



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



CASO CLINICO

Diatesi emorragica e linfoma intestinale

Haemorrhage and intestinal lymphoma

Attilia M. Pizzini^{a,*}, Annalisa Pilia^b, Mauro Silingardi^a,
Ido Iori^a, Maria C. Gelli^c

^a 1^a Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, Azienda Ospedaliera "Arcispedale S. Maria Nuova", Reggio Emilia

^b Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche ed Endocrinologia, Azienda Ospedaliera "Arcispedale S. Maria Nuova", Reggio Emilia

^c Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera "Arcispedale S. Maria Nuova", Reggio Emilia

Ricevuto il 28 gennaio 2009; accettato il 9 giugno 2009

disponibile online il 10 febbraio 2010

KEYWORDS

T-cell lymphoma;
PT;
aPTT;
Vitamin K-dependent
coagulation-factor
deficiencies;
Coeliac disease.

Summary

Background: The prevalence of coeliac disease is around 1% in general population but this is often unrecognized. The classical presentation of adult coeliac disease is characterized by diarrhoea and malabsorption syndrome, but atypical presentations are probably more common and are characterized by iron deficiency anaemia, weight loss, fatigue, infertility, arthralgia, peripheral neuropathy and osteoporosis. Unusual are the coagulation disorders (prevalence 20%) and these are due to vitamin K malabsorption (prolonged prothrombin time).

Clinical case: A 64-year-old man was admitted to our Department for an extensive spontaneous haematoma of the right leg. He had a history of a small bowel resection for T-cell lymphoma, with a negative follow-up and he didn't report any personal or familiar history of bleeding. Laboratory tests showed markedly prolonged prothrombin (PT) and partial-thromboplastin time (PTT), corrected by mixing studies, and whereas platelet count and liver tests was normal. A single dose (10 mg) of intravenous vitamin K normalized the PT. Several days before the patient had been exposed to a superwarfarin pesticide, but diagnostic tests for brodifacoum, bromadiolone or difenacoum were negative. Diagnosis of multiple vitamin K-dependent coagulation-factor deficiencies (II, VII, IX, X) due to intestinal malabsorption was made and coeliac disease was detected. Therefore the previous lymphoma diagnosis might be closely related to coeliac disease.

Conclusions: A gluten free diet improves quality of life and restores normal nutritional and biochemical status and protects against these complications.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

* Corrispondenza: 1^a Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, Azienda Ospedaliera "Arcispedale S. Maria Nuova", v.le Risorgimento 80 - 42100 Reggio Emilia.

E-mail: Attilia.Pizzini@asmn.re.it (A.M. Pizzini).

Caso clinico

Riportiamo il caso di un uomo di 64 anni giunto alla nostra osservazione per l'insorgenza improvvisa di dolore all'arto inferiore destro, associato al rilievo clinico di un vasto ematoma, esteso dalla radice della coscia fino alla gamba. Il paziente non riferiva storia di traumi e la sua anamnesi emocoagulativa, personale e familiare, era del tutto negativa. In particolare non venivano segnalati episodi emorragici durante o dopo interventi chirurgici, né vi era storia di sanguinamento spontaneo e prolungato dopo minimi traumi. L'anamnesi farmacologica era negativa.

Nel 1995 il paziente era stato sottoposto a resezione di 75 cm di intestino tenue con anastomosi termino-terminale, per la presenza di una vasta neoformazione vegetante e infiltrante che occupava a tutto spessore il 100% della circonferenza del viscere. L'esame istologico (*fig. 1*) risultava compatibile con un linfoma enteropatico a fenotipo T (all'immunocitochimica: CD3 +, CD43 +, CD20 -, CD30 -, CD4 -); veniva pertanto iniziato un trattamento chemioterapico (Promace-Cytabon) e successivamente si effettuava autotrapianto di midollo osseo, con remissione della malattia.

All'ingresso l'esame obiettivo documentava un voluminoso ematoma infiltrante i tessuti molli sottocutanei, distribuito lungo la faccia mediale della coscia destra, senza altri segni di emorragia (non ecchimosi, porpora o petecchie). Negativa l'obiettività cardiopolmonare e addominale. La pressione arteriosa era 120/80 mmHg e la frequenza cardiaca 76 bpm.

