Dr Schär Institute

La sensibilità al glutine non celiaca

INDICE

1 IL GLUTINE 4

Definizione del glutine 5

La reattività al glutine 8

2 LA SENSIBILITÀ AL GLUTINE NON CELIACA 10

Definizione ed epidemiologia 11

Algoritmo diagnostico 12

Il percorso diagnostico 13

Segni e sintomi 16

La sensibilità al glutine in età pediatrica 18

Differenze fra celiachia e sensibilità al glutine 22

3 INDICAZIONI TERAPEUTICHE 26

4 DOMANDE E RISPOSTE* 28

Casi clinici emblematici 32

5 DR. SCHÄR 36

Dr. Schär 37

Dr. Schär Institute 38

Bibliografia 39

* A cura del comitato scientifico

INTRODUZIONE

Le modifiche genetiche dei grani contenenti **glutine**, avvenute negli ultimi 10.000 anni per migliorarne gli aspetti quantitativi e qualitativi, hanno costituito un "errore evolutivo" che ha determinato le condizioni di base per la comparsa di patologie dipendenti dall'esposizione a questa sostanza. Queste forme di intolleranza al glutine coinvolgono un gran numero di persone e sono tra le patologie più frequenti in assoluto. La sola celiachia interessa, nelle popolazioni di origine europea, circa l'1% della popolazione, sia in età pediatrica che adulta. La reattività al glutine, non è però solo celiaca: quando né il meccanismo allergico, né quello autoimmunitario sono coinvolti, si parla di **sensibilità al glutine non celiaca**, di seguito indicata sensibilità al glutine non celiaca per brevità, una condizione che sembra coinvolgere una popolazione maggiore rispetto a quella affetta dalle altre forme di reattività al glutine. Non esistono markers tipici per identificare la sensibilità al glutine non celiaca a tutt'oggi. Pertanto solo grazie ad una diagnosi per esclusione – assumendo che lo spettro di reazione al glutine copra tre grosse categorie (allergia, celiachia, sensibilità) – è possibile riconoscere la sensibilità al glutine non celiaca e correggerla con una dieta priva di glutine.

CARLO CATASSI

Il Prof. Catassi è Direttore della Clinica Pediatrica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; e Co-Director of the Center for Celiac Research, Massachusetts General Hospital, Boston (USA)

ALESSIO FASANO

Il Prof. Fasano MD è Chief of Pediatric Gastroenterology and Nutrition MassGeneral Hospital for Children – Boston MA e Director of the Center for Celiac Research e Director of the Mucosal Immunology and Biology Research Center Massachusetts General Hospital East Charlestown, MA

ANNA SAPONE

Ricercatrice presso la Seconda Università degli Studi di Napoli, Dipartimento di Medicina Sperimentale Magrassi-Lanzara. Lavora da anni sulla permeabilità intestinale ed ha pubblicato sulle principali riviste internazionali di settore come primo autore.

RUGGIERO FRANCAVILLA

Ricercatore universitario, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Bari, Campi specifici di interesse: malattie glutino dipendenti, reflusso gastroesofageo, probiotici, alimentazione infantile e sicurezza alimentare

