



Policlinico "A. Gemelli" - Roma

Dott.ssa Chiara Fantera

Biologa Nutrizionista

Sensibilità al glutine: non è celiachia.

Dicembre 2012

INDICE

<i>INTRODUZIONE</i>		pag. 4
CAPITOLO 1	Differenze tra allergia, intolleranza e sensibilità alimentare	pag. 6
CAPITOLO 2	L'elemento scatenante: il glutine	pag. 9
CAPITOLO 3	LA SENSIBILITÀ AL GLUTINE	pag. 12
3.1	Definizione	pag. 13
3.2	Cause	pag. 15
3.3	Sintomi	pag. 16
3.4	Manifestazioni neurologiche	pag. 17
3.5	Diagnosi	pag. 21
3.6	Terapia	pag. 27
CAPITOLO 4	Il parere dell'AIC	pag. 28
CAPITOLO 5	Il parere di Dr. Schär	pag. 29
<i>CONCLUSIONI</i>		pag. 31
<i>BIBLIOGRAFIA</i>		pag. 33

INTRODUZIONE

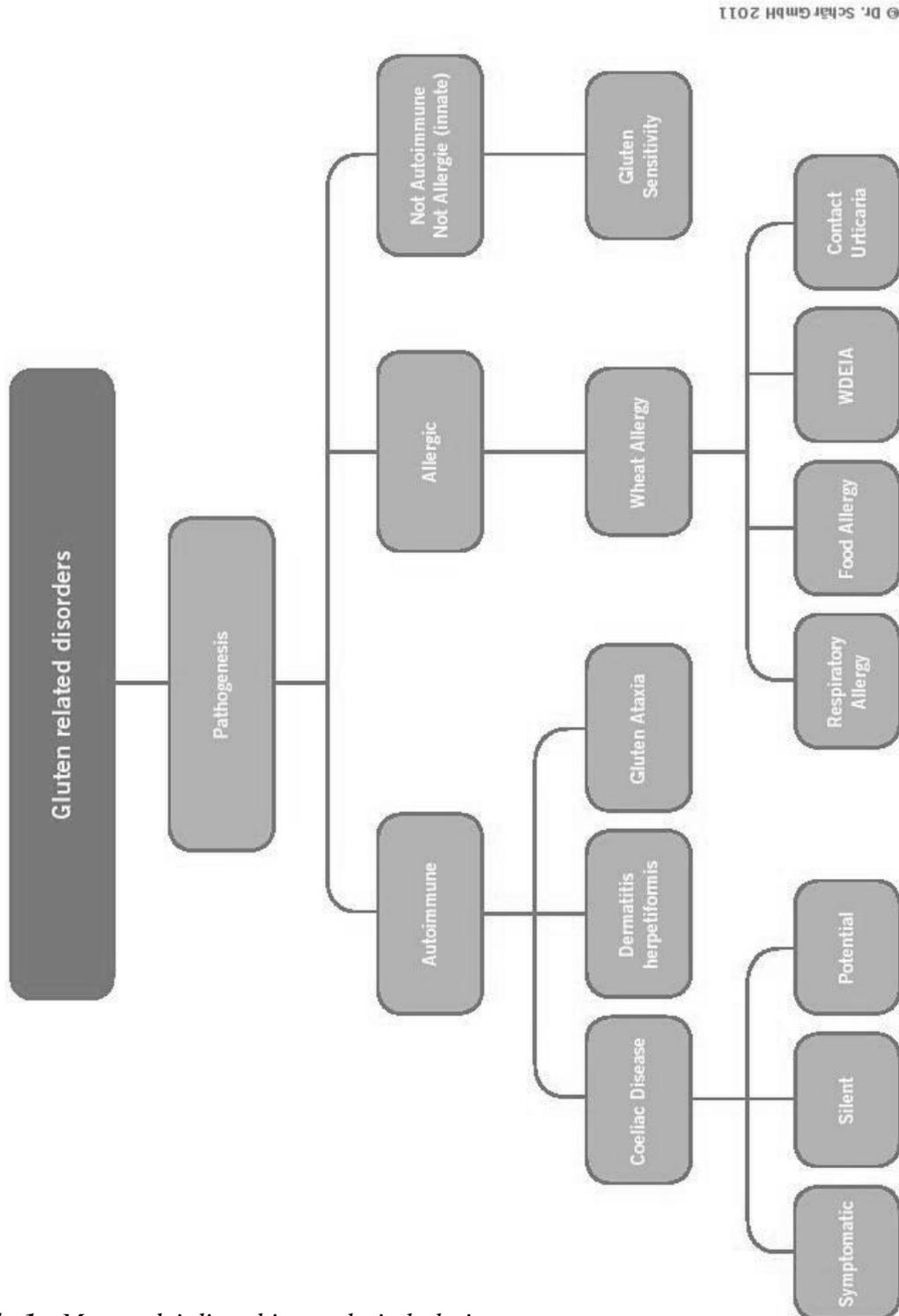
Se da tempo era noto che le reazioni al glutine, il complesso proteico principale presente nel frumento, orzo e segale, non comprendono solo la celiachia e l'allergia al glutine, è solo in questi ultimi anni che gli specialisti hanno individuato l'esistenza di una "nuova" entità clinica: la sensibilità al glutine. La dimensione di questo disturbo si configura come nettamente più frequente della celiachia nella popolazione generale.

La sensibilità al glutine sembra riguardare soprattutto gli adulti ed è caratterizzata da sintomi gastroenterologici come gonfiore, diarrea, dolori addominali ed extra-intestinali come sensazione di "mente annebbiata", cefalea, dolori articolari e muscolari. I sintomi compaiono entro pochi giorni o ore dall'ingestione di glutine. I disturbi si risolvono rapidamente escludendo dall'alimentazione il glutine.

Nel marzo 2011 BMC Medicine ha dato alle stampe i risultati degli studi sui meccanismi patogenetici responsabili della sensibilità al glutine, guidati dalla Dr.ssa Anna Sapone (Seconda Università di Napoli) e dal Prof. Alessio Fasano (Centro di Ricerca sulla Celiachia di Baltimora). Lo studio ha tracciato la prima fondamentale distinzione tra celiachia e sensibilità al glutine, precisando come in quest'ultima non sembrano avere un ruolo né la modificazione della permeabilità intestinale, né l'intervento di un meccanismo immunitario di tipo adattativo.

Nel febbraio 2012, BMC Medicine è tornata sul tema per pubblicare i risultati della "First Consensus Conference on Gluten Sensitivity". All'incontro, organizzato a Londra l'11 febbraio 2011 dal Dr.Schär Institute e presieduto dal Prof. Carlo Catassi (Università di Ancona) e dal Prof. Alessio Fasano (Università del Maryland), hanno partecipato i 15 maggiori esperti mondiali del settore, per mettere ordine in un campo che, a tutt'oggi, genera ancora confusione. Durante la conferenza si rivede la storia della celiachia di 30 anni fa per giungere a questa nuova entità che è la sensibilità al glutine. Gli esperti mondiali nell'ambito delle intolleranze al glutine hanno stabilito, con evidenze scientifiche alla mano, l'esistenza della sensibilità al glutine e, nei due giorni di lavoro si sono definite le priorità per riordinare quanto esistente in campo scientifico in merito, si è creata una

mappa utile che risponda ai molti quesiti (Tab. 1) e si sono stabiliti i criteri diagnostici e terapeutici della Gluten Sensitivity.



Tab. 1 - Mappa dei disturbi correlati al glutine.

CAPITOLO 1

Differenze tra allergia, intolleranza e sensibilità alimentare.