Agli esami ematochimici (*tabella 1*) erano presenti una normale conta piastrinica (piastrine 383.000/mm³) e una lieve anemia macrocitica (emoglobina 10,7 g/dL; globuli rossi 3,44 mil/mm³; MCV 98 fl; ematocrito 32,8%). Lo screening emocoagulativo evidenziava un prolungamento combinato di PT e aPTT (PT 159s con INR 8,69; aPTT 62s con ratio 2,04) non associato a segni di epatopatia manifesta (AST 42 U/L, vn 7-40 U/L; ALT 44 U/L, vn 7-40 U/L; GGT 22 U/L, vn 10-50 U/L; colinesterasi 4.444 U/L, vn 4.300-12.900 U/L;

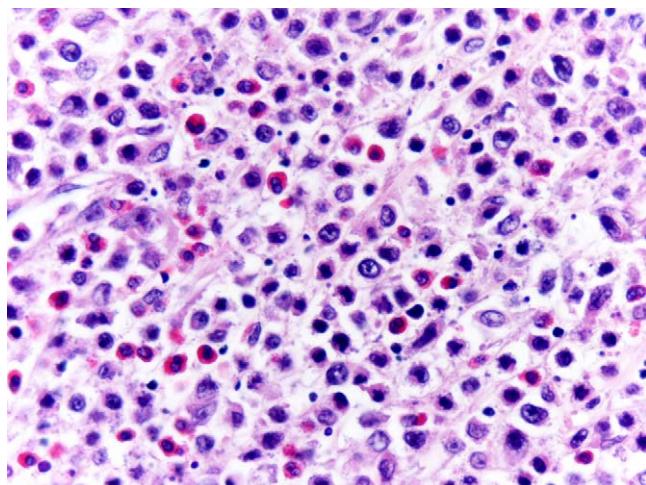


Figura 1 Immagine a forte ingrandimento del linfoma T enteropatico. Si osservano elementi linfoidi di medie e grandi dimensioni, con nuclei irregolari e angolati ed evidente infiltrato granulocitario eosinofilo interposto.

Tabella 1 Esami ematochimici del paziente.

Test	Valori testati	Valori di riferimento
Ematologia		
Emocromo		
• Globuli bianchi	6.650/mm ³	4-10/mm ³
• Globuli rossi	3,44 mil/mm ³	4,5-6 mil/mm ³
• Emoglobina	10,7 g/dL	14-17,5 g/dL
• Ematocrito	32,8%	40-52%
• MCV	98 fl	80-95 fl
• Piastrine	383.000/mm ³	150-450/mm ³
• Neutrofilii	77,6%	40-75%
• Linfociti	13,1%	20-45%
• Monociti	5,8%	2-10%
• Eosinofili	1,5%	1-6%
• Basofili	0,3%	0-1,5%
Test vari ematologia		
• Ferritina	133,2 ng/mL	14-250 ng/mL
• Folati	0,6 ng/mL	3,1-12,4 ng/mL
• Vitamina B12	516,3 pg/mL	179-1.132 ng/mL
Biochimica		
• VES	21	2-37
• Glicemia	88 mg/dL	60-110 mg/dL
• Azoto ureico	12 mg/dL	5-23 mg/dL
• Creatinina	0,7 mg/dL	0,6-1,4 mg/dL
• Acido urico	4,6 mg/dL	3,4-7 mg/dL
• Bilirubina totale	0,8 mg/dL	0-1 mg/dL
• Proteine totali	5,4 mg/dL	6-8 mg/dL
• Albumina	3,1 mg/dL	3,5-5 mg/dL
• Sodio	140 mmol/L	136-146 mmol/L
• Potassio	4,4 mmol/L	3,5-5,3 mmol/L
• Cloro	108 mmol/L	95-110 mmol/L
• Calcio	7,6 mg/dL	8,5-10,5 mg/dL
• Fosforo	3,7 mg/dL	2,5-4,5 mg/dL
• Magnesio	1,2 mg/dL	1,7-4,5 mg/dL
• AST	42 U/L	7-40 U/L
• ALT	44 U/L	7-40 U/L
• Fosfatasi alcalina	634 U/L	91-258 U/L
• GGT	22 U/L	10-50 U/L
• Colesterolo totale	528 U/L	230-460 U/L
• LDH	125 mg/dL	< 200 mg/dL
• Colinesterasi	4.444 U/L	4.300-12.900 U/L
Ormoni		
• TSH	3,33 μUI/mL	0,35-5,5 μUI/mL
• PTH	189 pg/mL	15-75 pg/mL