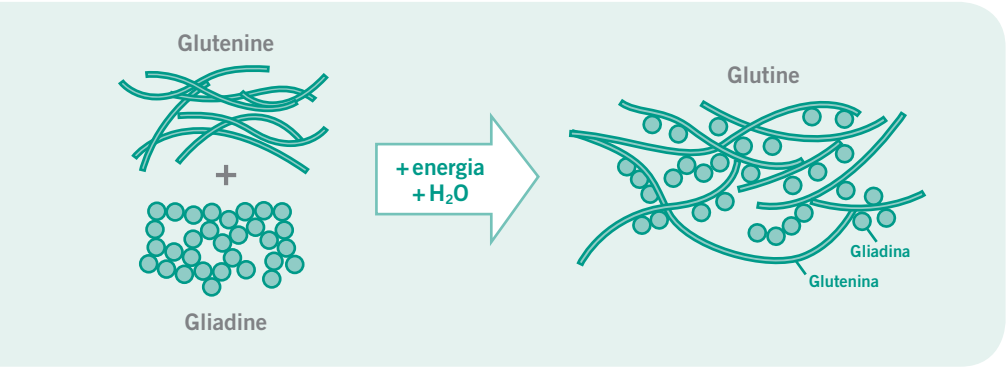
1

Il glutine

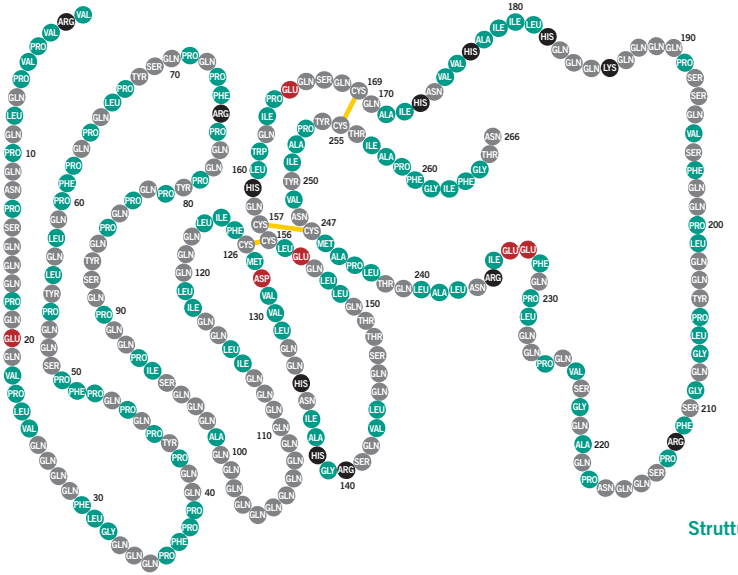
DEFINIZIONE DEL GLUTINE

Presente in cereali ampiamente utilizzati nella alimentazione umana, il grano, l'orzo e la segale, il glutine è un aggregato proteico la cui composizione è per l'80% attribuibile alle gliadine ed alle glutenine.

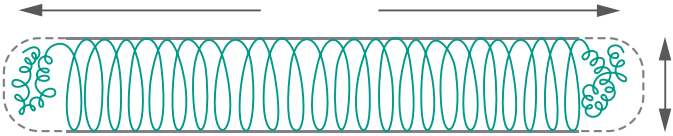
Il glutine costituisce in soluzione acquosa una massa reticolare, elastica e porosa che rappresenta la struttura principale dell'impasto per la panificazione. **In termini fisici**, la sua caratteristica principale è la **visco-elasticità**. Ciò si traduce in un "materiale" sia elastico che plastico, 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.



Le **gliadine** (40-50 molecole differenti) **sono proteine monomeriche**, a singola catena, interessate da poche interazioni molecolari. Esse conferiscono l'estensibilità all'impasto. **Le glutenine sono proteine polimeriche**, multi-catena, interessate da molte interazioni molecolari, che conferiscono l'elasticità e sono costituite da sub unità HMW – High Molecolar Weight (3-5 molecole differenti) e sub unità LMW – Low



Struttura della gliadina



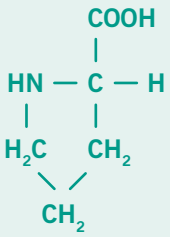
Struttura della HMW Glutenina

Molecolar Weight (16-25 molecole differenti). L'insieme gliadine-glutenine, definito "prolamine" è, per la sua ricchezza in **prolina**, **considerato difficile da digerire**.

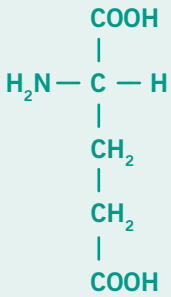
La difficoltà digestive legate alla prolina dipendono sostanzialmente dalla mancanza degli enzimi digestivi definiti prolil-endopeptidasi nell'intestino umano. Amminoacido non essenziale, pertanto sintetizzabile dall'organismo umano, la **prolina** viene degradata grazie a un'ossidasi, che, tramite l'intermedio 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, per giungere al cervello dove viene utilizzato per la sintesi proteica, deve essere convertito in glutammina.

