

Pseudoipogammaglobulinemia: diagnosi probabile o possibile?

Pseudo-hypogammaglobulinemia: likely or possible diagnosis?

Summary

The deficiency of one or more immunoglobulin classes (humoral immunodeficiency) is, in clinical practice, an occasional finding that can be primary or acquired, the latter more likely related to different clinical conditions. In this report, we outline the characteristics of a rare condition of myotonic dystrophy associated to a false hypogammaglobulinemia and discuss the pathogenetic mechanisms which account for this unusual relationship.

Iamele L, Parisi CV, Antonaci G, et al. Pseudo-hypogammaglobulinemia: likely or possible diagnosis? *Trends Med* 2006; 6(1):57-60.

© 2006 Pharma Project Group srl

Luigi Iamele, Carmen Vita Parisi, Giovanni Antonaci, Chiara Trotta, Antonio Perrone, Salvatore Antonaci

Dipartimento di Clinica Medica, Immunologia e Malattie Infettive,
Sezione di Medicina Interna, Università di Bari, Policlinico

Key words:

**myotonic dystrophy
immunodeficit
pseudo-hypogammaglobulinemia**

Introduzione

E' noto che nei mammiferi un sistema immunitario competente fonda la sua attività protettiva nei confronti delle infezioni sia su meccanismi di immunità cellulo-mediata (linfociti T, granulociti, monociti), che umorale mediata dalla presenza in circolo di un adeguato titolo di anticorpi specifici verso un determinato agente patogeno. In riferimento alla risposta umorale è da sottolineare che le immunoglobuline (Ig) presentano un ampio spettro di capacità combinatoria per gli antigeni, sia che essi siano costituiti da batteri, che da virus, proteine ecc. L'assenza o una notevole riduzione della concentrazione sierica di una o più classi di Ig si manifesta sul piano clinico con infezioni ricorrenti a carico dell'apparato respiratorio, dell'apparato gastro-enterico (spesso associate ad un quadro di malassorbimento), dell'apparato osteoarticolare; di più raro riscontro sono le manifestazioni autoimmuni.

Le sindromi da immunodeficit umorale possono essere nosograficamente distinte in primitive e secondarie¹. Tra le prime, quelle più comuni sono rappresentate dal Deficit Comune Variabile (DCV) e dal Deficit selettivo di IgA, mentre quelle secondarie sono generalmente legate alla malnutrizione, alle sindromi proteino-disperdenti (enteropatie, sindrome nefrosica), alle neoplasie linfoidi e non, alle ustioni, alle malattie autoimmunitarie ed ai più noti fattori iatrogeni. La diagnosi, oltre che sull'anamnesi e sull'esame obiettivo,



Salvatore Antonaci

Dipartimento di Clinica Medica, Immunologia e Malattie Infettive

Clinica Medica "C. Frugoni"

Policlinico

70124 Bari, Italy

Tel. 080-5593337 / 5478789 Fax: 080-5478126

e-mail: s.antonaci@intmed.uniba.it

e-mail: diceglie@intmed.uniba.it

si fonda sulla diagnostica di laboratorio basata sull'elettroforesi sierica, dosaggio delle Ig, conta leucocitaria, tipizzazione linfocitaria e più raramente sulla valutazione funzionale dei B linfociti. Viene riportato un caso clinico, giunto alla nostra osservazione, per una sintomatologia dolorosa addominale associata al riscontro occasionale di ipogammaglobulinemia severa, che è risultato inquadrabile in una manifestazione clinica che per la rarità e complessità del fenomeno riteniamo del tutto singolare.

