

Up to date: sensibilità al glutine non celiaca

A partire da un case report gli autori hanno condotto una revisione della letteratura sulla sensibilità al glutine non celiaca, un problema sempre più emergente nel campo dello spettro dei disordini correlati al glutine

Giovanni Modola, Pasquale De Luca, Angelo Michele Carella, Teresa Marinelli, Armando Melfitano, Angelo Benvenuto

S.C. Medicina Interna, Dipartimento Internistico Multidisciplinare, Ospedale "T. Masselli-Mascia" - San Severo, ASL Foggia

► Introduzione

Gli autori descrivono un caso clinico di intolleranza al glutine non celiaca "Non Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)", una condizione morbosa autoimmunitaria innata che va ad aggiungersi a patologie già note come la malattia celiachia (MC) e l'allergia al grano.

La NCGS è caratterizzata da sintomi intestinali ed extraintestinali scatenati dall'assunzione di glutine e in cui è stata esclusa sia la diagnosi di celiachia che di allergia al grano.

Si stima sia molto più frequente della celiachia, con una prevalenza pari al 4-6% della popolazione generale. Colpisce più frequentemente il sesso femminile con un rapporto 2:1.

La MC è una intolleranza alimentare su base autoimmunitaria sia innata che adattiva nei confronti del glutine, contenuto in diversi cereali fra cui grano, orzo, segale, farro e avena. Può manifestarsi in qualsiasi età della vita e predilige il sesso femminile con un rapporto 3:1.

Alla base vi è una predisposizione genetica, ma vari fattori ambientali (stress, infezioni e alterazioni della flora batterica intestinale) sono necessari perché si manifesti. L'allergia al grano è una reazione immediata IgE-mediata alla proteina del grano omega-5 gliadina. A differenza di queste ultime i criteri diagno-

stici della NCGS sono ancora oggetto di definizione e discussione.

Caso clinico

Il caso riguarda una ragazza di 22 anni con familiarità per MC (2 cugini di 1° grado).

• Anamnesi

La ragazza non riferisce disordini del ciclo mestruale e patologie degne di nota in anamnesi patologica remota. La sua alimentazione è regolare. Nega allergie a farmaci e ad alimenti. Da alcuni anni la paziente riferisce, quasi ogni mese e per 7-10 giorni, frequenti episodi di diarrea senza sangue né muco, fastidio doloroso addominale, senso di gonfiore, flatulenza e conseguente lieve calo ponderale. Non vengono riferiti episodi febbrili concomitanti. La sintomatologia suddetta si associava a lesioni aftose del cavo orale e sporadiche chiazze eritematose in diverse zone del corpo.

• Prime indagini e terapia

La terapia suggerita dal medico curante si basava su farmaci disinfettanti intestinali, fermenti lattici e coltuttori del cavo orale con parziale e temporaneo beneficio oltre a scarso recupero del peso corporeo.

La paziente si è sottoposta a generici esami ematochimici ambulatoriali che non mostravano significati-

ve alterazioni oltre a Urea Breath Test risultato negativo per HLO.

► Ricovero ospedaliero

La ricorrenza frequente della sintomatologia suddetta e l'ultimo episodio di diarrea ha costretto la paziente a ricoverarsi presso la nostra Unità Operativa per sottoporsi ad ulteriori indagini di laboratorio e strumentali.

• Esami ematochimici

Sono risultati nella norma esame colturale, chimico-fisico e parassitologico delle feci; sierodiagnosi; CMV; EBV; *Clostridium difficile*; funzione epatica; funzione tiroidea; funzione renale; urinocoltura; indici di flogosi; test allergologici; immunodiffusione (IgA, IgG, IgM, IgE totali); marcatori neoplastici; emocromo e bilancio marziale.

Il dosaggio della calprotectina fecale è risultato positivo.

Inoltre la ricerca è stata completata con i marcatori della malattia celiaca (EMA, transglutaminasi IgA e IgG, AGA IgA e IgG) e marcatori HLA-DQ2 e/o DQ8. Di questi solo AGA IgG sono risultati positivi.

• Indagini strumentali

• **Rx torace ed ecografia addome in toto:** non hanno mostrato alterazioni degli organi esplorati.

• **EGDS con biopsie in I e II porzione duodenale:** l'aspetto endoscopi-

co della mucosa antrale era di semplice iperemia come da gastropatia superficiale senza nessuna alterazione duodenale tipica e indicativa per MC. L'esame istologico, invece, metteva in evidenza una mucosa con segni di flogosi cronica e con villi, in parte, di altezza lievemente ridotta e con normale conta dei linfociti CD3 (Marsh 0).