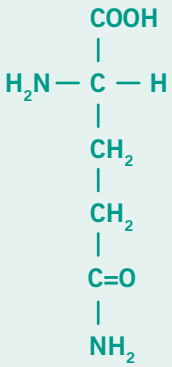
Prolina



Acido Glutammico



Glutammina



LA REATTIVITÀ AL GLUTINE

Per comprendere l'esordio della reattività al glutine, è necessario considerare che le proteine di riserva presenti nel seme di una singola varietà di grano, pur essendo relativamente poche (rappresentano solo il 10-15% del peso secco), sono molto eterogenee (fino a 100 molecole diverse). E' grazie a questo polimorfismo che ogni varietà coltivata può essere identificata in base alla propria composizione in proteine di riserva ("fingerprint"). **Il polimorfismo allelico per le gliadine è molto elevato**. Ad esempio, nelle varietà italiane di grano tenero sono stati trovati 25 alleli per le **α-gliadine** codificate dal cromosoma 6A, 22 alleli per il cromosoma 6B e 19 alleli per il cromosoma 6D. **Nelle α-gliadine sono contenuti i principali epitopi antigenici per il soggetto potenzialmente intollerante al glutine**.

L'ingente contenuto di prolina e glutammina nel glutine ostacola la completa proteolisi da parte degli enzimi digestivi, così che lunghi oligopeptidi tossici vengono ad accumularsi nel piccolo intestino.

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

il LGQQQPFPPQQPY provoca: agglutinazione delle cellule K538; apoptosi (morte cellulare programmata); riarrangiamento dell'actina con induzione a trasformazioni morfologiche nell'intestino del paziente affetto da Malattia Celiaca, ma non è immunogeno per le T-cells.

---

il QLQPFPQPQLPY è immunogeno per le T-cells ma non induce trasformazioni nell'intestino del paziente affetto da Malattia Celiaca

Di recente sono state individuate **altre frazioni proteiche del grano** in grado di stimolare una risposta immunitaria di tipo innato: si tratta degli inibitori dell'amilasi/triptasi (ATIs), i quali potrebbero avere un ruolo nella induzione della sensibilità al glutine non celiaca.

Infine, è possibile che alcuni dei sintomi gastro-intestinali tipici della sensibilità al glutine non celiaca dipendano da frazioni non proteiche di natura glucidica, i cosiddetti **FODMAPs** (Fermentable Oligo, Di, Monosaccharides And Polyols) presenti non solo nella farina di frumento ma anche in molti altri alimenti soprattutto di origine vegetale.

