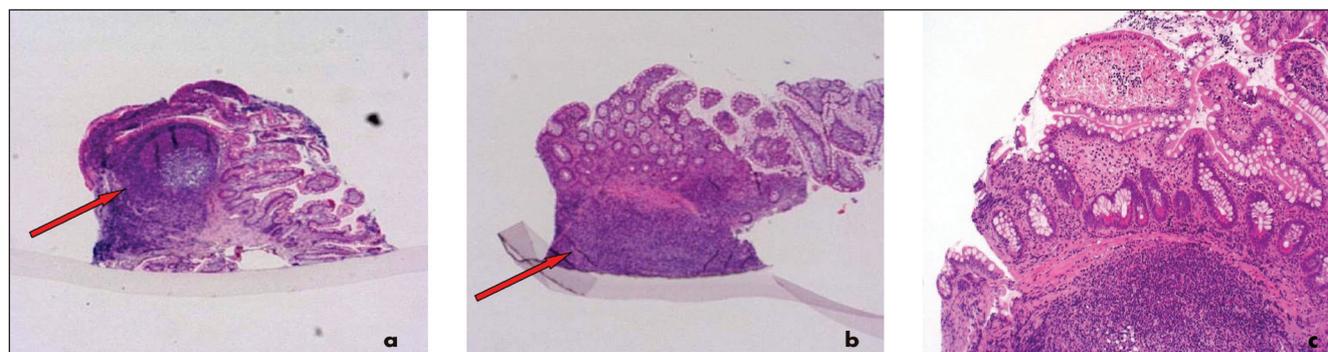


Figura 2. Sezioni a diverso ingrandimento di mucosa di intestino con colorazione in ematossilina-eosina che mostrano la presenza di aggregati linfoidi iperplastici.

che alla sede di localizzazione dell'iperplasia: dolore addominale generalmente periombelicale, diarrea, steatorrea, perdita di peso, rettorragia, stipsi cronica, quest'ultima nel caso in cui la causa sottostante sia l'intolleranza nei confronti delle proteine del latte vaccino (IPLV).

Da un'analisi retrospettiva condotta su 147 bambini affetti è emerso che sotto l'anno di età l'interessamento è pancolico e la modalità di presentazione più frequente è il sanguinamento senza dolore addominale; tra i 2 e i 6 anni l'iperplasia è sempre colica e può associarsi a dolore addominale e sanguinamento; sopra i 7 anni sembra invece che vi sia un equo coinvolgimento sia del colon che del piccolo intestino e che il sintomo predominante sia il dolore addominale. Nello specifico le localizzazioni più frequentemente interessate sono a livello del retto e della regione ileo-cecale.

L'INL può essere suddivisa dal punto di vista clinico-patologico in 4 gruppi:

1. iperplasia focale linfoide dello stomaco
2. iperplasia focale linfoide del piccolo intestino
3. iperplasia focale linfoide di colon e sigma
4. iperplasia focale linfoide del retto

A differenza della forma gastrica, comunque rara, che può associarsi a lesioni ulcerose, questo non si verifica nella forma a localizzazione intestinale. Dal punto di vista istologico i noduli sono costituiti da infiltrato linfoide, composto soprattutto da linfociti B (più raramente linfociti T) con rare plasmacellule, prominente, confinato alla lamina propria e alla superficie sottomucosa. Nella *Figura 3* la reazione positiva per l'anticorpo CD20 dimostra la presenza di linfociti B nell'infiltrato, mentre la negatività dell'anticorpo CD3 conferma che l'infiltrato non è costituito dai linfociti T.

La diagnosi differenziale più importante è con il linfoma polipoide maligno e si basa sulla natura polimorfica e policlonale dell'infiltrato, sull'assenza di atipia cellulare e la presenza di follicoli reattivi all'interno delle lesioni che appaiono ipervascolarizzate.

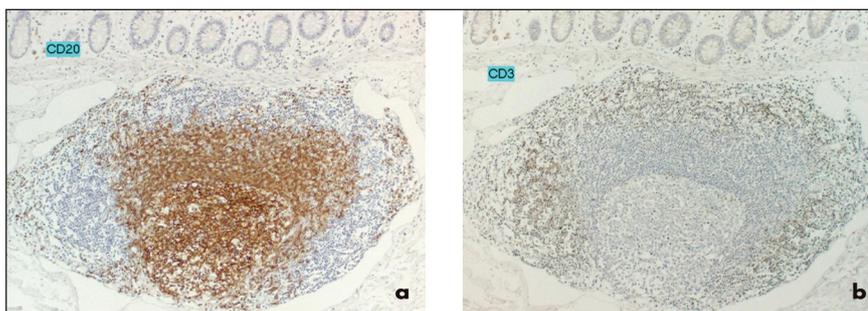


Figura 3. Positività per l'anticorpo CD20 (a) e negatività per l'anticorpo CD3 (b).

