

La sensibilità al glutine non celiaca

■ La sensibilità al glutine non celiaca (SGNC) è un disturbo caratterizzato da sintomi intestinali ed extra-intestinali correlati all'ingestione di glutine in soggetti non celiaci e non allergici al frumento. La sovrapposizione tra la SGNC ed i disturbi funzionali gastrointestinali rende necessari criteri diagnostici più stringenti, così come l'assenza di biomarkers ostacola la differenziazione tra SGNC e altri disturbi collegati alla ingestione di glutine. Scopo di questa revisione è indicare le principali nozioni della attuale letteratura medica su tale argomento.

Carolina Tomba
Martina Locatelli
Federica Branchi
Luca Elli

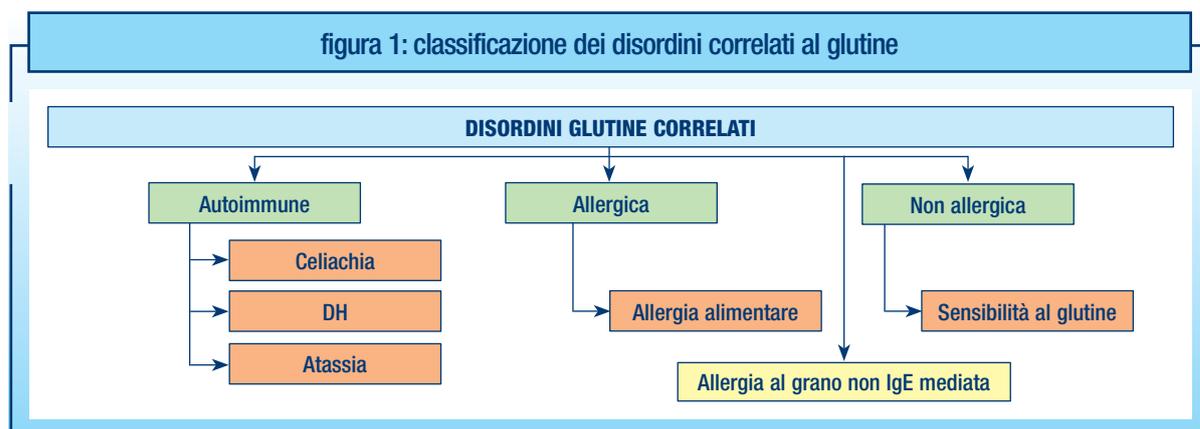
Centro per la Prevenzione
e Diagnosi della Malattia Celiaca
U.O.C. Gastroenterologia
ed Endoscopia
Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Dipartimento di Fisiopatologia
Medicochirurgica e dei Trapianti
Università degli Studi di Milano

Introduzione

La **sensibilità al glutine (SG)** è stata originariamente descritta nel 1980 (1) ed è stata recentemente riscoperta come sindrome caratterizzata da sintomi intestinali ed extraintestinali legati all'ingestione di alimenti contenenti glutine in soggetti che non sono affetti né da **malattia celiaca (MC)** né da **allergia al frumento (AF)**. In seguito alla pubblicazione di Sapone et al. nel 2010, in cui sono state descritte le caratteristiche cliniche e diagnostiche della SG (2), un numero rapidamente crescente di articoli sono stati pubblicati da molti gruppi, confermando che la SG dovrebbe essere inclusa nella gamma di disturbi glutine correlati. Tuttavia, gli aspetti epidemiologici, fisiopatologici, clinici e terapeutici sono ancora poco chiari. Vi è pertanto la necessità di distinguere queste diverse entità nosologiche sulla base di una cor-

retta informazione scientifica, una definizione condivisa e studi prospettici multicentrici in grado di affrontare le molte questioni irrisolte sulla SG. Nel 2011 sono state proposte una serie di definizioni ed è stato sviluppato un algoritmo diagnostico recentemente pubblicato (3). Dopo il 2011, la pubblicazione di nuovi lavori ha consentito una migliore caratterizzazione del problema mostrando una sovrapposizione tra la sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e la SG anche in età pediatrica. La mancanza di biomarcatori è una limitazione importante che rende la diagnosi differenziale con questi ed altri disturbi difficile.