La sensibilità al glutine non celiaca

2

DEFINIZIONE

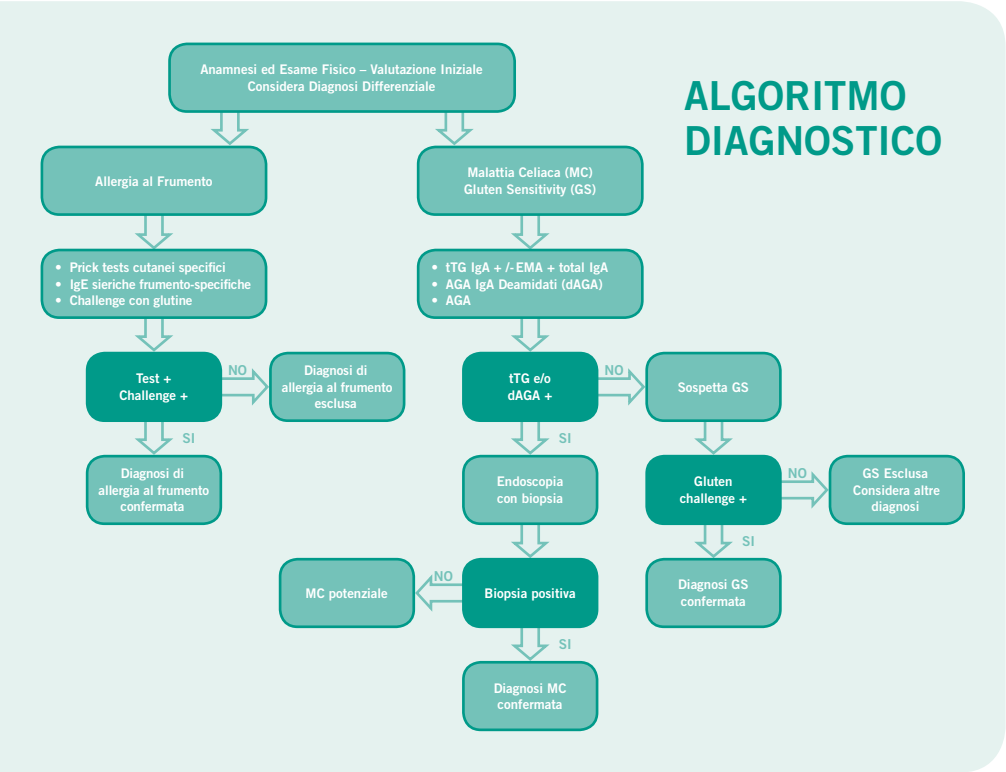
Rientrano nella **"Sensibilità al glutine non celiaca di tipo non celiaco", come precisato in occasione dell'Expert Meeting tenutosi a Monaco nel Dicembre 2012, i casi di reattività al glutine** che, nonostante manifestino sintomi simili alla malattia celiaca o all'allergia al grano (in quest'ultimo caso solo nella forma gastrointestinale), non sono ascrivibili alle due categorie. Si definisce pertanto sensibilità al glutine non celiaca (per brevità, di seguito definita sensibilità al glutine) la **"condizione di reazione all'introduzione di glutine con la dieta, in cui la celiachia e l'allergia al glutine siano state escluse, ed in cui sembra predominante il coinvolgimento della immunità innata"**.

