

Dietro l'iceberg, il pack: la terra inesplorata della *gluten sensitivity*

Enrico Valletta, Martina Fornaro
 UO di Pediatria, Ospedale "G.B. Morgagni - L. Pierantoni", AUSL di Forlì

Abstract

Behind the iceberg, the pack: the unexplored world of "gluten sensitivity"

Among celiac disease and wheat allergy, caused by gluten-containing cereals, a new pathological entity is emerging: gluten sensitivity. It can be defined as a gluten intolerance that does not fulfil the serological and histological criteria for celiac disease, it is not linked to specific HLA haplotypes, and its gastrointestinal and extra-intestinal symptoms quickly improve after a few weeks of gluten withdrawal and worsen after gluten reintroduction. Mechanisms of innate immunity seem to be mainly involved in the pathogenesis of gluten sensitivity. In some adults, irritable bowel syndrome and migraine seem to be dependent on non celiac gluten sensitivity. Epidemiological and clinical research on this topic is just at the beginning and it is reasonable to assume that paediatric age will also be involved.

Quaderni acp 2012; 19(5): 219-222

Key words Gluten sensitivity. Celiac disease. Irritable bowel syndrome. Migraine. Innate immunity

Tra le già note patologie, celiachia e allergia al grano, causate dai cereali contenenti glutine, sta emergendo una nuova entità nosologica: la gluten sensitivity o sensibilità al glutine (GS). È un'intolleranza al glutine che non soddisfa i criteri sierologici e istologici della celiachia, che non è legata ai tipici assetti HLA predisponenti, che può manifestarsi con sintomi gastrointestinali o extraintestinali e nella quale l'eliminazione del glutine dalla dieta determina un rapido miglioramento dei sintomi che ricompaiono poi altrettanto prontamente alla sua reintroduzione. I meccanismi patogenetici coinvolti sembrano essere quelli dell'immunità innata. Particolare attenzione è rivolta agli adulti con sindrome dell'intestino irritabile o emicrania come possibili manifestazioni cliniche di una sensibilità al glutine diversa dalla celiachia. Le ricerche cliniche ed epidemiologiche su questo argomento sono appena agli inizi ed è ragionevole ritenere che anche l'età pediatrica possa esserne interessata.

Parole chiave Sensibilità al glutine. Celiachia. Sindrome dell'intestino irritabile. Emicrania. Immunità innata

L'uomo e il glutine: una convivenza non facile

I rapporti tra i cereali che contengono il glutine e il genere umano appaiono sempre più complessi. I circa diecimila anni che sono trascorsi da quando il frumento è entrato a far parte della nostra dieta di cacciatori e raccoglitori itineranti, trasformandoci in agricoltori stanziali, non sono stati sufficienti a selezionare popolazioni pienamente compatibili con il nuovo regime alimentare.

Certamente, le etnie meno tolleranti al glutine – verosimilmente gli antenati degli attuali celiaci – hanno pagato il prezzo selettivo più alto riducendosi a quell'1% di prevalenza che a noi sembra oggi moltissimo, ma che deve rappresen-

tare ben poca cosa rispetto ai numeri di partenza. I soggetti geneticamente predisposti (HLA DQ2/DQ8 positivi) sono ancora oggi oltre il 30% della popolazione generale.

Una piccola quota di costoro – i celiaci, appunto – registra una reazione immunitaria verso il glutine che diviene presto reazione auto-immune e auto-lesiva che porta alle ben note (e certamente anche ad altre non ancora note) conseguenze per l'organismo.

Poi ci sono le persone che non tollerano il glutine, o meglio il grano, ma il cui sistema immune reagisce secondo i meccanismi diversi dell'allergia IgE-mediata (2-9% della popolazione) [1-2]. Le manifestazioni cliniche possono essere cutanee, respiratorie e gastrointestinali, e

assumono i fenotipi nosologici dell'allergia alimentare e dell'anafilassi, dell'asma occupazionale (asma dei fornai) o dell'orticaria da contatto.