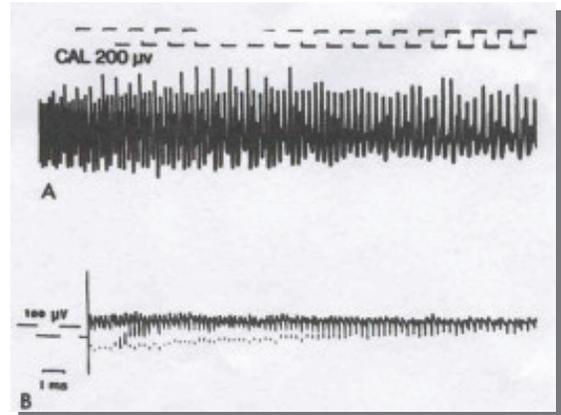
Descrizione del caso

Un giovane adulto di 33 anni veniva ricoverato nella Clinica Medica "Cesare Frugoni" per la comparsa da circa 4 anni di periodici episodi di algie addominali a tipo colico, localizzati in particolare al fianco sinistro. Per tale motivo era stato in precedenza sottoposto per via ambulatoriale ad esami bioumorali risultati nella norma, al di fuori di un rialzo delle γ GT (4,7 volte la norma) e di una iperlipidemia di tipo misto. Su consiglio del medico curante, aveva eseguito dapprima una colonoscopia, e successivamente una TAC addome-pelvi, risultate entrambe nella norma. La riduzione degli intervalli tra le crisi dolorose lo aveva indotto al ricovero.

Dall'anamnesi emergeva una familiarità cardiopatica, ipertensiva e dislipidica. All'ingresso, l'esame obiettivo evidenziava dolori addominali evocati alla palpazione profonda in fossa iliaca sinistra, rare extrasistoli e riflessi osteotendinei ipoelicitabili. Gli esami bioumorali effettuati, oltre a confermare l'aumento delle γ GT e l'iperlipidemia mista, documentavano la presenza di una marcata ipogammaglobulinemia (proteine totali: 7 g/dl, gammaglobuline: 3,7%), ed un lieve aumento della calcemia e del CPK. Dal dosaggio delle immunoglobuline emergeva la riduzione della sola classe IgG (305 mg/dl, v.n. 700-1600) e livelli normali di IgA e IgM. La conta leucocitaria e la tipizzazione linfocitaria risultavano nella norma. Tra le indagini strumentali, l'ecografia dell'addome superiore metteva in evidenza la presenza di una steatosi di grado severo, mentre una colonoscopia ed un Rx torace risultavano nei limiti della norma. Non sussistendo segni chimico-fisici riferibili a infezione, malassorbimento, dimagrimento ecc., era oltremodo difficoltosa l'interpretazione dell'associazione dei dolori addominali con il quadro di ipogammaglobulinemia.

Per la presenza di livelli di CPK lievemente aumentati, si decideva di eseguire un'elettromiogra-

Figura 1. Pattern del tracciato elettromiografico.



fia che forniva l'evidenza, a livello dei muscoli tibiale anteriore dx ed estensore comune delle dita, di perdita di U.M., potenziali d'azione di ampiezza e durata ridotte e scariche miotoniche (figura 1), il che suggeriva un quadro assimilabile ad una distrofia miotonica.

Alla luce di una tale possibilità diagnostica, un'anamnesi più accurata evidenziava l'esistenza di una difficoltà nell'estensione delle dita delle mani dopo contrazione prolungata (figura 2). La stessa sintomatologia era stata riscontrata nel padre e nel fratello, tuttavia sottovalutata per l'assenza di disturbi invalidanti; è da rilevare che il decesso del padre era avvenuto per cause cardia-

Figura 2. Quadro miotonico dopo contrazione prolungata.