Si parla di allergia quando nei confronti di sostanze abitualmente innocue si manifestano reazioni eccessive grazie alla produzione di particolari anticorpi, le immunoglobuline E (IgE). Introdotto nel 1906 da Clemens Von Pirquet e Béla Schick, due pediatri, il concetto di allergia classificava, inizialmente, tutte le forme dell'ipersensibilità. Solo nel 1963 venne proposto un nuovo schema di classificazione che prevedeva quattro tipi di reazioni di ipersensibilità, dal I al IV grado. Al termine "allergia" venne riservato il grado I. Le reazioni di ipersensibilità immediata sono scatenate dall'interazione di un antigene con anticorpi specifici di classe IgE legati per il frammento Fc dai recettori FcεRI (high-affinity IgE receptor) espressi sulla membrana dei mastociti, dei granulociti basofili e dei granulociti eosinofili attivati. I sintomi appaiono entro pochi minuti dal contatto con l'antigene (fase immediata) e hanno una durata limitata, ma, secondo la sensibilità individuale e alla carica antigenica, gli stessi sintomi possono ripresentarsi a distanza di tempo (reazione tardiva). Mentre la reazione immediata è riferibile all'azione dei mediatori chimici preformati contenuti nei granuli dei mastociti e dei basofili, la reazione di fase tardiva è dovuta a mediatori mastocitari neosintetizzati e alle conseguenze di un processo flogistico sostenuto da linfociti T ed eosinofili reclutati ad infiltrare l'organo bersaglio. L'esposizione prolungata all'antigene favorisce il consolidamento dell'infiltrato flogistico, l'insorgere di meccanismi di automantenimento della flogosi, l'iper-reattività aspecifica e, più tardivamente, un rimodellamento anatomo-funzionale delle strutture tessutali.

La risposta allergica IgE-mediata avviene in tre tappe:

- 1) sensibilizzazione e risposta primaria con produzione di anticorpi specifici di classe IgE;
- 2) riesposizione all'antigene con legame a ponte (cross-linking) delle IgE specifiche sulla membrana di mastociti/basofili e liberazione di mediatori chimici;
- 3) formazione di un focolaio flogistico per migrazione trans-endoteliale di linfociti T ed eosinofili attivati.

Due, poi, sono le caratteristiche principali dell'allergia: la specificità, perché la reazione è dovuta a un tipo di anticorpi e si manifesta esclusivamente in presenza della sostanza verso la quale è diretto l'anticorpo; la velocità, ovvero la reazione è immediata (dal momento del contatto con la sostanza allergizzante al momento della manifestazione dei sintomi intercorrono una media di 15 minuti circa). Sembra, inoltre, che possa essere influenzata da fattori genetici: si eredita la generica predisposizione. Le allergie, infatti, derivano da alterazioni poligeniche su diversi cromosomi del DNA, inoltre spesso queste alterazioni genetiche portano all'iperproduzione di immunoglobuline IgE, cosa che avviene con l'ipersensibilità immediata (tipo I). La probabilità di sviluppare una allergia IgE-mediata in un bambino in cui entrambi i genitori siano atopici si aggira intorno al 40-60%, con nessun genitore atopico si riduce al 5-10%. Il rischio di sviluppare un'allergia aumenta quindi all'aumentare del numero dei parenti affetti dalla patologia.

L'intolleranza in genere, è causata da una incapacità di digerire o assorbire determinati alimenti o componenti di tali prodotti alimentari ed è dovuta a deficit enzimatici come l'intolleranza al lattosio dovuta al deficit di lattasi. La reazione non è immediata ma può ritardare fino a 72 ore dall'assunzione dell'alimento, così come può restare latente nei primi anni di vita, per poi manifestarsi nell'età adulta. Per quanto riguarda i sintomi, ogni caso può evidenziare un quadro clinico diverso: dalla cefalea alle coliche addominali, dal catarro alla febbre, dall'eczema alla dermatite. Un'altra caratteristica dell'intolleranza è di essere "dose-dipendente", cioè legata alla quantità di alimento che viene ingerito. Infine, ma non meno importante, non è IgE mediata. Nei primi del novecento si affermava che la buona parte delle patologie fosse legata a una situazione di squilibrio cronico dell'apparato digerente (quindi dei microrganismi in esso contenuti): l'alterazione della flora batterica intestinale incide sull'assorbimento delle sostanze nutritive, conducendo a processi fermentativi e putrefattivi con conseguente riassorbimento dei prodotti metabolici. Se piccole molecole alimentari non metabolizzate oltrepassano le pareti intestinali, l'organismo le riconosce come estranee manifestando intolleranza. Durante il processo di digestione dei cibi, operano meccanismi sia immunologici, dipendenti dal Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT), sia fisiologici, la cui azione consiste nel bloccare l'ingresso di antigeni estranei attraverso la barriera mucosa

in area intestinale. Le macromolecole antigeniche superano, grazie al meccanismo di pinocitosi, l'epitelio intestinale, per trasporto diretto tra e attraverso le cellule e per "captazione" attiva da parte delle cellule Membranose (cellule M). Tali cellule sono necessarie per campionare gli antigeni, distinguendo ciò che è self da ciò che è non-self, mantenendo quindi la tolleranza immunitaria. L'antigene, attraverso le cellule M accede alle placche di Peyer, dove i linfociti si attivano a secernere IgA al fine di neutralizzare l'assorbimento antigenico. Nonostante la barriera gastrointestinale, proteine o piccoli parti delle stesse riescono comunque a raggiungere la circolazione sistemica e, di norma, sono inattivate dal sistema reticolo endoteliale e dalle cellule epatiche del Kupfer, ma, quando si manifesta intolleranza, gli allergeni hanno sufficiente antigenicità da scatenare la reazione dei granulociti neutrofili.

La sensibilità alimentare è una reazione avversa ad un alimento che altri soggetti possono tranquillamente ingerire. Sotto il termine "sensibilità alimentare" vengono comprese le allergie alimentari, le intolleranze alimentari, le sensibilità a sostanze svariate contenute negli alimenti come quelle chimiche aggiunte per migliorare il gusto o la conservabilità. La sensibilità si verifica generalmente quando una persona ha una reazione avversa alle sostanze chimiche che sono contenute naturalmente nell'alimento o vi sono aggiunte. Un esempio può essere la sensibilità /reazione alla caffeina (caffè), alla tiramina (formaggi stagionati), all'esaltatore di sapidità glutammato monopodico (dado). Questi tipi di reazioni non sono immuno-mediate. Il soggetto può definirsi sensibile a un determinato alimento, quando manifesta sintomi che seppur sovrapponibili a una manifestazione allergica o di intolleranza, non presenta, alle analisi, mediazione da parte delle IgE e delle IgA. La sensibilità ad un alimento può avere una risposta immediata, ad esempio, si scatena cefalea, ma allo stesso tempo può manifestarsi nel tempo (come accade nelle intolleranze).

Dunque, allergia, intolleranza, sensibilità: tre termini sotto un unico cappello, l'ipersensibilità. Facili a confondersi per le possibili manifestazioni organiche, ma differenti per tempi di reazione e risoluzione, da cosa sono scatenati e cosa comportano.

CAPITOLO 2

L'elemento scatenante: il glutine

Il glutine è l'insieme di proteine che compongono il grano, l'orzo, la segale e diversi altri grani appartenenti alla famiglia delle graminacee. Costituisce in soluzione acquosa una massa reticolare, elastica e porosa che rappresenta la struttura principale dell'impasto per la panificazione. In termini fisici, la sua caratteristica principale è la visco-elasticità. Ciò si traduce in un "materiale" sia elastico che plastico, che presenta la capacità di mutare la propria forma originaria. In ambito panificatorio, fra le implicazioni pratiche si ricordano: l'aumento di volume dei prodotti da forno lievitati, la capacità di trattenere l'amido durante la cottura della pasta e di ritardarne l'assimilazione durante la digestione.

Il glutine è un aggregato proteico dalla composizione molto eterogenea composto dal 45% di gliadine e dal 55% di glutenine. Le gliadine (40-50 molecole differenti) sono proteine mononumeriche; le glutenine sono proteine polimeriche costituite da subunità HMW – High Molecular Weight (3-5 molecole differenti) e subunità LMW – Low Molecular Weight (16-25 molecole differenti). L'insieme gliadine-glutenine viene definito "prolamine". Le prolamine sono ricche di prolina, un amminoacido poco digeribile in quanto nel tratto digerente dell'uomo mancano alcuni enzimi digestivi (prolil-endopeptidasi). La prolina è, negli esseri umani, un amminoacido non essenziale, ossia l'organismo umano è in grado di sintetizzarlo. Si degrada ad opera di un'ossidasi, che tramite l'intermedio glutammato-gamma-semialdeide, la converte in acido glutammico. L'acido glutammico è sintetizzabile dall'organismo e oltre ad essere un costituente delle proteine è, nel sistema nervoso, un neurotrasmettitore eccitatorio precursore dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA). L'acido glutammico deve essere convertito in glutamina per giungere al cervello dove viene utilizzato per la sintesi proteica.