Recentemente è stata affrontata la questione della definizione dei disturbi glutine correlati (3-5) e vi è un accordo generale sul fatto che tale nomenclatura (disturbi glutine correlati) sia un termine ombrello da utilizzare per descrivere tutte le condizioni relative alla ingestione di alimenti contenenti glutine (MC, SG e AF) (**figura 1**).



La MC è una patologia cronica immunomediata che colpisce il piccolo intestino; essa è scatenata dall'esposizione al glutine e alle prolamine correlate in soggetti geneticamente predisposti che presentano specifici autoanticorpi contro la transglutaminasi tissutale 2 (anti-TG2). La AF è una reazione solitamente IgE mediata alle proteine del grano. Nella patogenesi della AF, gli anticorpi IgE specifici per il grano hanno un ruolo centrale, ma è descritta una forma non IgE-mediata, quest'ultima difficile da distinguere dalla SG.

Nomenclatura

La SG è una condizione in cui i sintomi sono legati all'ingestione di glutine in assenza di anticorpi specifici per celiachia e della classica atrofia dei villi del piccolo intestino. Possono essere presenti seppur senza una validazione diagnostica gli aplotipi HLA tipo II DQ2 e/o DQ8 e gli anticorpi anti-gliadina (AGA). Al fine di evitare confusione con la MC, a volte definita come enteropatia glutine-sensibile, la dizione di "sensibilità al glutine non celiaca" (SGNC) è attualmente preferibile. Senza dubbio questa è ancora una terminologia vaga, che riflette la scarsa conoscenza della fisiopatologia di questa condizione. Poiché la SGNC potrebbe essere innescata da frazioni proteiche dei cereali diverse dal glutine, alcuni ricercatori hanno proposto la dizione "sensibilità alle proteine del grano non celiaca", terminologia che sarebbe comunque in conflitto con la possibilità che altri cereali contenenti glutine (segale, orzo) potrebbero causare i sintomi in soggetti sensibili.

Epidemiologia

La prevalenza della SGNC nella popolazione generale è ancora sconosciuta, soprattutto perché attualmente molti pazienti sono auto-diagnosticati e hanno iniziato una dieta priva di glutine senza un precedente con-

sulto medico. Tuttavia, nuovi dati suggeriscono che la SGNC sia un disturbo frequente. In Nuova Zelanda, il 5 % dei bambini riferisce di evitare alimenti contenenti glutine per motivi non correlati alla celiachia (6). Resta da chiarire quanti di questi bambini siano in effetti colpiti da SGNC; infatti la stragrande maggioranza dei bambini coinvolti in questo studio non è stata testata per la celiachia né ha eseguito una biopsia duodenale. In uno studio americano effettuato su 7.762 soggetti dai sei anni di età (lo studio National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), Digiacomo et al. hanno trovato una prevalenza dello 0,55% di persone a dieta priva di glutine auto-riferita. La prevalenza è maggiore nelle donne e negli adulti attorno ai 30 aa (7). Molti dei soggetti che hanno partecipato allo studio NHANES a dieta priva di glutine potrebbero essere classificati come SGNC, ma probabilmente è una sottostima in quanto la possibile relazione tra sintomi gastrointestinali e l'assunzione di glutine non è stata sistematicamente esplorata e l'indagine è stata condotta prima che la SGNC fosse descritta ufficialmente nella letteratura medica.

L'analisi epidemiologica della sindrome dell'intestino irritabile (IBS) fornisce una stima indiretta della frequenza della SGNC. Secondo recenti indagini di popolazione condotte in Nord Europa, la prevalenza di IBS nella popolazione generale adulta è del 16 % -25 % (8). In una serie selezionata (e quindi probabilmente parziale) di adulti con IBS, la frequenza di SGNC, documentata da un challenge in doppio cieco è risultata del 28% (9). Nello studio svolto da Carroccio et al, 276 su 920 (30 %) soggetti con sintomi IBS, secondo i criteri Roma II, soffrono di sensibilità al frumento o di ipersensibilità multipla al cibo, compresa quella al frumento (10). Se una consistente proporzione di pazienti con IBS fosse affetta da SGNC, la prevalenza nella popolazione generale potrebbe essere superiore a quella della celiachia (1%). Anche se non sono ancora stati identificati fattori di rischio per SGNC, il disturbo sembra essere più comune nelle donne e nei giovani adulti mentre la prevalenza nei bambini è ancora sconosciuta.

