

IPOFUNZIONE SPLENICA E MALATTIE INTESTINALI

C. Bianchi*, **P. Cazzola****, **P. Biancheri****, **A. Di Sabatino****, **G.R. Corazza****,
S. Tinozzi*

*Chirurgia Generale Gastroenterologica e Mammaria (Direttore: Prof. S. Tinozzi)

**Clinica Medica I (Direttore: Prof. G.R. Corazza)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Università degli Studi di Pavia

La milza è l'organo linfoide che gioca il ruolo principale nella risposta immunitaria contro le infezioni permettendo, grazie alla sua particolare struttura, uno stretto contatto tra le cellule ematiche circolanti ed il sistema reticolo-endoteliale. E' composta dalla polpa bianca, dalla polpa rossa e dalla zona marginale posta tra le due precedenti. Tali strutture sono destinate a svolgere importanti funzioni di tipo immunologico, reticolo-endoteliale ed emopoietico. Con il termine di iposplenismo funzionale si intende una riduzione di tutte le funzioni della milza in presenza di un normale volume splenico. Tra i diversi metodi utilizzati per valutare il grado di funzionalità splenica, la conta in microscopia a contrasto interferenziale della percentuale di *pitted red cell*, globuli rossi caratterizzati da caratteristiche inclusioni intracitoplasmatiche non rimossi al loro passaggio nella milza, si è rivelata ottimale grazie alla sua maggiore semplicità, elevata sensibilità e riproducibilità nel valutare alterazioni della funzionalità splenica di grado medio.¹ Viene considerato come limite superiore della normale funzione splenica un valore di *pitted red cell* < 4%. Nei pazienti splenectomizzati la percentuale di *pitted red cell* è notevolmente aumentata rispetto ai soggetti sani. I pazienti sottoposti a splenectomia hanno un rischio notevolmente aumentato di gravi complicanze infettive, causate in particolare da batteri capsulati (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*),² rispetto alla popolazione generale, mentre tale rischio è inferiore nella splenectomia post-traumatica. Infatti, nel caso di splenosi, autotrapianto di tessuto splenico spontaneo da trauma della milza o chirurgico, viene mantenuta una discreta funzionalità splenica, confermata da valori di *pitted red cell* meno elevati rispetto ai soggetti sottoposti a splenectomia radicale, in grado di fornire una protezione immunologica contro le infezioni. La misurazione delle dimensioni della milza non può, invece, essere considerata un indicatore attendibile della funzionalità splenica. E' documentato, infatti, come in alcune malattie intestinali (malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche intestinali) si possano verificare alterazioni della funzione splenica in relazione al miglioramento o al peggioramento della patologia sottostante, in presenza di normali dimensioni della milza.

La malattia celiaca è, a tutt'oggi, ritenuta la più comune causa non chirurgica di iposplenismo³⁻⁵ ed è stato suggerito che la presenza di una malattia celiaca asintomatica dovrebbe sempre essere sospettata in pazienti con le caratteristiche dell'iposplenismo idiopatico. Nei pazienti celiaci trattati con dieta priva di glutine, la conta delle *pitted red cell* ha mostrato una prevalenza di iposplenismo pari al 32%. Il fatto che l'iposplenismo si verifichi

con maggiore frequenza dopo molti anni di malattia celiaca non trattata supporta l'ipotesi che una durata prolungata di malattia attiva sia correlata con un'umentata incidenza di ipofunzionalità splenica. La conta delle *pitted red cell* nel sangue periferico dei pazienti celiaci adulti mostra un significativo miglioramento della funzione splenica dopo dieta priva di glutine e in circa la metà dei soggetti iposplenici i livelli di *pitted red cell* ritornano alla normalità dopo la dieta, mentre i soggetti con livelli molto alti presentano un miglioramento solo parziale. Questi dati sembrano suggerire che due componenti contribuiscono all'iposplenismo nella malattia celiaca dell'adulto: l'atrofia splenica con perdita irreversibile di tessuto e la compromissione funzionale che può regredire con il trattamento.

L'ipofunzione splenica è una condizione che può complicare numerose altre malattie intestinali, tra le quali il morbo di Crohn e la colite ulcerosa. Nonostante i numerosi studi effettuati, esistono tuttora controversie relative alla frequenza ed alle cause dell'ipofunzionalità splenica nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.⁶⁻⁸ Tali patologie sono molto eterogenee da un punto di vista eziologico e per questo motivo è improbabile che il deficit di funzionalità della milza sia legato all'eziopatogenesi della malattia di base. Poiché sono tutte caratterizzate dallo sviluppo di lesioni infiammatorie intestinali, è ragionevole supporre che meccanismi immunologici comuni siano responsabili dell'iposplenismo. Numerose evidenze cliniche suggeriscono che l'atrofia/ipofunzione splenica nella malattia celiaca possa rappresentare un marker di prognosi sfavorevole, comportando un aumentato rischio di gravi infezioni da batteri capsulati ed un aumentato rischio di mortalità. Nei pazienti celiaci con deficitaria funzione splenica sono stati descritti, infatti, numerosi casi di infezioni gravi talora fatali e sepsi sostenute da batteri capsulati (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). Anche nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali viene rilevato un aumentato rischio di insorgenza di manifestazioni infettive e sepsi causate da batteri capsulati, particolarmente frequenti e gravi nel post-operatorio di interventi chirurgici di colectomia. In pazienti iposplenici affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali è possibile che vi sia un aumentato rischio di perforazioni intestinali, fistole, ascessi, megacolon tossico e coagulazione intravascolare disseminata in conseguenza di sepsi dopo interventi chirurgici.

Va sottolineato, infine, come la protezione dei pazienti splenectomizzati dalle complicanze infettive è piuttosto standardizzata e necessita di vaccinazioni anti-pneumococcica ed anti-meningococcica, mentre esistono poche indicazioni riguardo alla gestione clinica dei pazienti iposplenici, esposti comunque al rischio di gravi infezioni fulminanti. Ogniqualvolta essi divengano febbrili o manifestino segni e sintomi di pertinenza infettivologica, occorre quindi tenere in adeguata considerazione questa evenienza.

BIBLIOGRAFIA

1. Corazza GR, Bullen AW, Hall R, et al. Simple method of assessing splenic function in coeliac disease. Clin Sci 1981;60:109-13.
2. Styrt B. Infection associated with asplenia: risk, mechanisms, and prevention. Am J Med 1990;88:33N-42N.

3. Ferguson A, Hutton MM, Maxwell JD, et al. Adult coeliac disease in hyposplenic patients. *Lancet* 1970;1:163-4.
4. Corazza GR, Zoli G, Di Sabatino A, et al. A reassessment of splenic hypofunction in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:391-7.
5. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, et al. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:179-86.
6. Corazza GR, Gasbarrini G. Defective splenic function and its relation to bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1983;12:651-69.
7. Palmer KR, Sherriff SB, Holdsworth CD, et al. Further experience of hyposplenism in inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1981;50:463-71.
8. Di Sabatino A, Rosado MM, Ciccocioppo R, et al. Depletion of immunoglobulin M memory B cells is associated with splenic hypofunction in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1788-95.