Studi a lungo termine condotti su bambini affetti da INL isolata hanno escluso sequele a distanza. Possibili complicanze possono essere l'invaginazione e il prolasso rettale a partenza dai noduli linfatici.

Ma quali sono le possibili cause?

Sono state postulate diverse cause considerate responsabili di INL del tenue: la causa più frequente nel bambino piccolo è l'IPLV (con conseguente attivazione immunitaria contro gli antigeni alimentari), spesso di tipo non IgE-mediato; nel più grandicello le infezioni gastrointestinali, prevalentemente virali. Tra le infezioni intestinali gioca un ruolo di primo piano la giardiasi che può associarsi o meno a deficit di IgA. Altra causa di INL del piccolo intestino è una condizione di immunodeficienza, caratterizzata da ipogammaglobulinemia, infezioni ricorrenti del tratto respiratorio (faringsilliti, sinusiti, polmoniti) e giardiasi, nota come sindrome di Herman.

La localizzazione gastrica dell'INL può associarsi a infezione da *Helicobacter pylori*.

Infine, un reperto di INL nell'adulto deve far pensare a una possibile concomitante celiachia.

Torniamo alla INL di A. e proviamo a interpretarla

L'esordio acuto (sul modello di una gastroenterite) ci ha fatto ipotizzare che la causa innescante sia stata un'infezione intestinale, autolimitantesi, che ha determinato una risposta immunologica, di cui l'espressione endoscopica era il quadro di INL e quella clinica i dolori addominali con diarrea sul modello di una (grave) sindrome dell'intestino ir-

ritabile, associata a una forte componente di emotività (A. non frequentava più la scuola; era molto preoccupato al pari dei suoi genitori).

In virtù dell'associazione esistente fra INL dell'intestino e celiachia abbiamo ricercato, vista anche la familiarità positiva, la sua presenza sia con la genetica che con la biopsia duodenale, negandola. Sono state considerate anche le altre cause che sottendono a questa condizione, come uno stato di immunodeficienza e/o la giardiasi, entrambe negare. La *Giardia lamblia* è stata cercata anche a livello duodenale con metodica immunoenzimatica. Abbiamo comunque valorizzato il dato anamnestico e clinico di riferite scariche diarroidiche in seguito all'assunzione del latte, che per questo motivo A. aveva escluso dalla dieta, continuando ad assumere però i derivati. La correlazione con un quadro di IPLV è, come detto, molto suggestiva nel bambino piccolo, ma nel nostro caso, dal momento che il ragazzo rifiutava il latte ma mangiava i derivati, si poteva sospettare un'intolleranza al lattosio (secondaria), che tra l'altro è stata esclusa. Abbiamo ritenuto ragionevole quindi rimandare a un'eventuale persistenza o ripresa della sintomatologia la prova di esclusione dalla dieta anche dei derivati del latte, valutandone gli effetti.

A questo punto quale decisione terapeutica vi sareste sentiti di prendere?

In altre parole: quale è la gestione della INL?

L'INL è un processo benigno che normalmente si risolve spontaneamente senza necessità di interventi specifici. L'unica terapia a disposizione

è di tipo eziologico, quando venga individuata una causa sottostante.

Il riscontro di celiachia imporrà di seguire una dieta senza glutine, così come il riscontro di una IPLV (nel bambino piccolo) passerà attraverso una dieta di esclusione fino al raggiungimento della tolleranza.

Nel caso di riscontro di infezione da *Giardia lamblia* si rende necessario un ciclo di terapia con antiparassitario (metronidazolo o tinidazolo).

Non vi sono segnalazioni in letteratura sull'uso di farmaci quali gli steroidi o la mesalazina. È ragionevole pensare di utilizzare, nei casi in cui non è nota la causa, un breve ciclo di steroidi in presenza di un importante sanguinamento con anemizzazione. L'efficacia del cortisone è stata dimostrata anche in singoli casi di invaginazione da INL. Nel caso di A. l'unico nostro intervento in senso terapeutico è stato quello di rassicurare il ragazzo e la sua famiglia circa la benignità della patologia diagnosticata. A. attualmente sta bene; i dolori addominali si sono gradualmente risolti, così come la diarrea.

Permetteteci qualche considerazione (pratica) in più

L'INL è poco descritta sui libri e anche in letteratura. Forse a ragione, perché si tratta di una condizione che vede l'endoscopista (a volte in modo occasionale) e a cui si rischia di attribuire un significato oltre il dovuto.