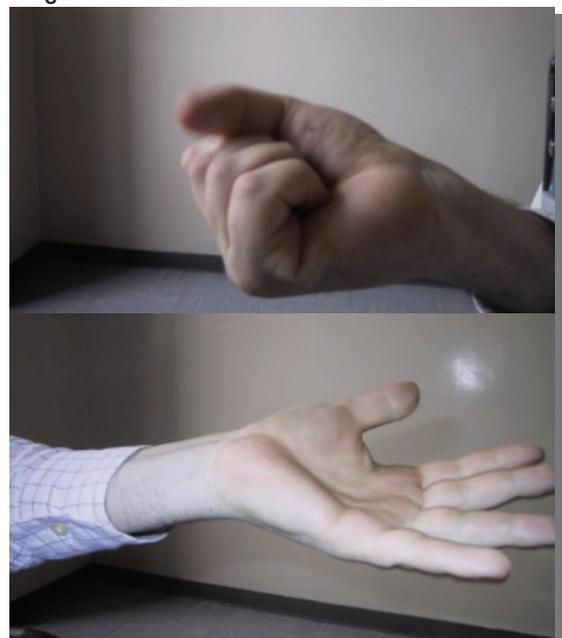
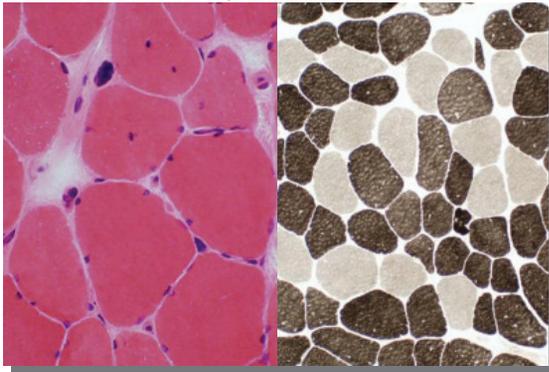


Figura 3. Biopsia muscolare: tipica variabilità di calibro delle fibre muscolari, presenza di clamps nucleari e segni di denervazione (appiattimento delle fibre muscolari).



che non meglio precisate. Si eseguivano ulteriori indagini, quali una consulenza oculistica, che non documentava alterazioni patologiche degne di nota, un Rx cranio con riscontro di una piccola sella turcica, un esame neuropsicometrico, un test da carico di glucosio con relativa curva insulinemica, un ecocardiogramma ed un elettrocardiogramma sec. Holter, tutti risultati nella norma. I dosaggi ormonali dimostravano un lieve incremento degli ormoni ipofisari (ACTH, FSH, LH, PRL e TSH). Infine, una biopsia muscolare dimostrava la presenza di alterazioni del calibro delle fibre muscolari, con aspetti di clumps nucleari e segni di denervazione (figura 3).

Discussione

Il riscontro in soggetti adulti della riduzione dei livelli di Ig circolanti (ipogammaglobulinemia) pone il medico di fronte a problemi di inquadramento nosologico tra forme primitive e forme secondarie di immunodeficienza. In riferimento al caso presentato e considerata la rarità della sindrome diagnosticata, si poneva il problema della possibile associazione del quadro clinico miotonico con l'ipogammaglobulinemia. A tal proposito è da sottolineare che la Distrofia Miotonica (DM), o Sindrome di Steinert, è la più comune distrofia dell'adulto con età media di esordio intorno ai 20 anni. È una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, ad espressività variabile, da ricondursi all'espansione della tripletta CTG nella regione non-codificante del gene della protein-kinasi DMPK sul cromosoma 19². Recentemente è stata identificata una seconda forma denominata *proximal myotonic dystrophy* (PDM), legata all'espansione del tetranucleotide CCTG nella

regione intronica 1 del gene della proteina ZNF9 sul cromosoma 3³.

La caratteristica fondamentale della malattia è la manifestazione miotonica, che consiste nel ritardato rilasciamento muscolare dopo contrazione prolungata. Sono inoltre di frequente riscontro progressiva faticabilità muscolare (distrofia) ed astenia, con coinvolgimento di tutti i distretti muscolari che nelle forme più severe può interessare i muscoli respiratori. Peraltro, oltre alla muscolatura striata, è costantemente coinvolta la muscolatura liscia³.

A livello sistemico, la DM può essere associata a calvizie frontale (presente nel nostro paziente (figura 4), disturbi endocrino-metabolici (ipometabolismo extratiroideo, iperinsulinemia ed insulino-resistenza, dislipidemia, aumento della massa grassa, alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, atrofia testicolare e disfunzioni ovariche nella vita adulta), e alterazioni cardiache (anomalie del sistema di conduzione, aritmie e possibilità di morte improvvisa). D'altra parte, di comune riscontro è la presenza di disturbi del sistema nervoso centrale (deficit cognitivi, dell'attenzione e ritardo mentale), e di alterazioni della motilità dell'apparato gastroenterico (disfagia, stipsi, dilatazione di segmenti del colon, coliche addominali), associati ad un quadro di ipogammaglobulinemia. Manifestazioni meno frequenti sono costituite da alterazioni a carico dell'occhio (cataratta, degenerazioni retiniche), e anomalie a carico delle ossa craniche (piccola sella turcica, iperostosi del cranio, prognatismo e seni larghi paranasali)⁴⁻⁸. La morbilità è elevata, con una mortalità sostanzialmente legata alla compromissione cardiorespiratoria.

