

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA EPATODIGESTIVA  
XX CICLO**

**Coordinatore Ch.mo Prof. Francesco Di Mario**

---

**VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DELL'ADENOIPOFISI IN ADULTI  
CELIACI**

**Tutor:**

**Ch.mo Prof. Loris Borghi**

**Dottoranda:**

**Dott.ssa Marta Maino**

**ANNO ACCADEMICO 2006 /2007**

## **INDICE**

<b>-Introduzione</b>	<b>pag.3</b>
<b>-Malattia celiaca</b>	<b>pag.4</b>
<b>Patogenesi</b>	<b>pag.4</b>
<b>Epidemiologia</b>	<b>pag.5</b>
<b>Manifestazioni cliniche</b>	<b>pag.5</b>
<b>Diagnosi</b>	<b>pag.6</b>
<b>Terapia</b>	<b>pag.7</b>
<b>Patologie endocrine associate a malattia celiaca</b>	<b>pag.8</b>
<b>Aspetti patogenetici dell'associazione tra malattia celiaca e disordini endocrini</b>	<b>pag.10</b>
<b>Asse ipotalamo-ipofisi e malattia celiaca</b>	<b>pag.12</b>
<b>Funzioni di GH-Malattia celiaca e deficit di Gh</b>	<b>pag.15</b>
<b>- Scopo dello studio</b>	<b>pag.19</b>
<b>-Materiali e metodi</b>	<b>pag.19</b>
<b>-Risultati</b>	<b>pag.22</b>
<b>-Discussione</b>	<b>pag.23</b>
<b>-Figure e tabelle</b>	<b>pag.27</b>
<b>-Bibliografia</b>	<b>pag.32</b>

## **INTRODUZIONE**

La celiachia è una malattia autoimmune caratterizzata da flogosi, atrofia dei villi ed iperplasia delle cripte della mucosa dell'intestino tenue.

La lesione mucosale si sviluppa in soggetti geneticamente predisposti dopo l'ingestione di alimenti contenenti glutine.

Studi di popolazione hanno dimostrato come fino allo 0.5% della popolazione adulta sia affetta da malattia celiaca nel mondo Occidentale.

I pazienti possono essere totalmente asintomatici o presentare anemia sideropenica, malassorbimento, calo ponderale, deficit nutrizionali isolati, disordini di tipo endocrino.

La diagnosi precoce è fondamentale per potere intraprendere una dieta priva di glutine, in grado di prevenire le complicanze più severe della malattia, quali l'osteoporosi ed il linfoma intestinale.

La malattia è spesso associata ad alcune patologie autoimmuni quali diabete mellito insulino-dipendente, tiroiditi autoimmuni, morbo di Addison, alopecia, ipofisite linfocitica.

Numerosi studi hanno documentato una certa prevalenza di deficit di GH in pazienti pediatrici affetti da celiachia, nonostante una documentata aderenza alla dieta glutine-priva.

In alcuni casi il quadro è stato spiegato con la presenza di anticorpi anti ipofisi (APA) responsabili di un danno autoimmune dell'ipofisi con perdita della funzionalità della parte anteriore.

Lo scopo della tesi è stato quello di valutare la prevalenza di deficit di GH in una coorte di pazienti adulti celiaci all'esordio.

# **MALATTIA CELIACA [1]**

## **Patogenesi**

La malattia celiaca si manifesta in seguito all'interazione tra glutine e fattori immunitari, genetici ed ambientali.

## ***Il ruolo del glutine***

La celiachia è indotta dall'ingestione del glutine, complesso proteico che deriva da frumento, segale ed orzo.

Il glutine è ricco in glutamina e prolina e viene scarsamente digerito dal tratto gastrointestinale superiore nell'uomo; la gliadina rappresenta la frazione alcol-solubile e contiene componenti potenzialmente tossici, fra cui un peptide costituito da 33 aminoacidi, resistente alla degradazione delle proteasi gastriche, pancreatiche e del brush border intestinale. Questi peptidi sono in grado di passare la membrana epiteliale intestinale in presenza di aumentata permeabilità intestinale e di interagire con le antigen presenting cells della lamina propria.

## ***Risposte immunitarie mucosali***

Nei pazienti celiaci, la risposta immunitaria alle frazioni della gliadina promuove una reazione infiammatoria, in primo luogo nel piccolo intestino, caratterizzata da infiltrazione della lamina propria e dell'epitelio, con cellule infiammatorie croniche ed atrofia dei villi. (FIG.1)

La gliadina danneggia le cellule epiteliali, incrementando l'espressione di interleukina-15, che attiva i linfociti intraepiteliali, a loro volta in grado di diventare citotossici ed eliminare gli enterociti che esprimono MIC-A (proteina di stress) sulla loro superficie.

L'aumentata permeabilità intestinale, a volte secondaria ad infezioni virali, permette il passaggio della gliadina nella lamina propria, dove

viene deaminata dalla transglutaminasi tissutale potendo così interagire con HLA-DQ2 (o HLA-DQ8) posti sulla superficie delle antigen presenting cells.

I linfociti T CD4 producono a questo punto citochine proinfiammatorie, soprattutto interferone  $\gamma$ , che causano il danno tissutale con atrofia dei villi intestinali, iperplasia delle cripte e l'attivazione di linfociti B che producono gli anticorpi circolanti (AGA; EMA e tTG).

### ***Fattori genetici***

La presenza di HLA-DQ2 o HLA-DQ8 predispone allo sviluppo di malattia celiaca, sebbene studi recenti indichino un contributo in realtà inferiore al 50%. Numerosi geni non HLA sembrano influenzare la suscettibilità di malattia tramite un ruolo non ancora chiarito.

### ***Fattori ambientali***

Studi epidemiologici hanno suggerito il ruolo di alcuni fattori ambientali quali l'allattamento al seno (protettivo) e l'introduzione del glutine prima dei quattro mesi di vita (sfavorevole); infezioni gastroenteriche, soprattutto da rotavirus, in grado di danneggiare la permeabilità intestinale.

### **Epidemiologia**

La celiachia è una malattia ubiquitaria, che colpisce adulti e bambini con un'incidenza che può arrivare fino allo 0.5-1% della popolazione generale, a seconda delle aree geografiche considerate.

### **Manifestazioni cliniche**

Le manifestazioni cliniche variano in relazione all'età di insorgenza della malattia.

In età pediatrica prevalgono generalmente le manifestazioni tipiche quali diarrea, meteorismo, distensione addominale e ritardo della crescita. In età pubere e adolescenziale sono più comuni

manifestazioni extraintestinali come bassa statura, sintomi neurologici ed anemia.

