

Disordini correlati al glutine

Laura Villa

Un team di esperti della gastroenterologia riunitisi nella "First international consensus conference on gluten sensitivity", ha stabilito l'esistenza della sensibilità al glutine, una nuova entità clinica nel complesso campo dei disturbi correlati al glutine. Anche se maggiori studi saranno necessari, l'evento ha permesso di chiarire molti aspetti di questa condizione

L'esistenza di una condizione di sensibilità al glutine in assenza di criteri diagnostici compatibili con una condizione di allergia al grano o di celiachia è da tempo oggetto di discussione. Nella pratica clinica si osservano infatti casi di reazione al glutine in cui non sono coinvolti né meccanismi autoimmuni, come nella celiachia, né di tipo allergico IgE-mediato. Dopo avere escluso con le indagini necessarie la presenza di malattia celiaca, si pensava che i pazienti che traevano vantaggio da una dieta senza glutine, godessero del solo effetto placebo e sono stati spesso considerati affetti da disturbo funzionale e colon irritabile o con problematiche di tipo psicologico e ansioso-depressivo oppure soggetti da sorvegliare per il possibile sviluppo futuro di celiachia. Di recente però lo spettro dei disordini correlati al glutine si è arricchito di una nuova condizione morbosa defi-

nita "gluten sensitivity" - "sensibilità al glutine". L'interesse verso questa condizione è in continuo aumento, come testimoniato dalla "First international consensus conference on gluten sensitivity", tenutasi a Londra (11-12 febbraio 2011). Anche se maggiori studi saranno necessari in futuro per meglio caratterizzare questa nuova entità clinica, un team di esperti mondiali della gastroenterologia ha stabilito l'esistenza, i criteri diagnostici (di esclusione) della sensibilità al glutine, riorganizzando i disturbi glutine-correlati in una mappa generale (figura 1).

Meccanismi patogenetici

Uno studio condotto dall'Università di Baltimora (Maryland, USA) in collaborazione con Seconda Università degli Studi di Napoli ha fornito importanti elementi per definire i meccanismi patogenetici della *gluten sen-*

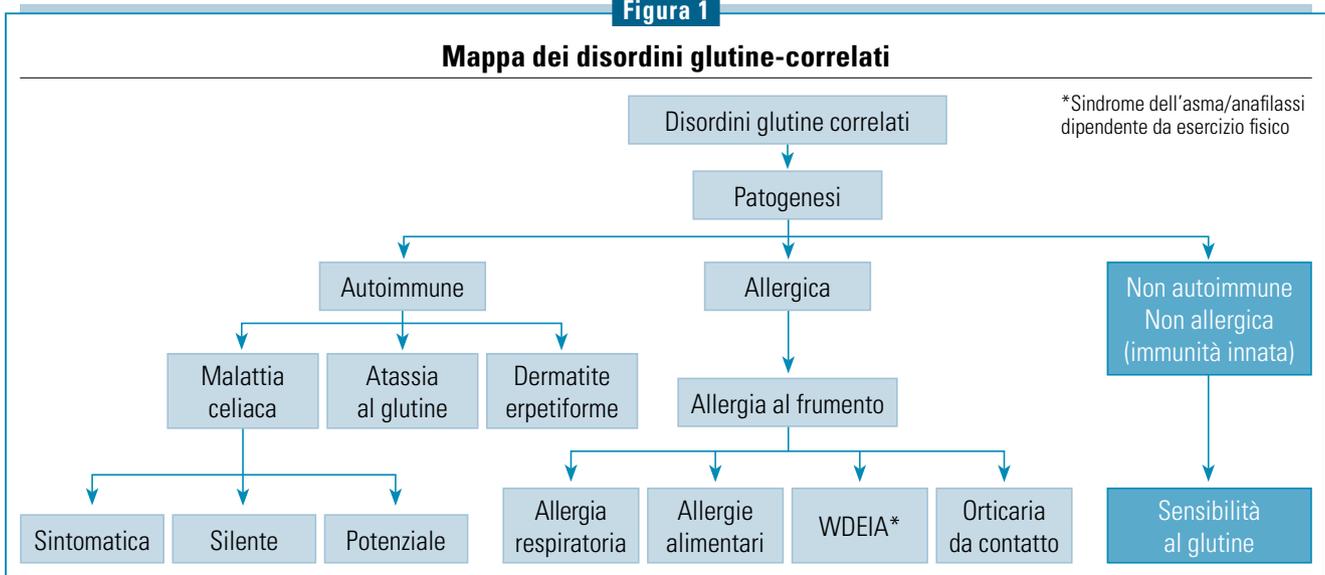
sitivity (GS) (BMC Med 2011; 9: 23). Nel lavoro s'è valutata la permeabilità intestinale, i marcatori di integrità della barriera, dell'immunità innata e dell'immunità adattativa, in 42 celiaci, 26 soggetti definiti con *gluten sensitivity* e 39 controlli, dimostrando che:

