

®

# Enteropatia

## Introduzione

Accanto alle manifestazioni cliniche più conosciute suggestive di un'intolleranza al glutine, esistono alcune nuove associazioni morbose, come, ad esempio, quella relativa alle malattie cardiovascolari, che sono state evidenziate recentemente. L'impatto di queste nuove associazioni alla malattia celiaca è sicuramente inferiore rispetto a quello di altre malattie endocrine, dell'anemia e delle malattie mieloproliferative. In letteratura, infatti, vi sono pochi riscontri e con casistiche spesso limitate. Tuttavia, si tratta di patologie non trascurabili ed in alcuni casi è stato dimostrato che il trattamento dietetico privo di glutine potrebbe rappresentare uno strumento adatto a prevenirne lo sviluppo od a migliorarne la manifestazione.

## Aspetti clinico-epidemiologici

Di certo più numerosi, relativamente allo studio su tale associazione, sono i lavori pubblicati sul rischio di malattia celiaca in soggetti affetti da cardiomiopatia dilatativa (CMDI): è stata stimata, infatti, una prevalenza di enteropatia da glutine pari al 5.7% in pazienti affetti da tale patologia cardiovascolare<sup>(1,2)</sup>. In un importante lavoro di Curione<sup>(1)</sup> è stato effettuato uno screening della celiachia in 52 soggetti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica (CMDI) esaminati in dettaglio mediante coronarografia e biopsia endomiocardica; in 3 dei 52 pazienti e, quindi, con una rilevante percentuale (circa 6%), è stata evidenziata l'atrofia dei villi intestinali.

Successivamente, uno studio retrospettivo<sup>(3)</sup> effettuato su 238 soggetti affetti da CMDI, su 28 loro familiari con iniziali alterazioni elettrocardiografiche o ecocardiografiche e su 393 familiari sani, ha riportato un esito positivo al dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi in 6 soggetti malati; tutti e 6 sono risultati positivi per l'HLA DQ2-DQ8 e la biopsia intestinale ha evidenziato in ognuno di loro le tipiche lesioni della malattia celiaca. Inoltre, sono risultati positivi al dosaggio degli anticorpi specifici per la celiachia il 7% dei 28 familiari caratterizzati da alterazioni strumentali suggestive per CMDI e solo lo 0.7% dei familiari sani. Dai risultati ottenuti si evince che l'intolleranza al glutine geneticamente determinata può costituire un importante fattore nella genesi autoimmune della CMDI, così come dimostrato per altre patologie. Inoltre, considerata l'elevata prevalenza di MC tra i familiari affetti da alterazioni specifiche per CMDI, è deducibile pensare che uno screening sierologico potrebbe rappresentare uno strumento utile per prevenire lo sviluppo della patologia cardiaca.

Uno studio Italiano<sup>(4)</sup> ha esaminato 187 pazienti, 110 con insufficienza cardiaca e 77 con aritmie, diagnosticati con miocardite autoimmune. Il 4.4% di loro è risultato positivo al dosaggio degli anticorpi antiendomio ed antitransglutaminasi, un dato statisticamente significativo se comparato allo 0.6% dei controlli sani. Cinque dei nove soggetti con nuova diagnosi di celiachia, caratterizzati da insufficienza cardiaca, sono stati trattati con una dieta priva di glutine associata ad una terapia immunosoppressiva; una dieta senza glutine ha rappresentato l'unico trattamento per i restanti 4 pazienti celiaci con miocardite autoimmune e con extrasistoli. Il risultato è stato un evidente miglioramento clinico cardiovascolare e un risultato negativo al dosaggio degli anticorpi per la celiachia in tutti i nove pazienti, dopo il trattamento (8-12 mesi). Un altro recente studio<sup>(5)</sup> ha valutato la prevalenza della malattia celiaca in 74 pazienti Brasiliani affetti da grave cardiopatia dilatativa: il 2.63% degli individui è risultato positivo agli anticorpi antiendomio di classe IgA, mentre sono risultati sierologicamente positivi al dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi di classe IgA ben 5 dei pazienti esaminati (6.75%).