Nell'adulto prevalgono quadri più sfumati e correlati al difetto di assorbimento di alcuni nutrienti specifici, quali ferro, calcio, vitamina B12, acido folico, vitamina K. Pertanto la diagnosi viene posta in corso di accertamenti per anemia sideropenica, osteoporosi, patologie autoimmuni.

Sintomi meno comuni e spesso aspecifici comprendono dolore addominale, stipsi, calo ponderale, disturbi neurologici, ipoproteinemia, ipocalcemia, alterati indici di funzionalità epatica.

### **Diagnosi**

La diagnosi è in primo luogo sierologica, tramite la positività degli anticorpi antiendomio (EMA) e antitransglutaminasi (tTG), anticorpi di classe IgA.

In caso di negatività sierologica ed elevato sospetto clinico di malattia celiaca, va ricercato il deficit selettivo di IgA che riguarda circa il 10% dei pazienti celiaci e può spiegare i falsi negativi.

Il ruolo di HLA-DQ2 e DQ8, presenti anche nel 30-40% della popolazione generale, è marginale: solo l'assenza di questi alleli è importante per l'elevato valore predittivo negativo.

Il gold standard diagnostico è rappresentato dalla biopsia della mucosa digiunale da effettuarsi in corso di esofagogastroduodenoscopia con dimostrazione istologica di linfocitosi intraepiteliale, iperplasia delle cripte e atrofia dei villi intestinali. Tali alterazioni istologiche sono caratteristiche, ma non specifiche di malattia celiaca e va quindi posta diagnosi differenziale con altre potenziali cause di atrofia dei villi intestinali (Tab.1).

## **Terapia**

Il trattamento dietetico rappresenta attualmente l'unica strategia terapeutica riconosciuta e consiste nell'eliminazione completa dal glutine per tutta la vita del paziente. La completa aderenza alla dieta priva di glutine va monitorata periodicamente (EMA-tTG-AGA) in quanto è fondamentale per evitare l'insorgenza delle complicanze più serie quali infertilità, osteoporosi e linfoma intestinale.

Alcuni studi suggeriscono la possibilità di introdurre l'avena, ma i dati non sono univoci soprattutto perché le preparazioni commercialmente disponibili sono spesso contaminate dal glutine, durante la coltivazione, la lavorazione, il trasporto e lo stoccaggio.

Al momento della diagnosi vanno ricercati eventuali deficit nutrizionali (carenza di acido folico, vitamina B12, vitamine liposolubili, ferro e calcio) e potenziali complicanze, quali l'osteoporosi.

Le terapie non dietetiche sono ancora in fase di studio e comprendono la possibilità di impiegare enzimi ricombinanti in grado di digerire le frazioni tossiche della gliadina nello stomaco o nel piccolo intestino oppure terapie in grado di interferire con la risposta immunitaria, tramite blocco dell'attività della transglutaminasi tissutale, per altro non prive di eventi avversi potenzialmente anche seri [2].

## **Patologie endocrine associate a malattia celiaca**

### ***Diabete mellito insulino-dipendente***

Studi che datano da più di 30 anni hanno stimato come fino al 1-1,5% dei bambini affetti da diabete mellito insulino-dipendente siano celiaci [3]. Questi pazienti si presentavano con manifestazioni tipiche di malassorbimento e presentavano uno scarso controllo dei valori glicemici, con frequenti episodi di ipoglicemia. Gli studi più recenti riportano un'incidenza di celiachia in pazienti diabetici in età pediatrica intorno al 5,4-7,4 % [4].

Ad oggi è possibile concludere che fino al 4% dei pazienti con diabete mellito insulino dipendente hanno una concomitante malattia celiaca. In questi pazienti è molto raro l'esordio tipico con segni di malassorbimento, essendo più tipica l'anemia sideropenica, anche occasionalmente riscontrata agli esami di laboratorio [5].

In questi pazienti, l'impatto sul controllo glicometabolico della dieta glutine priva dipende dai sintomi gastroenterici presenti: pazienti diabetici e malnutriti recuperano velocemente peso corporeo non appena escludono il glutine dalla dieta.

Talvolta invece la dieta priva di glutine può peggiorare il controllo glicemico.

Non è inoltre chiaro se la malattia celiaca non trattata possa favorire la progressione del danno, soprattutto neurologico, nei pazienti diabetici.

### ***Disordini della tiroide***

Studi recenti hanno dimostrato che l'incidenza di patologie tiroidee autoimmuni in pazienti celiaci è simile a quella del diabete e si aggira intorno al 5%, senza differenze tra iper ed ipotiroidismo.



In analogia con questi dati, la prevalenza di malattia celiaca in pazienti con patologia tiroidea autoimmune è documentata intorno al 2-4% [6].

### ***Altre condizioni endocrinologiche [6]***

A partire dagli anni '80 sono numerose le osservazioni, spesso fortuite ed aneddotiche, di associazione fra malattia celiaca e patologie endocrine anche rare:

- M.di Addison
- Iperparatiroidismo primario
- Iperparatiroidismo secondario a ipocalcemia
- Ipopituitarismo
- Alopecia areata
- Insufficienza corticosurrenalica
- Insufficienza ovarica
- Infertilità

## **Aspetti patogenetici dell'associazione tra malattia celiaca e disordini endocrini [6]**

### ***Fattori genetici***

Celiachia e disordini autoimmuni endocrini sono certamente legati ad una comune predisposizione genetica localizzata a livello della regione HLA del cromosoma 6. Il 90% circa dei pazienti celiaci è HLA DR3-HLA DQ2 positivo ed i rimanenti esprimono l'aplotipo DR4-DQ8.

Tuttavia il 20-30% della popolazione generale esprime HLA DQ2, ma solo una minoranza dei soggetti diventa celiaco, in quanto rimangono cruciali l'esposizione a fattori ambientali ed il coinvolgimento di altri geni, probabilmente non HLA legati.

La predisposizione a sviluppare diabete mellito insulino dipendente è simile a quella legata alla malattia celiaca ed è associata ad HLA DR3-DQ2 e DR4-DQ8.

HLA DQ 2 e DQ8 mostrano solo una debole associazione con la tiroidite di Hashimoto e ancor meno con il morbo di Graves.

Gli aplotipi HLA DR3-DQ2 e DR4-DQ8 sono comuni in molte patologie autoimmuni, quali il morbo di Addison, la sindrome di Sjögren, l'epatite autoimmune.