Le proteine di riserva presenti nel seme di una singola varietà di grano sono relativamente poche in quantità (10 –15% del peso secco) ma molto eterogenee (fino a 100 molecole diverse). Per questo polimorfismo, ogni varietà coltivata può essere identificata

in base alla sua composizione in proteine di riserva (“fingerprint”). Il polimorfismo allelico per le gliadine è molto elevato. Ad esempio, nelle varietà italiane di grano tenero sono state trovati 25 alleli per le α -gliadine codificate dal cromosoma 6A, 22 alleli per il cromosoma 6B e 19 alleli per il cromosoma 6D. E nelle α -gliadine sono contenuti i principali epitopi antigenici. È l’alto contenuto di prolina e glutammina nel glutine che ostacola la completa proteolisi da parte degli enzimi digestivi, così che lunghi oligopeptidi tossici vengono ad essere abbondantemente presenti nel piccolo intestino.

I peptidi derivanti dalla gliadina hanno effetti diversi sui vari sistemi:

- il LGQQQPFPPQQPY è definito “toxic” peptide e provoca: agglutinazione delle cellule K538; apoptosi (morte cellulare programmata); riarrangiamento dell’actina con induzione a trasformazioni morfologiche nell’intestino del paziente affetto da Morbo Celiaco e non è immunogeno per le T-cells;

- il QLQPFPPQLPY è definito “t-cell immunogenic” peptide ed è immunogeno per le T-cells, ma non induce trasformazioni nell’intestino del paziente affetto da Morbo Celiaco.

Il miglioramento genetico del grano dipende dagli obiettivi che si desiderano perseguire e che si raggiungono intervenendo su uno o più caratteri che consentono di distinguere una varietà da un’altra. Le varietà di frumento differiscono per numerosissimi caratteri; quelli sui quali ci si concentra di più sono collegati con la produzione quantitativa e qualitativa della granella, che origina a sua volta dalla potenzialità produttiva della pianta, dalla sua capacità di resistere alle malattie e alle avverse condizioni atmosferiche. Il *Triticum turgidum* varietà durum AABB (28 cromosomi e 100mila geni), quello commercializzato come grano duro, è frutto, ad esempio, della ibridazione avvenuta tra una specie appartenente alla linea evolutiva dell’*Aegilops speltoides* e il polline del *Triticum uratu*. Ed è dalla ibridazione fra il *Triticum turgidum* varietà durum AABB e la specie selvatica diploide *Aegilops Tauschii* (DD) 14 cromosomi e 50mila geni, che risulta il *Triticum aestivum* AABBDD con 42 cromosomi e 150mila geni, un esaploide. Il *T. turgidum* comprende numerose sottospecie fra le quali si ricorda una delle più importanti: il *T. turgidum dicoccum*, coltivato e commercializzato come farro.

Come già descritto il glutine, durante la digestione intestinale, si idrolizza in peptidi. Ciò avviene grazie all’azione delle transglutaminasi intestinali che modificano la

glutammina ovvero l'ammide dell'acido glutammico. Nell'individuo portatore degli alleli HLA, la proteina codificata forma un eterodimero proteico con due unità alfa-beta destinato al riconoscimento degli antigeni estranei; il glutine e i suoi derivati peptici innescano una specifica reazione immunitaria di intolleranza che viene indirizzata contro le cellule della mucosa intestinale: quando la gliadina è "attivata" dalla transglutaminasi tissutale, si lega alle molecole HLA DQ2/8 delle cellule che presentano l'antigene e stimola i linfociti T CD4+ presenti nella lamina propria della mucosa intestinale. Successivamente, i linfociti T migrano dalla lamina propria in sede subepiteliale e iniziano a produrre le citochine (interferone gamma, interleuchina 2, interleuchina 4, TNF alfa). Sono queste citochine che causano apoptosi e iperplasia delle cellule della cripta. Ne consegue la atrofia dei villi intestinali e l'appiattimento della mucosa intestinale.

CAPITOLO 3

LA SENSIBILITÀ AL GLUTINE

CAPITOLO 3.1

Definizione

La sensibilità al glutine è un disturbo completamente diverso dalla celiachia (definita come un'intolleranza permanente del sistema immunitario al glutine geneticamente determinata) e la stragrande maggioranza delle persone che ne soffrono non diventerà mai celiaca; queste sono le conclusioni ratificate dal recente congresso sul tema, in grado di fare finalmente chiarezza sui motivi per cui alcuni soggetti negativi al test per il morbo celiaco manifestano comunque beneficio da una dieta priva o povera di glutine. Essere sensibili al glutine significa avere sintomi simili a quelli della celiachia e dell'allergia al grano senza essere affetti da nessuna delle due patologie. Potrebbe trattarsi di una situazione che, al contrario della celiachia, è transitoria e può risolversi dopo un periodo di alimentazione senza glutine non inferiore a 1-2 anni.

C'è chi stima che, se il numero di celiaci in Italia è di circa 500.000 unità, i pazienti con sensibilità al glutine siano almeno 3 milioni. Sembra che la sensibilità al glutine sia quindi una vera e propria malattia che, potenzialmente, è in grado di colpire un paziente su venti.

Come precedentemente menzionato, il primo articolo di una certa rilevanza è stato pubblicato dai ricercatori del Centro per la ricerca sulla celiachia dell'Università del Maryland, guidati dall'italiano Prof. Alessio Fasano, pubblicata online su BMC Medicine. Il Prof. Fasano, ordinario di pediatria, medicina e fisiologia presso il dipartimento di Medicina dell'Università del Maryland e direttore del Centro per la ricerca sulla celiachia, afferma di aver pensato per la prima volta alla questione della sensibilità al glutine 2-3 anni fa; prima di allora tutti i medici dicevano a chi risultava negativo alla celiachia che il glutine non aveva nulla a che vedere con i loro disturbi, anche se i pazienti erano convinti che fosse proprio il glutine a causare i sintomi.

“Negli ultimi due anni siamo stati letteralmente sommersi da pazienti che arrivavano in ospedale dicendo di essere celiaci. Ma la gran parte di essi non lo era” afferma Fasano. “Lo

scopo della nostra ricerca è quello di dimostrare, a livello molecolare, che la sensibilità al glutine esiste veramente.”

“Provate a immaginare il rapporto con il glutine su uno spettro continuo” afferma Fasano. “Ad un’estremità dello spettro ci sono i pazienti celiaci, che non tollerano nemmeno un grammo di glutine nella dieta. All’estremità opposta, invece, ci sono le persone fortunate che possono mangiare la pizza, la pasta e i biscotti e bere la birra senza sentirsi male”.

“Nel mezzo, nella zona grigia dello spettro ci sono le reazioni al glutine, come quelle di sensibilità, su cui fino ad oggi si sapeva ben poco. Proprio in questa zona stiamo cercando le risposte relative alla diagnosi e alla cura della sensibilità al glutine, che oggi sappiamo essere una patologia specifica” continua Fasano.

Gli esperti intervenuti alla “First Consensus Conference on Gluten Sensitivity” a Londra ritengono che la definizione più attuale di sensibilità al glutine sia: “casi di intolleranza al glutine in cui sia stata esclusa sia la celiachia (per la negatività dei marcatori sierologici) che l’allergia al frumento (IgE specifiche negative), nei quali la mucosa intestinale risulti pressoché normale alla biopsia intestinale, soprattutto nei quali la relazione esposizione al glutine/sintomi sia comprovata “in doppio cieco”. L’individuazione della sensibilità al glutine, apre alla possibilità di offrire una cura efficace, la dieta senza glutine, ad un cospicuo numero di pazienti finora etichettati per lo più come affetti da “colon irritabile” o da “disturbi della sfera psico-somatica”.

CAPITOLO 3.2

Cause

La sensibilità al glutine si manifesta dall'età adolescenziale all'età adulta, mentre è estremamente rara in età pediatrica.

Chi soffre di celiachia ha un tipo ben preciso di lesione all'intestino, in cui le proteine complesse del frumento, segale ed orzo inducono il sistema immunitario ad attaccare l'intestino tenue; chi invece soffre di sensibilità al glutine non presenta questo tipo di lesione, ma avverte comunque l'infiammazione provocata dal glutine.