A questi dobbiamo oggi aggiungere tutti coloro che sembrano affetti da una forma d'intolleranza al glutine non classificabile nelle precedenti categorie dell'autoimmunità e dell'allergia e che è stata pertanto definita "sensibilità al glutine" (*gluten sensitivity* = GS) o "sensibilità al glutine non celiaca" (*nonceliac gluten sensitivity*) [3-4]. La possibilità che esistesse una forma di sensibilità al glutine distinta dalla celiachia (CD) – nel senso che non arrivasse a soddisfare i criteri diagnostici – ma contigua per quanto attiene alcune manifestazioni glutine-dipendenti era ipotizzata da tempo. Recenti ricerche hanno rafforzato le evidenze in questo senso, delineando un nuovo scenario di conflitto tra uomo e glutine che coinvolgerebbe almeno il 6% della popolazione [5-6]. È la "no man's land" della GS [7].

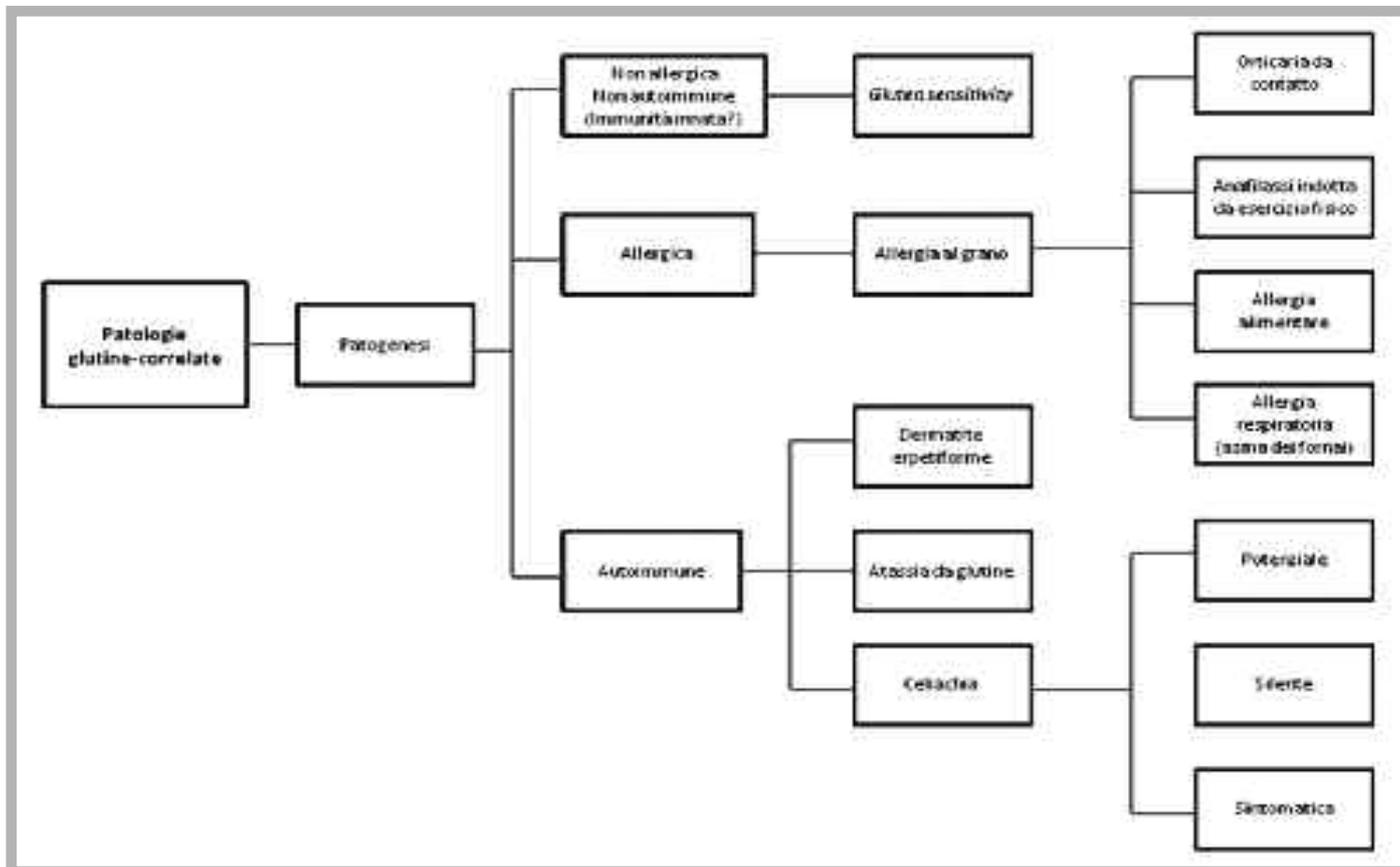
Intestino irritabile, emicrania e glutine

