

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA  
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE PEDIATRICHE**

**Direttore: Prof. L. Pavone**

---

**Dott.ssa GIOVANNA PARISI**

**COINVOLGIMENTO EXTRA-INTESTINALE DELLA  
MALATTIA CELIACA: ASPETTI PEDIATRICI**

**TESI DI DOTTORATO**

**Coordinatore:  
Prof. Giovanni Sorge  
Tutor:  
Prof. Lorenzo Pavone**

---

**ANNO ACCADEMICO 2009 - 2010**

## **RIASSUNTO**

### **Background**

La Malattia Celiaca (MC), o più comunemente celiachia (c), è una enteropatia autoimmune legata ad una intolleranza permanente al glutine che si sviluppa in soggetti geneticamente predisposti. Si manifesta con una infiammazione cronica del piccolo intestino che nel tempo può portare alla sua completa atrofia.

L'esordio della malattia può avvenire a qualsiasi età e la sua sintomatologia appare assai varia e polimorfa,

comprendendo sia sintomi tipici gastrointestinali che forme atipiche con manifestazioni d'esordio di tipo extra-intestinale. Numerosi studi confermano il forte legame tra celiachia e patologie sistemiche di tipo autoimmune.

Il nostro studio pertanto è rivolto a verificare se esiste, nei pazienti celiaci di età pediatrica, una possibile correlazione tra celiachia e cuore e, se in tali soggetti, la Malattia Celiaca possa condizionarne l'aspetto funzionale.

## **Materiali e Metodi**

Il lavoro è stato condotto su 40 bambini celiaci diagnosticati tramite determinazione sierologica degli anticorpi antitransglutaminasi (tTG-IgA) e antiendomizio (EMA) e successiva valutazione istologica del danno intestinale attraverso il prelevamento di frammenti biotici di mucosa duodenale in corso di esame endoscopico. A tutti è stato eseguito esame ecocardiografico, con valutazione morfologica dei parametri bidimensionali e doppler, alla diagnosi e dopo un anno dall'inizio della dieta priva di glutine. L'aderenza alla dieta è stata verificata mediante

determinazione degli anticorpi antitransglutaminasi (tTG-IgA).

Lo studio è stato condotto in doppio cieco con un gruppo-controllo di 30 bambini sani, di uguale età. I dati sono stati analizzati utilizzando il *Fisher's Exact Test* ed il *T-test*.

## **Risultati**

L'esame ecocardiografico (ecoM2d) eseguito alla diagnosi ha identificato, in 9 casi su 40 (23%), lievi alterazioni cardiache. Dopo un anno di dieta priva di glutine, i bambini sono stati rivalutati tramite esame ecocardiografico (ecoM2d) sia per i parametri doppler che morfologici. Tutti i 40 bambini avevano seguito dieta priva di glutine in maniera pressochè adeguata come dimostrato dal calo dei valori medi degli anticorpi antitransglutaminasi (t-TG) da  $325,8 \pm 174,2$  UI/l ( range 63-500 UI/l) a  $5,8 \pm 11,2$  UI/l (range 0-38,2 UI/l).

Complessivamente i valori medi di frazione di eiezione (EF) sono passati da  $66,3 \pm 5,9 \%$  a  $74,1 \pm 5,6 \%$  ( $p = 0,000$ ) e i valori medi di frazione di accorciamento (FS) da  $37,1 \pm 5,1 \%$  a  $42,5 \pm 3,7 \%$  ( $p = 0,000$ ) con un incremento statisticamente significativo in entrambi i casi. Inoltre è stata evidenziata una regressione dei rigurgiti valvolari in tutti i bambini, ad esclusione di un singolo caso in cui è persistito rigurgito della valvola mitrale in paziente con non corretta aderenza alla dieta (TTG 38,1 UI/l).

## **Conclusioni**

Dai dati rilevati dallo studio si conferma pertanto l'esistenza di una stretta correlazione tra malattia celiachia e cuore.

Lo studio ha rilevato una prevalenza di modeste alterazioni ecocardiografiche in bambini celiaci pari al 23%, dato sensibilmente superiore rispetto alla popolazione generale.

Il coinvolgimento cardiaco non sembra essere correlato con il sesso, l'età, il peso e il BMI né con l'entità del danno intestinale al momento della diagnosi.



In tutti i casi abbiamo osservato un significativo miglioramento degli indici di funzionalità cardiaca e una regressione dei rigurgiti valvolari ad eccezione di un singolo caso in cui è rimasta invariata l'insufficienza mitralica dopo un anno di dieta priva di glutine peraltro non adeguata.

Si può quindi affermare che quasi nella totalità dei casi le alterazioni cardiologiche sono regredite a seguito di una corretta dieta, dimostrando quindi la reversibilità del danno.

Si pensa che la stessa risposta autoimmune presente a livello enterico possa agire anche a carico del cuore, scatenata dal medesimo meccanismo legato all'ubiquitarità dell'enzima

transglutaminasi. Si può quindi avere una significativa regressione delle anomalie cardiache eliminando l'esposizione al glutine prima che il danno cardiologico da esso provocato diventi irreversibile.

### **Key Words**

Celiac disease, pediatric, heart, echocardiography, gluten free diet.

## **Introduzione**

La celiachia è una enteropatia autoimmune legata ad una permanente intolleranza al glutine, frazione proteica del grano, segale, orzo che si sviluppa in individui geneticamente predisposti. Essa è dovuta ad una inappropriata attivazione della risposta immunitaria T-cellulare nei confronti di alcuni peptidi del glutine in grado di causare danno intestinale con conseguente atrofia della mucosa.

L'esclusione completa di questi cereali dalla dieta

determina il più delle volte la completa risoluzione non soltanto del quadro clinico ma anche delle lesioni istologiche della mucosa intestinale.

Fino a pochi decenni addietro la MC era considerata una condizione rara e disomogeneamente distribuita e pertanto poco conosciuta. Oggi sappiamo, invece, che ha una incidenza molto elevata pari a 1/100 individui, uniformemente distribuita nel territorio senza sostanziali differenze tra le varie aree geografiche.

La malattia celiaca colpisce entrambi i sessi, con una prevalenza maggiore in quello femminile con un rapporto

F/M: 2,5/1. La sua mortalità prima della introduzione della dieta priva di glutine era pari a 10-30%, riducendosi drasticamente allo 0,4% dopo dieta priva di glutine.

Dal punto di vista patogenetico, la malattia si manifesta soltanto in soggetti geneticamente predisposti e soltanto dopo l'introduzione del glutine nella loro alimentazione. Questo determina la attivazione di una abnorme risposta immunitaria a livello del tenue, con conseguente infiammazione cronica della mucosa ed alterazione morfologica dei villi intestinali fino alla loro possibile, completa atrofia.

Dal punto di vista anatomico-patologico le lesioni più frequenti della mucosa comprendono:

- riduzione in altezza variabile dei villi intestinali fino alla atrofia;

- allungamento delle cripte di Lieberkuh;

- aumento del rapporto linfociti intraepiteliali/enterociti

(> 25 ILE);

- alterazioni strutturali delle giunzioni strette (TJ) che normalmente limitano l'entrata di macromolecole, attraverso la barriera intestinale.

La malattia celiaca ha una forte impronta genetica.

E', infatti, dimostrata una netta associazione con alcuni geni del complesso HLA di classe II, codificanti gli eterodimeri DQ2 e DQ8.

Nel 90% circa dei celiaci è presente l'aplotipo DQ2 mentre nella maggior parte dei soggetti celiaci DQ2 negativi si riscontra la positività per il DQ8. Questi stessi alleli sono presenti anche nel 25-30% dei familiari sani dei celiaci.

Che la malattia sia geneticamente determinata è confermata dal fatto che l'8-10% dei familiari dei soggetti affetti presenta la malattia; inoltre, se un gemello omozigote è affetto da MC, la patologia è presente nell'altro gemello

nel 75% dei casi; mentre nei fratelli HLA identici la concordanza è del 30%.

Nei soggetti portatori di uno o entrambi gli aplotipi, la proteina codificata forma un etero-dimero proteico con due unità alfa-beta destinato a riconoscere gli antigeni estranei.

Il glutine innesca una specifica reazione immunitaria di intolleranza contro le cellule della mucosa intestinale. Si è visto che la frazione tossica del glutine del frumento è rappresentata dalla sua componente alcool-solubile, la gliadina, della quale si distinguono elettroforeticamente quattro sotto frazioni: alfa, beta, gamma, omega.



Le gliadine sono costituite da catene polipeptidiche di peso molecolare compreso tra i 30.000 ed i 75.000 dalton ed hanno un elevato contenuto di glutamina e prolina. Simili alle gliadine sono le prolamine, componenti alcool-solubuli del glutine di orzo, segale ed avena, rispettivamente denominate Ordeina, Secalina e Avenina.

Le prolamine contenute nel frumento, nell'orzo e nella segale risultano sicuramente tossiche per il celiaco; mentre tale tossicità non sembra, come dimostrato da studi recenti, interessare l'Avenina.

