

# CELIACHIA E OSTEOPOROSI: IL RUOLO DEL GINECOLOGO DALL'ESPERIENZA DI UN CASO CLINICO

Angela Gianninoto; Salvatore Giovanni Vitale; Anita Catavorello;  
Roberta Giuca; Ferdinando Antonio Gulino; Antonio Cianci

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia e Scienze Radiologiche, Sezione di Ginecologia e Ostetricia,  
Università degli Studi di Catania, Italia

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott.ssa Angela Gianninoto

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia e Scienze Radiologiche, Sezione di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Catania  
Via Franchetti n°21, 95123 Catania (CT) Italia

tel: +39 3462128101; Fax: +39 0953781326; e-mail: gangela@inwind.it

## ABSTRACT

Celiac disease is a disorder characterized by malabsorption and chronic inflammation of the intestinal mucosa. Literature shows the close correlation between celiac disease and osteoporosis, with a significant increased risk of fracture in patients with this chronic intestinal disease. The mechanism behind this relationship is the malabsorption of calcium, also associated with reduced expression of proteins regulated by vitamin D, actively involved in the absorption of calcium by enterocytes of the villi. Our case report concerns a 32 year old woman suffering from celiac disease, which was also diagnosed with a condition of early osteoporosis. The knowledge of the increased risk of osteoporosis in patients with celiac disease allows early detection and to implement appropriate therapy. The basic treatment is the gluten-free diet, that is essential to control the underlying disease for which the comorbidities that may arise, such as osteoporosis. In women, menopause hormone replacement therapy should be initiated, subject to the general contraindications. If the removal of gluten from the diet of patients with celiac disease does not increase bone loss, additional treatment with oral bisphosphonates may be indicated.

**Key words:** *celiac disease; osteoporosis; gluten-free diet; bisphosphonates; hormone replacement therapy*

## RIASSUNTO

La celiachia è una patologia caratterizzata da malassorbimento ed infiammazione cronica della mucosa intestinale. Dai dati della letteratura si evince la stretta correlazione tra celiachia ed osteoporosi, con un notevole aumento del rischio di frattura nei pazienti affetti da tale patologia intestinale cronica. Il meccanismo alla base di questa relazione è il malassorbimento del calcio, associato anche a ridotta espressione delle proteine regolate dalla vitamina D, implicate nell'assorbimento attivo del calcio da parte degli enterociti dei villi intestinali. Il nostro caso clinico riguarda una donna di 32 anni affetta da celiachia, alla quale si è diagnosticata anche una condizione di osteoporosi precoce. La conoscenza dell'aumentato rischio di osteoporosi nei soggetti celiaci, permette di individuarli precocemente e di attuare una terapia adeguata. Il trattamento di base risulta essere comunque la dieta priva di glutine, indispensabile sia per un controllo della patologia di base che per le comorbidità che ne possono derivare, quale l'osteoporosi. Nella donna in menopausa la terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere instaurata, fatte salve le controindicazioni generali. Se l'abolizione del glutine dalla dieta dei pazienti con malattia celiaca non migliora la perdita di massa ossea, il trattamento supplementare con bifosfonati per via orale potrebbe essere indicato.

**Parole chiave:** *celiachia; osteoporosi; dieta priva di glutine; bifosfonati; terapia ormonale sostitutiva*

## INTRODUZIONE

La celiachia è una patologia autoimmune, associata ad infiammazione della mucosa del piccolo intestino, che può causare atrofia dei villi. I fattori coinvolti nell'eziopatoge-

nesi della malattia sono il consumo di proteine del glutine e la predisposizione genetica. <sup>(1)</sup> La diagnosi di malattia celiaca si basa sulla constatazione di un aspetto caratteristico dei campioni biotipici della mucosa ottenuti dal piccolo intestino. Si riscontrano vari gradi di atrofia dei villi, un

cambiamento del normale aspetto colonnare dell'epitelio assorbente con iperplasia delle cripte e aumento del numero di linfociti intraepiteliali e cellule mononucleate della lamina propria. <sup>(2)</sup> Oltre ai comuni sintomi gastrointestinali, quali diarrea, crampi addominali e perdita di peso, la malattia celiaca causa anche interessamento di altri sistemi ed apparati. <sup>(3)</sup> Infatti, possono essere coinvolti la cute, il fegato, il sistema nervoso, il sistema endocrino, il sistema riproduttivo e le ossa. <sup>(4,5)</sup> Nell'ambito delle manifestazioni extraintestinali della malattia celiaca l'apparato osteomuscolare rappresenta una sede di frequente localizzazione. Dolori articolari, prevalentemente a carico del rachide e del bacino, rappresentano una precoce manifestazione di malattia e si ritrovano nella gran parte di malati. L'osteopatia celiaca è la patologia osteoarticolare più frequente, invalidante e potenzialmente reversibile. Appare necessario pertanto enfatizzare la necessità di diagnosi, adeguata valutazione, nonché di precoce trattamento.