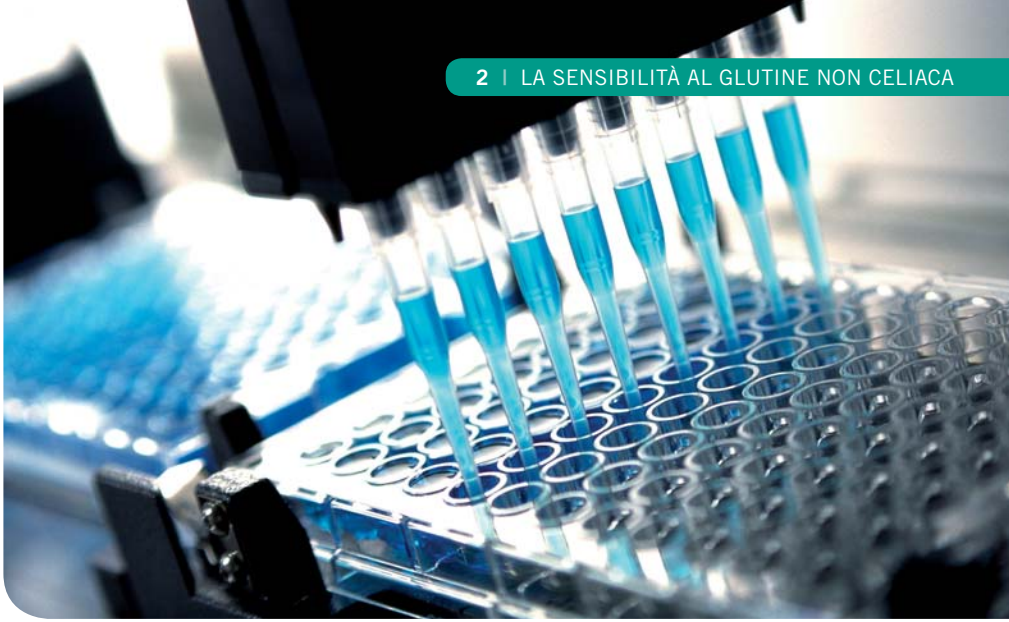
EPIDEMIOLOGIA

Quando né il meccanismo allergico, né quello autoimmunitario sono coinvolti, si è di fronte alla **sensibilità al glutine**. Per quanto non siano ancora disponibili indagini ad ampio respiro nella popolazione generale, sembra che questa condizione sia **più frequente rispetto alla celiachia**. I dati epidemiologici più solidi si riferiscono alla sola Malattia Celiaca: nel nostro Paese 1 abitante su 100 circa è celiaco; a fronte dei circa 150.000 casi già diagnosticati esistono almeno 450mila celiaci che lo sono pur senza saperlo. Fra i nuovi nati, poi, si contano annualmente circa 2.800 casi riconosciuti come celiaci e 5mila sono gli adulti di nuova diagnosi. Tuttavia **la popolazione "sensibile al glutine" è di gran lunga superiore rispetto a quella dei celiaci**. Ma se la reattività al glutine, intesa come celiachia o allergia al grano, si esplicita attraverso meccanismi di tipo allergico e autoimmuni, quindi facilmente diagnosticabile, per la sensibilità al glutine non esistono – ad oggi – markers tipici che la identifichino.

ALGORITMO DIAGNOSTICO

E' grazie alla First Consensus Conference on Gluten Sensitivity organizzata a Londra l'11 ed il 12 febbraio 2011, che per la prima volta è stato "codificato" un algoritmo diagnostico in grado di fare chiarezza tra le diverse forme di reattività al glutine: allergia al grano, celiachia e sensibilità al glutine. Nella seconda International Conference sulla sensibilità al glutine non sono state introdotte novità nell'algoritmo diagnostico suddetto, ma sono state discusse altre possibili manifestazioni cliniche della sensibilità al glutine (vedi paragrafi seguenti).





IL PERCORSO DIAGNOSTICO

L'approccio anamnestico, nella diagnosi di sensibilità al glutine, è di notevole importanza. In primo luogo è necessario stabilire se il soggetto dimostra sintomi che siano associabili alla sensibilità al glutine. Considerando che tali sintomi sono facilmente sovrapponibili a quelli della celiachia, il primo passaggio consiste nel sottoporre il soggetto ai test utili ad escludere la celiachia. Una volta verificata l'assenza dei marcatori sierologici di celiachia (vedi punto 2) e di IgE anti-grano che possano far pensare alla allergia al glutine, è necessario procedere con l'indagine endoscopica con biopsia intestinale e ricerca di anticorpi antiglutine "di prima generazione" (AGA) di classe IgG. Gli anticorpi antiglutine non sono specifici per la sensibilità al glutine ma possono essere presenti sia nel soggetto celiaco che in una ridotta percentuale di soggetti normali. Tuttavia, qualora la biopsia non mostri la presenza di alcuna patologia, inclusa la celiachia, il riscontro di anticorpi antigliadina aggiunge peso alla diagnosi di sensibilità al glutine ed è opportuno iniziare un trial con una dieta priva di glutine.

Ricapitolando, il percorso diagnostico deve prevedere:

1 **Esclusione dell'allergia al glutine** – La classificazione dell'allergia al glutine comprende: le **allergie respiratorie**, più frequenti 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 celiachia), 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 **Esclusione della celiachia** – La celiachia, è una malattia autoimmune caratterizzata da specifici marker sierologici, soprattutto l'anti-transglutaminasi tissutale (tTG) e l'EMA (Anti endomisio). Laddove i markers sierologici risultino negativi, dopo avere verificato l'assenza di un deficit di IgA che può causare falsa negatività dei markers sierologici, è possibile escludere la malattia celiaca. **La ricerca dei geni HLA DQ2/8, per quanto non indispensabile, è utile a scopo diagnostico**. Lo studio dell'assetto genetico, in assenza degli eterodimeri DQ2/8, consente praticamente di escludere la patologia celiaca nei casi dubbi. Nella sensibilità al glutine gli aplotipi HLA-DQ2 e DQ8 sono presenti all'incirca nel 50% dei casi, per cui il valore diagnostico del test è meno rilevante.

3 **Analisi del danno intestinale** – L'assenza di atrofia dei villi intestinali è segno che non vi è celiachia. Con la biopsia della mucosa duodenale, infatti, in presenza di malattia celiaca si osserva la **riduzione o la scomparsa dei villi intestinali e** la presenza di un aumentato numero di IEL (**linfociti intraepiteliali > 25**). L'incremento del numero di linfociti intraepiteliali, oltre ad essere il primo e più sensibile indice dell'effetto del glutine sulla mucosa intestinale, è la più importante caratteristica istologica riscontrabile, anche da sola, nella malattia celiaca. Nella celiachia i linfociti intraepiteliali aumentano anche nello stomaco e nel colon. Nella sensibilità al glutine i villi intestinali risultano normali, mentre può essere presente un lieve aumento dei IEL.