Attraverso l'utilizzo del DNA complementare per la

gliadina è stato possibile sequenziare e determinare i 266 amminoacidi che costituiscono la A-gliadina, una sottofrazione tossica della alfa-gliadina.

Sono state identificate due sequenze (1.30 e 31.55) tossiche in vitro e caratterizzate dalla frequente ricorrenza di due tetra-peptidi (glu-glu-glu-pro e pro-ser-glu-glu) la cui importanza è confermata dalla loro assenza in cereali non tossici per il celiaco, quali il mais ed il riso.

La sequenza glu-glu-glu-pro del peptide 31.49 è attualmente considerata l'agente lesivo della malattia celiaca in quanto riconosciuto dai linfociti T gliadina specifici DQ2

ristretti.

I geni HLA sono particolarmente importanti per il corretto controllo della risposta immunitaria. Le molecole HLA di classe II che da questi vengono codificate, configurano una sorta di calice sulla superficie delle “cellule presentanti l’antigene” (macrofagi e cellule APC), presentandolo al recettore sito sulla superficie dei linfociti T. Si è visto, inoltre, che la codifica sia dei geni DQ2 che DQ8 porterebbe la sostituzione di un acido aspartico in posizione 57 della catena Beta e la presenza di una serina in posizione 75 della catena Alfa. Questo comporterebbe una non

corretta presentazione dei peptidi della gliadina al recettore dei linfociti T (TCR), scatenando la alterata risposta immunitaria nei suoi confronti. I linfociti gliadina specifici DQ2 ristretti attivati, producono pattern di citochine di tipo Th1 con iperproduzione di IFN gamma IL2, IL6, TLF-alfa responsabili del danno alla mucosa.

La presenza dei geni DQ2 e DQ8 è una condizione necessaria, ma non sufficiente, per lo sviluppo della malattia. Infatti, una buona parte della popolazione non celiaca è portatrice di questi geni. Probabilmente, altri geni non appartenenti al complesso HLA II possono essere

implicati nella patogenesi della malattia.

Un'altra ipotesi di suscettibilità genetica alla MC coinvolgerebbe il sistema di inibizione-attivazione CTLA-4-CD28 presente in alcune malattie autoimmuni.

Infine, esiste l'ipotesi alternativa di una malattia non legata a fattori genetici ma piuttosto ad una patogenesi virale, teoria quest'ultima non uniformemente accettata.

Al momento la MC può quindi essere considerata una patologia multi-fattoriale legata a due fattori fondamentali, uno intrinseco, la predisposizione genetica, ed uno esogeno, o per meglio dire ambientale, legato all'introduzione del

glutine nella alimentazione.

La malattia celiaca può manifestarsi a qualsiasi età.

Solitamente, nella sua forma classica, i sintomi esordiscono tra il sesto ed il quindicesimo mese di vita, momento in cui comincia con lo svezzamento l'introduzione del glutine nella dieta del bambino. Accanto a questa forma classica, che si manifesta con segni e sintomi esclusivamente gastrointestinali legati al malassorbimento, esistono le forme cosiddette atipiche di celiachia, caratterizzate da un esordio più tardivo, spesso clinicamente sfumato o addirittura silente.

Grazie alle sempre più sofisticate tecniche diagnostiche sulla base dei dati clinici, sierologici ed istologici, è oggi possibile una classificazione estensiva della MC:

- Forma classica: sintomatologia enterica con sierologia e biopsie intestinali positive. Il sintomo classico di esordio è la diarrea con feci abbondanti, chiare, lucide, maleodoranti. Può esordire acutamente oppure essere cronica con inizio insidioso. In genere le scariche sono numerose, più raramente si verifica una sola evacuazione giornaliera molto abbondante. Raramente il sintomo prevalente può essere una stipsi ostinata. Alla diarrea si associano spesso altri sintomi

di natura gastrointestinale: anoressia, algie addominali, vomito ed in seguito al malassorbimento arresto della crescita e calo ponderale. In genere l'addome è globoso, espanso, mentre gli arti inferiori ed i glutei appaiono ipotrofici. Nei casi più estremi possono anche essere presenti edemi agli arti inferiori ed alle palpebre. Questi pazienti possono spesso presentare disturbi dell'umore e variazioni del loro carattere con irritabilità, nervosismo, o addirittura apatia. Questo quadro clinico conclamato è oggi fortunatamente meno frequente; l'alta affidabilità dei tests sierologici, la maggior conoscenza della malattia oggi



permette una diagnosi sempre più precoce.

- Forma atipica: le manifestazioni sono di tipo extra-intestinale con sierologia e biopsie positive. La diarrea non è in genere presente e le manifestazioni cliniche sono quelle secondarie al malassorbimento; comprendono: la bassa statura, l'anemia da carenza di ferro ed acido folico, il rachitismo, l'osteoporosi, la displasia dello smalto dentario che variare dalla presenza di solchi e/o variazioni cromatiche sino alla perdita dello smalto. Altri sintomi possono essere le algie addominali ricorrenti, l'aftosi recidivante del cavo orale, la stipsi, il ritardo puberale e la

irregolarità del ciclo mestruale, la ipertransaminasemia idiopatica isolata, le sindromi emorragiche e la alopecia.

- Forma silente: forma asintomatica con sierologia e biopsie positive, le cui lesioni della mucosa intestinale sono quelle tipiche della malattia. Questa forma viene in genere diagnosticata tramite screening sui familiari di primo grado, asintomatici di pazienti celiaci, o su pazienti a rischio.

- Forma latente: la malattia esiste ma non è ancora manifesta. La sierologia è positiva mentre la biopsia è negativa. Per questi soggetti non è indicata una a dieta priva di glutine ma vanno attentamente seguiti in follow-up

clinico e sierologico al fine di evitare, una volta diagnosticati, le possibili complicanze.

- Forma potenziale: si presenta nei soggetti geneticamente predisposti. Questa forma va sempre ricercata negli individui “a rischio”, affetti da patologie autoimmuni o cromosomopatie che possono associarsi alla celiachia, quali diabete mellito insulino-dipendente, sindrome di Down, tiroiditi autoimmuni, sindrome di Addison, nefropatia da depositi di IgA, porpora trombocitopenica o anemie autoimmuni, artrite reumatoide giovanile, sindrome di Turner, sindrome di Williams, psoriasi e dermatite

erpetiforme. In questi soggetti va eseguito un attento programma di screening periodico per anticipare la diagnosi di malattia celiaca ed evitarne anche in questo caso le complicanze.

Tra le forme di celiachia così classificate, l'incidenza maggiore di malattia riguarda la forma silente e la forma atipica, la cui stima per quest'ultima è pari al 24,1%.

Ritornando alla forma classica, inoltre, possiamo distinguere tre sottogruppi di malattia sulla base del numero e gravità dei sintomi:

- Malattia conclamata, con segni gravi legati al

malassorbimento: diarrea, steatorrea e perdita di peso.

- Malattia paucisintomatica, con pochi e lievi sintomi addominali (disturbi dell'alvo, meteorismo, dolori addominali);

- Malattia monosintomatica, con la presenza di soli due sintomi: diarrea ed ipertransaminasemia.

La celiachia ci appare quindi con un aspetto multiforme ed eterogeneo che va dalla sindrome da malassorbimento a forme sfumate o addirittura silenti con sintomi spesso atipici. Questo spiega come ancora oggi la diagnosi di celiachia può talvolta sfuggire e come nell'adulto la

modalità di esordio può essere rappresentata direttamente dalle complicanze della malattia celiaca. Da alcuni dati statistici italiani risulta che a fronte di 30-40.000 diagnosi già effettuate, ne esistono altre 300.000 che ancora sfuggono. Alla malattia celiaca possono associarsi con differente prevalenza diverse malattie gastrointestinali, ma non è ancora ben chiaro il limite tra le patologie associate alla malattia celiaca e le sue complicanze, poiché nessuna di queste è esclusiva della celiachia. Tra le patologie e/o le complicanze gastrointestinali associate alla M.C. le più comuni sono: le coliti microscopiche, quali quella

linfocitaria e quella collagena, la sindrome dell'intestino irritabile, la stomatite aftosa ricorrente, l'ipertransaminasemia e le patologie epatiche, il reflusso gastroesofageo.

Nel 60% circa dei casi l'esordio della malattia avviene con manifestazioni extra-intestinali. Queste possono essere distinte in due gruppi: quelle secondarie alla MC non trattata e quelle associate alla MC.

Tra quelle appartenenti al primo gruppo le più comuni sono: la bassa statura, l'anemia sideropenica, lo scarso accrescimento staturo-ponderale, l'osteoporosi, le artriti, il

ritardo puberale, le alterazioni dello smalto dentario, l'infertilità e la poliabortività, le miocarditi e le epatiti.