La differenza tra i due disturbi è data quindi dalla diversa reazione immunitaria al glutine: nella sensibilità al glutine, l'immunità innata (la principale difesa immunitaria dell'organismo contro gli invasori) reagisce all'ingestione del glutine combattendolo direttamente, cioè provocando un'infiammazione a livello dell'apparato digerente e di altre parti dell'organismo. Nella celiachia, invece, il glutine è combattuto sia dall'immunità innata sia da quella adattativa, cioè dalla parte più sofisticata del sistema immunitario. I problemi di comunicazione tra le cellule del sistema immunitario adattivo fanno sì che tali cellule combattano i tessuti dell'organismo, provocando l'atrofia dei villi intestinali associata alla celiachia. Alcuni pazienti classificati come sensibili al glutine dalla ricerca dell'Università del Maryland presentavano lesioni intestinali, tuttavia le lesioni avevano biomarcatori diversi da quelli riscontrabili nella celiachia; inoltre è altamente improbabile che a quei pazienti sensibili al glutine alla fine sia stata diagnosticata la celiachia.

CAPITOLO 3.3

Sintomi

I pazienti sensibili al glutine soffrono di sintomi pressoché identici a quelli dei pazienti celiaci, ed in particolare:

- 1) dolore addominale (68%)
- 2) bruciore epigastrico (15%)
- 3) nausea e vomito (15%)
- 4) borborigmi (10%)
- 5) gonfiore addominale (25%)
- 6) stipsi (20%)
- 7) diarrea (33%)
- 8) eczema/rush cutaneo (40%)
- 9) mal di testa (35%)
- 10) mente annebbiata (34%)
- 11) senso di affaticamento (35%)
- 12) anemia (20%)
- 13) intorpidimento degli arti e artromialgie (20%)
- 14) lipotimia (20%)
- 15) glossite (10%)

Tale quadro clinico va in rapida remissione (pochi giorni) con l'eliminazione del glutine dalla dieta.

A differenza della celiachia, la sensibilità al glutine non segue un percorso prefissato: i sintomi possono essere più pronunciati o scomparire nel tempo. I sintomi avvertiti da questo gruppo sono quindi solo in parte simili a quelli dei pazienti celiaci, ma chi è sensibile al glutine di norma risulta negativo agli esami del sangue per la celiachia e non presenta i sintomi delle lesioni all'intestino tenue che contraddistinguono la celiachia.

CAPITOLO 3.4

Manifestazioni neurologiche

Solo i pazienti con risposta immunitaria adattativa, tipica della celiachia, sono a rischio per disturbi come osteoporosi, altri disturbi autoimmuni, infertilità, alcune patologie neurologiche e, in rari casi, il tumore. La sensibilità al glutine, tuttavia, sembra avere un qualche ruolo in un 20 per cento o più dei pazienti affetti da autismo e schizofrenia e anch'essa sembra coinvolta in alcune patologie neurologiche.

Per comprendere meglio la correlazione esistente tra malattia celiaca (MC) e le più comuni manifestazioni neurologiche, è opportuno tracciarne il percorso storico dall'intestino al cervello. La malattia celiaca è stata descritta per la prima volta nel 100 d.C. dal medico greco Areteo di Cappadocia, il quale, nel capitolo "Sulla diatesi celiaca" del suo libro sulle malattie croniche, chiamò la malattia "koiliaki", termine greco che indica "addominale" (successivamente trascritto "coeliac" in latino).

La malattia celiaca rimase pressoché sconosciuta sino al 1887 quando, durante la conferenza "Sull'affezione celiaca" tenutasi presso l'ospedale pediatrico londinese di Great Ormond Street, il medico Samuel Gee fornì un'approfondita descrizione della patologia nei bambini basandosi sulle proprie osservazioni cliniche.

Poiché le manifestazioni cliniche erano apparentemente confinate al tratto gastrointestinale (diarrea, perdita di peso, dolore addominale, malassorbimento), fu logico identificare nell'intestino l'organo principale interessato dalla malattia.

Solo nel 1953 il pediatra olandese Willem Dicke riuscì a identificare nel frumento la causa principale, dimostrando inoltre come l'eliminazione dalla dieta di prodotti contenenti frumento consentisse di eliminare completamente i sintomi gastrointestinali e favorisse il recupero del normale stato di salute nei bambini affetti dalla malattia. L'introduzione della biopsia dell'intestino tenue nel 1954 confermò l'intestino come organo bersaglio, individuando la presenza delle tre caratteristiche tipiche dell'atrofia dei villi, dell'iperplasia delle cripte e dell'aumento dei linfociti intraepiteliali, e il conseguente miglioramento dei sintomi in seguito all'adozione di una dieta senza glutine.

Nel 1966, Marks e colleghi dimostrarono la presenza di un'enteropatia in pazienti affetti da dermatite erpetiforme (DE), un'eruzione cutanea vescicolare pruriginosa. L'enteropatia risultava identica a quella riscontrata nella MC. Successivamente, riuscirono a dimostrare che l'enteropatia e l'eruzione cutanea dipendevano entrambe dal glutine, ma che l'affezione cutanea poteva presentarsi anche senza l'enteropatia, fornendo così prova del fatto che l'intestino non fosse l'unico organo interessato dalla malattia. Lo stesso anno vide la pubblicazione di un documento fondamentale in cui venivano analizzati 16 pazienti affetti da disturbi neurologici associati alla MC, in dieci dei quali era stata riscontrata una neuropatia periferica grave. Tutti i pazienti presentavano problemi di coordinazione (atassia). I dati neuropatologici acquisiti dalle autopsie rivelarono significative modifiche infiammatorie a carico del sistema nervoso centrale e di quello periferico. "Enteropatia da sensibilità al glutine" è oggi la definizione comunemente accettata per descrivere la malattia celiaca. Nondimeno, nel corso degli ultimi 20 anni, grazie alla lungimiranza di alcuni studiosi all'avanguardia, la definizione di sensibilità al glutine associata unicamente all'organo dell'intestino è stata abbandonata. Oggi, per sensibilità al glutine si intende "uno stato di risposta immunologica abnorme al glutine ingerito in individui geneticamente suscettibili", definizione che implica che l'enteropatia non è un presupposto per la diagnosi della sensibilità al glutine. Ciò suggerisce che individui non affetti da malattia celiaca di per sé (cioè da enteropatia) potrebbero tuttavia avere una malattia progressiva il cui decorso può essere modificato o migliorato con l'eliminazione del glutine dalla dieta. Comprendere che la sensibilità al glutine è una malattia sistemica con diverse manifestazioni ha permesso di scoprire che la disfunzione neurologica può essere la sola manifestazione nello spettro della sensibilità al glutine.

Le più comuni manifestazioni neurologiche sono atassia (atassia da glutine) e neuropatia periferica (neuropatia da glutine). Le altre manifestazioni includono la cefalea con anomalie nella materia bianca evidenziate tramite risonanza magnetica, le miopatie (affezioni a carico del sistema muscolare) e le mielopatie (patologie a carico del midollo osseo). Dai dati acquisiti dalle cliniche gestite dai due autori a Sheffield (Regno Unito) e specializzate nelle aree neurologia, sensibilità al glutine e malattia celiaca, è emerso che per ogni sette pazienti che si rivolgono al gastroenterologo ai quali è diagnostica la MC,

due si rivolgono al neurologo con manifestazioni neurologiche. La maggior parte di tali pazienti non presenta sintomi a carico dell'intestino. L'età media all'insorgenza dei sintomi neurologici è 54 anni. Gli studi di prevalenza indicano che l'atassia da glutine rappresenta fino al 40% dei casi di atassie sporadiche idiopatiche, mentre la neuropatia da glutine fino al 34% delle neuropatie idiopatiche. I pazienti affetti da atassia da glutine lamentano perdita di equilibrio, movimenti irregolari e tendenza alle cadute. La risonanza magnetica evidenzia un'atrofia del centro dell'equilibrio (cervelletto). I pazienti affetti da neuropatia periferica lamentano perdita della sensibilità e/o parestesia a mani e piedi. Fino al 23% dei pazienti con MC conclamata sottoposti a dieta continuano a mostrare segni di neuropatia. Questo dato sottolinea l'importanza dei controlli periodici effettuati per garantire il rispetto rigoroso della dieta.