Le prime segnalazioni dell'esistenza di quadri clinici che rispondono positivamente all'eliminazione del glutine dalla dieta, in soggetti non affetti da CD, vengono dalla medicina dell'adulto. Nel 1981, Cooper e coll. descrivono alcuni pazienti con dolore addominale e diarrea cronica che presentano una sensibilità non celiaca al glutine [8]. Negli anni successivi i progressi in questa direzione sono scarsi, ma si va diffondendo l'ipotesi che alcune patologie ritenute puramente "funzionali" come la Sindrome dell'Intestino Irritabile (SII) e l'emicrania possano nascondere una patogenesi neuro-infiammatoria della quale gli alimenti e il glutine, in particolare, sarebbero spesso i responsabili [9].

La SII viene diagnosticata dalla presenza di sintomi gastrointestinali di varia durata (diarrea, stipsi o alvo alternante, dolore e distensione addominale, flatulenza,

Per corrispondenza:
 Enrico Valletta
 e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

FIGURA 1: NUOVA CLASSIFICAZIONE DELLE PATOLOGIE CORRELATE AL GLUTINE PROPOSTA DA SAPONE A, ET AL. [3]



tenesmo) in assenza di una causa organica accertata. La gastroenterite infettiva e l'assunzione di alcuni alimenti sono importanti fattori scatenanti [10]. In entrambi i casi l'attivazione del sistema immunitario e l'infiammazione a livello gastrointestinale costituirebbero il momento patogenetico comune. È oggi noto che un certo grado di infiammazione è presente nell'intestino dei soggetti affetti da SII anche in assenza di cause infettive e coinvolge il sistema nervoso mioenterico attraverso la liberazione di citochine, contribuendo a determinare il quadro di dismotilità intestinale. Fattori psicologici possono, inoltre, influire sull'andamento della SII in oltre la metà dei pazienti, suggerendo l'esistenza di una stretta connessione tra sistema nervoso centrale (SNC) e sistema nervoso enterico (SNE). Quest'ultimo viene oggi considerato un vero e proprio "secondo cervello" in continua comunicazione, integrazione funzionale e feedback con il SNC. È il cosiddetto "asse cervello-intestino" (*brain-gut axis*) che è chiamato in causa

nei disordini neuronali che interessano il tratto gastrointestinale, includendo tra questi anche la SII e la CD [9]. Principali messaggeri di questo flusso comunicativo sarebbero la serotonina (5-idrossitriptamina), l'acetilcolina e altri mediatori paracrini increti dalle cellule enterocromaffini.

Come la SII è un disturbo neuronale del SNE, così l'emicrania è un esempio di disturbo neuronale del SNC. Le manifestazioni cliniche sono molteplici e interessano il SNC (cefalea, ipersensibilità sensoriale, alterazioni della sfera cognitiva e dell'umore) così come il sistema nervoso periferico ed enterico (mialgie, nausea, vomito). I fattori scatenanti l'emicrania sono altrettanto numerosi, ma quello che a noi interessa sono alcune comorbidità segnalate quali i disturbi della sfera psichica, la SII e, talora, la CD.

A sua volta la CD (ma anche la sola GS) è stata ripetutamente descritta in associazione con patologie del SNC (atassia, encefalopatia, corea, epilessia con calcificazioni occipitali, mielopatia) e perife-

rico (miopatia, neuropatia periferica) con una grande varietà di quadri clinici, ben descritti da M. Hadjivassiliou in un recente lavoro di revisione [11]. L'atassia da glutine è oggi un sottotipo riconosciuto di patologia neurologica correlata alla CD (*figura 1*) e fino al 60% dei soggetti che ne sono affetti mostra alla RMN i segni di un'atrofia cerebellare [3-11]. Quello che emerge sempre più chiaramente dalla letteratura è che il glutine è in grado di determinare quadri neurologici diversi, spesso gravi, non solo nei soggetti con CD classica ma anche in assenza di sintomi gastrointestinali, di lesioni della mucosa e della consueta positività per gli anticorpi antitransglutaminasi-2 (TG-2) e antiendomizio (EMA). La presenza di nuovi (TG-6, antigangliosidi) e vecchi (antigliadina) anticorpi sembra comunque confermare la natura immunomediata e infiammatoria della neuropatia glutine-indotta. Il miglioramento o la risoluzione dei sintomi dopo eliminazione del glutine dalla dieta sono portati a controprova della tesi. L'ipotesi

di una *gluten syndrome*, e cioè di un quadro neuropatologico complesso e variegato che troverebbe la sua sintesi in un *continuum* patogenetico che va dalla CD classica alla semplice GS, apre una prospettiva di grande impatto epidemiologico e scientifico [12].