Al secondo gruppo appartengono diverse malattie autoimmuni, neuropsichiatriche, dermatologiche prima fra tutte la dermatite erpetica di Dering. Da ricordare:

-il diabete mellito di tipo I, presente nel 3,8% circa dei celiaci;

-le tiroiditi autoimmuni ipotiroidee, circa nell'8%;

-la sindrome di Sjogren, circa il 15%;

-deficit selettivo di IgA, il cui rischio di sviluppare la malattia celiaca è 10 volte superiore.



Possano inoltre essere, meno frequentemente, associati alla malattia celiaca: la atassia cerebellare, le neuropatie periferiche, l'epilessia, la cefalea, l'emicrania, i disturbi psicologici, la depressione e i disturbi del comportamento quali l'autismo, anche se i dati relativi a quest'ultimo sono ancora poco conosciuti.

Le conseguenze e le complicanze della malattia celiaca non trattata comprendono:

1) Neoplasie gastrointestinali

-linfomi non H di tipo T

-adenocarcinoma del tenue

-carcinoma a cellule squamose dell'esofago

Il rischio di sviluppare le complicanze aumenta con l'età e particolarmente nei soggetti con più di 20 anni.

2) Celiachia refrattaria

Questa condizione si caratterizza per la persistenza delle lesioni della mucosa intestinale nonostante una corretta compliance alla dieta priva di glutine.

3) Digiuno – ileite ulcerativa

4) Patologie autoimmuni

5) Osteopatia

6) Disturbi della sfera riproduttiva.

## **DIAGNOSI**

Sono oggi disponibili dei marcatori sierologici ad elevata sensibilità e specificità che hanno notevolmente migliorato l'orientamento diagnostico della malattia, offrendoci la possibilità di realizzare programmi di screening non invasivi su soggetti a rischio, quali familiari di celiaci o soggetti con malattie autoimmuni, permettendoci così di scoprire la parte di "iceberg" ancora sommerso. Nei soggetti in cui si sospetti la malattia celiaca l'attuale iter diagnostico prevede in primis l'esecuzione di tests sierologici rappresentati dal dosaggio di marcatori immunologici:

-AGA (anticorpi anti-gliadina) IgA e IgG;

-EMA IgA (anticorpi anti-endomisio, strato di tessuto  
connettivo che riveste le fibre muscolari);

-tTG IgA (enzima ubiquitario calcio-dipendente che  
desamina i peptidi del glutine (vedi tabella).

Sensibilità dei test sierologici per MC

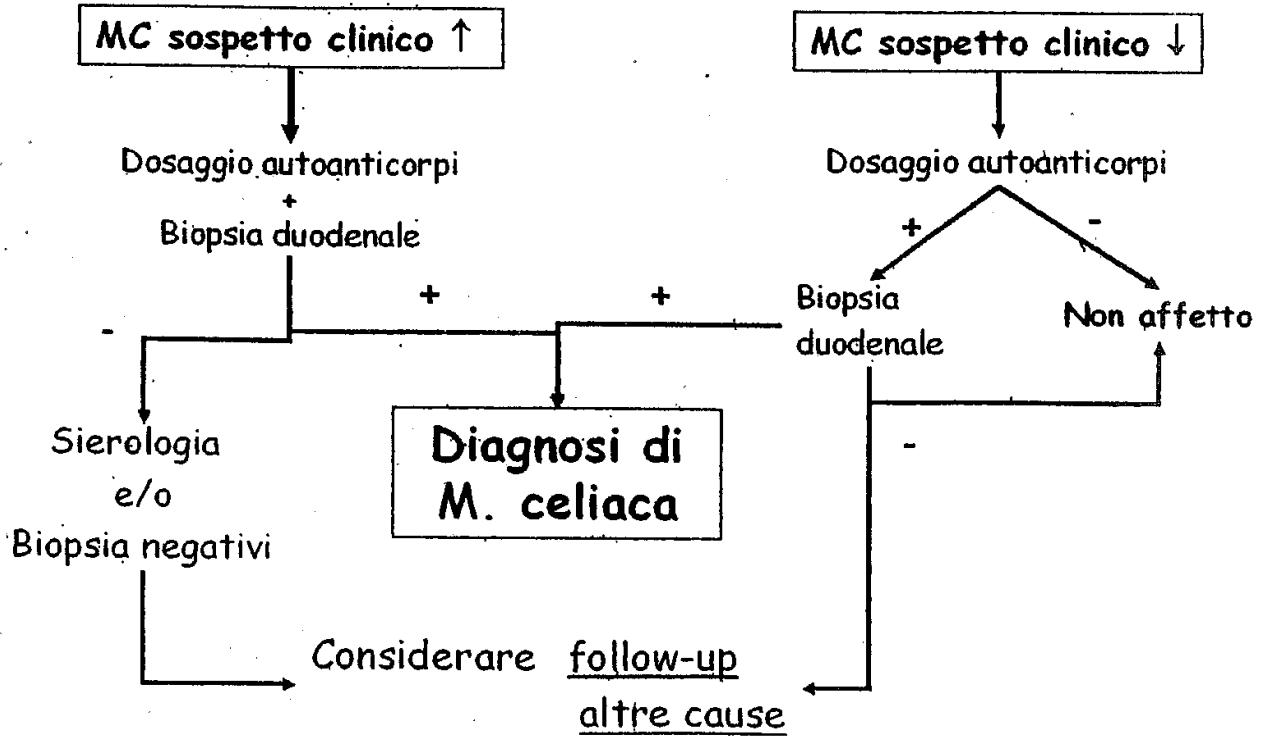
	<u>MC tipica</u>	<u>MC atipica</u>	<u>MC screening</u>
AGA IgA	98%	62%	30%
EMA	96%	99%	99%
Anti-t Tg	96%	99%	99%

<u>Test</u>	<u>Sensibilità%</u>	<u>Specificità%</u>	<u>Utilità</u>
AGA IgA	75-90	82-95	Non usati negli adulti
Aga IgG	69-85	73-90	Deficit sel. IgA
EMA IgA	90-98	~100	"Gold standard" Costoso. Operatore dip.

La conferma diagnostica si ottiene, tuttavia, con la esecuzione dell'esame istologico effettuato tramite biopsie della mucosa duodeno-digiunale per via endoscopica.

Tale indagine rappresenta ancora oggi il “gold standard” diagnostico della malattia celiaca.

# ALGORITMO DIAGNOSTICO



I markers endoscopici ci permettono di evidenziare,  
anche se non in maniera diagnostica, differenti gradi di  
severità del danno alla mucosa intestinale:

- aspetto di mucosa nodulare o micro-nodulare;
- aspetto dentellato delle pliche;
- aspetto di mucosa “a mosaico”;
- riduzione delle pliche fino al completo appiattimento

della mucosa.







### Classificazione di Marsh –Oberhuber

- Tipo 1- lesioni infiltrative (normale architettura dei villi)
- Tipo 2- lesioni iperplastiche (aumento profondità delle cripte)
- Tipo 3°- lesioni distruttive (lieve appiattimento dei villi)
- Tipo 3b –lesioni distruttive (marcato appiattimento dei villi)
- Tipo 3c –lesioni distruttive (mucosa piatta)
- Tipo 4- lesioni ipoplasiche

Una volta diagnosticata la malattia, l'unico trattamento oggi ancora possibile è la totale esclusione del glutine dalla dieta con conseguente regressione del quadro clinico e della sintomatologia e normalizzazione dei parametri sierologici ed istologici.

La dieta deve escludere tutti i prodotti contenenti la farina di frumento, orzo, segale e farro. Deve essere eseguita correttamente per tutta la vita.

Questo permette, non soltanto il controllo dei sintomi, ma soprattutto previene le complicanze a medio e lungo termine. Tra le prospettive future c'è quella di realizzare un presidio terapeutico alternativo alla dieta (vaccino, pillola), in grado di rimodulare l'alterata risposta immunitaria. Attualmente esistono ancora soltanto studi in fase sperimentale.

## **MATERIALI E METODI**

Il nostro lavoro è stato effettuato su 40 bambini, seguiti presso il centro di Gastroenterologia del Dipartimento di Pediatria dell'Azienda Policlinico-Universitaria di Catania, nel momento in cui veniva fatta diagnosi di malattia celiaca, posta mediante test sierologico con dosaggio degli anticorpi antitransglutaminasi (TTGa), il dosaggio degli EMA e successiva confermata mediante endobiopsia intestinale.

A questi bambini è stato effettuato un esame ecocardiografico (ecoM2d) al momento della diagnosi,

prima di cominciare la dieta priva di glutine (gluten free diet GFD).

Tutti i bambini esaminati inclusi nel nostro studio avevano:

- un'età pediatrica (0-18 anni);
- una nuova diagnosi di malattia celiaca;
- una positività per gli anticorpi antitransglutaminasi TTG (>20 UI/l) con endobiopsia intestinale diagnostica per malattia celiaca;
- e conducevano un regime dietetico libero.

Tutti i bambini esaminati sono stati valutati accuratamente tramite anamnesi personale fisiologica, familiare, patologica prossima e remota.

E' stato quindi effettuato un attento esame obiettivo generale e sono stati rilevati l'età ed i principali parametri auxologici quali il peso in Kg., l'altezza in m, il BMI in kg/m<sup>2</sup>.