► Decorso clinico

Durante la degenza la paziente ha iniziato una terapia sintomatica e una dieta priva di glutine con rapido beneficio clinico.

La dieta è stata protratta per 18 mesi. Durante questi mesi ha riferito alvo regolare e assenza di lesioni aftose del cavo orale e gli esami ematochimici di controllo periodico hanno mostrato la normalizzazione dei valori AGA IgG e della calprotectina. Successivamente, la paziente ha effettuato una EGDS di controllo con biopsie che hanno mostrato assenza di lesioni endoscopiche e normalizzazione dei villi intestinali, per cui ha ripristinato gradualmente una dieta normale.

Discussione

La sensibilità al glutine non celiaca, rara in età pediatrica, si manifesta dall'età adolescenziale a quella adulta e si caratterizza generalmente, sul piano clinico, per una sintomatologia gastrointestinale di tipo dispeptica associata a diarrea e/o stipsi, astenia e spesso a lesioni di vario tipo che interessano la cute (lesioni eczematose e altre forme di rash cutaneo) e il cavo orale (lesioni aftose).

Tali segni e sintomi rispondono rapidamente, e con significativo miglioramento, alla dieta priva di glutine in pochi giorni.

Siccome i sintomi gastrointestinali

e extraintestinali della NCGS sono simili a quelli della malattia celiaca e all'allergia al grano, la diagnosi si basa su criteri di esclusione quali:

- negatività dei test immunologici per l'allergia al grano (anticorpi di classe IgE diretti verso il grano e PRICK test);
- negatività per la sierologia tipica per MC (EMA ed anti-transglutaminasi);
- istologia duodenale normale o con alterazioni minime (Marsh 0-1) come nel nostro caso e soprattutto assenza di infiltrati eosinofili tipici delle allergie al grano e/o alimentari;
- eventuale test di riesposizione, dopo 3-4 mesi circa, per confermare la diagnosi.

Sul piano genetico il riscontro di marcatori HLA-DQ2 e/o DQ8 è significativo per la malattia celiaca, data la loro positività nel 100% dei casi, ma non specifica per NCGS in quanto riscontrabile anche nel 30% della popolazione generale.

L'unica alterazione immunologica nei pazienti con sensibilità al glutine è la positività degli anticorpi AGA di classe IgG con frequenza quasi del 50%.

Conclusioni

Il trattamento da adottare, sia che si tratti di allergia al grano, malattia celiaca, e/o sensibilità, è l'esclusione del glutine dalla dieta. La differenza, fra le tre forme, potrebbe, invece, riguardare il periodo di esclusione del glutine dalla dieta che è diverso. Infatti nella prima la sospensione può essere temporanea e richiedere la somministrazione di cortisonici, mentre nella malattia celiaca, come sappiamo, è a tempo indeterminato.

Nel nostro caso, la sensibilità al glutine non celiaca potrebbe essere solo temporanea, ma generalmente mai per un periodo di tem-

po inferiore ad 1-2 anni.

Il follow-up è clinico-laboratoristico dopo 6 mesi ed endoscopico a 1 anno. La calprotectina fecale, che in genere riflette, in maniera aspecifica, il grado di infiammazione della mucosa intestinale, è sempre negativa nelle intolleranze. Questo marcatore, nel nostro caso clinico, potrebbe non rappresentare solo un indice di flogosi, data l'assenza di lesioni della mucosa intestinale e la frequente positività nella MC.

► Prospettive

In futuro le nuove conoscenze e la migliore definizione sul piano diagnostico consentiranno di caratterizzare la NCGS come entità ben definita e risolvere un problema sempre più emergente nel campo dello spettro dei disordini correlati al glutine.

BIBLIOGRAFIA

1. Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. Serological tests in gluten sensitivity (non celiac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 680-5.
2. Moayyedi P. ACP Journal Club. Review: Calprotectin testing differentiates inflammatory bowel disease from the irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med* 2014; 160(8): JC13.
3. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-14.
4. Akhondi H, Ross AB. Gluten and associated medical problems. 2020 Jul 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
5. Freeman HJ. Evaluation of non-dietary alternatives for treatment of adults with celiac disease. *Front Nutr* 2020; 7: 562503.
6. Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 5: 3839-53.
7. Sanders DS, Aziz I. Non celiac wheat sensitivity: separating the wheat from the chaff. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1908-12.
8. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10: 13.
9. Chiarelli S, Villanacci V. Celiachia. Requisiti diagnostici minimi per la diagnosi istopatologica. Gruppo Italiano Patologie dell'Apparato Digerente. *Pathologica* 1998; 90(6):809-13.
10. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:75-80.