Dalle ipotesi alle evidenze

Fin qui le ipotesi, sostenute da una letteratura vasta, intrigante, ma spesso aneddotica e non del tutto chiara nel delimitare il confine tra CD e GS. Recentemente, due lavori hanno contribuito a dare più sostanza alle ipotesi. Nel primo, un gruppo di 34 adulti con SII i cui sintomi erano ben controllati da una dieta senza glutine è stato riesposto per 6 settimane al glutine con un protocollo in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo [5]. In tutti era stata esclusa la CD. Nel corso della riesposizione, già dopo la prima settimana, un numero significativamente maggiore di soggetti che assumevano glutine, rispetto a quelli del gruppo placebo (68% vs 40%, $p = 0,0001$), riferiva un peggioramento dei sintomi con particolare riguardo al dolore addominale, al meteorismo, alla consistenza delle feci e all'astenia. TG-2 e EMA rimanevano negativi nei pazienti di entrambi i gruppi senza differenze negli aplotipi HLA. È senz'altro uno studio preliminare che, pur nell'esiguità dei numeri presentati, suggerisce un nesso causale tra assunzione di glutine e sintomatologia tipica della SII in un contesto diverso dalla CD. L'effettiva esclusione di una CD sottostante resta la questione centrale in questa come in molte delle esperienze precedenti. La possibilità che alcuni pazienti con sospetta GS siano in realtà celiaci più o meno atipici o destinati a diventarlo in futuro è un elemento d'incertezza difficilmente eliminabile. Il lavoro non fornisce dati utili a comprendere la patogenesi della GS, limitandosi a registrare l'assenza di variazioni significative della lattoferrina fecale e della permeabilità intestinale, come segni rispettivamente d'infiammazione e danno intestinale, nel corso dell'esposizione al glutine.

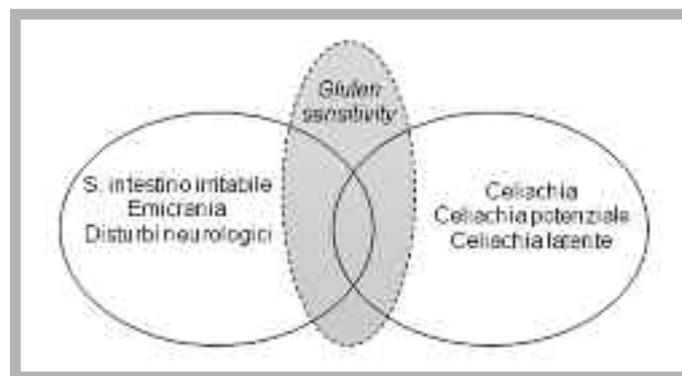
Il secondo lavoro indaga meglio i meccanismi fisiopatologici della GS [6]. I pazienti con GS non mostrano alcun incremento della permeabilità intestinale (usuale nella CD) ed esprimono un diverso

pattern dei geni che codificano per le proteine (claudina, occludina, TJP-1) delle giunzioni serrate (*tight junctions*) dell'epitelio intestinale rispetto alla CD. Nella GS l'infiammazione della mucosa appare sostenuta prevalentemente dai meccanismi dell'immunità innata

(monociti, macrofagi, cellule dendritiche, granulociti) al contrario della CD nella quale è rilevante la componente adattativa (linfociti B e T) e autoimmune. Il numero dei linfociti intraepiteliali CD3+ è intermedio tra quello che si osserva nella CD e nei soggetti normali, in un contesto di architettura dei villi conservata. Manca inoltre l'espressione dei geni per IL-17, tipica nelle biopsie della CD. La positività per HLA DQ2 e DQ8 nel 50% soltanto dei soggetti con GS (>95% nella CD) è ulteriore segnale di una scarsa dipendenza dal sistema immunitario adattativo guidato dal sistema maggiore di istocompatibilità (MHC). È anche interessante notare che circa la metà dei pazienti con GS è positiva agli anticorpi antigliadina (AGA) di vecchia generazione nonostante la costante negatività per TGA ed EMA.