Attualmente la patologia che per impatto sociale domina il campo dell'osteopatia celiaca è l'osteoporosi. Questa viene definita come riduzione della massa ossea per unità di volume per aumentato turnover in cui i processi di riassorbimento eccedono i processi di apposizione. L'entità dell'osteoporosi viene valutata mediante la misurazione della densità minerale (BMD) che può essere espressa come il numero di deviazioni standard (DS) dalla media per i soggetti adulti di giovani adulti. Un T score di  $-1.0$  o più alto è normale; un T score tra  $-1.0$  e  $-2.5$  indica osteopenia; e un T score di  $-2.5$  o più basso indica osteoporosi. <sup>(6)</sup>

Nei soggetti celiaci adulti la prevalenza dell'osteoporosi è stata valutata nella misura del 47% dei pazienti di sesso femminile e del 50% dei pazienti di sesso maschile sottoposti a dieta priva di glutine. In passato l'osteomalacia e le sue manifestazioni rappresentavano il quadro dominante della osteopatia celiaca. Ad essa caratteristicamente si associavano la tetania ipocalcémica, che attualmente si presenta episodicamente, nonché le manifestazioni secondarie alla miopatia prossimale. Solo successivamente la possibilità di dosare la 25-OH vitamina D ed il paratormone sierico permetteva l'identificazione dell'iperparatiroidismo secondario come momento etiopatologico fondamentale dell'osteopatia celiaca. I meccanismi che concorrono alla genesi dell'osteopatia nel celiaco sono molteplici. Ruolo primario nella patogenesi esplica il malassorbimento del calcio. Questo avviene sia in diretta conseguenza della lesione della mucosa, sia secondariamente alla steatorrea, con meccanismo di chelazione del calcio da parte dei grassi intraluminali. Sin dalle prime fasi dell'enteropatia da glutine, inoltre, si rileva la ridotta espressione delle proteine regolate dalla vitamina D implicate nell'assorbimento attivo del calcio da parte degli enterociti dei villi intestinali. La calbindina D9K, proteina

citosolica implicata nel trasporto attivo del calcio, in particolare risulta essere estremamente ridotta nei soggetti con recente diagnosi di celiachia, rimanendo a livelli inferiori alla norma anche durante la fase di remissione clinica. Il deficit di lattasi secondario contribuisce al malassorbimento del calcio. Il ruolo del deficit di vitamina D appare rispetto a quest'ultimo di secondo piano. In ogni caso è comunemente rilevabile nella malattia celiaca di recente diagnosi, con frequenza stimata attorno al 58%. Si può pertanto concludere che il malassorbimento di calcio determina l'iperparatiroidismo secondario che induce un incremento del turnover osseo con perdita assoluta della massa ossea. <sup>(2)</sup> Qualora venga intrapreso un trattamento con glucocorticoidi, questo può peggiorare l'osteoporosi per riduzione e dell'assorbimento intestinale del calcio, e dell'attività osteoblastica. <sup>(7)</sup> Dal momento che gli estrogeni costituiscono un importante fattore di induzione dell'azione di sintesi degli osteoblasti, la menopausa rappresenta un momento significativo di aggravamento della perdita di massa ossea nel soggetto celiaco di sesso femminile ed impone una più attenta sorveglianza sull'entità della demineralizzazione, nonché un più precoce ed aggressivo trattamento. <sup>(8)</sup>

L'osteopatia celiaca di per sé determina un incremento del rischio di frattura patologica aggiuntivo rispetto al soggetto non celiaco, tuttora non valutato estensivamente. Tuttavia, secondo quanto rilevato da Mc Farlane, questo risulterebbe aumentato di 3.5 volte rispetto a soggetti che non presentano patologia gastroenterica di pari sesso ed età.

I segmenti ossei interessati precipuamente sono il rachide, il bacino, l'epifisi distale del radio. Deformazioni vertebrali lombari sono evidenti nella maggior parte dei pazienti affetti da osteopatia. Bisogna sottolineare che la maggior parte delle fratture occorrono nel periodo precedente alla diagnosi o nel periodo di non perfetta aderenza alla dieta priva di glutine. <sup>(9)</sup>