colesterolo totale 125 mg/dL, vn < 200 mg/dL; antitrombina III 103%, vn 71-115%). L'alterazione a carico di PT e aPTT veniva riconfermata a un secondo prelievo (PT 172s con INR 9,2; aPTT 75s con ratio 2,48) e il test di miscela portava a correzione dell'aPTT dopo miscela 1:1 di plasma normale con plasma del paziente, indicando un possibile deficit fattoriale. Il successivo dosaggio (*tabella 2*) confermava la carenza dei fattori vitamina K-dipendenti. Somministrando vitamina K endovena (10 mg), infatti, si otteneva una correzione del PTe dell'aPTT (PT 13,9s con INR 1,21; aPTT 36,7s con aPTT ratio 1,28), restringendo così la diagnostica differenziale a una forma di malassorbimento della vitamina K stessa.

Tabella 2 Esami emocoagulativi eseguiti.

Fattore	Valori rilevati	Valori di riferimento
Antitrombina III	103%	71-115%
Fattore VIII coagulante	157%	50-150%
Fattore II c	7%	70-130%
Fattore V c	106%	70-130%
Fattore VII c	4%	70-130%
Fattore IX c	19%	70-130%
Fattore X c	4%	70-130%
Fattore XI c	77%	70-130%
Ricerca anticoagulante lupico	Negativa	Negativa
Ab anticardiolipina (IgG)	1,9 U	0-13 U
Ab anticardiolipina (IgM)	0,2 U	0-10 U
Ab anti-beta2 GP1 (IgG)	3,1 U	0-4,9 U
Ab anti-beta2 GP1 (IgM)	0,5 U	0-4,9 U
Proteina C coagulativa	30%	70-140%
Proteina S libera (dosaggio antigenico)	17%	60-140%

A un'indagine anamnestica più approfondita emergeva una prolungata esposizione cutanea a una sostanza topicida (bromadiolone), impiegata nei giorni precedenti al ricovero per operazioni domiciliari di derattizzazione. Il bromadiolone [1,2] è un antagonista della vitamina K, con principale sito d'azione a livello epatico, dove determina un'inibizione della K1 epossido-reduttasi, enzima che consente la trasformazione della vitamina K2-3 epossido (inattiva) in vitamina K1 (precursore della vitamina K attiva, in grado di carbossilare i fattori della coagulazione II, VII, IX, X). L'assorbimento del bromadiolone può verificarsi attraverso il tratto gastroenterico, la cute e l'apparato respiratorio, con conseguente prolungamento del PT entro 24 ore dall'esposizione e picco a 36-72 ore dalla stessa [1,2]. Il paziente non riferiva ingestione accidentale del topicida, ma aveva maneggiato il composto senza adeguata protezione. Nonostante l'assorbimento cutaneo di questo prodotto sia un'evenienza estremamente rara, in accordo con il Centro Antiveneni di Milano abbiamo effettuato il dosaggio del composto e dei suoi metaboliti, risultato al di sotto della sensibilità del metodo (bromadiolone sierico < 25 ng/mL e difenacoum, brodifacoum e warfarin < 50 ng/mL).