- nella GS non si registrano alterazioni della permeabilità intestinale, aumentata invece significativamente nella celiachia;
- nella GS la proteina CLDN4, marcatore dell'integrità della barriera intestinale, è aumentata, mentre la sua espressione è ridotta nella celiachia;
- solo nella GS si registrano in mucosa elevati livelli di TLR2 (marcatore dell'immunità innata);
- nella celiachia si registrano in mucosa elevati livelli di IL-6 e IL-21 (marcatori dell'immunità adattativa).

Il lavoro ha quindi suggerito come, mentre nella celiachia l'ingestione di glutine attiva un meccanismo di tipo

Figura 1

Mappa dei disordini glutine-correlati



autoimmune, nella GS sembra coinvolto principalmente un meccanismo immunitario innato.

Inquadramento e percorso diagnostico

Identificata maggiormente in pazienti adulti e rara in età pediatrica, tale condizione è estremamente frequente nella popolazione generale. Sulla base degli studi pubblicati e dell'esperienza del Prof. Umberto Volta (Presidente del Comitato scientifico nazionale dell'Associazione Italiana Celiachia) e responsabile del Centro per la Diagnosi di Celiachia del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna, la GS è circa 6 volte più frequente della celiachia. In pratica si può affermare che, se il numero di celiaci attesi in Italia è di circa 500.000 unità, i pazienti con GS sono almeno 3 milioni.

I soggetti con tale condizione clinica presentano disturbi di tipo intestino irritabile (diarrea, dolore addominale, gonfiore), cui si associano a volte stanchezza cronica, cefalea, dolori muscolari e articolari, eczema, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, formicolii agli arti, depressione. Tale quadro clinico va in remissione con l'eliminazione del glutine dalla dieta. La risposta alla sottrazione del

Tabella 1

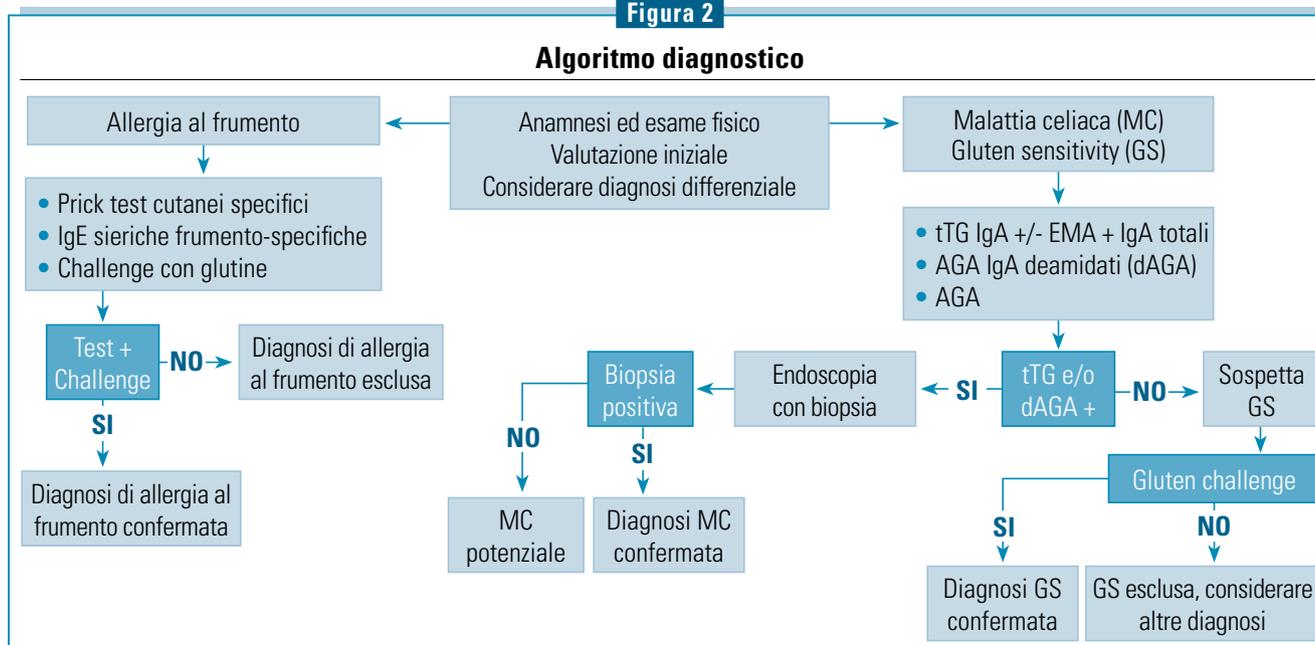
Differenze tra malattia celiaca e sensibilità al glutine