Successivamente sono stati presi in considerazione sintomi e i segni di esordio della malattia, rilevando in primo luogo i disturbi dell'accrescimento quali scarso accrescimento, rallentamento ed arresto della crescita,

perdita di peso, irregolarità dell'alvo (alvo alterno, steatorrea, stipsi), anemia ipocromica microcitica, algie e distensione addominale, presenza di manifestazioni di tipo dermatologico e neurologico come la cefalea e la nausea; infine si è valutato se fosse presente familiarità per malattia celiaca, malattie precedenti e/o concomitanti.



## **METODO PER IL DOSAGGIO DEGLI**

### **ANTICORPI**

Ai bambini di età inferiore ai due anni sono stati dosati gli anticorpi AGA di classe IgA con tecnica ELISA automatizzata e i risultati sono stati espressi in termini qualitativi (positivo/negativo). È stato utilizzato il kit Anti-Gliadin IgA.

A tutti è stato effettuato il dosaggio degli anticorpi antitransglutaminasi TTG utilizzando il kit CeliAK EmA human (tipo enzyme immunoassay) per la valutazione quantitativa in vitro degli anticorpi di classe IgA. Il test è

stato considerato positivo per valori di TTG > 20 UI/l.

Entrambi i kit utilizzati sono commercializzati dalla GA  
GENERC ASSAYS GmbH.

Gli anticorpi EMA sono stati dosati con il kit per test in  
immunofluorescenza indiretta EUROIMMUN  
(Medizinische Labordiagnostika AG).

## **MODALITA' DI STUDIO ENDOBIOPTICO**

A tutti i bambini con sierologia positiva è stato eseguito un esame istologico della mucosa intestinale mediante endobiopsia in sedazione per confermare la diagnosi. Per ogni esame effettuato sono stati prelevati N. 4 campioni di tessuto intestinale a livello della seconda porzione del duodeno.

La classificazione istologica delle lesioni enteriche è stata quella di Marsh semplificata da Oberhuber (17).

Classificazione di Marsh –Oberhuber:

Tipo 1- lesioni infiltrative (normale architettura dei villi)

Tipo 2- lesioni iperplastiche (aumento profondità delle cripte)

Tipo 3°- lesioni distruttive (lieve appiattimento dei villi)

Tipo 3b –lesioni distruttive (marcato appiattimento dei villi)

Tipo 3c –lesioni distruttive (mucosa piatta)

Tipo 4- lesioni ipoplasiche

I bambini con esame istologico positivo per malattia celiaca sono stati sottoposti ad esame ecocardiografico.

## **MODALITA' DI STUDIO ECOCARDIOGRAFICO**

L'ecocardiografia è stata effettuata in modalità bidimensionale, monodimensionale e doppler, con apparecchio Philips sonos 2500.

A tutti i bambini è stata eseguita una valutazione della morfologia cardiaca e sono stati valutati i seguenti parametri bidimensionali e doppler: frazione di eiezione (EF%), frazione di accorciamento del ventricolo sinistro (FS%), diametro e volume del ventricolo sinistro (Vsn TS ed ESV) e diametro e volume del ventricolo destro (Vsn TD ed EDV) sia in sistole che in diastole.

Infine, tutti i bambini inclusi nel nostro lavoro hanno quindi iniziato la dieta aglutinata e sono stati rivalutati dopo 12 mesi dall'inizio della stessa.

## **ELABORAZIONE STATISTICA**

Il nostro studio è stato condotto in doppio cieco con un gruppo di controllo formato da 30 bambini sani della stessa età.

Le variabili categoriche sono state riportate come frequenza e percentuale e sono state confrontate con il Fisher's Exact Test.

Le variabili continue sono state riportate come media e confrontate utilizzando il T-test per variabili indipendenti e appaiate.

Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.



## **RISULTATI**

Il campione da noi esaminato comprende un gruppo di 40 bambini al momento della prima diagnosi di malattia celiaca. Il campione era costituito da 27 femmine (67,5%) e 13 maschi (32,5%) e la loro età era compresa tra 1 e 12 anni (età media  $4,7 \pm 3,3$  anni) con un peso compreso tra 8,7 Kg e 49,6 Kg ( peso medio  $17,8 \pm 9,4$ ), BMI compreso tra 10,13 e 25,02 (BMI medio  $16 \pm 2,8$ ). La diagnosi di malattia celiaca è stata posta con il dosaggio dell'anticorpo TTG, che presentava un valore medio di  $325,8 \pm 174,2$  UI/l ( range 63-500 UI/l). Tali dati sono stati riportati nella

tabella I.

Successivamente è stata condotta l'endobiopsia intestinale, che è risultata positiva in tutti i pazienti ed ha evidenziato un quadro istologico di danno severo di categoria 3C secondo Oberhuber (16), cioè di atrofia totale-subtotale dei villi intestinali, ipertrofia marcata delle cripte e infiltrazione massiva della mucosa intestinale da parte di cellule flogistiche.

N. Pazienti	40
M ( N; %)	13 (32,5%)
F ( N; %)	27 (67,5%)
Età (anni; media $\pm$ DS)	4,7 $\pm$ 3,3
Peso ( Kg; media $\pm$ DS)	17,8 $\pm$ 9,4
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ; media $\pm$ DS)	16 $\pm$ 2,8
TTG ( UI/l; media $\pm$ DS)	325,8 $\pm$ 174,2

Sono stati, inoltre, riscontrati i seguenti segni e sintomi

extracardiaci di celiachia:

- disturbi della crescita (scarso accrescimento staturponderale inferiore al terzo centile, perdita di peso, rallentamento della crescita e arresto della crescita) in 23

(57,5 %);

- alterazioni dell'alvo (alvo alterno, steatorrea e stipsi) in

11 (27,5%);

- anemia microcitica ipocromica in 4 (10%);

- dolori addominali distensione addominale in 6 (15 %);

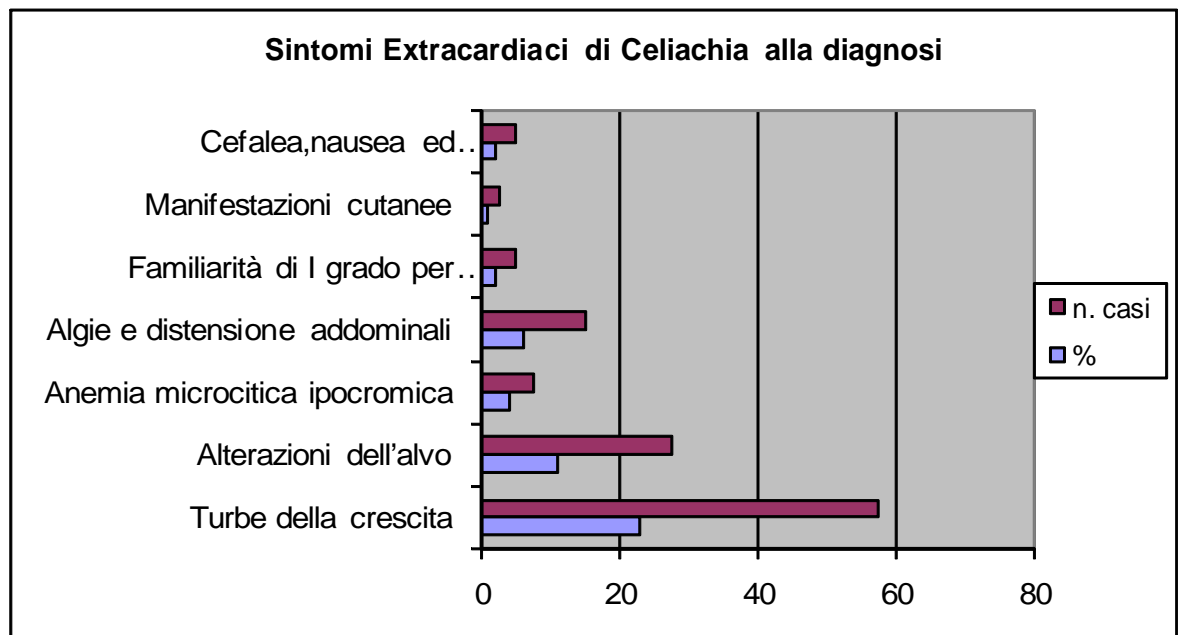
- familiarità di primo grado per malattia celiaca (figli di

madre celiaca) in 2 (5%);

- manifestazioni cutanee di tipo eritematoso in 1 (2,5%) ;