Cefalee episodiche, spesso gravi, si riscontrano frequentemente nei pazienti sensibili al glutine, i quali spesso presentano anche risonanze magnetiche del cervello anomale. L'associazione alla sensibilità al glutine è dimostrata dal fatto che le cefalee tendono a scomparire dopo l'introduzione di una dieta senza glutine. La diagnosi di manifestazioni neurologiche associate alla sensibilità al glutine si basa sui marcatori sierologici. Una biopsia dell'intestino tenue è consigliata per tutti quei pazienti che presentano una sierologia positiva. Tuttavia, solo un terzo dei pazienti con manifestazioni neurologiche presenterà i segni di un'enteropatia. In assenza di una causa alternativa della disfunzione neurologica, sarebbe opportuno adottare rigorosamente una dieta senza glutine accompagnata da regolari controlli dietologici e clinici. In genere, gli anticorpi diventano negativi nell'arco di sei mesi per stabilizzarsi entro un anno dall'adozione rigorosa del nuovo regime alimentare.

Le manifestazioni neurologiche sono immunomediate e non associate a carenze vitaminiche. I dati patologici ricavati dalle biopsie eseguite su nervi e muscoli e dalle autopsie del tessuto cerebrale rivelano la presenza di un'inflammatione a carico delle arterie, in particolare nel cervelletto (centro dell'equilibrio) e/o nei nervi periferici. I pazienti affetti da atassia da glutine senza enteropatia rivelano depositi di IgA contro la transglutaminasi tissutale di tipo 2 (l'autoantigene nella MC) all'interno della mucosa dell'intestino tenue. Questa scoperta si è rivelata un marcatore affidabile dell'intero spettro

della sensibilità al glutine ed è stata descritta in pazienti affetti da DE e MC prima dello sviluppo dell'enteropatia. Gli stessi depositi sono stati altresì identificati sulle pareti arteriose all'interno del cervello di pazienti affetti da atassia da glutine. Di rilievo è la scoperta di una nuova transglutaminasi, la TG6, primariamente espressa nel cervello ma che condivide similitudini di tipo genetico e strutturale con la TG2, l'autoantigene nella MC, e con la TG3, l'autoantigene nella DE. Gli anticorpi contro la TG6 possono diventare un marcatore utile per lo spettro neurologico della malattia.

Le manifestazioni neurologiche della sensibilità al glutine migliorano adottando in maniera rigorosa una dieta priva di glutine. Perché un miglioramento sintomatico si manifesti, occorre circa un anno. Tale miglioramento è stato dimostrato in studi controllati su pazienti affetti da atassia o neuropatia da glutine e si è rivelato indipendente dalla presenza di un'enteropatia. Se il deterioramento neurologico non si arresta nonostante l'adozione di una rigorosa dieta priva di glutine (di norma associato alla presenza di anticorpi positivi persistenti), per garantire l'eliminazione degli anticorpi è consigliabile seguire una dieta che escluda anche il frumento del tutto. Il ruolo del nutrizionista in questi casi è di primaria importanza, soprattutto per individuare le potenziali fonti di glutine che il paziente potrebbe inavvertitamente ingerire. Se la progressione continua nonostante l'adozione di una rigorosa dieta senza glutine o senza frumento e l'eliminazione degli anticorpi, potrebbe essere ipotizzato un trattamento immunosoppressivo. Casi di questo genere sono tuttavia rari e la maggior parte dei pazienti di norma risponde a una dieta rigorosamente senza glutine.

Diversamente dalla mucosa intestinale, il tessuto neurale non possiede capacità rigenerative ed è pertanto fondamentale effettuare una prediagnosi per evitare qualsiasi danno neurologico permanente. Peraltro, nei casi in cui la durata dell'atassia si riveli prolungata e la risonanza magnetica indichi un'atrofia del centro dell'equilibrio, eventuali recuperi non potranno probabilmente essere completi e l'obiettivo sarà quello di evitare ulteriori deterioramenti.

CAPITOLO 3.5

Diagnosi

Per diagnosticare la Gluten Sensitivity (GS) è importante l'approccio anamnestico. È necessario stabilire se il soggetto ha segni e sintomi che possono essere associati alla sensibilità al glutine. Come già accennato, segni e sintomi nella GS sono facilmente sovrapponibili a quelli della Malattia Celiaca (MC). Pertanto, il primo passaggio è sottoporre il soggetto ai test utili ad escludere la celiachia. Dai risultati, se la celiachia è esclusa e sono escluse anche altre condizioni tipiche associate a questi sintomi, il passaggio successivo vuole l'indagine endoscopica con biopsia e ricerca di anticorpi antiglutine. Questi ultimi non sono specifici per la GS ma sono presenti sia nel soggetto MC oltre che nei soggetti normali. Nonostante ciò, qualora la biopsia non mostri la presenza di alcuna patologia, inclusa la MC, è opportuno iniziare un trial con una dieta priva di glutine.

In sequenza le procedure diagnostiche da seguire sono pertanto:

- 1) Escludere l'allergia al glutine – la classificazione dell'allergia al glutine comprende: le allergie respiratorie, più presenti negli adulti, tra cui l'asma dei fornai e la rinite; le allergie da cibo (principalmente riscontrabili nei bambini) con sintomi gastrointestinali (confondibili con la MC), orticaria e angio-edema, ostruzioni bronchiali, peggioramento della dermatite atopica; WDEIA (Wheat Dependent Exercise Induced Anaphylaxis), acronimo che definisce una reazione anafilattica grano dipendente, mediata principalmente dalla ω -5 gliadina, e codificata dal gene-1B derivato dall'*Aegilops speltoides* genoma B del grano; l'orticaria da contatto.
- 2) Escludere la malattia celiaca – la MC, è una malattia autoimmune caratterizzata da specifici marker sierologici, quali: l'anti-trans-glutaminasi tissutale (tTG), l'EMA (Anti endomisio) e il deficit di IgA. Laddove i marker sierologici non mettono in luce la presenza di quanto sopra, è possibile escludere la malattia celiaca.

3) La presenza dei geni HLA DQ2/8 non è necessaria – utile eseguire lo studio dell'assetto genetico. L'assenza degli eterodimeri DQ2/8 consente praticamente di escludere la patologia celiaca. Non bisogna dimenticare però che non sempre la presenza di DQ2 o DQ8 è segno di presenza del MC. Per approfondire, quindi, se il soggetto è celiaco o sensibile al glutine, è necessario procedere con una biopsia della mucosa duodenale.

4) Non c'è danno intestinale – deve esserci assenza di atrofia dei villi intestinali: nel MC si valuta, con la biopsia della mucosa duodenale, la riduzione o scomparsa dei villi intestinali e la presenza di un aumentato numero di IEL (linfociti intraepiteliali > 25). L'incrementato numero di IEL è il primo e più sensibile indice dell'effetto del glutine sulla mucosa intestinale, ed è quindi la più importante caratteristica istologica che si può trovare anche da sola nella MC. È importante notare come nella MC gli IEL sono aumentati anche nello stomaco e nel colon.

5) Gli anticorpi anti-gliadina (AGA) di prima generazione possono essere presenti – le IgA sono anticorpi particolarmente presenti in saliva, lacrime, muco e costituiscono la barriera opposta dalle mucose verso un agente che minaccia l'organismo. Le immunoglobuline IgG, invece, attaccano ed eliminano l'agente esterno. Sia gli AGA IgA che IgG mancano della specificità riconosciuta per le altre tipologie anticorpali (tTG ed EMA), soprattutto sono deficitarie nel MC, ma possono essere presenti nel GS. Valori oltre la norma si verificano in soggetti non celiaci, soprattutto nei bambini e/o in soggetti con disturbi gastrointestinali in atto (ad esempio la diarrea), e anche in presenza di altre patologie (ad esempio sindrome del colon irritabile).

6) I sintomi regrediscono una volta adottata la dieta priva di glutine - i pazienti che rispondono ai criteri diagnostici GS (vedi sopra), i cui sintomi si sovrappongono a quelli di pazienti MC, risolvono la sintomatologia praticando, per pochi giorni, una dieta priva di glutine.

7) Come si distingue dalla malattia celiaca – la mancanza di anticorpi autoimmunità e un possibile ma minimo danno intestinale, che regredisce con una dieta priva di glutine (così come regrediscono tutti i sintomi) distinguono la GS dalla MC.