	Malattia celiaca	Sensibilità al glutine
Intervallo tra esposizione al glutine e insorgenza dei sintomi	Settimane-Anni	Ore-Giorni
Patogenesi	Autoimmunitaria (immunità innata + adattiva)	Immunitaria? (immunità innata?)
HLA	HLA DQ2/8 ristretta (~95% dei casi)	Non HLA DQ2/8 ristretta (50% DQ2/8 negativi)
Autoanticorpi	Quasi sempre presenti	Sempre assenti
Enteropatia	Quasi sempre presente	Sempre assente
Sintomi	Intestinali ed extraintestinali (non distinguibile dalla sensibilità al glutine)	Intestinali ed extraintestinali (non distinguibile dalla malattia celiaca)
Complicanze	Co-morbidity Complicanze a lungo termine	Assenza di co-morbidity Complicanze a lungo termine non note

glutine è in genere rapida e porta ad un significativo miglioramento clinico nel giro di pochi giorni. Considerato che la sintomatologia della sensibilità al glutine è facilmente sovrapponibile a quella della celiachia, il paziente dovrà sottoporsi ai tutti i test specifici ad escludere tale patologia. La diagnosi di *gluten sensitivity* è infatti al momento una

diagnosi di esclusione, caratterizzata dalla negatività dei test immunologici per l'allergia al grano (anticorpi di classe IgE diretti verso il grano e Prick test), dalla negatività per la sierologia tipica per celiachia (anticorpi anti-endomisio e anti-transglutaminasi) e da una biopsia intestinale normale o con alterazioni minime (Marsh 0 o Marsh 1 con incremento

Figura 2



dei linfociti intraepiteliali, ma con villi assolutamente normali).

La *gluten sensitivity* non dispone al momento di marcatori anticorpali specifici atti ad identificarla e l'unica alterazione immunologica che è possibile ritrovare è la positività per anticorpi antigliadina di prima generazione, AGA, che vengono ritrovati positivi nel 40-50% dei pazienti.

Generalmente, la positività degli AGA nei casi di *gluten sensitivity* è di classe IgG, più raramente di classe IgA. Sul piano genetico la *gluten sensitivity* presenta una positività per HLA-DQ2 e/o DQ8 nel 50% dei casi circa rispetto al riscontro di questi marker genetici nel 99% dei celiaci e nel 30% della popolazione generale (tabella 1).

In sintesi, se si escludono all'anamnesi e con le opportune indagini diagnostiche l'allergia al grano e la celiachia e il paziente riferisce un miglioramento della sintomatologia

utilizzando prodotti senza glutine, si può ragionevolmente ipotizzare la diagnosi di sensibilità al glutine (figura 2).

■ **Terapia comune: dieta senza glutine**

Il trattamento, sia che si tratti di allergia al grano, di celiachia, o di

sensibilità al glutine, è il medesimo: l'esclusione del glutine dalla dieta. La differenza è che nell'allergia, la sospensione è temporanea e può essere necessaria la somministrazione di cortisonici; nella celiachia la sospensione è a tempo indeterminato; nella GS la sospensione di diete con glutine potrebbe essere solo temporanea.

In sintesi

Sensibilità al glutine: definizione

Casi di reazione al glutine nei quali sia meccanismi allergici sia autoimmunitari sono stati esclusi (diagnosi basata su criteri di esclusione)

- L'allergia al frumento è stata esclusa (anticorpi anti-IgE negativi)
- La malattia celiaca è stata esclusa dall'assenza di autoanticorpi (anti-tTG/EmA negativi) e dalla mancanza di un deficit di IgA. La capacità degli AGA deamidati di differenziare tra malattia celiaca e sensibilità al glutine va stabilita da appropriati trial clinici
- Non HLA ristretta
- Biopsia intestinale normale (assenza di enteropatia)
- Presenza possibile di AGA IgA e/o IgG sierici (AGA di prima generazione)
- Prova di risposta alla dieta priva di glutine in studi in doppio cieco