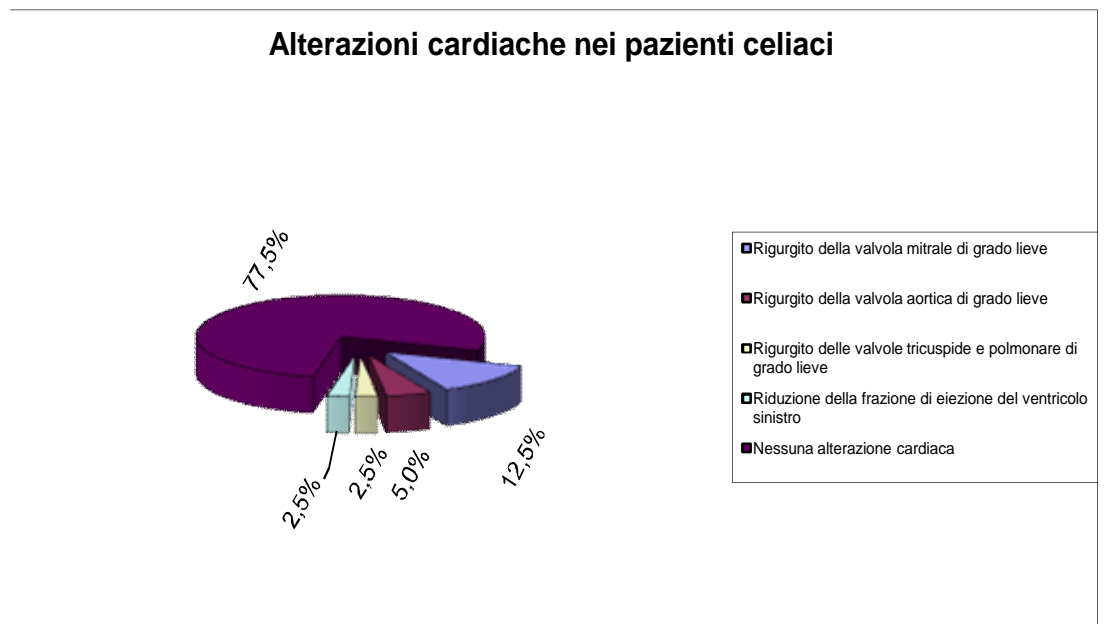
- cefalea, nausea e inappetenza in 2 (5%). (Figura 1)

Figura 1



L'esame ecocardiografico (ecoM2d) ha identificato 9 casi su 40 (23%) con lievi alterazioni cardiache, mentre nel gruppo di riferimento dei bambini sani non ne sono state riscontrate.

Figura 2



Indici di funzionalità cardiaca alla diagnosi						Indici di funzionalità cardiaca dopo GFD					
EF	FS	Vsn TD	Vsn TS	EDV	ESV	EF	FS	Vsn TD	Vsn TS	EDV	ESV
60	30.4	43.9	26.25	28.1	9.5	79	38	40	22.27	37.8	10.8
63	31.3	48.9	32.6	45.47	8.01	86	38.6	45	27.3	32.5	5.15
58	30	55.7	38.3	40.24	16.67	78	38.4	46	30.7	39	13.6
61	30.9	45.5	28.3	31.7	13.5	67	45.8	43.1	23.5	36.9	12
66	39.2	30	15	52.1	12	70	49.2	29.17	12.5	53.09	9.78
60	30.9	35.5	24.3	38.5	16.26	68	36.5	31.7	22.4	58.8	18.4
64	35.5	41.8	27.4	31.76	12.2	69	38	48.24	24.7	33.57	9.69
65	36.2	31	17.6	28.3	11.6	75	43.2	33.3	15.45	29.11	8.71
60	37	62.6	32.48	20.35	7.22	67	43	65.91	29.15	20.7	6.77
64	40	30.64	17.74	43.3	15.56	70.1	41.7	31.07	18.12	53.48	15.97
75	42.7	47.14	27.14	34.85	14.42	78.9	45.71	39	21.2	23.2	9.9
70	36.3	50.8	30.5	30	7.2	81	48.7	49.8	25	27.1	6.3
64	38	34	21	33	11	70	42	39	23	35	12
77	37.5	40.2	24.4	22.9	2.52	78	48.7	38	29.7	37.5	10.93
60	35	42	27	22	4.5	80.1	47.3	46.05	24.21	23.81	4.73
60	31.9	45.5	28.3	31.4	15.47	69	45.8	43.1	23.5	36.9	8.65
66	36	44.4	28.7	32	11	73	45	32	18	50	13.3
63	34.1	46.6	29.1	18.1	6.56	87	42.7	48.5	27.95	35.5	4.41
61	31.1	46	28.4	43.9	9.85	66	38.1	40.1	21.2	42.6	9.36
69	39.7	51.7	30.1	21.5	6.46	69	34.5	43	27	33.6	10.1
63	31	44	30	33	11.5	72.2	41	38.13	22.52	43.55	12.89
64	36.4	51.4	32.3	58.5	20.8	66	37.8	31.7	19.6	41.1	13.6
72	44.1	51.7	31.8	33	9.18	78	45.6	52	28.7	26.3	6.52
79	46.5	47	28.2	36	8.92	76.4	40.2	42.02	25.12	33.01	7.77
60	30	51.9	36.7	18.7	6.6	74	42.2	49.1	27.6	48.4	10.5
79	47	51.8	26.7	48.4	15	72	40.6	45.6	27.62	48.2	17.4
64	42	45.5	26.3	33	12.6	73	47	39	20.5	39.1	10.4
60	31	49.2	32.8	51.5	13.3	74	42.2	34.3	19.6	42.8	16
70	39	37.3	22.8	19.9	4.8	68	37	46	28.8	26	7
63	38	32.3	18.6	37.8	10.6	84	43.2	27.7	16	57	9
65	36.5	50	32.14	27.14	10.87	74	42.2	50	29.4	40	10.3
71	38	57.3	34.4	19.6	6.67	77	44.2	53.1	29	33.6	15.3
68	34.8	54.4	33.6	21.9	4.77	73	41.2	47	27.9	46.3	13.3
70	35	52.3	27.8	24.61	7.55	69.3	41.2	39.69	23.32	24.61	7.55
72	45	29.4	17.1	37.3	10.4	78.9	41	24.79	14.61	57.77	12.16
79	40	40.25	16.1	26.6	3.12	79.4	46.1	39.91	21.57	32.29	6.65
70	48.4	52.8	26.4	27.4	5.79	80.4	46.8	47.31	25.19	28.57	5.6
63	35	46.7	22.3	30.5	12.2	73.5	40.7	29.67	17.56	29.59	7.84
72	46	47	25	42	9	73	44.5	47.5	23.6	41	12
61	38	45.5	28	42.8	10.2	65	44	41.4	23	41	9.4

La tabella II riporta i valori ecocardiografici dei 40  
soggetti celiaci al momento della diagnosi.

Successivamente abbiamo suddiviso il campione da noi esaminato in due gruppi: il gruppo A1, costituito da 31 bambini che non al momento della diagnosi non presentavano alcuna alterazione ecocardiografica; ed il gruppo A2, formato da 9 bambini che invece presentavano lievi modificazioni ecocardiografiche.

Anche gli indici di funzionalità cardiaca sono stati calcolati separatamente per i due gruppi.

Il gruppo A1 era costituito da 31 bambini, 22 femmine (68%) e 9 maschi (32%), di età media di  $4,8 \pm 3,3$  anni (range 1-12 anni ), peso medio di  $18 \pm 9,4$  Kg (range 8,7-

49,6 Kg), BMI medio di  $15,8 \pm 2,6$  (range 10,1-25) e valori medi di TTG di  $328,6 \pm 172,4$  UI/l (range 73-500 UI/l).

Il gruppo A2 era costituito da 9 bambini, 6 femmine (67%) e 3 maschi (33%), di età media di  $3,9 \pm 3$  anni (range 3-12 anni), peso medio di  $16,1 \pm 9,4$  Kg ( range 11,8-36,5 Kg), BMI medio di  $16,3 \pm 2,9$  ( range 10,1-19,3) e valori medi di TTG di  $306,2 \pm 183,5$  UI/l ( range 76,6 -500 UI/l).

Nel gruppo A1, il valore medio di EF% era di  $67,5 \pm 6,0$ , il valore medio di FS % era di  $38,2 \pm 5,1$ . Il Vsn TD medio era di  $45,7 \pm 7,1$  e il Vsn TS medio era di  $27,1 \pm 5,2$ .



Il valore medio di EDV era di  $32,3 \pm 10,2$  e quello di  
ESV di  $9,6 \pm 4,1$ .

Nel gruppo A2, il valore medio di EF% era di  $61,9 \pm 2,7$ ,  
il valore medio di FS % era di  $33,5 \pm 3,5$ . Il Vsn TD medio  
era di  $43,9 \pm 10,9$  e il Vsn TS medio era di  $26,9 \pm 7,3$ . Il  
valore medio di EDV era di  $35,2 \pm 9,8$  e quello di ESV di  
 $11,9 \pm 3,3$ .