### ***Fattori immunitari***

La coesistenza tra celiachia e patologie autoimmuni quali diabete mellito insulino dipendente e tiroiditi autoimmuni può essere spiegata dal mimicrosmo molecolare attraverso il quale la gliadina o la transglutaminasi tissutale attivano linfociti T che cross reagiscono con vari autoantigeni. Queste risposte infiammatorie possono persistere in pazienti geneticamente predisposti e portare a patologia autoimmune organo-specifica attraverso un fenomeno di "epitope spreading". E' anche tuttavia possibile che la transglutaminasi

tissutale sia in grado di modificare antigeni esogeni o self attraverso cross linking o deaminazione, generando così differenti neoantigeni.

Infine, è possibile che lo stress ossidativo e la flogosi possano causare un'attivazione aberrante delle transglutaminasi nei diversi tessuti che conducono alla formazione di aggregati proteici che possono essere citotossici a contribuire allo sviluppo di varie patologie.

E' stato anche ipotizzato che l'aumentata permeabilità intestinale presente nei pazienti celiaci sia in grado di favorire l'ingresso di antigeni esogeni, quali proteine alimentari, endotossine, prodotti di degradazione batterica, in grado di attraversare la lamina propria e portare all'attivazione di reazioni autoimmuni.

### ***Fattori ambientali***

Il principale fattore ambientale è costituito dall'esposizione al glutine, indispensabile per lo sviluppo della celiachia.

Tuttavia è stato indicato anche un possibile ruolo di adenovirus sierotipo 12, che possiede una sequenza amioacidica simile a quella della gliadina, senza che vi siano sufficienti evidenze.

Il fumo di sigaretta è in grado di influenzare la risposta dei linfociti T e B e di diminuire la permeabilità intestinale, caratteristiche comuni nei pazienti celiaci.

Al momento attuale, l'unico fattore ambientale riconosciuto è dato dall'esposizione al glutine in pazienti geneticamente predisposti con un periodo intercorrente di espressione di malattia variabile e forse dipendente da altri alleli.

## **Asse ipotalamo-ipofisi e malattia celiaca**

Le connessioni tra ipotalamo e adenoipofisi sono di natura vascolare: gli ormoni ipofisiotropi prodotti nell'ipotalamo vengono secreti nei plessi capillari del sistema portale ipofisario e, attraverso le vene ipofisarie, raggiungono le cellule secernenti dell'adenoipofisi [7].

Queste cellule, dotate di una notevole plasticità in quanto possono proliferare selettivamente per adattarsi alle necessità fisiologiche (gravidanza ed allattamento, per es.) e della proprietà di transdifferenziarsi, producono ormoni proteici, denominati tropine (in quanto tra le loro funzioni vi è quella di mantenere il trofismo degli organi bersaglio) (Fig.2).

**PROLATTINA:** stimola la lattazione durante il puerperio e durante la gravidanza concorre alla preparazione della ghiandola mammaria per la lattazione. Il controllo della secrezione di PRL, che è di tipo pulsatile, è prevalentemente inibitorio ed è esercitato dalla DA ipotalamica, mentre TRH e VIP hanno un'azione stimolatoria

**GH:** Il controllo ipotalamico della secrezione ipofisaria di GH si attua mediante l'azione di stimolo del GHRH e l'azione inibitoria della somatostatina.. La secrezione di GH è inoltre regolata da stimoli provenienti dal SNC, correlati allo stress, al sonno, ai livelli glicemici, che agiscono mediante neurotrasmettitori monoaminergici, acetilcolinergici e oppioidi. Il GH regola inoltre la propria secrezione con un meccanismo di controregolazione negativa che si esplica direttamente a livello ipotalamico. La funzione primaria è quella di promuovere l'accrescimento.

**TSH:** Il controllo ipotalamico della secrezione di TSH si attua attraverso l'azione di stimolo del "realising hormone" TRH. La funzione del TSH è di regolare la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei T3 e T4, che a loro volta agiscono direttamente sull'ipofisi

inibendo la secrezione di TSH e a livello ipotalamico stimolano la secrezione di somatostatina.

**ACTH:** La secrezione di ACTH è stimolata dal CRH e inibita dal cortisolo che agisce con un meccanismo di controregolazione negativa sia a livello ipofisario che ipotalamico; ACTH esercita inoltre un meccanismo di controregolazione negativo su CRH. La funzione principale è quella di stimolare la steroidogenesi corticosurrenalica ed il trofismo della ghiandola stessa.

**LH ed FSH:** La secrezione di LH ed FSH è controllata da un singolo “releasing hormone” ipotalamico, il GnRH ed avviene in modo pulsatile con picchi secretori che si verificano circa ogni ora e che sono mediati da una concomitante pulsatilità secretoria del GnRH, essenziale per mantenere la secrezione gonadotropinica. I neuroni secernenti GnRH sono localizzati in due aree distinte dell’ipotalamo. La prima, centro ciclico, è posta anteriormente al di sopra del chiasma ottico e presiede la secrezione ciclica del GnRH. La seconda è localizzata in corrispondenza del nucleo arcuato e controlla la secrezione tonica di GnRH. Gli ormoni gonadici circolanti regolano la secrezione di GnRH e delle gonadotropine con un complesso meccanismo di controregolazione positivo a livello del centro ciclico e negativo a livello del centro tonico, variabile nelle diverse condizioni fisiologiche e patologiche.

Nei pazienti celiaci, l’ipotesi di meccanismi autoimmuni in grado di agire sull’attività dell’adenoipofisi è nota da circa 40 anni ed è supportata da studi autoptici [6].

Più recentemente è stata confermata da studi di tipo morfologico effettuati con metodiche di imaging quali la risonanza magnetica.

Il coinvolgimento autoimmune dell'ipofisi è stato ipotizzato in base alla presenza di anticorpi anti ipofisi sierici (APA) ad indicare la presenza di una ipofisite di tipo autoimmune con conseguente infiltrazione dell'ipofisi da parte di linfociti e plasmacellule e perdita della funzionalità dell'organo. Ne consegue un parziale o totale ipopituitarismo con deficit isolati o combinati di ACTH, TSH, FSH, LH e GH.

## **Funzioni di GH-Malattia celiaca e deficit di Gh**

Il GH è un polipeptide di 191 aminoacidi sintetizzato e secreto dalle cellule somatotrope dell'adenoipofisi, per il 70% durante la fase REM del sonno [8] [Fig.3].

La concentrazione basale mattutina nel soggetto adulto normale è inferiore ai 5 ng/mL.

La principale funzione fisiologica è quella di promuovere l'accrescimento lineare mediante effetti metabolici, principalmente mediati dalle somatomedine, una famiglia di polipeptidi prodotti dal fegato.

Il GH stimola la sintesi proteica, la liberazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo; in elevate concentrazioni inibisce l'utilizzazione dei carboidrati riducendo la captazione del glucosio da parte delle cellule, stimola la neoglicogenesi.