Volendo semplificare, il suo riscontro è spesso un epifenomeno che sottende due principali situazioni cliniche:

- quella del lattante che può crescere anche bene e che presenta muco e sangue nelle feci, a volte allattato al seno, in cui si sospetta una IPLV, su un meccanismo non IgE-mediato. In alcuni casi in cui si rende necessario un esame endoscopico, questo evidenzia un quadro di INL localizzato al colon. Una dieta di esclusione è necessaria, anche se non sempre è risolutiva (il bambino può continuare ad avere un po' di sangue e muco nelle feci, ma non bisogna preoccuparsi più del dovuto);
- quella del bambino o adolescente che, dopo un episodio acuto di (gastro)enterite, continua ad avere do-

lori addominali (a volte intensi e frequenti, tali da disturbare le normali attività, altre volte meno importanti), spesso associati a diarrea e più raramente a stipsi. Si tratta di casi che non sono contrassegnati dalle "bandierine rosse", che possono far pensare a una MICI (assenza di perdita di peso, esami di laboratorio nella norma). A volte l'esame endoscopico si rende necessario e il riscontro della INL riguarda più frequentemente l'ileo (ultima ansa), ma anche il colon.

La diagnosi è, in mani esperte, già endoscopica, ma la conferma istologica (anche questa in mani esperte, per escludere in primis un Crohn ma anche un linfoma) è doverosa.

A questo punto possiamo anche domandarci se abbiamo fatto bene a rifare l'endoscopia. Noi crediamo proprio di sì: il problema di A. non era la malattia (l'INL non è una malattia ma un epifenomeno), ma la sua preoccupazione per la malattia. Il dimostrare il massimo della diligenza per escludere una patologia cronica sottostante era, a nostro avviso, il presupposto necessario per eliminare il grave disturbo esistenziale e di socializzazione di A., ponendo una diagnosi di sicura benignità.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti

e-mail: marchetti@burlo.trieste.it

Bibliografia di riferimento

- Bellanti JA, Zeligs BJ, Malka-Rais J, Sabra A. Abnormalities of Th1 function in non-IgE food allergy, celiac disease, and ileal lymphonodular hyperplasia: a new relationship? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6, Suppl 3):84-9.
- Bastlein C, Burlefinger R, Holzberg E, Voeth C, Garbrecht M, Ottenjann R. Common variable immunodeficiency syndrome and nodular lymphoid hyperplasia in the small intestine. *Endoscopy* 1988;20(5):272-5.
- Canto J, Arista J, Hernandez J. Nodular lymphoid hyperplasia of the intestine. Clinicopathologic characteristics in 11 cases. *Rev Invest Clin* 1990;42:198-203.
- Castaneda-Romero B, Diaz-Caldelas L, Galvan-Guerra E, et al. Intestinal lymphoid nodular hyperplasia in a patient with acquired dysgammaglobulinemia, chronic diarrhoea and bacterial overgrowth syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 1993;58:225-8.
- Colon AR, DiPalma JS, Leftridge CA. Intestinal lymphoid hyperplasia of childhood: patterns of presentation. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:163-6.

MESSAGGI CHIAVE

- L'iperplasia nodulare linfoide (INL) del tratto gastrointestinale consiste in un accumulo mucosale di linfociti B che dà luogo a un quadro endoscopico e istologico caratteristici.
- Può riguardare singoli tratti dell'apparato (stomaco, tenue, crasso, sigma-retto).
- Si tratta di una risposta flogistica sui generis che può sottendere sia un difetto peculiare della risposta immune, sia un'aggressione mucosale (infezione da *Giardia* o da *Helicobacter*, intolleranza alle proteine del latte vaccino, celiachia).
- L'alterazione è in sé benigna, con tendenza all'autorisoluzione.
- Non si conoscono trattamenti efficaci, al di fuori ovviamente della terapia eziologica, quando è possibile, o della terapia sintomatica, quando è necessaria.

- Kokkonen J, Tikkanen S, Karttunen TJ, Savilahti E. A similar high level of immunoglobulin A and immunoglobulin G class milk antibodies and increment of local lymphoid tissue on the duodenal mucosa in subjects with cow's milk allergy and recurrent abdominal pains. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(2):129-36.
- Kokkonen J, Karttunen TJ. Lymphonodular hyperplasia on the mucosa of the lower gastrointestinal tract in children: an indication of enhanced immune response? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(1):42-6.
- Morini S, Lorenzetti R, Stella F, Martini MT, Hassan C, Zullo A. Retrograde ileoscopy in chronic nonbloody diarrhea: a prospective, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98(7):1512-5.
- Mukhopadhyay S, Harlor T, Floyd FD, Sidhu JS. Polypoid nodular lymphoid hyperplasia of the terminal ileum. *Arch Pathol Lab Med* 2004;20:1186-7.
- Ranchod M, Lewin KJ, Dorfman RF. Lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract. A study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1978;2:383-400.
- Riddell RH. Pathobiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Can J Gastroenterol* 1999;13:599-603.
- Rittmeyer C, Nakayama D, Ulshen MH. Lymphoid hyperplasia causing recurrent rectal prolapse. *J Pediatr* 1997;131(3):487-8.
- Shteyer E, Koplewitz BZ, Gross E, Granot E. Medical treatment of recurrent intussusception associated with intestinal lymphoid hyperplasia. *Pediatrics* 2003;111(3):682-5.
- Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004;145:606-11.