TABELLA III

Parametri Ecocardiografici del Gruppo A1										
N	pz	sex	TTG	EF	FS	LVDD	LVSD	EDV	ESV	
1	B.A.	M	166	60	30.4	43.9	26.25	28.1	9.5	rigurgito mitrale
2	B.M.	F	76.6	63	31.3	48.9	32.6	45.47	8.01	rigurgito mitrale
3	C.R.	F	411	58	30	55.7	38.3	40.24	16.67	riduzione della EF
4	E.M.	F	364	61	30.9	45.5	28.3	31.7	13.5	rigurgito aortico
5	F.F.	F	500	66	39.2	30	15	52.1	12	rigurgito mitrale
6	L.M.	M	500	60	30.9	35.5	24.3	38.5	16.26	rigurgito mitrale
7	M.G.	M	118.6	64	35.5	41.8	27.4	31.76	12.2	rigurgito aortico
8	N.N.	F	120	65	36.2	31	17.6	28.3	11.6	rigurgito mitrale
9	O.I.	F	500	60	37	62.6	32.48	20.35	7.22	rig. Polm.+ tricusp.
	Media		306.2	61.9	33.5	43.9	26.9	35.2	11.9	
	Range	Mn	76.6	58	30	30	15	20.35	7.22	
		Max	500	66	39.2	62.6	38.3	52.1	16.67	
	Dev.S.		183.5	2.7	3.5	10.9	7.3	9.8	3.3	

TABELLA IV

Parametri Ecocardiografici del Gruppo A1										
N	pz	sex	TTG	EF	FS	LVDD	LVSD	EDV	ESV	
1	B.A.	M	166	60	30.4	43.9	26.25	28.1	9.5	rigurgito mitrale
2	B.M.	F	76.6	63	31.3	48.9	32.6	45.47	8.01	rigurgito mitrale
3	C.R.	F	411	58	30	55.7	38.3	40.24	16.67	riduzione della EF
4	E.M.	F	364	61	30.9	45.5	28.3	31.7	13.5	rigurgito aortico
5	F.F.	F	500	66	39.2	30	15	52.1	12	rigurgito mitrale
6	L.M.	M	500	60	30.9	35.5	24.3	38.5	16.26	rigurgito mitrale
7	M.G.	M	118.6	64	35.5	41.8	27.4	31.76	12.2	rigurgito aortico
8	N.N.	F	120	65	36.2	31	17.6	28.3	11.6	rigurgito mitrale
9	O.I.	F	500	60	37	62.6	32.48	20.35	7.22	rig. Polm.+ tricusp.
	Media		306.2	61.9	33.5	43.9	26.9	35.2	11.9	
	Range	Mn	76.6	58	30	30	15	20.35	7.22	
		Max	500	66	39.2	62.6	38.3	52.1	16.67	
	Dev.S.		183.5	2.7	3.5	10.9	7.3	9.8	3.3	

Nel gruppo di controllo costituito da 30 bambini sani di età media  $6,9 \pm 3,8$  (range 1-16 anni), peso medio di  $19,1 \pm 9$  Kg (range 8,5-52 Kg), BMI medio di  $15,6 \pm 2,7$  (range 10,4-24). I valori medi di EF % riscontrati sono stati di  $71,5 \pm 5,4$  (range 61-80), i valori medi di FS % di  $40,4 \pm 4,2$  (range 32,2-48). I valori medi di Vsn TD sono stati  $40,6 \pm 8,1$  ( range 25,9-56,6) e quelli di Vsn TS  $23,8 \pm 4,9$  (range 15,6-35,1). Il valore medio di EDV è stato di  $37,8 \pm 21,5$  (8,9 - 105,0 ) e il valore medio di ESV è stato di  $11,3 \pm 9,5$  (1,4 - 48,6 ).

I dati ottenuti sono stati riassunti nella successiva tabella

V.

TABELLA V

	GRUPPO A1	GRUPPO A2	GRUPPO CONTROLLI
N. Pazienti	31 (77,5%)	9 (22,5%)	30 (100%)
M ( N; %)	10 (32%)	3 (33%)	13 (43%)
F ( N; %)	21 (68%)	6 (67%)	17 (57%)
Età (anni; media $\pm$ DS)	3,9 $\pm$ 3	6 $\pm$ 3,3	7 $\pm$ 3,8
Peso ( Kg; media $\pm$ DS)	16,1 $\pm$ 9,4	20,8 $\pm$ 9,3	19,1 $\pm$ 9
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ; media $\pm$ DS)	16,3 $\pm$ 2,9	15,2 $\pm$ 2,6	15,6 $\pm$ 2,7
TTG ( UI/l; media $\pm$ DS)	331,5 $\pm$ 174,1	306,2 $\pm$ 183,5	-
EF % (media $\pm$ DS)	67,5 $\pm$ 6	61,9 $\pm$ 2,7	71,2 $\pm$ 5,7
FS % (media $\pm$ DS)	38,2 $\pm$ 5,1	33,5 $\pm$ 3,5	40 $\pm$ 4,5
Vsn TD (media $\pm$ DS)	45,7 $\pm$ 7,1	43,9 $\pm$ 10,9	42,1 $\pm$ 11,9
Vsn TS (media $\pm$ DS)	27,1 $\pm$ 5,2	26,9 $\pm$ 7,3	25,3 $\pm$ 8,4
EDV (media $\pm$ DS)	32,3 $\pm$ 10,2	35,2 $\pm$ 9,8	37,8 $\pm$ 21,5
ESV (media $\pm$ DS)	9,6 $\pm$ 4,1	11,9 $\pm$ 3,3	11,3 $\pm$ 9,5

Dopo un anno di dieta priva di glutine (GFD) i pazienti sono stati rivalutati tramite un ulteriore esame ecocardiografico (ecoM2d) e riconsiderati sia i parametri morfologici che doppler. Tutti i bambini avevano seguito correttamente la GFD come dimostrato dalla riduzione dei valori medi di TTG da  $325,8 \pm 174,2$  UI/l ( range 63-500 UI/l) a  $5,8 \pm 11,2$  UI/l ( range 0-38,2 UI/l).

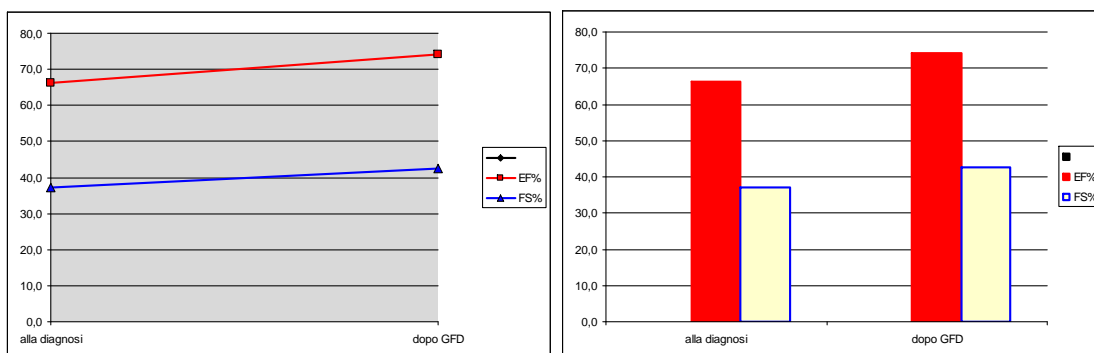
Complessivamente i valori medi di EF sono passati da  $66,3 \pm 5,9$  % a  $74,1 \pm 5,6$  % (  $p = 0,000$ ) e i valori medi di frazione di accorciamento (FS) sono passati da  $37,1 \pm 5,1$  % a  $42,5 \pm 3,7$  % (  $p = 0,000$ ) con un incremento

statisticamente significativo in entrambi i casi. Il Vsn TD è passato da  $45,7 \pm 8,0$  a  $41,4 \pm 8,3$  ( $p = 0,000$ ) e il Vsn TS è passato da  $27,1 \pm 5,6$  a  $23,5 \pm 4,6$  ( $p = 0,000$ ). Il valore medio di EDV è passato da  $33,0 \pm 10,1$  a  $38,0 \pm 10,0$  ( $p = 0,002$ ) e il valore medio di ESV da  $10,1 \pm 4,0$  a  $10,3 \pm 3,5$  ( $p = 0,390$ ).

Infine è stata rilevata una regressione dei rigurgiti valvolari in tutti i casi, ad eccezione di uno di persistenza di rigurgito della valvola mitrale.

Figura 3.

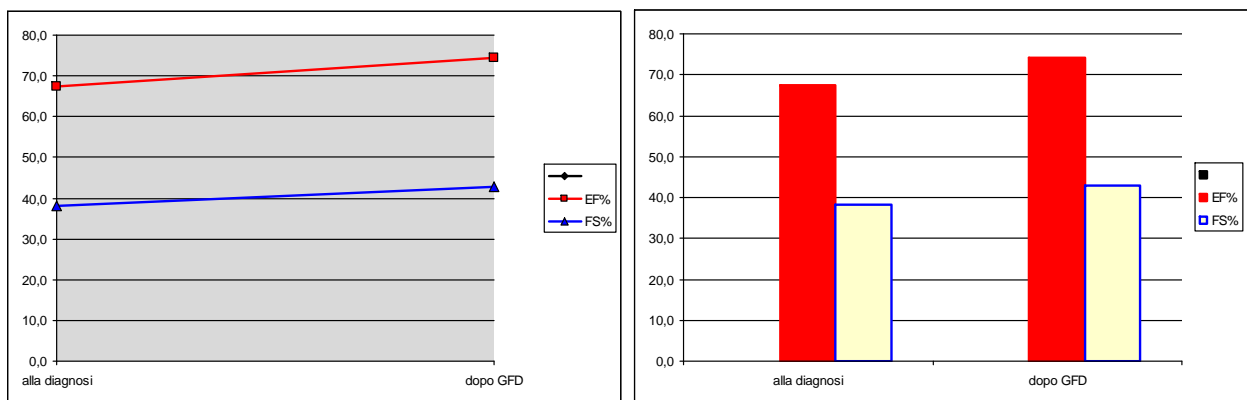
Figura 3.