Quadro clinico

La SGNC è caratterizzata da sintomi che si sviluppano in seguito alla ingestione di glutine, scompaiono con la sua eliminazione dalla dieta e ricompaiono dopo challenge, solitamente entro ore o pochi giorni. La presentazione "classica" della SGNC è una combinazione di sintomi IBS-like, tra cui dolore addominale, gonfiore, alterazioni dell'alvo (diarrea o stipsi); sono inoltre presenti manifestazioni sistemiche come "mente annebbiata", mal di testa, affaticamento, dolore muscolare e articolare, dermatite (eczema o eruzioni cutanee), depressione e anemia. Molti pazienti con SGNC riportano già la relazione causale tra l'ingestione di alimenti contenenti glutine e peggioramento dei sintomi. Nei bambini la SGNC si manifesta con sintomi tipici gastrointestinali, come dolori addominali e diarrea cronica, mentre le manifestazioni extra-intestinali sembrano essere meno frequenti; tra queste la più comune è la ipostenia.

In uno studio randomizzato in cieco, *Biesiekierski et al* hanno trovato che i sintomi IBS-like, correlati erano più frequenti nel gruppo trattato con il glutine rispetto ai soggetti placebo (9). Inoltre, un recente studio ha rilevato differenze significative tra i pazienti SGNC e MC per quanto riguarda i tratti di personalità, il livello di somatizzazione, la qualità della vita, la presenza di ansia e sintomi depressivi.

Tuttavia, l'aumento dei sintomi dopo un challenge con glutine non è stato collegato a tratti di personalità dei pazienti SGNC (11).

Nessuna complicanza maggiore associata a SGNC non trattata è stata finora descritta; non è inoltre stata segnalata alcuna comorbidità autoimmune, come invece si osserva nella MC. Tuttavia, i dati riguardanti la storia naturale della SGNC sono ancora carenti, pertanto è difficile trarre conclusioni definitive.

La diagnosi differenziale tra le diverse tipologie di di-

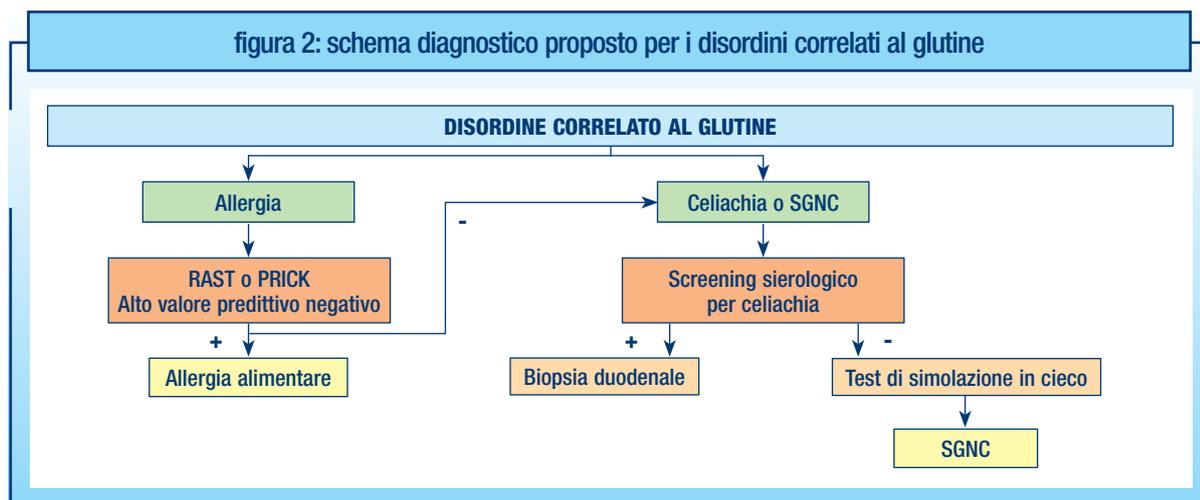
sordini correlati al glutine può non essere semplice; in **figura 2** è schematizzata una possibile flowchart diagnostica. Attualmente è auspicabile la esecuzione di un challenge con glutine in cieco per verificare la insorgenza dei sintomi in corrispondenza della ingestione di glutine. Seppur tale test non sia del tutto codificato i trial multicentrici attualmente in corso si stanno orientando verso questo tipo di metodica (vedi clinicaltrial.gov NCT01864993).