La carenza di GH ha conseguenze clinicamente rilevanti solo nei soggetti giovani nei quali il blocco dei processi di neoformazione ossea a livello delle cartilagini provoca un arresto della crescita e nanismo.

Al contrario, l'ipersecrezione di GH nei giovani produce un esagerato accrescimento lineare (gigantismo) e nei soggetti adulti un accrescimento osseo sottoperiostale responsabile delle alterazioni ossee caratteristiche dell'acromegalia.

Il deficit di GH nell'adulto può essere secondario ad adenomi ipofisari, esiti di radioterapia per patologia ipofisaria, meningiomi, traumi, emorragia subaracnoidea o già presente dall'età pediatrica.

Il deficit di ormone della crescita nell'adulto determina la comparsa di una sindrome caratterizzata dalla presenza di numerose alterazioni metaboliche, strutturali, funzionali e della composizione corporea.

- a) Effetto sulla composizione corporea e sull'apparato muscolare: il peso corporeo nei pazienti con deficit di GH è generalmente superiore al peso ideale. In questi pazienti è stato documentato un aumento del tessuto adiposo, prevalentemente a livello addominale, mentre è ridotta la massa magra. La carenza di ormone somatotropo determina inoltre una riduzione della massa muscolare e della massima forza di contrazione, con conseguente astenia e scarsa tolleranza all'esercizio fisico.
- b) Effetto sulla massa ossea e sul turnover osseo: la carenza di GH in età adulta si associa ad una riduzione della densità minerale ossea e della massa ossea, più evidente a livello della colonna lombare o dell'avambraccio. Il ridotto contenuto minerale osseo sembra favorire un aumento del rischio di fratture vertebrali. Parallelamente alle alterazioni densitometriche, il deficit di GH sembra esercitare effetti negativi sul turnover osseo del paziente adulto, nel quale è stata infatti dimostrata la presenza di una ridotta attività osteoblastica, in presenza di una normale attività osteoclastica.
- c) Effetti sul metabolismo lipidico: i pazienti con deficit di GH presentano livelli di colesterolo totale e della frazione LDL significativamente aumentati, mentre la frazione HDL risulta ridotta. Le VLDL e i trigliceridi, invece, non sono modificati. Queste alterazioni del metabolismo lipidico, associate all'elevazione del BMI, aumentano il rischio coronarico e contribuiscono a determinare la maggior incidenza di mortalità per malattie cardiovascolari riscontrata nei pazienti con deficit di GH.
- d) Effetti sul metabolismo glucidico: i pazienti con deficit di GH presentano una condizione di insulino-resistenza.



- e) Effetti sull'apparato cardiovascolare: i soggetti con deficit di GH presentano una riduzione dello spessore del setto interventricolare e della massa ventricolare sinistra, una diminuzione della frazione di eiezione a riposo e sotto sforzo. E' stato inoltre riscontrato un aumento dello spessore dell'intima carotidea e delle placche aterosclerotiche.
- f) Effetti sulla funzione renale: il deficit di ormone della crescita determina una compromissione della funzione renale per una diminuzione sia della filtrazione glomerulare sia del flusso plasmatico renale.
- g) Effetto sulla qualità della vita: i soggetti con carenza di GH presentano una ridotta qualità di vita, un aumento della percezione di fatica, isolamento sociale e stress emotivo, una ridotta qualità del sonno e un peggioramento delle funzioni cognitive.

La presenza di deficit di GH in pazienti celiaci di età pediatrica è nota da tempo grazie agli studi condotti su soggetti con bassa statura e ritardo dell'accrescimento, che hanno permesso di individuare la presenza di questa anomalia ormonale [10, 12].

In particolare, è dimostrato come nella celiachia "attiva" e non ancora trattata, la risposta del GH a stimoli farmacologici possa essere lievemente diminuita e siano presenti bassi livelli sierici di IGF-I.

Sebbene la patogenesi non sia ben chiara, sembra plausibile l'ipotesi dell'ipofisite linfocitica come causa del danno, almeno in questa categoria di soggetti, come testimoniato dalla presenza degli anticorpi anti ipofisi (APA) sierici.

La presenza di APA nei soggetti celiaci con deficit di GH è inquadrabile nel contesto di una sindrome poliendocrina

autoimmune. Lo sviluppo di patologie autoimmuni in corso di malattia celiaca appare, secondo alcuni studi, correlato all'età alla diagnosi.

Infatti, è stato dimostrato come nei soggetti che hanno iniziato una dieta glutine priva prima dei 10 anni, la frequenza di patologie autoimmuni era significativamente inferiore rispetto ai controlli. Sembra che questo concetto sia da estendere ad altre patologie autoimmuni la cui insorgenza dipenderebbe dal tempo di esposizione al glutine e quindi siano in definitiva prevenibili, almeno teoricamente, con una diagnosi ed un trattamento precoci.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la funzionalità dell'ipofisi anteriore in pazienti celiaci adulti all'esordio, tramite lo studio dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) e GH-IGF I.

## **MATERIALI E METODI**

Sono stati arruolati 16 pazienti (5 maschi e 11 femmine) di età compresa fra 19 e 74 anni (età media 34 anni) afferiti presso l'ambulatorio della malattia celiaca del Servizio di Endoscopia Digestiva dell'Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza dal gennaio 2006 al novembre 2007. Lo studio è stato condotto in collaborazione con l'Unità di Endocrinologia del Dipartimento di Scienze Mediche del Policlinico di Milano.

I pazienti, inviati presso il nostro Centro nel sospetto di malattia celiaca, sono stati sottoposti ad esofagogastroduodenoscopia con biopsie digiunali che ha confermato la diagnosi di celiachia.

I 16 pazienti sono stati inviati ai Colleghi endocrinologi per valutazione di:

- funzionalità basale dell'ipofisi tramite dosaggio di TSH, FT3, FT4, ACTH, cortisolo, IGF-I, prolattina, testosterone (quest'ultimo negli uomini); anticorpi antitireoglobulina e antitireoperossidasi; anticorpi antiipofisi (APA)

- funzionalità dinamica dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi tramite GnRH test per LH e FSH (valutazione a 0', 20', 30', 60')

- secrezione dinamica di GH tramite GHRH+arginine test (valutazione a 0', 15', 30', 45', 60', 90', 120')

## **Dosaggi ormonali**

TSH, FT3, FT4, ACTH, cortisolo, IGF-I, prolattina, testosterone, anticorpi antitireoglobulina, antiperossidasi ed APA sono stati dosati mediante i comuni test radioimmunologici.