Considerando in modo specifico il gruppo A1 in essi i valori medi di EF % sono passati da  $67,5 \pm 6$  a  $74,3 \pm 5,4$  % ( $p = 0,000$ ) e i valori medi di frazione di accorciamento (FS) sono passati da  $38,2 \pm 5,1$  % a  $42,9 \pm 3,4$  % ( $p = 0,000$ ). Il Vsn TD medio è passato da  $45,7 \pm 7,1$  a  $41 \pm 7,4$  ( $p = 0,000$ ) e il Vsn TS da  $27,1 \pm 5,2$  a  $23,6 \pm 4,2$  ( $p = 0,000$ ). Il valore medio di EDV è passato da  $32,3 \pm 10,2$  a  $38,0 \pm 9,7$  ( $p = 0,003$ ) e il valore medio di ESV da  $9,6 \pm 4,1$  a  $10,2 \pm 3,4$  ( $p = 0,199$ ). La concentrazione sierica di anticorpi antitransglutaminasi TTG è scesa da valori medi di  $331,5 \pm 174,1$  (range 63-500 UI/l) a  $6,1 \pm 11$  (range di 0-38,2 UI/l).



Figura 4.

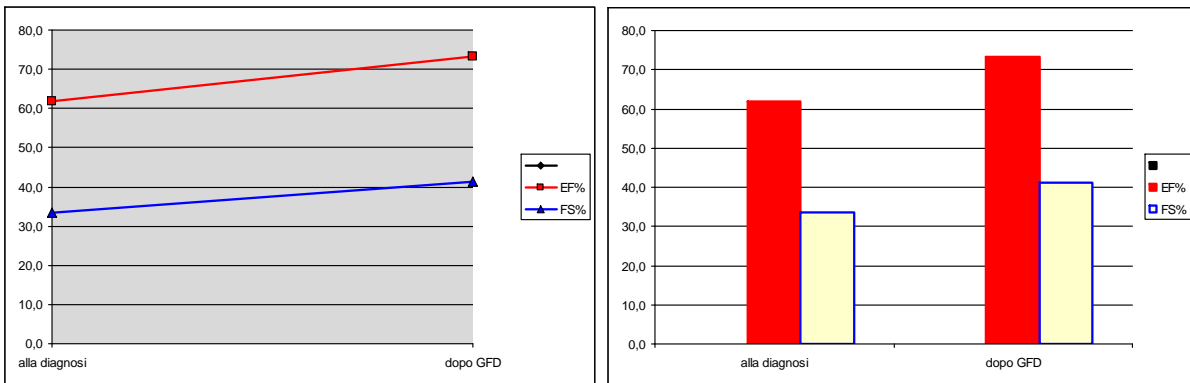


Invece nel gruppo A2 in essi i valori medi di EF % sono passati da  $61,9 \pm 2,7$  % a  $73,2 \pm 6,7$  % ( $p = 0,000$ ) e i valori medi di frazione di accorciamento (FS) sono passati da  $33,5 \pm 3,5$  % a  $41,2 \pm 4,3$  % ( $p = 0,000$ ). Il Vsn TD medio è passato da  $43,9 \pm 10,9$  a  $42,5 \pm 11,1$  ( $p = 0,206$ ) e il Vsn TS da  $26,9 \pm 7,3$  a  $23,1 \pm 6,0$  ( $p = 0,000$ ). Il valore medio di EDV è passato da  $35,2 \pm 9,8$  a  $37,9 \pm 11,7$  ( $p = 0,189$ ) e il valore medio di ESV da  $11,9 \pm 3,3$  a  $10,5 \pm 3,9$  ( $p = 0,035$ ).

I valori medi della concentrazione sierica di anticorpi antitransglutaminasi TTG sono passati da  $306,2 \pm 183,5$  (range 76,6-500 UI/l) a  $4,7 \pm 12,6$  (range 0-38,1).

Figura 5.

Figura 5.



L'unico caso in cui le modificazioni cardiache ecocardiografiche morfologiche non sono regredite dopo la GFD è un caso di rigurgito della valvola mitralica. Il pz in questione non aveva comunque eseguito correttamente la dieta mostrando una inadeguata compliance alla GFD, infatti i valori sierologici di TTG dosati in occasione del controllo dopo 12 mesi di dieta aglutinata erano rimasti di 38,1 UI/l, cioè superiori al limite massimo di normalità indicato.

## **DISCUSSIONE**

Il primo studio che dimostrava un legame tra malattia celiaca e cardiomiopatia è stato eseguito da Curione et al., in un campione di 52 pazienti adulti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e fu riscontrata una prevalenza del 5,7 % di malattia celiaca (pari a 3 pazienti su 52) contro lo 0,4 % della popolazione italiana generale. (18, 19).

Inoltre in alcuni pazienti affetti da miocardiopatia dilatativa idiopatica ed anche nei loro familiari è stata rilevata la presenza di autoanticorpi rivolti contro le cellule miocardiche; e sempre in alcuni di questi sono stati inoltre

riscontrati gli stessi antigeni di istoicompatibilità presenti in alcune patologie a patogenesi autoimmune (20).

In altri studi effettuati è stata rilevata una più alta prevalenza di malattia celiaca sia in pazienti con cardiomiopatia di tipo sporadico che di tipo familiare e nei loro familiari (21). I pazienti di entrambi i gruppi seguiti durante il follow-up che avevano seguito la dieta priva di glutine con una buona compliance, avevano ottenuto un notevole miglioramento dei parametri di funzionalità cardiaca (22). Tuttavia nessuno studio era stato condotto su pazienti di età pediatrica per valutare se anche in questo

gruppo ci fosse un legame tra malattia celiaca e cardiomiopatia.

Lo studio da noi condotto pare confermare che anche i bambini celiaci sono a rischio di sviluppare un coinvolgimento cardiaco.

Nel nostro gruppo di 40 bambini esaminati, sono stati riscontrati 9 casi con lievi alterazioni cardiache. La maggior parte delle alterazioni rilevate è costituita da insufficienza delle valvole (soprattutto da rigurgito mitralico (5 casi), ma anche rigurgito aortico di grado lieve (2 casi); rigurgito delle valvole tricuspide e polmonare di grado lieve (1 caso)

e riduzione della frazione di eiezione in un caso.

Dopo 1mesi di dieta aglutinata (GFT) tutti i casi di rigurgito valvolare sono regrediti ad eccezione di un solo caso di rigurgito mitralico.

Valutando accuratamente il gruppo di bambini esaminati sono state confrontate diverse variabili in modo da poter riscontrare la presenza di eventuali fattori favorenti l'interessamento cardiaco legato alla celiachia.

Entrambi i gruppi presentavano un uguale grado di dannoenterico poichè la totalità dei pazienti esaminati presentava un quadro istologico di danno severo di categoria



3C della classificazione di Marsh modificata da Oberhuber.

In tutti i bambini esaminati è precedentemente stato escluso un eventuale deficit di IgA.

Per quanto riguarda il sesso femminile, più colpito da malattia celiaca, non esiste nessun legame tra le alterazioni cardiologiche e la prevalenza di un sesso in particolare.

È stata quindi considerata l'età al momento in cui veniva posta diagnosi, anche l'età di insorgenza della malattia celiaca era pressoché uguale nei due gruppi, per cui essa non è stata considerata un fattore di discriminazione

positivo nei confronti del coinvolgimento cardiaco.

Sono stati infine messi a confronto il peso medio ed il BMI dei due gruppi, come indice dello stato di nutrizione e di accrescimento dei pazienti.

Sia il peso medio che il BMI dei due gruppi era paragonabile. Questo ulteriore dato confermerebbe una ipotesi patogenetica di tipo autoimmune piuttosto che di tipo alimentare.

Per quanto riguarda i segni e sintomi al momento dell'esordio della MC tutti i casi di anemia microcitica sono stati rilevati nel gruppo di bambini che presentavano le

modificazioni ecocardiografiche, così come l'unico caso di eritema cutaneo. Inoltre, in questo gruppo, un bambino presentava familiarità positiva per celiachia. Dopo una attenta e complessiva valutazione degli indici di funzionalità cardiaca è stato riscontrato un netto miglioramento dopo 12 mesi di dieta aglutinata sia nella casistica considerata globalmente sia nei due gruppi in cui è stato suddiviso il nostro campione.

