



Indagine conoscitiva sulla sensibilità al glutine non celiaca promossa dall'Associazione Italiana Celiachia (AIC) e Fondazione Celiachia (FC)

Relatore Prof U. Volta, *Univ. Bologna, Coordinatore del Board CS AIC*

Il consumo in quantità sempre maggiore di pane, pasta, pizza ed altri cibi contenenti glutine in tutto il mondo ha portato negli ultimi anni ad un incremento significativo della frequenza delle reazioni avverse al glutine con un range sempre più ampio di manifestazioni. Fra i fattori che hanno condizionato questo incremento di intolleranza al glutine un ruolo di primo piano va attribuito alla selezione, per ragioni più tecnologiche che nutrizionali, di varianti di grano con più alto contenuto in peptidi tossici, coinvolti nella composizione del glutine. Il glutine, una massa reticolare elastica e porosa, rappresenta la struttura principale dell'impasto per la panificazione, cui, in sostanza, garantisce l'elasticità. I tempi del processo di lievitazione del pane, che sono andati sempre più riducendosi in base alle regole applicate per l'attuale panificazione, hanno fatto sì che questo alimento sia diventato sempre più ricco di glutine. Oggi il glutine è uno dei più diffusi ed abbondanti componenti della dieta per molte popolazioni, in particolare per quelle di origine europea. In Europa il consumo medio di glutine è di 10-20 grammi al giorno con segmenti della popolazione che arrivano a consumarne fino a 50 o più grammi nell'intera giornata. Le proteine del glutine sono scarsamente digerite nello stomaco umano e giungono a contatto con la parete intestinale ancora intatte o in frammenti di grosse dimensioni in grado di scatenare reazioni avverse di varia natura. Se si pensa che 50 milligrammi di glutine sono già in grado di provocare danni nella mucosa intestinale dei soggetti affetti da celiachia, si capisce come il carico elevato di glutine che la maggior parte di noi ingerisce possa scatenare dolori addominali ed alterazioni delle normali abitudini intestinali anche se non si è celiaci.

Da qualche anno i ricercatori di tutto il mondo hanno notato che un numero sempre maggiore di soggetti presentava manifestazioni intestinali ed extraintestinali verosimilmente scatenate dal glutine, pur non essendo affetti né da celiachia né da allergia al grano. Questi soggetti sono rimasti per anni in un vero e proprio limbo, venendo spesso scambiati per pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile o con problematiche di tipo psichiatrico. Ad un certo punto però i medici si sono accorti di loro e lo spettro dei disordini alimentari dipendenti dal glutine si è arricchito così di questa nuova entità, rappresentata dalla **sensibilità al glutine non celiaca**, la quale è andata ad aggiungersi alle già ben conosciute celiachia ed allergia al grano. La sensibilità al glutine non celiaca è più frequente nel sesso femminile ed interessa nella maggior parte dei casi l'età adulta anche se è possibile il suo riscontro in età pediatrica. I sintomi della intolleranza al glutine non celiaca sono rappresentati dal gonfiore e dal dolore addominale, dalla diarrea o da un intestino alterno con fasi anche di stipsi, e da una serie di sintomi extraintestinali che ricorrono con frequenza impressionante in questi pazienti: mente annebbiata con difficoltà di concentrazione e perdita di memoria, cefalea, eczema e rash cutanei, depressione, astenia, artromialgie, formicolii a livello delle gambe e



delle braccia e talvolta anche anemia ed afte del cavo orale. In non pochi casi la sensibilità al glutine non celiaca si associa ad altre intolleranze alimentari fra cui l'intolleranza al lattosio ed al fruttosio. Sia i sintomi intestinali che extraintestinali della sensibilità al glutine non celiaca si manifestano nel giro di poche ore o al massimo qualche giorno dopo l'assunzione di cibi contenenti glutine a differenza di quanto avviene nella celiachia ove i sintomi si presentano anche dopo mesi o anni dall'ingestione del glutine. La risposta sia dei sintomi intestinali che extraintestinali alla sottrazione del glutine è rapida con un miglioramento immediato nel giro di ore o giorni, così come si ha la ricomparsa in tempi brevi della sintomatologia a seguito del challenge con glutine, estremamente importante per confermare la diagnosi. Gli studi finora pubblicati hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti affetti da sensibilità al glutine non celiaca presenta una biopsia intestinale normale (lesione di grado 0, secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber), cioè non hanno né atrofia dei villi né aumento dei linfociti intraepiteliali (LIE). In una percentuale minore di soggetti variabile dal 30% al 40% si ritrova sul piano istologico un modesto incremento dei LIE, che raggiungono valori intermedi (compresi in genere fra 25 e 30 LIE) fra il valore ritrovato nella mucosa intestinale normale e quello osservato nei celiaci. Sul piano sierologico nella sensibilità al glutine non celiaca vi è una negatività costante dei marker anticorpali della celiachia, cioè gli anticorpi antitransglutaminasi di classe IgA, anti endomisio di classe IgA ed antigliadina deamidata di classe IgG. In oltre il 50% dei casi si osserva una positività per anticorpi antigliadina di prima generazione (AGA), più frequentemente di classe IgG che IgA. La diagnosi di sensibilità al glutine non celiaca impone anche di escludere l'esistenza di una condizione di allergia al grano, per cui in tutti i soggetti va esclusa la presenza di anticorpi IgE specifici per il glutine e gli altri antigeni del grano disponibili sul piano diagnostico, nonché dei Prick test specifici che consentiranno di escludere una condizione allergica verso glutine e derivati. A differenza della celiachia la sensibilità al glutine non celiaca non mostra una correlazione genetica con gli antigeni di istocompatibilità (HLA), presenti nel braccio corto del cromosoma 6. Infatti, la prevalenza dell'HLA-DQ2 e/o-DQ8, che nella celiachia raggiunge il 99%, nella sensibilità al glutine è stimata essere intorno al 40%, un valore di poco superiore a quello della popolazione generale (30%).