In generale, l'ipovitaminosi D e l'iperparatiroidismo secondario sono comuni nei celiaci recentemente diagnosticati, meno comunemente in coloro che rispondono significativamente alla dieta priva di glutine. I pazienti che hanno ricevuto una diagnosi recente mostrano un elevato turnover osseo, con incremento degli indici sia di formazione, che di riassorbimento. Nei pazienti con malattia refrattaria è presente un bilancio osseo negativo con elevati indici di riassorbimento. La valutazione della densità ossea dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti affetti da malattia celiaca al momento della diagnosi, dal momento che il malassorbimento può precederla di molti anni. In ogni caso all'insorgere della menopausa per le donne ed all'età di 55 anni per gli uomini, poiché a partire da questo momento la perdita di massa ossea è più rapida. <sup>(10)</sup>

Recenti studi hanno dimostrato la sostanziale reversibilità dell'osteopatia in pazienti sottoposti a dieta prima di gluti-

ne, sebbene la durata di malattia ed il raggiungimento del picco di massa ossea della terza decade incida notevolmente sulla possibilità di correggere il deficit di massa ossea. La stretta osservanza della dieta priva di glutine è il principale presidio terapeutico, nonché la principale strategia preventiva dell'osteopatia.<sup>(11,12)</sup> E' stato dimostrato che l'introduzione della dieta priva di glutine e la somministrazione di calcio alla dose di 1200-1500 mg al giorno può determinare il recupero della massa ossea, nel paziente che non abbia raggiunto il picco di massa ossea della terza decade di età.

Al momento della diagnosi dovrebbe essere effettuato il dosaggio del paratormone sierico.<sup>(13)</sup> Se il paratormone risulta elevato è indicato un supplemento vitamina D per via parenterale (400-800 ui die) e calcio elementare. La terapia deve essere protratta fino al raggiungimento del valore di soglia di 70/100 nmol/L per il dosaggio della 25 OH vitamina D e della normalizzazione del dosaggio del paratormone. Nella donna in menopausa la terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere instaurata, fatte salve le controindicazioni generali. Se l'abolizione del glutine dalla dieta dei pazienti con malattia celiaca non migliora la perdita di massa ossea, il trattamento supplementare (per esempio la terapia con bifosfonati per via orale) potrebbe essere indicato. Se la terapia orale con bifosfonati non è tollerata o non migliora il BMD, dovrebbero essere raccomandati i bifosfonati per via endovenosa. (2)

### Caso Clinico

A.C., 32 anni, la signora si presenta per insorgenza di dolore addominale diffuso da una settimana. Riferisce una storia di sindrome dell'intestino irritabile dall'età di 18 anni, con tendenza ad alvo diarroico. I sintomi sembrano associati a stress emotivo, in quanto nei periodi di ferie trascorsi sembrano regredire. Non trae giovamento dalla sospensione di latticini nella dieta con cicli ripetuti di probiotici; le feci sono risultate più volte negative all'esame colturale e parassitologico e alla ricerca del sangue occulto. Nell'ultimo anno, in concomitanza di un periodo di particolare stress familiare e lavorativo, i sintomi sono peggiorati, con un aumento del numero delle scariche accompagnate da dolore addominale, per cui il precedente medico di famiglia ha suggerito l'esecuzione di una colposcopia con biopsie multiple risultata negativa per patologie organiche. In passato la paziente ha avuto problemi di fertilità e un aborto spontaneo all'età di 24 anni; nell'occasione fu seguita da un centro specialistico che esclude patologie endocrine.

La paziente è in sovrappeso (1.54 cm, 66 kg, indice di massa corporea (bmi) 27,8 kg/m<sup>2</sup>), assume costantemente caffè, saltuariamente alcolici ai pasti, non fuma, segue una dieta libera, stile di vita sedentario, ha una diuresi nel-

la norma. Assume lorazepam al bisogno per problemi di insonnia. In passato, per un'anemia microcitica familiare, ha eseguito cicli di ferro per os, mal tollerato per insorgenza di grave tensione addominale. L'esame obiettivo rileva buone condizioni cliniche, un marcato meteorismo addominale con dolore alla palpazione profonda, lieve resistenza su tutti i quadranti e peristalsi aumentata; Blumberg e Murphy negativi, Giordano negativo. Per il resto, tutto nella norma. Recentemente erano stati richiesti vari esami, mostratici dalla paziente: colesterolo totale 190mg/dl, colesterolo HDL 48 mg/dl, trigliceridi 200 Mg/Dl, glicemia 90 mg/dL, aspartato amino transferasi (AST) 91 U/I, alanina amino transferasi (ALT) 50 U/I, gamma-glutamilttransferasi e fosfatasi alcalina normali, amilasi e lipasi normali, bilirubina totale e frazionata normali, sangue occulto nelle feci assente; parassitologico e colturale feci negativo, esame urine normale. L'emocromo con formula conferma il quadro noto di anemia microcitica. Un RX addome a vuoto risulta normale; l'ecografia all'addome superiore mostra lieve steatosi epatica, anse ileali non ispessite; il resto nella norma. Contemporaneamente si esegue DXA del rachide lombare e del femore, che evidenzia la perdita di massa ossea (osteoporosi). (Tab I)