Per meglio comprendere la differenza: nell'intestino normale l'altezza del villo è maggiore della profondità delle cripte con un rapporto villo/cripta >3 ; la riduzione di tale rapporto sta a significare un danno progressivo della mucosa che giunge al completo appiattimento dei villi. L'enterocita è tipicamente interessato nella celiachia e nell'enterite postvirale oppure nella α βlipoproteinemia (vacuolizzazione). La tipizzazione dell'infiltrato cellulare della lamina propria può dare importanti indicazioni sulla natura della patologia: un incremento dell'infiltrato eosinofilo suggerisce una gastroenterite eosinofila o un'enteropatia allergica, mentre l'assenza di plasmacellule si associa all' α γglobulinemia. L'infiltrato cellulare intraepiteliale è linfocitario nella celiachia (con incremento percentuale della frazione linfocitaria T gamma/delta). L'analisi enzimatica delle biopsie può evidenziare un difetto di lattasi, saccarasi o maltasi. Colorazioni idonee del citoplasma apicale possono indicare un'atrofia microvillare. L'indice di Marsh codifica lo schema di diagnosi istologica di MC e va da 0 quando nella mucosa si evidenziano meno di 25 linfociti intraepiteliali IEL/100 enterociti (EC) a 4, una lesione, questa, estremamente rara caratterizzata da un'atrofia villare totale, con normali cripte e normale conta dei IEL. Nel caso di GS si parla di Marsh 0-1, dove 0 rappresenta la normalità dei villi e 1 la lesione di tipo infiltrativo con normale architettura villare e taglio delle cripte nella norma, ma incremento di numero di IEL intorno a 60 e 168 IEL/100 EC. L'utilizzo della classificazione di Marsh aiuta a valutare con precisione e rapidità le lesioni intestinali (che nella MC sono progressive) e permette di comparare le varie lesioni in differenti periodi al fine di controllare quei pazienti che rispondono in modo lento alla dieta priva di glutine.

Inoltre, i pazienti GS mostrano una permeabilità intestinale normale associata ad una sovra-regolazione della claudina 4. Le claudine sono proteine integrali di membrana, coinvolte nelle funzionalità delle giunzioni occludenti (tight junctions). Le giunzioni occludenti bloccano il passaggio dei fluidi fra cellule perché formano una sorta di cintura attorno al perimetro cellulare (zonula). La loro presenza è particolare negli epitelii di

rivestimento come la pelle e epitelio intestinale così da non permettere che filtrino sostanze fra i vari ambienti.

Proseguendo con l'analisi delle differenze fra MC e GS, nei pazienti GS riscontriamo inoltre la presenza di un'aumentata espressione del Toll Like Receptors 2 (TLR2), ma nessuna alterazione delle citochine coinvolte nelle risposte immunitarie adattive TH1 e TH17 come l'IL-6, IL 17 A, IL 21, aumentate solo nei pazienti con MC, e quindi delle risposte che potrebbero indicare un coinvolgimento del solo sistema immunitario innato considerando che i "Toll like" sono i recettori tipici dell'immunità innata e, in seguito alla loro attivazione, come si verifica in risposta a infezioni batteriche, virali o fungine si innesca una reazione di tipo infiammatorio sostenuta per la maggior parte dai granulociti neutrofili e dalle cellule del sistema monocito-macrofagico. Quest'ultima affermazione viene confermata anche dalla presenza nei GS rispetto ai MC di una significativa riduzione della molecola FoxP3, importante marcatore delle cellule T-regolatorie.

La ricerca dell'Università del Maryland ha identificato i biomarcatori utili per diagnosticare la sensibilità al glutine, tuttavia i ricercatori hanno fatto ricorso all'endoscopia con biopsie intestinali per determinare i biomarcatori, che non è sicuramente un metodo applicabile al 6% della popolazione potenzialmente coinvolta.

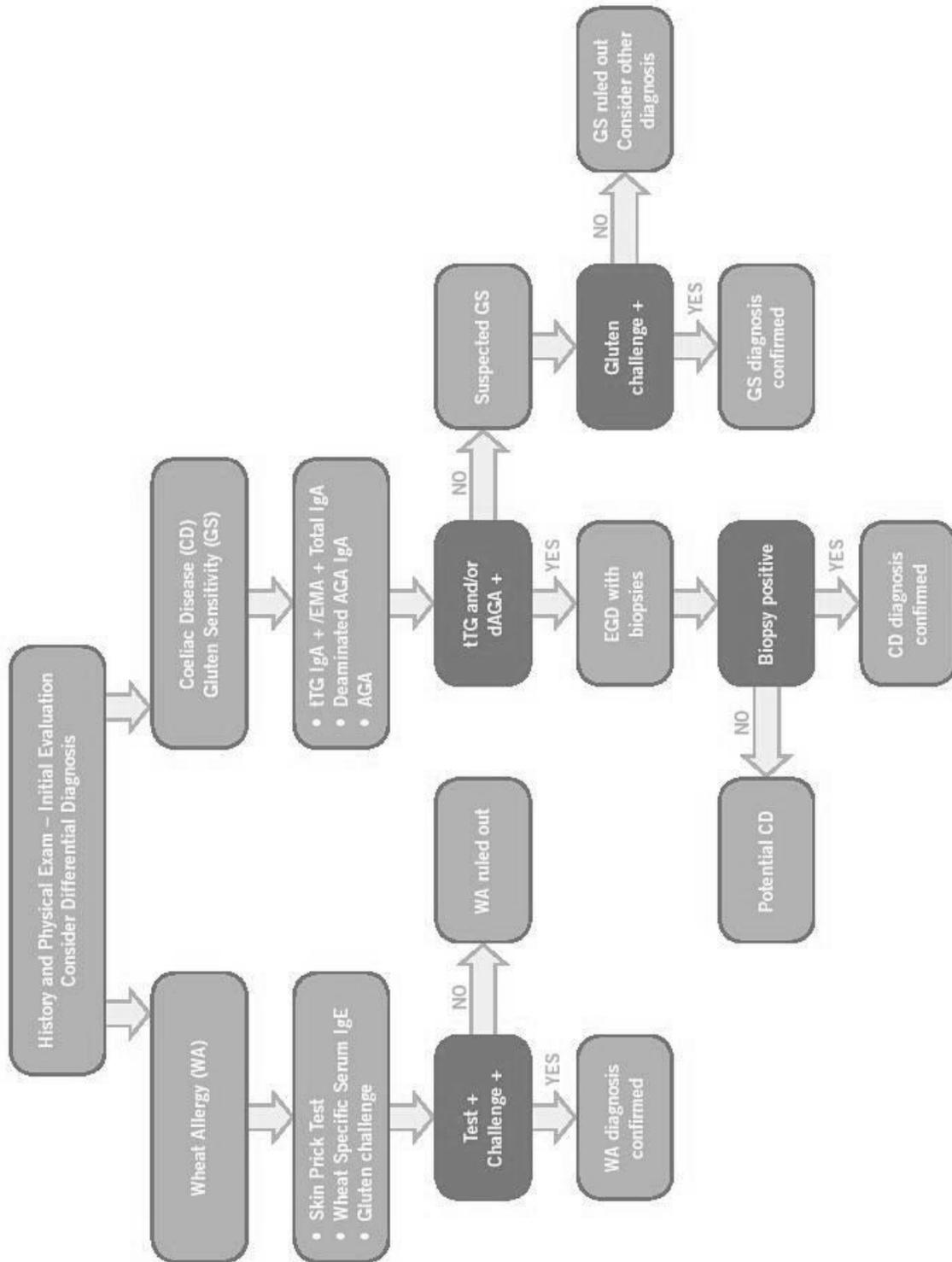
Il prossimo passo sarà quello di mettere a punto esami del sangue in grado di diagnosticare facilmente la sensibilità al glutine, Fasano prevede che tali esami saranno disponibili entro i prossimi due o tre anni.

La diagnosi di sensibilità al glutine è quindi al momento, come descritto sopra, una diagnosi di esclusione, caratterizzata dalla negatività dei test immunologici per l'allergia al grano, dalla negatività per la sierologia tipica per celiachia (anticorpi antiendomiosio ed antitransglutaminasi) e da una biopsia intestinale normale o con alterazioni minime.

In mancanza di marcatori specifici, la diagnosi di sensibilità al glutine si basa su criteri clinici, da confermare con una prova di riesposizione al glutine da svolgersi in "doppio cieco", in grado di escludere l'effetto placebo della dieta. Tuttavia, anche la valutazione della durata dei sintomi è importante, poiché l'effetto placebo non dura a lungo. Per quanto riguarda il test di provocazione con glutine, la dose giornaliera di glutine

dovrebbe essere pari a 5-10 g, somministrata come integrazione a una dieta apparentemente priva di glutine (per esempio muffin). L'aderenza alla dieta deve essere controllata durante il test, mentre la valutazione complessiva di quest'ultimo dovrebbe avvenire dopo non più di quattro settimane. I sintomi dovrebbero essere analizzati tramite scale specifiche e quantitative, per esempio la scala EQ-5D per la stanchezza o la scala GSRS per i sintomi intestinali.