Obiettivo principale del progetto

L'attenzione crescente dei ricercatori di tutto il mondo e dei media (stampa, televisione, giornali non specialistici) per questa nuova realtà che è entrata a far parte dello spettro delle patologie da glutine hanno spinto l'Associazione Italiana Celiachia e la Fondazione Celiachia a scendere in campo per cercare di chiarire gli aspetti di presentazione clinica di questa sindrome. Nell'ambito del comitato scientifico laico sulla sensibilizzazione al glutine non celiaca creato sotto l'egida di AIC e della Fondazione Celiachia sotto la coordinazione scientifica del Prof. Umberto Volta (AOU di Bologna) e del Prof. Gino Roberto Corazza





(Università degli studi Pavia) è stata promossa una indagine prospettica sulla sensibilità al glutine non celiaca mediante la compilazione di un questionario inviato ai circa 500 centri di diagnosi per la celiachia, presenti nella relazione al Parlamento sulla celiachia del 2011. Scopo di questa indagine prospettica è quello di ottenere una fotografia dei casi di sospetta sensibilità al glutine non celiaca diagnosticati nel nostro paese e di valutare anche il rapporto fra casi osservati di sospetta sensibilità al glutine non celiaca e casi di celiachia diagnosticati nello stesso lasso di tempo al fine di poter disporre di una prima stima approssimativa della frequenza di questa nuova condizione.

Metodologia

E' stato pertanto predisposto un questionario che è stato inviato ai centri per la diagnosi di celiachia e patologia da glutine, presenti nella relazione al Parlamento sulla celiachia del 2011, al fine di raccogliere il maggior numero possibile di informazioni sulla presentazione clinica dei casi di sospetta sensibilità al glutine non celiaca.

La compilazione della scheda, a cura dei medici responsabili dei centri per la diagnosi di celiachia, verrà effettuata in un periodo di 6 mesi in tutti i pazienti consecutivi, che si presenteranno presso i suddetti centri, per la comparsa di sintomi scatenati dall'assunzione di glutine nei quali sia stata preventivamente esclusa la diagnosi sia di celiachia mediante negatività degli anticorpi antitransglutaminasi e/o antiendomio che di allergia al grano mediante negatività delle IgE specifiche e/o dei Prick tests per il grano. I sintomi evocati dall'assunzione di glutine che possono far ipotizzare l'esistenza di una sensibilità al glutine non celiaca sono:

- a) Sintomi gastro-intestinali (pirosi, rigurgito acido, epigastralgie, nausea, eruttazioni, dolori addominali, diarrea, stipsi, alvo alterno)
- b) Sintomi extraintestinali (astenia, malessere generale, stomatite aftosa, anemia, cefalea, parestesie periferiche, confusione mentale, mialgie, artralgie, depressione ansia, eruzioni cutanee, dermatiti).

Pur essendo atteso un prevalente arruolamento di pazienti in età adulta, sono stati coinvolti anche i centri di diagnosi per patologia da glutine in età pediatrica al fine di verificare la rarità di questa condizione nel bambino. Verranno pertanto arruolati pazienti di età compresa fra i 5 e gli 80 anni. I pazienti risponderanno alle domande presenti nella scheda durante una normale visita di routine e verrà loro richiesta la firma di consenso per il trattamento dei dati personali. In ogni singola scheda verrà indicata l'età del paziente senza nessun altro elemento identificativo dello stesso. Lo studio non prevede l'esecuzione di nessun esame aggiuntivo a quelli che i pazienti dovrebbero comunque eseguire nel loro normale iter diagnostico. Lo studio è



stato sottoposto all'approvazione del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna.

Le schede così compilate verranno trasmesse in modo del tutto anonimo per via informatica al centro statistico della Associazione Italiana Celiachia (AIC) per la successiva elaborazione. I dati raccolti verranno riassunti in tabelle che riporteranno frequenze assolute, frequenze relative percentuali e, se ritenuto di interesse, intervalli di confidenza (IC 95%) per variabili di tipo qualitativo e medie, deviazioni standard, percentili per variabili di tipo quantitativo. Verrà prodotto un report statico finale che comprenderà tabelle di sintesi, grafici, descrizioni e considerazioni relative ai risultati osservati.

Trasferibilità dei risultati

I risultati di questo studio permetteranno di avere una prima informazione sulla frequenza di questa nuova sindrome definita sensibilità al glutine non celiaca e di inquadrare meglio la tipologia di questi pazienti. I risultati raccolti potranno avere una ricaduta pratica importante su future iniziative di ricerca promosse dalla Fondazione Celiachia con sviluppo di progetti atti a identificare nuovi marcatori diagnostici per la sensibilità al glutine non celiaca.

I risultati dello studio verranno anche resi pubblici in convegni e potranno essere utilizzati per pubblicazioni scientifiche.

Pubblicazioni

- 1) Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb 28;9(5):295-9. doi: 10.1038/nrgastro.2012.
- 2) Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012 Feb 7;10:13. Review.
- 3) Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol.* 2012 Sep;46(8):680-5.