## **GnRH test**

Le prove di stimolazione per la valutazione della secrezione gonadotropinica sono state effettuate tramite GnRH test (100 µg ev, prelievi da -30 a + 120 minuti, ogni 30 minuti) in grado di esplorare la riserva gonadotropinica ipofisaria. La prova è stata ripetuta con somministrazioni reiterate di 2 ore per discriminare una alterazione ipofisaria da una ipotalamica, in caso di eventuale deficit protratto di GnRH.

## **GHRH+arginine test**

La prova di stimolazione tramite infusione combinata di GHRH+arginina rappresenta un'alternativa valida (sensibilità 87% e specificità 91%) e riconosciuta in luogo del classico test di tolleranza insulinica (ITT) che può esporre ai rischi legati all'ipoglicemia (i valori glicemici diagnostici richiesti sono < 40 mg/dl) ed è controindicato nei pazienti anziani, cardiopatici, epilettici e con storia di vertigini.

La risposta al GH (1µg/kg ev, prelievi da -30 a +120 minuti, ogni 30 minuti) è potentemente stimolata dalla contemporanea infusione di arginina (0.5 g/kg di peso corporeo fino ad un massimo di 30 g infusi in 30 minuti; prelievi ogni 30 minuti da -30 a +90 minuti). In accordo con gli standard riconosciuti è stato considerato normale un picco di GH  $\geq$  16 ng/ml.

I valori di IGF-I (variabili in base al sesso ed all'età) sono stati misurati tramite i test immunoradiologici commercialmente disponibili [13-14].

## **Diagnosi di malattia celiaca**

I pazienti sono stati sottoposti a esofagogastrodudoesoscopia con biopsie digiunali. Sono state effettuate quattro prese biottiche, orientate su cartina ed inviate al patologo che ha classificato il grado di atrofia secondo Marsh.

## **Analisi statistica**

I dati sono stati espressi come media  $\pm$  sd.

Le differenze tra le frequenze sono state valutate tramite test  $X^2$ .

Le differenze fra i gruppi sono state valutate tramite il test Mann-Whitney.

Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato come statisticamente significativo.

## RISULTATI

Le caratteristiche dei pazienti in studio sono riassunte nella seguente tabella:

Sex (F/M)	5/11
Age (Years)	34 ± 12.7 (19-74)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	22 ± 2.2
TSH (mU/L)	1.8 ± 0.9
ACTH (pg/ml)	20.7 ± 13.2
Cortisol (nmol/l)	354.1 ± 102.5
FSH (U/L) (M)	4.1 ± 3.7
LH (U/L) (M)	3.1 ± 1.6
Testosterone (nmol/L) (M)	23.4 ± 9.3

In tutti i pazienti in studio è stata dimostrata una normale funzionalità dell'asse HPG come confermato dai normali livelli sierici basali di TSH, FT3, FT4, ACTH, cortisolo, LH,FSH e testosterone.

Tre pazienti (2 F, 1M) hanno mostrato positività per gli anticorpi anti tiroide.

La funzionalità dinamica dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi valutata tramite GnRH test è risultata normale in tutti i pazienti.

La secrezione dinamica di GH valutata tramite GHRH+arginine test è risultata alterata in quattro pazienti maschi, che hanno mostrato un deficit di GH completo, in un paziente con IGF I diminuito, e parziale negli altri tre; normale la risposta in tutte le pazienti femmine.

[Fig.4-5-6]

Il livelli di IGF I sono risultati normali in tutti i pazienti ad eccezione di quello con deficit completo di GH.

La ricerca degli APA è risultata negativa in tutti i soggetti in studio.

Nessuna correlazione statisticamente significativa è emersa tra presenza di deficit di GH ed età di insorgenza della malattia celiaca.

## **DISCUSSIONE**

La celiachia è associata ad un crescente numero di patologie autoimmuni, soprattutto diabete mellito insulino dipendente, tiroidite autoimmune e morbo di Addison [6].

Numerosi studi, prevalentemente condotti su soggetti in età pediatrica, hanno dimostrato un coinvolgimento ipotalamico-ipofisario tradotto in una marcata riduzione di ormoni tiroidei circolanti ed aumentata risposta del TSH alla somministrazione esogena di TRH.

I dati riguardanti la secrezione del GH sono noti fin dagli anni '80 e derivano da studi prevalentemente condotti su bambini celiaci con ritardo dell'accrescimento, che spesso precedeva la diagnosi di malattia celiaca [12]. Tuttavia, in alcuni soggetti si osservava un coesistente, ma transitorio deficit di GH, che regrediva dopo un appropriato periodo di dieta aglutinata. L'importanza di questi studi sta naturalmente nel fatto che la coesistenza di celiachia e deficit di GH può ritardare la corretta diagnosi e l'adeguato approccio terapeutico al ritardo di crescita. E' stato infatti dimostrato come la somministrazione esogena di GH non sia in grado di ripristinare normali livelli di IGF I in soggetti celiaci.

Complessivamente, la lettura riguardante il deficit di GH nei celiaci di età pediatrica dimostra come la risposta del GH a stimoli farmacologici sia diminuita durante celiachia non trattata e quindi "attiva" e fino al 69% dei pazienti con celiachia "attiva" mostri concentrazione plasmatiche di GH inferiori di 2SD rispetto al valore medio; le concentrazioni di IGF-I, influenzate da fattori nutrizionali ed endocrini, sono generalmente basse e si normalizzano dopo un congruo periodo di dieta priva di glutine.

Gli studi riguardanti il deficit di GH nell'adulto sono più datati ed esigui, probabilmente perché sono più sfumate le manifestazioni

cliniche anche se non meno importanti, soprattutto per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari[15].

I dati del nostro studio confermano quanto già riportato da altri autori (Peracchi et al) circa un alterato controllo della secrezione di GH nel soggetto celiaco adulto non trattato, riscontrato nella nostra esperienza in 4/16 (25%) dei pazienti ed indipendentemente dall'età di insorgenza della malattia [16-18].

Appare complesso spiegare per quali motivi i soggetti siano tutti maschi, anche invocando probabili effetti degli ormoni sessuali, sia per l'esiguità del campione, sia per la normalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Sempre in conformità con i dati della letteratura, anche nel nostro studio si tratta di un deficit selettivo e non correlato ad anomalie della funzionalità dell'adenoipofisi, come confermato dalla normale funzione dell'asse HPG e dai valori ormonali basali dosati.

L'ipotesi dell'ipofisite linfocitica, nota da almeno 40 anni e confermata da alcuni studi autoptici, decade anche nella nostra esperienza, in quanto tutti i soggetti sono risultati APA negativi.

Questo dato sembra indebolire anche l'ipotesi di una maggiore suscettibilità a sviluppare patologie autoimmuni con l'aumentare dell'età alla diagnosi di malattia celiaca, in quanto i nostri pazienti erano tutti di età adulta alla diagnosi e senza patologie autoimmuni concomitanti.