In basso il percorso per arrivare alla diagnosi (*Tab. 2*), creato durante il Congresso mondiale sulla sensibilità al glutine.



Tab. 2 – Algoritmo diagnostico.

CAPITOLO 3.6

Terapia

La terapia deve essere formulata solo dopo la diagnosi per esclusione. Per ricapitolare, se si escludono all'anamnesi e con gli opportuni esami clinici: l'allergia al grano, la MC (con la ricerca nel siero degli anticorpi specifici tTG/EMA/dAGA negativi e deficienza di IgA), la presenza dei geni HLA (DQ2 e DQ8), la biopsia intestinale è nella norma e non mette in luce atrofia dei villi e sono presenti nel siero gli anticorpi anti-gliadina IgA e/o IgG (AGA) ed il paziente ha riferito un miglioramento della sua sintomatologia utilizzando prodotti senza glutine, il soggetto può essere "etichettato" come GS e può essere trattato con una dieta priva di glutine per un determinato periodo. Di norma la sospensione fa regredire segni e sintomi e la dieta senza glutine è temporanea.

Si fa notare che 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 (il soggetto celiaco non deve ingerire alimenti contenenti anche piccolissime tracce di glutine e per sempre); nella GS la sospensione di diete con glutine potrebbe essere solo temporanea.

CAPITOLO 4

Il parere dell'AIC

Negli ultimi tempi si sono moltiplicati interventi, prese di posizione e attività inerenti la cosiddetta Gluten Sensitivity, che hanno spinto la nostra associazione a prendere in esame la necessità di occuparsi in maniera più analitica del tema. È stato quindi costituito un gruppo di lavoro misto, con la compresenza delle componenti mediche e di quella laica, che hanno cominciato ad affrontare il tema della GS anche in vista della possibilità che AIC possa diventare un punto di riferimento per questa tipologia di persone.

Allo stato attuale è possibile affermare che:

- 1) Della GS a livello strettamente scientifico si sa ancora troppo poco. Il primo contributo risale a trent'anni fa e da allora l'attenzione scientifica e dei media sull'argomento ha avuto una impennata solo negli ultimissimi tempi. A oggi la GS è ancora classificata in qualche modo "per differenza" con la celiachia e non dispone di una casistica di studi che permettano di identificarla in modo univoco, certo e indiscutibile. Si tratta in ultima istanza di una sindrome che necessita inevitabilmente di approfondimenti scientifici mirati, sui quali il gruppo AIC, utilizzando i canali più opportuni quali ad esempio la sua fondazione di ricerca, la Fondazione Celiachia, è ovviamente disposto a investimenti dedicati;
- 2) La necessità di studiare nel miglior modo possibile la GS nasce anche dalla consapevolezza che il regime alimentare senza glutine, che oggi trova spazio in fasce della popolazione anche più ampia di quella con diagnosi di celiachia, se è vero che nell'immediato può risolvere parte dei problemi in alcuni soggetti nel medio e lungo termine, potrebbe rappresentare un fattore di rischio verso una eventuale diagnosi di celiachia. Mangiare senza glutine in assenza di una effettiva necessità, infatti, potrebbe contribuire a rallentare in qualche modo il flusso di diagnosi corrette di celiachia che è viceversa uno degli obiettivi importanti che AIC si prefigge.

CAPITOLO 5

Il parere di Dr. Schär

Se la celiachia è una patologia riconosciuta, la sensibilità al glutine è stata indagata scientificamente solo di recente. Autorevoli rilievi dimostrano che ben il 6% della popolazione italiana potrebbe soffrire di disturbi derivati dalla sensibilità al glutine, quali: dolori addominali, problemi gastrointestinali, emicranie, mal di testa e sensazione di stanchezza. Un bacino molto ampio, oltre 3 milioni e mezzo di persone, che fino a oggi non è stato presidiato: questa è l'occasione per intervenire sul mercato in modo autorevole e differenziante, posizionandoci come la prima autentica risposta a una domanda sempre più frequente. Un'opportunità di business inesplorata e ricca di potenzialità.

Le persone che soffrono di questo genere di intolleranza sono principalmente donne tra i 25 e i 55 anni che, pur colpite da questi disturbi, spesso non sanno attribuirli alla sensibilità al glutine. Vogliamo quindi rivolgerci a loro, attraverso una campagna di sensibilizzazione che ha tre obiettivi:

- 1) far conoscere questa nuova tematica ai consumatori;
- 2) fidelizzare i consumatori attraverso attività di e-CRM;
- 3) moltiplicare i volumi di vendita dei prodotti gluten free DS.

Il piano di comunicazione, già partito nel 2011, prevede il lancio di una campagna pubblicitaria pianificata in modo massiccio, a cui fanno da corollario ulteriori iniziative. Nello specifico:

- 1) campagna pubblicitaria pianificata sulle principali testate femminili e sugli inserti salute di Repubblica e Corriere della Sera;
- 2) campagna pubblicitaria on-line;
- 3) creazione del sito glutensensitive.net;
- 4) creazione del Dr. Schär Institute (www.drschaerininstitute.com/it), per accreditare la marca presso la comunità medico-scientifica come leader mondiale nell'alimentazione senza glutine;

5) attività di Public Relations che stimolino il tema della sensibilità al glutine e facciano conoscere le soluzioni DS.

A corollario del lancio pubblicitario verranno organizzati una serie di eventi, prevalentemente presso Gallerie Commerciali, che possano sfruttare il traffico di potenziale target per informare riguardo la sensibilità al glutine e comunicare le qualità dei prodotti DS.

CONCLUSIONI

Per concludere, sono riportate le risposte alle 3 domande che si sono posti gli esperti, durante il Congresso mondiale sulla sensibilità al glutine, sulle prospettive future di questa “nuova patologia”.

Domanda 1: Cosa sappiamo sulla sensibilità al glutine e cosa dobbiamo scoprire?

COSA SAPPIAMO	COSA ANCORA NON SAPPIAMO
Disordine comune	Qual è la componente tossica?
Correlata all’immunità (per esempio partecipazione di IL-8) e alla permeabilità intestinale	Componente genetica?
Risposte a dieta senza glutine	Soglia?
Impatto su disturbi del comportamento (ansia, depressione)	Permanente?
Clinicamente variabile	Frequenza nei bambini?
	Biomarker (compresi dAGA)?
	Associata a malassorbimento?
	Associata a patologie autoimmuni?
	Prognosi?
	Altri trattamenti diversi dalla dieta senza glutine?

Domanda 2: Quale deve essere l’approccio alle “zone grigie” della sensibilità al glutine?

Per quanto riguarda le zone grigie, sono necessari ulteriori studi per chiarire il rapporto, sempre che esso esista, tra ingestione di glutine e alcune condizioni neurologiche/psichiatriche come la schizofrenia e l’autismo. Un altro punto rilevante è il ruolo degli anticorpi anti-gliadina, evidenziati in un’ampia percentuale di pazienti con sensibilità al glutine, ma anche in campioni di popolazione generale. Alcuni studi finlandesi condotti su soggetti anziani hanno evidenziato che il 20% dei partecipanti risultava essere anti-gliadina positivo (IgG e IgA). La positività alla gliadina era più

frequentemente correlata a depressione, artrite reumatoide, e osteopenia e osteoporosi. Tre anni dopo, la positività risultava altamente persistente (l'81% dei soggetti era rimasto anti-gliadina positivo). Il 30% degli individui era HLA DQ2/DQ8 positivo, come nella popolazione generale. Un dato interessante è rappresentato dal fatto che gli individui anti-gliadina positivi presentavano un maggior numero di sintomi gastrointestinali a livello anamnestico. Nel 40% era presente anche infiammazione (Marsh 1). Alcune zone grigie sono state riconosciute anche nella MC, per esempio in pazienti tTG positivi ma negativi alla biopsia, o in soggetti con bassi titoli isolati di anticorpi anti-tTG, o 15 ancora in individui con la cosiddetta duodenosi linfocitica (Marsh 1).