Per quanto riguarda l'associazione tra pericardite e malattia celiaca, Riccabona et al.<sup>(6)</sup>, studiando 26 bambini affetti da enteropatia da glutine, hanno trovato un versamento pericardio nel 50% dei soggetti esaminati. Il versamento pericardio si presentava di modesta entità, asintomatico e di rilievo strumentale. E' stato rilevato, nei bambini celiaci che presentavano una tale anomalia, un valore più alto di anticorpi antiendomio ed una quantità più bassa di selenio e di ferro rispetto ai bambini privi di versamento, a differenza dell'ECG, della RX al torace ed di altri esami ematochimici che risultavano, invece, simili per entrambi i gruppi di studio. Anche in questo caso è stata avanzata l'ipotesi di una causa immunologica riguardo all'associazione delle due patologie.

Un'altro recente studio Italiano<sup>(7)</sup>, effettuato su 642 pazienti in lista per un trapianto cardiaco, ha rilevato che l'1.9% di loro risultava positivo agli anticorpi anti-endomio (comparato allo 0.35% rilevato in 720 controlli sani); inoltre, la

# Cuore e malattia celiaca

percentuale di positivi agli stessi anticorpi in soli 275 degli stessi pazienti, che presentavano, però, una cardiomiopatia dilatativa, è stata pari al 2.2% (comparato all'1.6% riscontrato nei rimanenti pazienti in lista per il trapianto).

In passato, inoltre, altri studi relativi all'associazione tra celiachia latente e malattie cardiovascolari hanno descritto casi di aritmie ipercinetiche ventricolari legate al prolungamento del Q-T per turbe elettrolitiche presenti nei soggetti con enteropatia da glutine senza sintomatologia gastrointestinale, poiché legate all'atrofia dei villi. Interessante, ad esempio, un lavoro di Corazza<sup>(8)</sup> nel quale è stato evidenziato un prolungamento del Q-T in un terzo dei pazienti celiaci oggetto dello studio, contro nessuno dei pazienti con pancreatite cronica e disturbi intestinali comparati ai primi. In questi pazienti affetti da malattia celiaca è stato evidenziato un rapporto inverso tra prolungamento del Q-T e potassemia, da cui viene la raccomandazione di integrare la terapia dietetica con la somministrazione di potassio.

Infine, va ricordato che nel 1976 Whorwell<sup>(9)</sup>, studiando la mortalità nei celiaci, avrebbe osservato una mortalità per cardiopatia ischemica e stroke ridotta del 40% rispetto alla popolazione generale, ipotizzando un'azione di protezione della celiachia nei riguardi di tali patologie, forse per bassi livelli di colesterolo, trigliceridi e fibrinogeno che caratterizzano questa malattia. Un altro studio<sup>(10)</sup>, più recente, condotto su 3790 pazienti affetti da malattia celiaca ha confermato una diminuzione del rischio di ipertensione e ipercolesterolemia, evidenziando, inoltre, un diminuito rischio di infarto del miocardio ma anche un lieve aumento di rischio di stroke. Tuttavia, queste osservazioni non sono state confermate da altri autori.

## Patogenesi

Per tale associazione l'ipotesi patogenetica autoimmune sembra essere la più attendibile; infatti, in alcuni pazienti affetti da CMDI e nei loro familiari, è stata rilevata la presenza di autoanticorpi diretti verso il cuore e, in alcuni di essi, degli stessi antigeni di istocompatibilità presenti in patologie ad accertata patogenesi autoimmune<sup>(3)</sup>. Si può anche ipotizzare che il danno cardiaco sia il risultato di un meccanismo autoimmune scatenato dalla gliadina, come già dimostrato per altre patologie associate alla celiachia<sup>(11,12)</sup>. L'azione positiva esplicita da una dieta priva di glutine evidenzia, inoltre, che il miglioramento della funzionalità cardiaca potrebbe essere dovuto ad un migliorato assorbimento di nutrienti ed oligoelementi che svolgono un ruolo importante sulla funzione contrattile del miocardio e sulla stabilità elettrica, nonché l'assorbimento di farmaci cardiovascolari, compromesso in questi soggetti sia dall'atrofia dei villi intestinali, propria della malattia celiaca, sia dell'enteropatia proteina disperdente, secondaria alla stasi venosa, presente nella CMDI in fase avanzata.