Tuttavia, appare difficile fornire una spiegazione completa del deficit di GH in considerazione della numerosità del campione.

E' possibile, come già osservato in altre esperienze condotte su adulti, che sia chiamato in causa un ruolo dell'ipotalamo, in quanto il deficit in questi soggetti potrebbe non essere responsivo alla somministrazione di L-dopa, ma a quella di GHRH, probabilmente a



causa di un anormale tono cerebrale monoaminergico, analogamente a quanto accade in altre condizioni croniche quali, insufficienza epatica severa, anoressia nervosa e la depressione.

In queste condizioni, una malnutrizione più o meno marcata influisce sul metabolismo epatico diminuendo la produzione di IGF-I, effettori dell'azione del GH.

Inoltre, la flogosi, comunque presente nella malattia celiaca, è in grado di esercitare il medesimo effetto e questo è ben noto dalle osservazioni condotte sui pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali [17].

In alternativa, è anche da considerare un possibile ruolo di peptidi derivanti dal glutine in grado di attraversare la barriera ematoencefalica ed interagire con strutture nervose, talvolta con effetti endorfino-simili.

In conclusione, i dati del nostro studio confermano la presenza di un deficit isolato di GH in una significativa porzione di adulti celiaci non trattati ed in assenza di alterazione della funzionalità dell'adenoipofisi o di evidenza di danno autoimmunitario pituitario.

La significatività statistica dell'associazione tra malattia celiaca e deficit di GH nell'adulto non può emergere dall'esiguo campione in studio e la reale prevalenza del deficit ormonale necessita studi su popolazioni più numerose.

Tuttavia, sembra opportuno ricercare il deficit di GH almeno in categorie selezionate di adulti celiaci, in considerazione delle potenziali conseguenze in termini di rischio cardiovascolare.

Resta da valutare la reale opportunità ed efficacia di un trattamento sostitutivo farmacologico, eventualmente da intraprendere dopo dieta priva di glutine e l'impatto che questa strategia può avere sull'outcome clinico di questi pazienti.



**FIGURE E TABELLE**

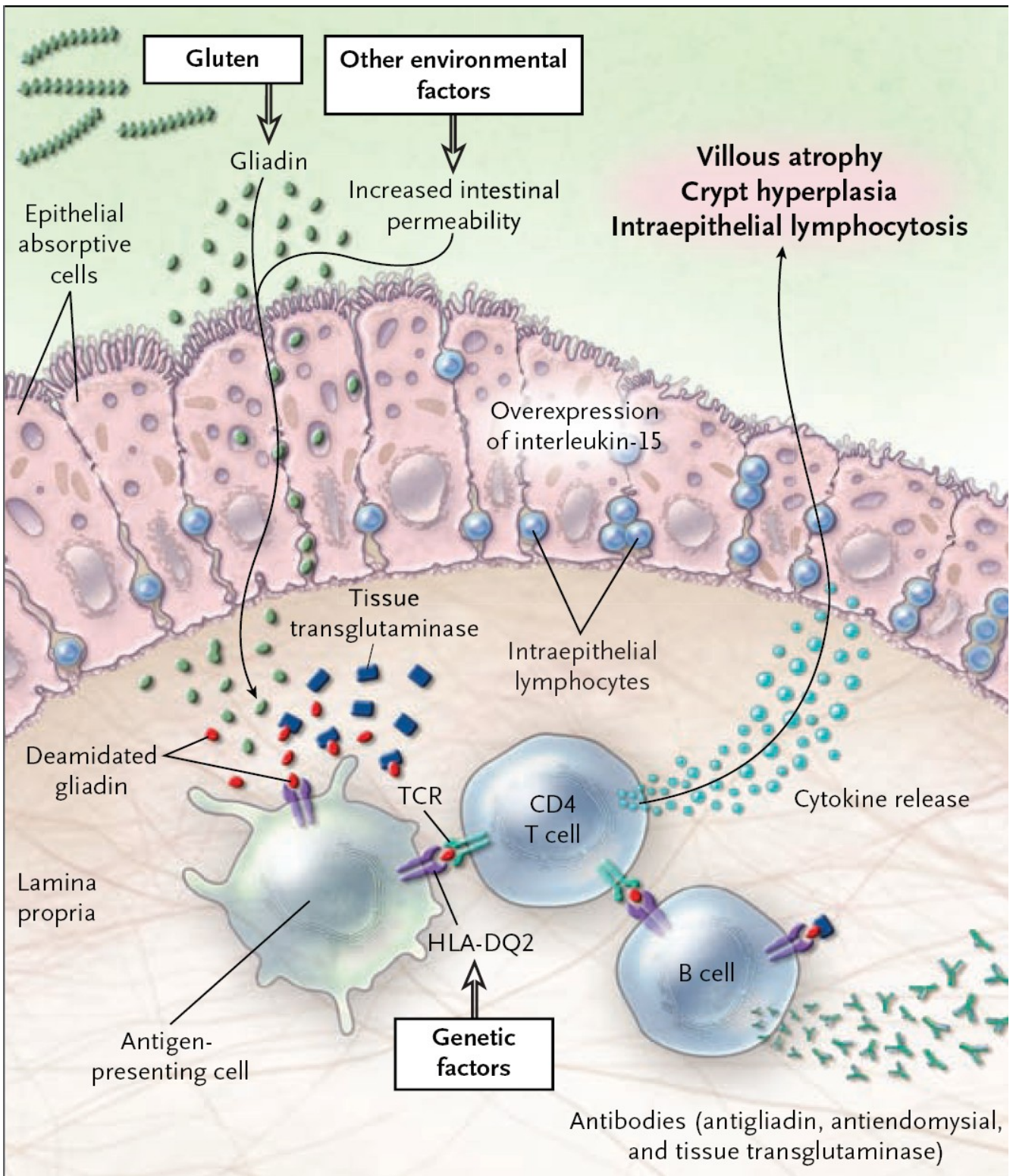


Fig1-Interaction of gluten with environmental, immune and genetic factors in celiac disease.