Figura 4. Particolare del quadro di calvizie frontale.



Le variegata e polimorfe manifestazioni sistemiche, caratteristiche solo della DM e assenti nelle altre forme di distrofia, sono state oggetto di numerosi studi finalizzati alla ricerca di un minimo comune denominatore che le giustificasse. L'ipotesi più verosimile è che il meccanismo molecolare di base sia da riportare alla disregolazione del metabolismo dell'mRNA attraverso l'induzione di uno splicing aberrante di molti geni tra cui quelli delle proteine recettoriali ormonali, quelli dei dischi intercalari delle fibrocellule miocardiche, delle proteine dell'epitelio del cristallino ecc., determinando di conseguenza il coinvolgimento multisistemico della malattia³. La rabdomiolisi, che si verifica durante la contrazione muscolare prolungata correlata al fenomeno miotonico, è responsabile sia dell'ipercalcemia che degli elevati livelli sierici di CPK⁹, caratteristiche bioumorali riscontrate nel nostro paziente. L'ipercalcemia infine sarebbe corresponsabile della compromissione nella trasmissione dell'impulso a livello del siste-

ma di conduzione. Il costante coinvolgimento della muscolatura liscia, ed in particolare di quella intestinale, in questi pazienti giustifica la comparsa di una sintomatologia dolorosa addominale, spesso quadro di esordio della sindrome di Steinert.

Le alterazioni plurirecettoriali evidenziate in questa sindrome coinvolgono anche il sistema monocito-macrofagico, determinando un aumento del turnover dei recettori Fc su queste cellule, con conseguenziale ipercatabolismo delle IgG e insorgenza di ipogammaglobulinemia IgG-selettiva¹⁰. Per tale motivo tale sindrome è inserita nosograficamente tra le immunodeficienze secondarie.

In conclusione, in corso di sindrome di Steinert la dimostrazione di una normale sintesi di immunoglobuline e di una efficiente funzione dei B linfociti induce a considerare la possibilità che l'ipogammaglobulinemia non costituisca di per sé un sinonimo di sindrome da immunodeficienza. **TiM**

Bibliografia

1. **Buckley RH**. Immunodeficiency diseases. *JAMA* 1992; 268:2797-2806.
2. **Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T, et al**. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002; 88:665-670.
3. **Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D**. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32:1-18.
4. **Perseghin G, Comola M, Scifo P, et al**. Postabsorptive and insulin-stimulated energy and protein metabolism in patients with myotonic dystrophy type I. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:357-364.
5. **Johansson A, Andrew R, Forsberg H, et al**. Glucocorticoid metabolism and adrenocortical reactivity to ACTH in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4276-4283.
6. **Sabovic M, Medica I, Logar N, et al**. Relation of CTG expansion and clinical variables to electrocardiogram conduction abnormalities and sudden death in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2003; 13:822-826.
7. **Schoser BG, Ricker K, Schneider-Gold C, et al**. Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type II. *Neurology* 2004; 63:2402-2404.
8. **Lee HC, Patel MK, Mistry DJ, et al**. Abnormal Na channel gating in murine cardiac myocytes deficient in myotonic dystrophy protein kinase. *Physiol Genomics* 2003;12:147-157.
9. **Stohr M, Schlote W, Bundschu HD, et al**. Myopathia myotonica. A new type of hereditary muscle disease. *J Neurol* 1975; 210:41-66.
10. **Banerjee D, McClintock J, Silver MM, et al**. Monocyte IgG-Fc receptors in myotonic dystrophy. *Clin Exp Immunol* 1982; 50:572-578.