La tipica espressione di atrofia dei villi intestinali che caratterizza la malattia celiaca, inoltre, può limitare l'assorbimento di differenti nutrienti come la tiamina, la riboflavina, il magnesio, il calcio, il selenio, la carnitina, etc, attivi nel metabolismo del miocardio<sup>(13)</sup>. In particolar modo la carnitina rappresenta un importante carrier per il trasporto di gruppi acilici all'interno dei mitocondri, dove avviene la  $\beta$ -ossidazione; questa sostanza può essere rilevata nel siero, nei muscoli scheletrici e nel tessuto cardiaco<sup>(14)</sup>. Un incremento dei livelli di carnitina potrebbe risultare efficace per la "performance" cardiaca come è già stato osservato da alcuni autori in pazienti affetti da CMDI e CD trattati con una dieta priva di glutine.<sup>(4,7,13,15-17)</sup>

## Conclusioni

Le patologie cardiovascolari assumono, come incidenza statistica, una posizione secondaria nella malattia celiaca rispetto alle malattie endocrine ed alle connettiviti. Tuttavia, in considerazione delle osservazioni clinico-epidemiologiche sopra descritte, appare evidente come tali patologie possano rappresentare una rilevante complicazione nei soggetti affetti da enteropatia da glutine. Appare ragionevole, quindi, considerare lo screening per la malattia celiaca un opportuno strumento diagnostico in soggetti affetti da malattie cardiovascolari, data l'evidente azione positiva esplicita da una dieta priva di glutine sulla performance del miocardio. Inoltre, vista l'elevata prevalenza di malattia celiaca tra i familiari di pazienti con CMDI, lo screening sierologico può risultare ulteriormente utile a prevenire lo sviluppo della patologia cardiaca, prima che questa possa manifestarsi clinicamente.

## Bibliografia

1. M Curione, M Barbato, L Biase, et al. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1999;354:222-3.
2. C Chimenti, M Pieroni, A Frustaci. Celiac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2001;2:658-9.
3. T Not, E Faleschini, A Tommasini, A Repetto, et al. Celiac disease in patients with sporadic and inherited cardiomyopathies and in their relatives. *Eur Heart J* 2003;24:1455-61.
4. A Frustaci, L Cuoco, C Chimenti, M Pieroni, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-8.
5. RS De Bem, SR Da Ro Sa Utiyama, RM Nishihara, et al. Celiac disease prevalence in Brazilian dilated cardiomyopathy patients. *Dig Dis Sci* 2006;51:1016-9.
6. M Riccabona, E Rossipal. Pericardial effusion in celiac disease--an incidental finding? *Wien Klin Woch* 2000;112:27-31.
7. D Prati, MT Bardella, M Peracchi, L Porretti, et al. High frequency of anti-endomysial reactivity in candidate sto heart transplant. *Dig Liver Dis* 2002;34:39-43.
8. GR Corazza, M Frisoni, C Filippini, et al. Investigation of QT interval in adult coeliac disease. *BMJ* 1992;304:1285.
9. PJ Whorwell, MR Alderson, KJ Foster, R Wright. Death from ischaemic heart-disease and malignancy in adult patients with coeliac disease. *Lancet* 1976;2:113-4.
10. J West, RFA Logan, TR Card, et al. Risk of vascular disease in adults with diagnosed celiac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:73-9.
11. A Ventura, G Magazzu, L Greco. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology* 1999;117:297-303.
12. M Peracchi, C Trovato, M Longhi, M Gasparin, et al. Tissue transglutaminase antibodies in patients with end-stage heart failure. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2850-4.
13. KKA Witte, AL Clark, JGF Cleland. Chronic heart failure and micronutrients. *JAM Coll Cardiol* 2001;37:1764-5.
14. M Curione, C Danese, F Viola, et al. Carnitine deficiency in patients with coeliac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nutr Metab Card Dis* 2005;15:279-83.
15. W El-Aroussy, A Rizk, G Mayhoub, et al. Plasma carnitine levels as a marker of impaired left ventricular functions. *Mol Cell Biochem* 2000;213:37-41.
16. D Pauly, CJ Pepine. The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003;41:35-43.
17. Z Curione, M Barbato, F Viola, P Francia, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of gluten free diet on cardiac performance. *Digest Liver Dis* 2002;34:867-71.