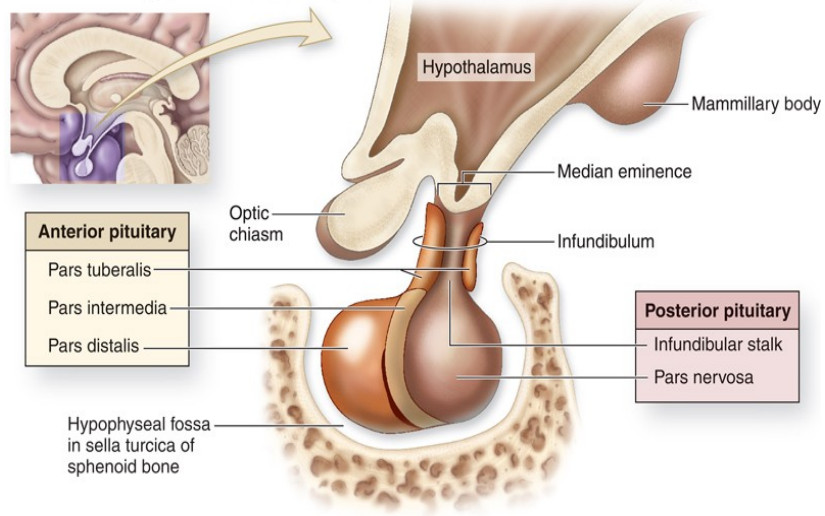
Modified by Govind Bhagat, *New England Journal of Medicine*, 357;17, pp 1731-1743

**Tab.1 Cause di atrofia dei villi intestinali (NEJM, 2007; 357; 17)**

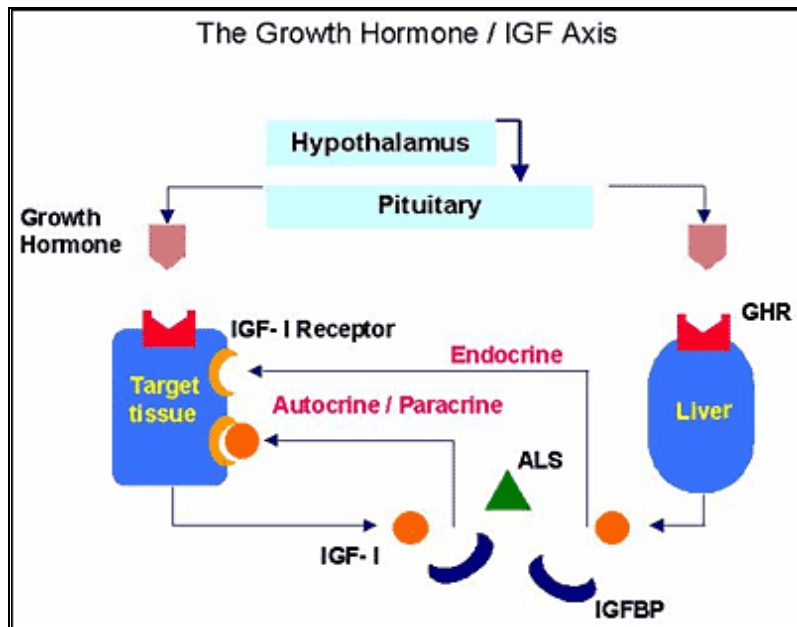
<b>Giardiasi</b>
<b>Sprue Collagena</b>
<b>Immunodeficienza comune variabile</b>
<b>Enteropatia autoimmune</b>
<b>Enterite attinica</b>
<b>Morbo di Whipple</b>
<b>Tubercolosi</b>
<b>Sprue tropicale</b>
<b>Gastroenterite eosinofila</b>
<b>Enteropatia da HIV</b>
<b>Linfoma intestinale</b>
<b>S.Zollinger-Ellison</b>
<b>Morbo di Crohn</b>
<b>Intolleranze ad alimenti diversi dal glutine (latte,soia,pollo,tonno)</b>

**Fig.2-Ipofisi**

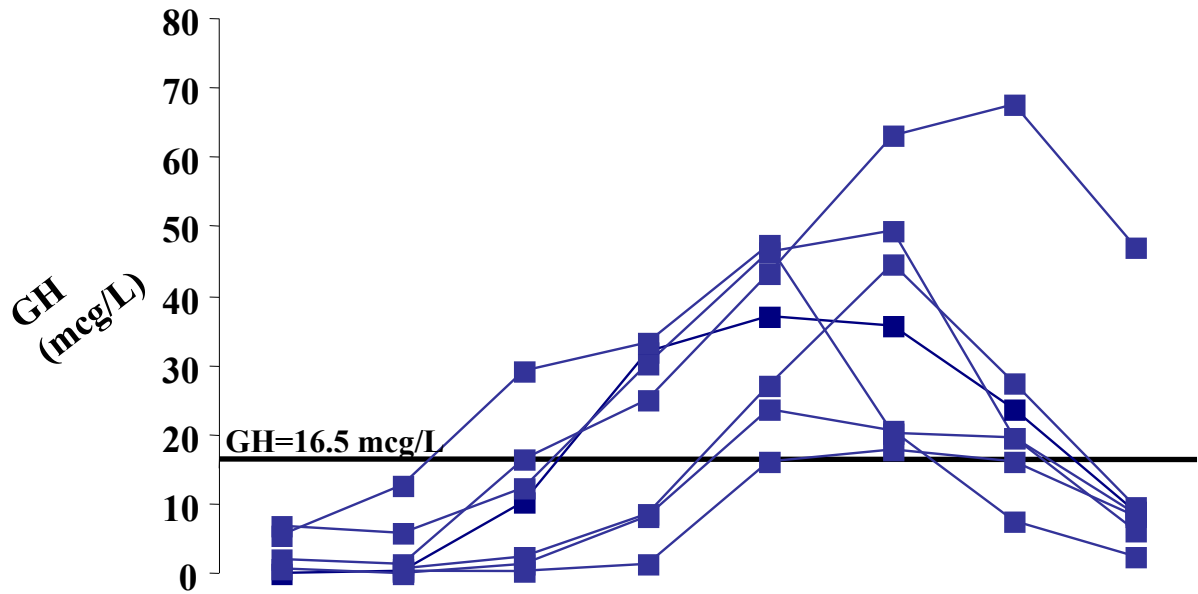
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