Avendo escluso un deficit congenito di un fattore della coagulazione o un'interferenza esogena dovuta a ingestione accidentale di sostanze procoagulanti, abbiamo rivalutato l'ipotesi del malassorbimento, rinforzata non solo dalla magrezza del paziente (Body Mass Index 18,8; peso stabile di 58 kg e altezza di 177 cm), ma anche dal fatto che, all'anamnesi fisiologica veniva riferita un'alterazione dell'alvo comparsa a distanza di un anno dall'intervento chirurgico e caratterizzata da episodi sporadici di diarrea, con scariche fino a 8-10 al dì, con durata settimanale e a ricorrenza mensile. La sintomatologia non era mai stata indagata perché correlata alla pregressa resezione intestinale. Gli esami ematochimici (tabella 1) mostravano una lieve anemia megaloblastica da carenza di acido folico (folati 0,6 ng/mL) e modesta ipoprotidemia (albumina 3,1 mg/dL). Erano inoltre presenti ipocalcemia vera (calcio corretto per l'albumina:

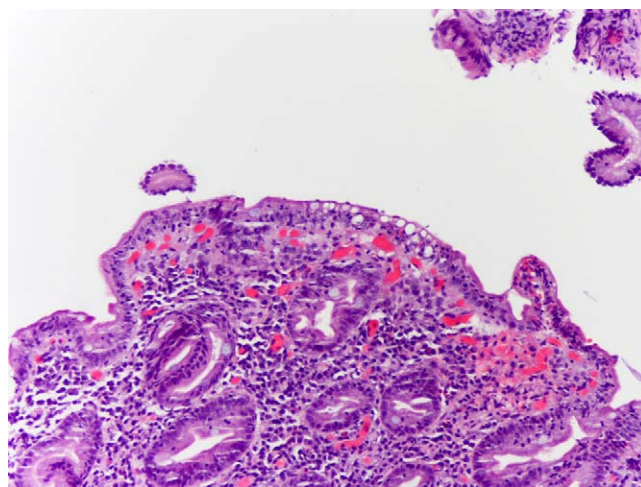


Figura 2 Aspetto istologico della biopsia duodenale. L'architettura è alterata, con atrofia e scomparsa dei villi. L'epitelio di superficie è cilindrico, focalmente di altezza ridotta, con orletto cuticolare ben demarcato e netto. Si osserva, inoltre, un infiltrato linfocitario intraepiteliale aumentato e nella lamina propria è presente un modesto infiltrato linfoplasmacellulare con numerosi granulociti eosinofili.

8,1 mg/dL) e severa ipomagnesemia (1,2 mg/dL), correlabili con una forma di malassorbimento intestinale.

Nel sospetto di una celiachia dell'adulto venivano dosati gli anticorpi antitransglutaminasi tissutale IgA, che risultavano positivi ad alto titolo (140 U/mL), così come gli anticorpi antiendomizio (reattivi 1:160) e gli antigliadina IgA e IgG (58 mg/L e 166 mg/L, rispettivamente). La successiva biopsia duodenale evidenziava villi atrofici con infiltrato linfocitario intraepiteliale, compatibile con un quadro di enterite cronica atrofica con lesioni di tipo 3c, secondo la classificazione di Marsh modificata da Oberhuber (fig. 2) [3,4].

I quadri clinico, laboratoristico, sierologico e istologico risultavano così compatibili con una malattia celiaca dell'adulto di grado severo e di vecchia data. Anche la pregressa diagnosi di linfoma del tenue poteva pertanto essere ben correlabile con l'attuale diagnosi. Il paziente iniziava una dieta priva di glutine con miglioramento dei sintomi clinici e normalizzazione dell'assetto emocoagulativo.

Gli autori dichiarano che lo studio presentato è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki, e che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima del loro arruolamento allo studio.

Conclusioni

La malattia celiaca (o enteropatia glutine-sensibile) colpisce circa lo 0,5-1% della popolazione adulta e la diagnosi risulta spesso difficile e tardiva: il ritardo diagnostico è variabile da 4,5 a 9 anni nelle varie casistiche [5]. La maggior parte delle diagnosi viene posta tra i 40 e i 60 anni di età e ben il 25% dei casi di celiachia dell'adulto si manifesta proprio oltre i 60 anni. La prevalenza di celiachia è maggiore nelle donne