Rapporto tra sensibilità al glutine non celiaca e sindrome dell'intestino irritabile

Il complesso rapporto tra IBS e proteine alimentari è stato recentemente rivisto (12). I pazienti con MC spesso riferiscono sintomi persistenti compatibili con IBS nonostante l'adesione alla dieta senza glutine. In una recente meta-analisi la prevalenza cumulativa di sintomi IBS-like nei pazienti con MC trattati è stata del 38,0 % (95 % CI , 27,0 % -50,0 %). L'Odds Ratio (OR) per sintomi tipo IBS nei pazienti con MC rispetto ai controlli risulta essere 5,60 (CI95% 3.23-9.70). Nei pazienti non aderenti alla dieta priva di glutine, l'OR per i sintomi IBS, rispetto ai pazienti rigorosamente aderenti è 2.69 (CI95% 0,75-9,56) (12).

Il fatto che l'ingestione di glutine possa provocare sintomi gastrointestinali nei pazienti non-MC è stato recentemente dimostrato da *Vazquez Roque et al* in soggetti affetti da IBS-D con diarrea predominante. I soggetti a dieta contenente glutine (DCG) hanno più movimenti intestinali al giorno, soprattutto quelli con HLA- DQ2 e/o DQ8, in cui vi è una maggiore permeabilità del piccolo intestino. Questi dati potrebbero spiegare il migliora-

figura 2: schema diagnostico proposto per i disordini correlati al glutine



mento sintomatologico in seguito alla eliminazione del glutine (13). Oltre al glutine, grano e derivati del grano contengono altri componenti che potrebbero giocare un ruolo scatenante i sintomi, ad esempio gli inibitori di amilasi-tripsina ed i fruttani.

In un secondo studio, *Biesiekirski et al* riportano di 37 pazienti con IBS/SGNC auto-riferite indagati attraverso uno studio in doppio cieco. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale ad un periodo di riduzione di carboidrati fermentabili, poco assorbiti e a catena corta (oligo- di- e mono- saccaridi fermentabili e poliooli, FODMAPs) con un miglioramento dei sintomi gastrointestinali in seguito alla eliminazione di FODMAPs (14). L'elenco dei FODMAPs comprende fruttani, galattani, fruttosio e poliooli e sono contenuti in diversi prodotti alimentari, tra cui grano, verdura e derivati del latte. Questi risultati sollevano la possibilità che l'effetto positivo della dieta senza glutine in pazienti con IBS sia una conseguenza aspecifica determinata dal ridotto apporto di FODMAPs. Tuttavia, va sottolineato che i FODMAPs non possono essere interamente ed esclusivamente responsabili dei sintomi presenti nei soggetti SGNC, poiché questi pazienti sperimentano una risoluzione dei sintomi durante una dieta aglutinata pur continuando ad ingerire FODMAPs da altre fonti, come legumi (una fonte molto più ricca di FODMAPs rispetto al grano). Sulla base dei risultati riportati da *Biesiekirski et al* è anche possibile che ci siano casi di IBS interamente dovuti a FODMAPs e che, di conseguenza, non possono essere classificati come affetti da SGNC (14).

Corrispondenza

Luca Elli
 Centro per la Prevenzione
 e Diagnosi della Malattia Celiaca
 U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia
 Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda
 Ospedale Maggiore Policlinico
 Via Francesco Sforza, 35 - 20122 Milano
 Tel. + 39 02 55035585
 e-mail: dottorlucaelli@gmail.com

Bibliografia

1. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1981;81:192-194.
2. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I 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.
3. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
5. Maki M. Coeliac disease: Lack of consensus regarding definitions of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:305-6
6. Tanpowong P, Ingham TR, Lampshire PK, Kirchberg FF et al. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child* 2012;97:12-16.
7. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:921-5.
8. KroSGgaard LR, EnSGbro AL, Bytzer P. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. A population-based survey in adults ≤50 years of age. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:523-9.
9. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS 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;quiz 515.
10. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1898-906;quiz 1907.
11. Brottveit M, Vandvik PO, Wojnusz S, Lovik A et al. Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:770-7.
12. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:359-65.e1.
13. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144:903-911.e3.
14. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8.e1-3.