4 **Possibile presenza degli anticorpi anti-gliadina (AGA) di prima generazione** – Le IgA sono anticorpi presenti nella saliva, nelle lacrime e nelle secrezioni mucose. Tali anticorpi costituiscono la barriera opposta dalle mucose verso un agente che minaccia l'organismo. Le immunoglobuline IgG, invece, attaccano ed eliminano l'agente esterno. Per quanto riguarda la celiachia, sia gli AGA IgA che IgG mancano della specificità riconosciuta per le altre tipologie anticorpali (tTG ed EMA). Al contrario, questi anticorpi AGA, soprattutto gli AGA IgG possono essere un utile elemento diagnostico nella sensibilità al glutine, anche se la loro assenza non esclude la diagnosi. E' bene tenere presente che valori oltre la norma si verificano talora in soggetti non intolleranti al glutine, soprattutto nei bambini e/o in soggetti con disturbi gastrointestinali in atto (ad esempio la diarrea), e anche in presenza di altre patologie (es. sindrome del colon irritabile).

5 **La regressione dei sintomi con l'adozione della dieta priva di glutine** – i pazienti che rispondono ai criteri diagnostici per la sensibilità al glutine (come riportato in precedenza), i cui sintomi si sovrappongono a quelli dei pazienti celiaci, risolvono la loro sintomatologia praticando, anche per un breve periodo di tempo, una dieta priva di glutine.

SEGNI E SINTOMI

Il soggetto con sensibilità al glutine presenta generalmente manifestazioni gastro-intestinali ed extra-intestinali. Tra le prime sono da ricordare la dolorabilità addominale (68% dei casi), la diarrea (33%), il gonfiore addominale (25%), la stipsi (20%), il bruciore epigastrico e/o nausea e vomito (15%). L'eczema, o altra forma di rash cutaneo, è un evento presente nel 40% dei casi. Il soggetto può accusare emicrania (35% dei casi) e una sensazione caratteristica di "annebbiamento mentale" (34% dei casi). Il senso di affaticamento cronico accompagna il 33% dei casi. La depressione è presente nel 22% dei soggetti. A livello circolatorio si evidenzia anemia (20% dei soggetti) così come formicolio o perdita di sensibilità alla parte distale degli arti (gambe, braccia, dita). Dolori articolari sono presenti nell'11% dei soggetti. Infine il 20% dei pazienti denuncia lipotimia e il 10% presenta glossite (infiammazione della lingua).

Pur essendo tipica dell'adulto, la sensibilità al glutine può manifestarsi anche in età pediatrica, con una netta prevalenza di manifestazioni gastrointestinali, quali dolore addominale ed irregolarità cronica dell'alvo.

Studi recenti indicano che la sensibilità al glutine possa contribuire ad accentuare, almeno in una parte dei casi, i sintomi della sindrome dell'intestino irritabile, disturbo molto comune che affligge circa il 15-25% della popolazione adulta. Infine, secondo la teoria del "leaky gut" (intestino eccessivamente permeabile) un eccessivo assorbimento di peptidi del glutine (e della caseina del latte) potrebbe causare il peggioramento dei disturbi psico-comportamentali nei pazienti affetti da autismo infantile, patologia in aumento nei paesi occidentali, o schizofrenia. I possibili rapporti tra la sensibilità al glutine e queste patologie neuro-psichiatriche devono essere tuttavia ulteriormente indagati mediante valutazioni cliniche controllate.

LA SENSIBILITÀ AL GLUTINE IN ETÀ PEDIATRICA

La "Non Celiac Gluten sensitivity" (NCGS), largamente descritta nella popolazione adulta, è ancora poco descritta in età pediatrica ed in presenza di quadri suggestivi per tale condizione è facile che venga inquadrata nel ben più noto raggruppamento delle reazioni avverse al frumento di natura non IgE-mediata.