La stretta osservanza della dieta priva di glutine come principale presidio terapeutico, nonché la principale strategia preventiva dell'osteopatia con la somministrazione di calcio alla dose di 1200-1500 mg associato a risedronato 75 mg (2 cpr al mese) ha determinato il recupero della massa ossea dopo 18 mesi. (Tab.II)

### Discussione

I recenti studi hanno dimostrato la sostanziale reversibilità dell'osteopatia in pazienti sottoposti a dieta priva di glutine, sebbene la durata di malattia ed il raggiungimento del picco di massa ossea della terza decade incida notevolmente sulla possibilità di correggere il deficit di massa ossea. La stretta osservanza della dieta priva di glutine è il principale presidio terapeutico, nonché la principale strategia preventiva dell'osteopatia.

Risulta evidente che l'introduzione della dieta priva di glutine e la somministrazione di calcio alla dose di 1200-1500 mg al giorno può determinare il recupero della massa ossea, nel paziente che non abbia raggiunto il picco di massa ossea della terza decade di età.

Al momento della diagnosi dovrebbe essere effettuato il dosaggio del paratormone sierico. Se il paratormone risulta elevato è indicato un supplemento vitamina D per via parenterale (400-800 ui die) e calcio elementare. La terapia deve essere protratta fino al raggiungimento del valore di soglia di 70/100 nmol/L per il dosaggio della 25 OH vitamina D e della normalizzazione del dosaggio del paratormone. Nella donna in menopausa la terapia ormonale sostitutiva

Tabella 1.

	BMD	T-SCORE	Z-SCORE
<b>DXA 2007</b>			
Spina L1-L4	0,821	- 2,2	- 1,3
<b>DXA 2008</b>			
Spina L1-L4	0,737	- 2,5	- 1,6
Femore Sn totale	0,716	- 1,9	- 1,3

dovrebbe essere instaurata, fatte salve le controindicazioni generali. Se l'abolizione del glutine dalla dieta dei pazienti con malattia celiaca non migliora la perdita di massa ossea, il trattamento supplementare con bifosfonati per via orale potrebbe essere indicato. Consigli generali per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi in caso di malattia celiaca sono: l'aderenza totale alla dieta priva di glutine, l'adeguato apporto di calcio quotidiano (se necessario assicurare apporto di 1500 mg di calcio per os), l'esercizio fisico, l'abolizione del fumo, la ricerca e il trattamento

Tabella 2.

DXA 2010	T- SCORE	Z-SCORE
Spina L1-L4	- 1,5	- 0,8
Femore Sn totale	- 0,9	- 0,6

dell'ipovitaminosi D, la misurazione della BMD alla diagnosi. All'insorgere della menopausa si dovrebbe misurare la BMD e, se è presente osteoporosi, bisognerebbe attuare una terapia ormonale sostitutiva, eventualmente associata a bifosfonati per via orale o calcitonina. In tutti i pazienti con fratture patologiche, bisognerebbe seguire la terapia con bifosfonati. Inoltre, bisognerebbe misurare la BMD se si instaura trattamento con bifosfonati o calcitonina; se la BMD scende di più del 4% all'anno per 2 anni consecutivi è necessario modificare il farmaco, se non si verifica riduzione della BMD si continua la terapia a lungo termine per almeno 3 anni, se dopo sospensione la BMD scende di più del 4% all'anno è necessario riprendere il trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981-2002.
2. Pinkerton JV, Dalkin AC, Crowe SE, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis in a patient with celiac disease. *Nat. Rev. Endocrinol*. 6, 167-171 (2010).
3. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128 (4 suppl 1):S74-S78.
4. Rewers M, Liu E, Simmons J, et al. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(1):197-214.
5. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128(4 suppl 1):S47-S51.
6. Katz S, Weirnerman S. Osteoporosis and Gastrointestinal Disease. *Gastroenterology & Hepatology Volume 6, Issue 8 August 2010*.
7. David C, Confavreux CB, Mehsen N, et al. Severity of osteoporosis: what is the impact of co-morbidities? *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77 Suppl 2:S103-6.
8. Chiechi LM, Valerio T, Loizzi P. Postmenopausal osteoporosis and celiac disease. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2002;29(3):187-8.
9. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jan;95(1):183-9.
10. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, et al. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*. 2002;23(4):464-483.
11. Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD, et al. Celiac disease. *Am Fam Physician*. 2007 Dec 15;76(12):1795-802.
12. Capriles VD, Martini LA, Arêas JA. Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev*. 2009 Oct;67(10):599-606
13. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int*. 2005 Jan;16(1):56-63.

OSTEETRICA

GINECOLOGIA