Il quadro generale della GS inizia a delinearsi: si tratta di una intolleranza al glutine (o anche ad altre componenti del grano) che non soddisfa i criteri sierologici e istologici della celiachia, che non è legata ai consueti assetti HLA, che può manifestarsi con sintomi gastrointestinali (diarrea, dolore addominale, meteorismo e flatulenza) o extraintestinali (cefalea, facile affaticabilità, deficit dell'attenzione/iperattività, atassia, aftosi orale) e nella quale l'eliminazione del glutine dalla dieta determina un rapido (poche settimane) miglioramento dei sintomi che ricompaiono altrettanto prontamente alla sua reintroduzione. La linea di demarcazione con la CD non sempre appare netta e, comunque, l'attenzione è puntata soprattutto sui soggetti adulti affetti da SII, emicrania o altri disturbi neurologici (*figura 2*). Il fatto che si parli ancora

FIGURA 2: POSSIBILI RAPPORTI TRA DISTURBI GASTROINTESTINALI E NEUROLOGICI, GLUTEN SENSIVITY E CELIACHIA



poco o nulla di GS nel bambino è quasi certamente dovuto a un difetto di percezione e a una maggiore difficoltà nell'abbattere quel rassicurante muro che delimita la CD per inoltrarci in una terra che ancora non conosciamo. Su queste basi e pur con tutti i quesiti ancora irrisolti, la GS ha iniziato a guadagnarsi una dignità nosologica e classificativa ufficiale (*figura 1*) e quindi gli onori della stampa di divulgazione scientifica (www.corriere.it/salute/nutrizione) [3-13].

Qualche commento

Chi ha a che fare con la celiachia da un po' di tempo, non può non avere avuto la sensazione che ci fosse qualcosa al di là dei rigidi criteri che ci si era dati per la diagnosi. Si trattava quasi sempre di persone adulte che avevano trovato soluzione ai propri disturbi eliminando il glutine dalla dieta e che non volevano saperne di reintrodurlo. Non erano celiaci, non erano allergici e allora cos'erano? Noi non lo sapevamo, ma loro sì: avevano la *gluten sensitivity*. Se è così, la questione può diventare impegnativa sotto molti aspetti. Vediamone qualcuno.

I numeri teorici meritano una riflessione: se ai 500.000 celiaci (prevalenza 1%) e ai 2.500.000 allergici al grano (5%) aggiungiamo i 3 milioni (6%) di potenziali affetti da GS, dobbiamo prendere atto che circa 6 milioni di persone in Italia hanno problemi con il glutine. Attorno ci sono le famiglie, diciamo almeno altri 10 milioni di persone, coinvolte indirettamente nel problema. Certamente le storie sono diverse – la CD dura tutta la vita, l'allergia al grano forse si riduce con l'età (ma non è così per tutti e certamente non per i fornai), la GS non sappiamo

ma sembra essere ben presente nell'età adulta – ma il possibile impatto in termini sanitari, sociali, culturali ed economici è di tutta evidenza.

La diagnosi di GS è ancora “di esclusione” e questo è un limite: la richiesta e l'autoprescrizione di diete *ex adiuvantibus* aumenteranno e l'effetto placebo/nocebo giocherà, a questo punto, la sua parte. Chi, afflitto dai disturbi della SII o da emicrania recidivante, rinuncerà a percorrere la strada della dieta aglutinata? Urge trovare elementi diagnostici “positivi” che aiutino a orientarsi. Nel nostro Paese la diffusa percezione di una “tossicità” del glutine può determinare importanti mutamenti nella cultura e nelle abitudini alimentari di milioni di persone.

La ristorazione pubblica e privata potrebbe doversi confrontare a breve con questo problema. Mangiare senza glutine può essere costoso se non si ha un'adeguata educazione alimentare e non si è un poco accorti. A occhio, c'è da prevedere qualche soldo in meno nelle tasche dei pazienti (o presunti tali) e qualche euro in più in quelle dell'industria e del commercio del “senza glutine”. Tutto questo non può sfuggirci, come non sfugge alla principale associazione dei celiaci italiani, l'AIC, che si è subito allertata sia a livello scientifico con i propri consulenti sia a livello di comunicazione di massa con alcuni interventi sulla stampa. Il richiamo dell'AIC è, per i