Sulla base dei valori osservati possiamo quindi affermare che anche il nostro studio conferma un legame tra celiachia ed interessamento cardiaco.

Questo studio ha rilevato una prevalenza di lievi alterazioni ecocardiografiche in bambini celiaci del 23%, notevolmente superiore a quella della popolazione generale.

Il coinvolgimento cardiaco non risulta però essere correlato né con l'età dei pazienti, il sesso, il peso, il BMI né con il livello di danno enterico al momento della diagnosi.

In tutti i casi esaminati abbiamo osservato un netto miglioramento degli indici di funzionalità cardiaca e una totale regressione dei rigurgiti valvolari con la sola eccezione di un caso di insufficienza mitralica che è persistito al momento del controllo dopo 12 mesi pur avendo seguito correttamente la dieta senza glutine.

Questo notevole miglioramento potrebbe essere correlato al migliorato assorbimento di microelementi e nutrienti, come carnitina e tiamina, legato alla corretta dieta, essenziali per l'attività contrattile del miocardio e per la sua stabilità elettrica (23, 24,25).

Ciò non spiegherebbe comunque l'aumentata prevalenza di anomalie ecocardiografiche e di danno morfologico soprattutto a livello valvolare nei pazienti celiaci rispetto alla popolazione di controllo (21).

Tutto questo ci permette di ipotizzare una alterata risposta immune comune nei confronti di antigeni presenti sia a

livello enterico sia a livello cardiaco (16). La gliadina, contenuta nel glutine di frumento, orzo e segale ingerita nei soggetti geneticamente predisposti raggiunge la sottomucosa dove dopo essere stata deaminata dall'enzima transglutaminasi, viene quindi processata ed esposta dalle cellule APC legandosi ai complessi HLA DQ2 e/o DQ8.

A questo punto vengono stimolati cloni di linfociti Th1, HLA DQ2 e DQ8 ristretti, che producendo citochine quali IF gamma IL2, IL6 attivano una risposta autoimmune nei confronti non solo della mucosa intestinale, come accade appunto nella malattia celiaca, per l'ubiquitariet 

dell'enzima transglutaminasi (TTG), ma anche a livello di altri organi e apparati tra i quali il cuore. Quindi il danno cardiaco sarebbe dovuto ad una alterata risposta autoimmune scatenata dallo stesso meccanismo che agisce a livello enterico. Eliminando l'esposizione all'agente scatenante, con una corretta dieta prima che il danno diventi irreversibile, si ha una completa regressione delle alterazioni cardiologiche.

Dai dati rilevati con questo studio, possiamo affermare che in tutti i casi le modificazioni cardiologiche sono regredite seguendo correttamente la dieta glutinata,

dimostrandosi quindi di tipo reversibile. Anche i valori dell'enzima TTG hanno subito una notevole deflessione in entrambi i gruppi, dimostrando così una corretta e completa compliance alla GFD.

Infatti un così notevole calo dei valori sierici di TTG si verifica soltanto qualora il contatto con l'antigene scatenante, il glutine, viene a scemare in maniera considerevole e questo determina non solo la regressione della sintomatologia gastroenterica ma anche del danno anatomico a livello della mucosa intestinale. Questo determina una nuova riepitelizzazione dell'intestino tenue e



Quindi la ricostituzione di una mucosa sana e impermeabile ai diversi antigeni. In questo modo mancando l'introduzione della gliadina viene a scemare l'insulto enterico e si determina il blocco della reazione autoimmune.

Questo importante dato potrebbe servire a modificare la gestione dei pazienti celiaci. Infatti la valutazione tramite l'esame ecocardiografico dei celiaci potrebbe essere inserita nell'iter diagnostico e nel follow-up della malattia celiaca in modo da poter subito cogliere sul nascere eventuali modificazioni ecocardiografiche della morfologia e/o della funzionalità cardiaca, così da poter seguire nel del tempo la

loro eventuale evoluzione.

Inoltre nei casi in cui si dovesse verificare una condizione di danno importante, si potrebbe seguire un follow – up periodico del paziente con esami ecocardiografici mirati ad una valutazione sia morfologica che emodinamica, in modo da poter valutare l'evoluzione nel tempo della condizione cardiaca e cominciare se necessaria una adeguata terapia per evitare la evoluzione della compromissione cardiaca.

Introducendo quindi l'esame ecocardiografico nel follow -up diagnostico del paziente celiaco potremmo quindi individuare precocemente eventuali segni di

compromissione cardiaca, e monitorarli nel tempo per evitare, anche ricorrendo all'uso di una terapia farmacologica, la loro progressione in un danno cardiologico talmente grave da compromettere in maniera significativa la performance cardiaca e di conseguenza la qualità di vita del paziente, soprattutto nella successiva età adulta.

## **BIBLIOGRAFIA**

1) Hourigan CS. “ The molecular basis of coeliac disease.”

Clin Exp Med 2006;6:53-59.

2) Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C,

Sivori S, Beri R, Dolcino M, Valletta E, Corrocher R,

Rocetti A. “In celiac disease, a subset of Autoantibodies

against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and

induces activation of monocytes.” Plos Med

2006;3(9):1637-1653.

3) Aine L, Mäki M, Collin P, Keyrilainem O. “Dental

enamel defects in celiac disease.” J Oral Pathol 1990;  
19:241-5;

4) Molteni N, Caraceni MP, Bardella MT, et al. “Bone mineral density in adult celiac patients and the effects of gluten free diet from childhood.” Am J Gastroenterol 1990;  
85:51-53;

5) Bottaro G, Castaldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. “The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases.” Am J Gastroenterol 1999; 94:691-6;

6) Barbato M, Viola F, Maglietta MR, et al. “Malattia

celiaca e psoriasi: descrizione di due casi clinici.” Riv Ital

Ped 1996; 22: 934-7;

7) Barbato M, Viola F, Grillo R, et al. “Alopecia and coeliac disease; report of two patients showing response to gluten free diet.” Clin Exp Dermatol 1998;23:230;

8) Lepori L, Martellosi S, Pennesi M, et al. “Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis.” J Pediatr 1996; 129:311-3 ,

9) Betterle C, Lazzaretto F, Spadaccino AC, Basso D, Plebani M, Pedini B, Chiarelli S, Albergoni M. “Celiac disease in North Italian patients with autoimmune

Addison's disease." Eur J Endocrinol 2006 Feb;  
154(2):275-9;

10) Vajro P, Fontanella A, Mayer M et al. "Elevated  
serum aminotransferase activity as a presentation of gluten –  
sensitive enteropathy." J Pediatr 1993;122:416-9;

11) Volta U, De Franceschi L, Lari F et al. "Coeliac  
disease hidden by criptogenetic hypertransaminemia."  
Lancet 1998; 352: 29-9

12) Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hallstrom Ö;  
Pikkarainen P. "Infertility and celiac disease." Gut 1996;  
39:382-4;

13) Martinelli P, Troncone R, Paparo F et al. "Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy." Gut 2000; 46:332-5;

14) Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB et al. "Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?" Lancet 1996; 347:369-71

15) Prati D, Bardella MT, Peracchi M, et al. "High frequency of anti-endomysial reactivity in candidate to heart trasplant." Dig Liv Dis 2002; 34: 39-43

16) Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, Maseri A, Gasbarrini G. "Celiac



Disease associated with autoimmune myocarditis.”

Circulation 2002; 105: 2611-8.

17) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsanq H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists.” Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11(10):1185-94.

18) CurioneM, Barbato M, Di Biase L, et al. “Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy.” Lancet 1999;354:222-3;

19) Fanager K, Soresen MT, Norgard B, Thulstrup AM. “Cardiomyopathy in danish patients with coeliac disease.”

Lancet 1999; 354: 1561

20) Caforio ALP, Keeling PJ, Zachara E et al. “Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy.” Lancet 1994; 344: 773-7

21) Not T, Faleschini E, Tommasini A, Repetto A, Pasotti M, Baldas V, Spano A, Sblattero D, Marzari R, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L, Biagi F, Corazza GR, Ventura A, Arbustini E. “Celiac disease in patients with sporadic and inherited cardiomyopathies and in their relatives.” Eur Heart J 2003; 24:1455-61

22) Curione M, Barbato M, Viola F, Francia P, De Biase

L, Cucchiara S. “Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease; the effect of gluten free diet on cardiac performance.” *Dig Liv Dis* 2002; 34:866-69

23) Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, et al. “Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.” *Am J Cardiol* 1989; 63: 709-13;

24) Ripa S, Ripa R, Giustiniani S. “Are failed cardiomyopathies a zinc deficit related disease? A study on Zn and Cu in patient with chronic failed dilated and

hipertrophic cardiomyopatias.” Min Med 1998; 89: 397-403;

25) Curione M, Danese C, Viola F, Di Bona S, Anastasia A, Cugini P, Barbato M. “Carnitine deficiency in patients with coeliac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy.” Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005 Aug; 15(4): 279-83.