Domanda 3: Su quali aree dobbiamo ancora lavorare?

È necessario fare chiarezza nelle seguenti aree della sensibilità al glutine:

- 1) Definizione;
- 2) Biomarker;
- 3) Patogenesi;
- Fattori di rischio;
- Prevalenza;
- } Epidemiologia
- 4) Algoritmi (diagnosi);
- 5) Consapevolezza ed educazione;
- 6) Soglia (dose di glutine che scatena i sintomi in corso di GS);
- 7) Anamnesi (durata, trattamento);
- 8) Prognosi.

BIBLIOGRAFIA

Articoli scientifici (in ordine cronologico dal più recente):

Coeliac disease: Lack of consensus regarding definitions of coeliac disease.

Markku Mäki Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 9, 305–306 (2012). Pubblicato online il 15 maggio 2012.

Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity.

Brottveit M, Vandvik PO, Wojniusz S, Løvik A, Lundin KE, Boye B. Scand J Gastroenterol. 2012 Jul;47(7):770-7. Epub 2012 Apr 23.

Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification.

Anna Sapone, Julio Bai, Carolina Ciacci, Jernej Dolinsek, Peter HR Green, Marios Hadjivassiliou, Katri Kaukinen, Kamran Rostami, David S Sander, Michael Schumann, Reiner Ullrich, Danilo Villalta, Umberto Volta, Carlo Catassi, Alessio Fasano. BMC Medicine 2012, 10:13 doi:10.1186/1741-7015-10-13.

The Oslo definitions for coeliac disease and related terms.

J.F. Ludvigsson, D.A. Leffler, J.C. Bai, F. Biagi, A. Fasano, P.H. Green, M. Hadjivassiliou, K. Kaukinen, C.P. Kelly, J.N. Leonard, K.E. Lundin, J.A. Murray, D.S. Sanders, M.M. Walker, F. Zingone, C. Ciacci. Pubblicato online il 16 February 2012.

Celiac Disease, Wheat Allergy, and Gluten Sensitivity: When Gluten Free Is Not a Fad.

Michelle Pietzak, MD. University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles County + University of Southern California Medical Center, and Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California.

Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity.

Anna Sapone^{1,2}, Karen M. Lammers², Vincenzo Casolaro^{2,3}, Marcella Cammarota⁴, Maria Teresa Giuliano⁴, Mario De Rosa⁴, Rosita Stefanile⁵, Giuseppe Mazzarella⁵, Carlo Tolone⁶, Maria Itria Russo⁷, Pasquale Esposito⁷, Franca Ferraraccio⁸, Maria Carteni⁴, Gabriele Riegler¹, Laura de Magistris¹, Alessio Fasano^{2,*} BMC Medicine 2011, 9:23 doi:10.1186/1741-7015-9-23.

Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives.

Laura de Magistris, Valeria Familiari, Antonio Pascotto, Anna Sapone, Alessandro Frolli, Patrizia Iardino, Maria Carteni, zMario De Rosa, Ruggiero Francavilla, Gabriele Riegler, Roberto Militeri, and Carmela Bravaccio.

Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial.

Jessica R. Biesiekierski, B Appl Sci 1, Evan D. Newnham, MD, FRACP 1, Peter M. Irving, MD, MRCP 1, Jacqueline S. Barrett, PhD, BSc, MND 1, Melissa Haines, MD1, James D. Doecke, BSc, PhD 2, Susan J. Shepherd, B Appl Sci, PhD 1, Jane G. Muir , PhD, PGrad Dip(Dietetics) 1 and Peter R. Gibson, MD, FRACP 1 Am J Gastroenterol advance online publication, 11 January 2011; doi: 10.1038/ajg.2010.487.

Cutting-Edge Issues in Celiac Disease and in Gluten Intolerance.

N. Bizzaro & R. Tozzoli & D. Villalta & M. Fabris & E. Tonutti Clin Rev Allerg Immunol DOI 10.1007/s12016-010-8223-1.

Gluten sensitivity: from gut to brain.

Marios Hadjivassiliou, David S Sanders, Richard A Grünewald, Nicola Woodroffe, Sabrina Boscolo, Daniel Aeschlimann Lancet Neurol 2010; 9: 318–30.

New Serology Assays Can Detect Gluten Sensitivity among Enteropathy Patients Seronegative for Anti-Tissue Transglutaminase.

Emilia Sugai,¹ Hui Jer Hwang,¹ Horacio Va´ zquez,¹ Edgardo Smecuol,¹ Sonia Niveloni,¹ Roberto Mazure,¹ Eduardo Maurin˜ o,¹ Pascale Aeschlimann,² Walter Binder,³ Daniel Aeschlimann,² and Julio C. Bai¹ * Clinical Chemistry 56:4 661–665 (2010).

Differential Mucosal IL-17 Expression in Two Gliadin-Induced Disorders: Gluten Sensitivity and the Autoimmune Enteropathy Celiac Disease.

Anna Sapone a, b Karen M. Lammers b Giuseppe Mazzarella d Irina Mikhailenko c Maria Carteni a Vincenzo Casolaro b, e Alessio Fasano b Int Arch Allergy Immunol 2010;152:75–80 DOI: 10.1159/000260087.

Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia.

Diana Samaroo a, Faith Dickerson b, Donald D. Kasarda c, Peter H.R. Green d, Chiara Briani e, Robert H. Yolken f, Armin Alaedini a Schizophrenia Research 118 (2010) 248–255.

Prevalence of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in the United States Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study Population.

Nicola G. Cascella^{1,2}, Debra Kryszak³, Bushra Bhatti³, Patricia Gregory⁴, Deanna L. Kelly⁵, Joseph P. McEvoy⁶, Alessio Fasano³, and William W. Eaton⁴ Schizophrenia Bulletin doi:10.1093/schbul/sbp055.

Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The “No Man’s Land” of Gluten Sensitivity.

Elena F. Verdu, MD, PhD¹, David Armstrong, MA, MB, BChir¹ and Joseph A. Murray, MD² Am J Gastroenterol 2009; 104:1587–1594; doi: 10.1038/ajg.2009.188; published online 19 May 2009.

Wheat allergy.

Naoko Inomata Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009, 9:238–243.

Gluten ataxia.

Marios Hadjivassiliou¹, David S. Sanders², Nicola Woodroffe³, Claire Williamson³ & Richard A. Grünewald¹ The Cerebellum 2008, 494–498.

Predictors of Clinical Response to Gluten-Free Diet in Patients with Diarrhea-Dominant Irritable Bowel Syndrome.

Ulrich Wahnschaffe, Jörg-Dieter Schulzke, Martin Zeitz and Reiner Ullrich Clinical Gastroenterology and Hepatology: Volume 5, Issue 7, Pages 844-850, July 2007. doi: 10.1016/j.cgh.2007.03.021.

Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease.

C. Hitchenhuber^{*1}, R. Crevel^{_}, B. Jarry^{_}, M. Ma[“] Kiš, D. A. Moneret-Vautrin[–], A. Romano^{**}, R. Troncone^{_} & R. Ward Aliment Pharmacol Ther 23, 559–575.

Different Profiles of Wheat Antigens Are Recognised by Patients Suffering from Coeliac Disease and IgE-Mediated Food Allergy.

Claudia Constantin, Wolf Dietrich Huber, Gerhard Granditsch, Margit Weghofer, Rudolf Valenta Int Arch Allergy Immunol 2005;138:257–266 DOI: 10.1159/000088727.

Specific IgE Determination to Epitope Peptides of Omega-5 Gliadin and High Molecular Weight Glutenin Subunit Is a Useful Tool for Diagnosis of Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis.

Hiroaki Matsuo, Kunie Kohno, Hiroyuki Niihara, and Eishin Morita *The Journal of Immunology*, 2005, 175: 8116–8122.

The immunology of gluten sensitivity: beyond the gut.

Marios Hadjivassiliou¹, Clare A. Williamson² and Nicola Woodroffe *TRENDS in Immunology* Vol.25 No.11 November 2004.

Siti Internet:

- www.glutensensitive.net
- www.drschaer-institute.com
- www.celiachia.it/AIC/AIC.aspx?SS=351&M=877
- www.farmacoecura.it/malattie/sensibilita-al-glutine
- www.celiachiaitalia.com/articoli/focus-on/manifestazioni-neurologiche-della-sensibilita-al-glutine
- www.allergo.it