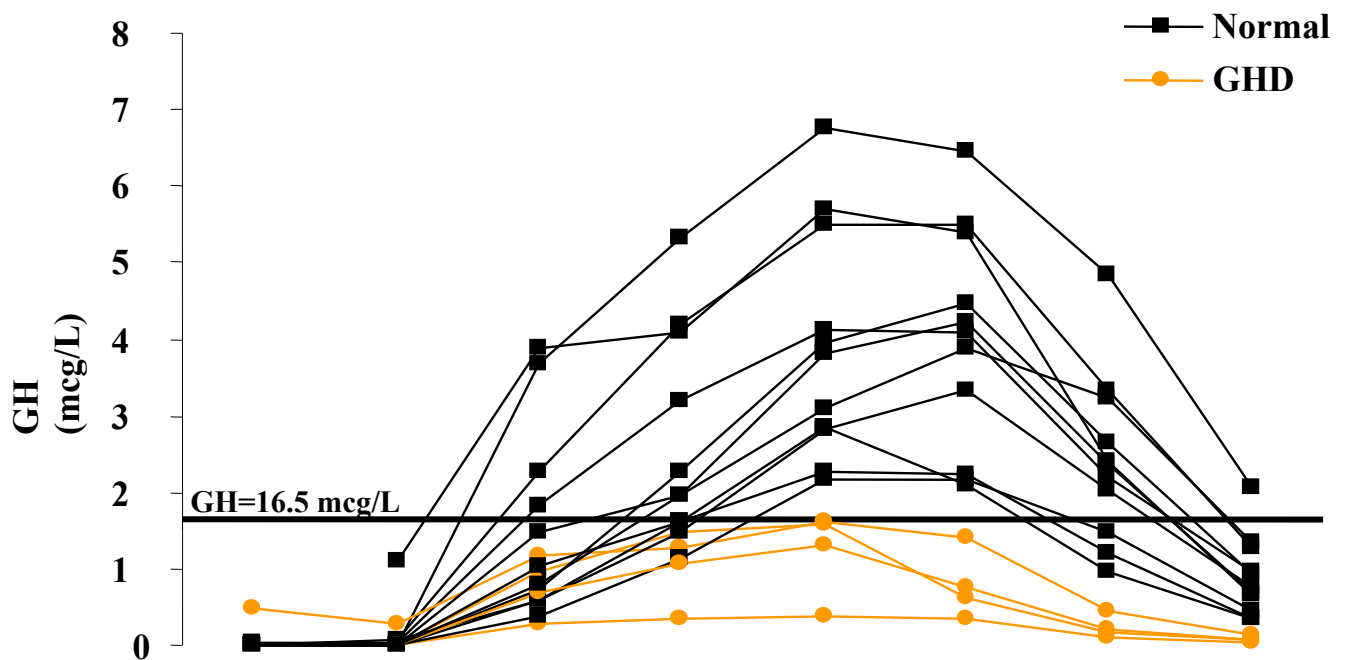
**Fig.3-Asse Ipotalamo-ipofisi-GH**



**-Fig. 4- GHRH + arginine test- Females**

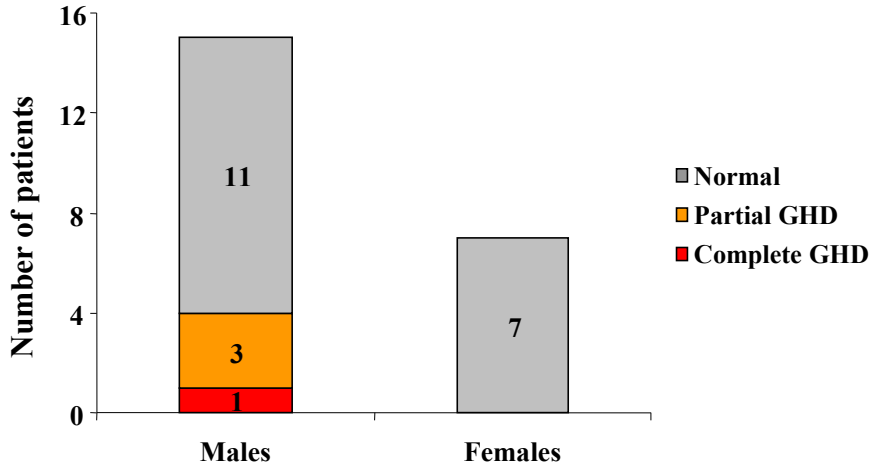


**-Fig. 5- GHRH + arginine test- Males**



**.-Fig.6-GHRH + arginine test-Males vs females**

**GHRH + arginine test**



## **BIBLIOGRAFIA**

- [1]. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 1731-43.
- [2]. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001, 120: 636-651.
- [3]. Thain ME, Hamilton JR, Ehrlich RM. Coexistence of diabetes mellitus and celiac disease. *J Pediatr* 1974, 85: 527-529.
- [4]. Visakorpi JK. Diabetes and coeliac disease. *Lancet* 1969, 2: 1192.
- [5]. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1062 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999, 94: 691-696.
- [6]. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocrine Reviews* 2002, 23 (4): 464-483.
- [7]. Rugarli G. *Manuale di Medicina Interna Sistemica*, 1995; capitolo 53-Malattie ipotalamo-ipofisarie, pp 946-953.
- [8]. G.Faglia, Beck-Peccoz P. *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo* 2006, Cap. 2, pp37-53.
- [9]. Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Filippella M, Rota F, Acampa W, Savastano S, Salvatore M, Lombardi G. The severity of cardiac



impairment in 100 adult patients with hypopituitarism: an observational case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89; 698-6004.

[10]. Jansson UH, Kristiansson B, Albertsson-Wikland K, Bjarnason R. Short term gluten challenge in children with coeliac disease does not impair spontaneous growth hormone secretion. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003; 16 (5):771-8.

[11]. Salardi S, Cacciari E, Volte U, Santoni R, Ragni L, Elleri D, Cicognani A, Vaira D. Growth and adult height in atypical coeliac patients, with or without growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2005; 18:769-75.

[12]. Mughetti L, De Bellis A, Predieri B, Bizzarro A, et al. Growth hormone impaired secretion and antipituitary antibodies in patients with coeliac disease and poor catch-up growth after a long gluten-free diet period: a causal association? *Eur J Pediatr* 2006;

[13]. Ghigo E, Amaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm & IGF Research* 2007, in press

[14]. G. Faglia, Beck-Peccoz P. *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo*, McGraw-Hill, 2006, pp 49-50.

[15]. De Bellis A, Bizzarro A, Conte M, Perrino S, Coronella C, et al. Antipituitary antibodies in adults with apparently idiopathic growth hormone deficiency and in adults with autoimmune endocrine

diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 650-654.

[16] Peracchi M, Molteni N, Cantalamessa L, Bardella MT, Peracchi G, Orsatti A, Fagioli P, Bianchi PA. Abnormal growth hormone responsiveness to stimuli in women with active celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:580-583.

[17].Jansson UHG, Kristiansson B, Magnuson P, Larsson L, Albertsson-Wikland K, Bjarnason R. The decrease of IG-I, IGF-binding protein 3 and bone alkaline phosphatase isoforms during gluten challenge correlates with small intestinal inflammation in children with coeliac disease. *European Journal of Endocrinology*, 2001; 144:417-423.

[18]. Peracchi M, Molteni N, Cantalamessa L, Bardella MT, Peracchi G, et al. Abnormal growth hormone responsiveness to stimuli in women with active celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 1992, 87:580-583.