medici, al rigore e all'evidenza scientifica e, per i cittadini, alla prudenza: immotivate diete povere o prive di glutine potrebbero mascherare una sottostante CD rendendone più complessa la diagnosi. In fondo c'è anche una questione d'identità da preservare: chi ha una diagnosi certificata di CD usufruisce dell'esenzione dal ticket per gli accertamenti pertinenti e, soprattutto, di una quota mensile per l'acquisto di prodotti industriali senza glutine. Sono piccoli benefici che nel tempo sono stati ottenuti e difesi dalle associazioni dei pazienti sulla base, prima, della rarità e oggi della cronicità della malattia. Il confondersi con il potenzialmente enorme popolo dei “semplici” sensibilizzati al glutine potrebbe rimettere in discussione i diritti acquisiti per coerenza terapeutica (la dieta è la stessa) e per sostenibilità economica (impossibile contribuire alla dieta senza glutine di qualche milione di cittadini). Non c'è dubbio che sentiremo ancora parlare della GS e non c'è alcun motivo per pensare che quello che ora sembra interessare solo gli adulti non debba coinvolgere domani anche i bambini e i loro pediatri. È un po' come ripercorrere al contrario la storia della celiachia. ♦

Bibliografia

[1] Ostblom E, Lilja G, Prshagen G, et al. Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1325-32.

[2] Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy* 2008;38:493-500.

[3] Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10:13.

[4] Di Sabatino A, Corazza GR. Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? *Ann Intern Med* 2012;156:309-11.

[5] 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.

[6] Sapone A, Lammers MK, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Medicine* 2011;9:23.

[7] Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the “no man's land” of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1587-94.

[8] Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1981;81:192-4.

[9] Cady RK, Farmer K, Dexter JK, Hall J. The bowel and migraine: update on celiac disease and irritable bowel syndrome. *Curr Pain Headache Rep* (published online 25 March 2012). doi: 10.1007/s11916-012-0258-y.

[10] Verdu E. Can gluten contribute to irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:516-8.

[11] Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318-30.

[12] Ford RPK. The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses* 2009;73:438-40.

[13] Ludvigsson JF, Leffler D, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2012. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.



ALFREDO PISACANE, UN PEDIATRA AMICO DI CUI NON DIMENTICARE LA LEZIONE UMANA E PROFESSIONALE

Il 10 settembre, in una calda giornata ancora estiva a Napoli, Alfredo Pisacane ci ha lasciato. Da tempo conviveva, con serenità, con la sua malattia. Era convinto di riuscire a sconfiggerla.

Tutti lo ricordiamo per la semplicità con cui si rapportava con gli altri e per il rigore scientifico che gli era naturale.

Se ne è andato un uomo giusto e un pediatra attento, che ci aiutava per la sua capacità di guardare oltre e di cogliere sempre rapidamente l'essenza delle cose.

Quello che più colpiva di Lui era l'alto livello di etica personale: era la sua principale caratteristica professionale. Indimenticabile la sua lettera agli specializzandi nella quale li ammoniva a fare attenzione al complesso della loro formazione e a chi vi era dietro e li avvertiva dei pericoli delle sponsorizzazioni dell'industria.

In un mondo di distratti ha dedicato, più di ogni altro, l'attenzione necessaria alla strategia della formazione in medicina, specie nel Servizio Sanitario Nazionale, alla individuazione dei biso-

gni, alla valutazione degli interventi coprendo un settore culturale disabitato. Impegno culturale e impegno personale: recentemente, resosi conto che in un convegno in cui era relatore, erano presenti sponsor che avevano violato il codice internazionale dell'OMS, in una lettera agli organizzatori, cortese ma ferma e precisa, comunicava la sua decisione di non partecipare a tale convegno. Ricordiamo il calore con cui parlava ai giovani, medici e infermieri, dell'allattamento al seno, mimando le tecniche, illustrandone le modalità.

Era una lezione efficace, rigorosa e appassionata. Chi ha avuto la fortuna di sentirla non può dimenticarla. Lo abbiamo avuto vicino in moltissimi convegni dell'ACP sia nazionali che regionali. Era al nostro fianco, non sempre in prima linea, ma noi sapevamo che c'era. Chi ha avuto l'opportunità, la fortuna di conoscerlo porta dentro di sé il suo ricordo, il timido sorriso che era anche nel suo sguardo e la gentilezza di altri tempi.

Ciao Alfredo e grazie per tutto ciò che negli anni hai seminato, cercheremo di coltivarlo.

Stefania Manetti, Paolo Siani