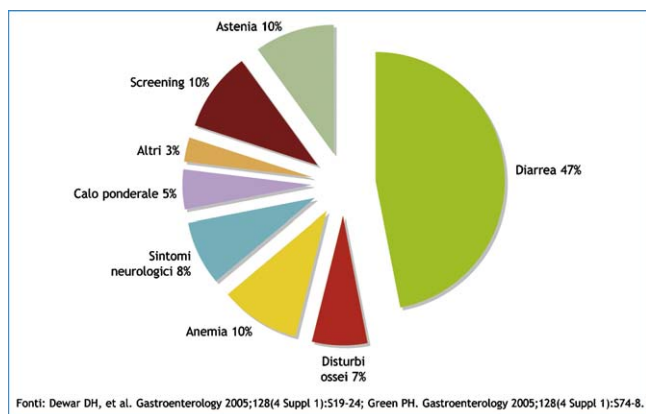


Figura 3 Modalità di presentazione della malattia celiaca nell'adulto.

rispetto agli uomini (2,9:1), tuttavia questa differenza tende a ridursi con l'età [5,6].

La celiachia nell'adulto può manifestarsi secondo la modalità classica di presentazione (diarrea come sintomo predominante) oppure in forma silente, esordendo in modo atipico o addirittura con le complicanze della malattia stessa; talora, invece, può essere riscontrata del tutto occasionalmente nel corso di programmi di screening in pazienti considerati ad alto rischio (fig. 3) [7,8].

La percentuale di pazienti celiaci adulti che presentano la diarrea come sintomo tipico d'esordio è variabile dal 50% in Europa fino all'80% nelle casistiche statunitensi [6–8]. Nonostante la diarrea (e in particolare la steatorrea) sia la principale modalità di presentazione della forma classica, nell'adulto possono prevalere i sintomi atipici di malattia, che rendono spesso la diagnosi tardiva o del tutto occasionale. Nel 10% dei casi è riscontrabile una sintomatologia gastroenterica aspecifica, caratterizzata da dolore addominale, "sindrome dell'intestino irritabile" (addominalgia, gonfiore, alterazioni dell'alvo), oppure dispepsia e reflusso gastroesofageo. Un basso indice di massa corporea è presente solo nel 5% degli adulti celiaci, che anzi più frequentemente sono normopeso e al più sovrappeso (30%). Frequenti sono le manifestazioni extragastrointestinali, rappresentate da sintomi vaghi come astenia e malessere generale, manifestazioni articolari (artralgia, artriti e mialgia che mimano una sindrome fibromialgica/polimialgia reumatica) e mucocutanee (dermatite erpetiforme, afte orali recidivanti sono modalità di presentazione nel 9% dei casi). Sintomi neurologici sono presenti nell'8% dei casi e sono caratterizzati da forme di neuropatia periferica, di tipo sensitivo, che coinvolgono gli arti e il volto. Talora possono comparire atassia e depressione. Rare le crisi epilettiche, che sono invece più tipiche dell'età infantile. Nel 7% dei casi la malattia celiaca si manifesta con una riduzione della densità minerale ossea (osteopenia/osteoporosi) secondaria a malassorbimento della vitamina D. Anemia sideropenica e macrocitica è l'unico segno di malattia nel 10% dei casi. Infertilità o gravidanze a rischio (aborti, basso peso alla nascita, ritardo di crescita intrauterina) devono suggerire la presenza di una malattia celiaca dell'adulto. Nel 10% circa dei casi la celiachia può essere individuata del tutto accidentalmente in corso di esami endoscopici eseguiti per altro

motivo, o in corso di programmi di screening in pazienti a rischio. Nel 5-10% dei parenti di primo grado di soggetti celiaci vi è evidenza sierologica e istologica di malattia [7,8].

Le alterazioni di laboratorio più tipiche in corso di celiachia sono l'anemia sideropenica (presente nell'83% dei casi), l'ipocalcemia (80%) e l'ipomagnesemia (44%), oltre che l'ipoproteinemia (40%). Meno frequenti sono l'aumento delle amilasi secondario a macroamilasemia, l'aumento della VES (> 100), la trombocitosi da iposplenismo [6–8].

Le alterazioni dei parametri della coagulazione hanno una prevalenza solo del 20% e spesso non si manifestano con una sindrome emorragica tipica, ma come semplici alterazioni di laboratorio: in particolare, nel 40% dei casi si ha un prolungamento isolato del PT, strettamente correlabile al malassorbimento della vitamina K [9,10]. Questa vitamina liposolubile è presente in natura sotto due forme: il fillochinone, contenuto nei cibi e assorbito a livello dell'intestino tenue, e il menachinone, di origine batterica, prodotto a livello del colon [2,9]. Dopo l'assorbimento, la vitamina K viene trasportata negli epatociti, dove risulta coinvolta nella carbossilazione dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti: II, VII, IX e X. Un'alterazione a carico della superficie assorbente intestinale determina un deficit di vitamina K, che non può essere compensato dalla sola componente di origine batterica intestinale. Si ha quindi un prolungamento sia del PT sia dell'aPTT, anche se il PT risulta più sensibile al deficit vitaminico: infatti la sua correzione mediante somministrazione parenterale porta a un rapido ripristino dei normali parametri emocoagulativi, anche prima di intraprendere un regime dietetico privo di glutine. Le alterazioni del PT, per quanto poco frequenti e spesso non associate a una vera e propria sindrome clinica, devono essere sempre indagate nel sospetto di una malattia celiaca e la loro stretta correlazione con i marcatori biochimici di malassorbimento è indicativa di una malattia grave e in stadio spesso avanzato [9].

Un'ultima considerazione riguarda la possibile associazione fra malattia celiaca e linfoma intestinale: ben il 10-11% dei linfomi primitivi del piccolo intestino si associa a questa patologia [11] e il rischio relativo di sviluppare un linfoma in un soggetto celiaco risulta 40-100 volte superiore rispetto al rischio di un soggetto sano [11,12]. Contrariamente alle forme sporadiche dei linfomi intestinali, che sono tipicamente a cellule B, i linfomi associati alla celiachia sono a cellule T e hanno un alto grado di malignità. Il picco d'età di queste forme si aggira intorno ai 60 anni, come possibile espressione di una malattia di lunga durata [11–14]. Il meccanismo responsabile dell'insorgenza di linfoma in corso di celiachia è tuttora sconosciuto. Sono state formulate diverse ipotesi patogenetiche, che comprendono l'aumentata permeabilità intestinale, la presenza di fattori cancerogeni acquisiti, l'infiammazione e lo stimolo antigenico cronici, il rilascio di citochine proinfiammatorie o, ancora, i danni al sistema immunitario o i deficit nutrizionali associati alla malattia stessa [14]. L'unico dato certo finora è che la refrattarietà al trattamento "gluten free" risulta un indicatore di potenziale sviluppo di neoplasia e può associarsi a forme di malattia CD8-negative, considerate da molti autori come forme prelinfomatose [12,14]. Pertanto la dieta, in virtù del suo ruolo protettivo, andrebbe iniziata il più precocemente possibile [12].

Nel nostro paziente l'esposizione al glutine protratta per anni prima della diagnosi ha probabilmente favorito l'insorgenza di uno di questi possibili meccanismi patogenetici, contribuendo così all'insorgenza del linfoma.

Bibliografia

- [1] Pavlu J, Harrington DJ, Voong K, Savidge GF, Jan-Mohamed R, Kaczmarek R. Superwarfarin poisoning. *Lancet* 2005;365(9459):628.
- [2] Laposata M, Van Cott EM, Lev MH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 1-2007. A 40-year-old woman with epistaxis, hematemesis, and altered mental status. *N Engl J Med* 2007;356(2):174–82.
- [3] Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185–94.
- [4] Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Jabri B, Delabesse E, Verkarre V, Roche B, et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000;37(1):70–7.
- [5] Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731–43.
- [6] Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007;335(7619):558–62.
- [7] Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S19–24.
- [8] Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S74–8.
- [9] Cavallaro R, Iovino P, Castiglione F, Palumbo A, Marino M, Di Bella S, et al. Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(2):219–23.
- [10] Hussaini SH, Ahmed S, Heatley RV. Celiac disease and hypoprothrombinemia. *Nutrition* 1999;15(5):389–91.
- [11] Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S79–86.
- [12] Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M, Collaborating centers of the Italian registry of the complications of coeliac disease. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol* 2007;7:8.
- [13] Scully R, Mark E, McNeely W, Ebeling S. Case records of the Massachusetts General Hospital (15-1996). *N Engl J Med* 1996;334(20):1316–22.
- [14] Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al., Italian Working Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin's-Lymphoma. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002;287(11):1413–9.