La prevalenza della NCGS non è ancora ben definita e nel bambino un'ipotesi è prospettata da un recente studio di Tanpowpong che riporta che fino al 5% dei bambini in due contee della Nuova Zelanda seguono una dieta senza glutine con beneficio sulla sintomatologia gastrointestinale pur non essendo affetti da malattia celiaca.[1]

Abbiamo recentemente descritto la prima casistica pediatrica di NCGS. Essa si compone di 15 bambini, di cui 10 maschi di una età media di 10 anni (range 2-15 anni), che giungevano alla nostra attenzione per una sintomatologia chiaramente riferibile al consumo di glutine e che rispondeva positivamente alla sua esclusione.[2]

Al fine di mettere in luce le possibili differenze, abbiamo reclutato 15 bambini affetti da malattia celiaca diagnosticata secondo i criteri della Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica, Epatologia e Nutrizione Pediatrica e 15 bambini sani seguiti nel nostro ambulatorio per disturbi funzionali senza storia di associazione tra sintomi ed ingestione di particolari alimenti.

Dopo aver accuratamente escluso la malattia celiaca con l'esecuzione della sierologia specifica (anti-endomisio ed anti-transglutaminasi di classe IgA) e l'allergia al grano (RAST ed Atopy Patch test al frumento), per confermare la diagnosi di NCGS è stato eseguito un challenge in singolo cieco. Prima dell'inizio del challenge il glutine è stato escluso dalla dieta dei pazienti per almeno 8 settimane ed il challenge è stato eseguito in ambiente ospedaliero somministrando cibo contenente glutine in dosi crescenti fino a una dose cumulativa di almeno 5 g, raggiunta dopo 24 ore. I pazienti sono stati invitati a riportare

tutti i sintomi in un diario clinico ed i bambini con un incremento degli score di almeno il 30% sono stati considerati positivi al challenge e quindi affetti da NCGS.

Nella nostra casistica la presentazione clinica è caratterizzata prevalentemente da sintomi gastrointestinali tipici, come dolore addominale diarrea cronica che rappresenta la sintomatologia presente nel 60% dei bambini. Questi sintomi, simili a quelli caratteristici della malattia celiaca e presenti anche nei pazienti con disturbi funzionali, non possono essere considerati tipici per la NCGS del bambino. Tuttavia, è interessante notare che, rispetto agli adulti,[3] le manifestazioni extra-intestinali sono meno frequenti, ed il più comune sintomo extra-intestinale è l'astenia; nessun bambino lamentava alterazioni del comportamento, "mente annebbiata", eczema e/o eruzione cutanea, crampi muscolari, intorpidimento delle gambe e perdita di peso come riportato invece negli adulti. A differenza dei pazienti adulti, inoltre la NCGS del bambino è più comune nei maschi.

Così come negli adulti, nei bambini non esiste alcun marker sierologico, biochimico o genetico di questa condizione. Gli anticorpi anti-gliadina nativi (AGA) IgG sono gli anticorpi di più frequente rilievo, il cui titolo è riscontrato alterato nel 66% dei bambini con NCGS anche se con concentrazioni significativamente più bassi rispetto a quelli dei bambini affetti da malattia celiaca. La tipizzazione HLA ha mostrato la presenza del gene predisponente alla malattia celiaca (HLA-DQ2) nel 66% dei casi di NCGS.

Nessuna differenza è stata trovata nella determinazione dei marker nutrizionali (sideremia, ferritina), biochimici (transaminasi) e infiammatori (VES) tra bambini affetti da NCGS e controlli sani.

L'analisi istologica ha rivelato una mucosa normale o leggermente infiammata in bambini con NCGS: l'82% è stato classificato come Marsh 0 (mucosa intestinale sana) e il 18% è stato classificato come Marsh 1 (presenza di un infiltrato linfocitario intra epiteliale). La conta dei linfociti intra-epiteliali (IEL) si è tuttavia dimostrata significativamente più bassa nei bambini con NCGS rispetto a quelli con malattia celiaca.

La mancanza di marcatori sierologici o istologici rende la diagnosi di NCGS unicamente clinica, basata sull'esclusione di altre condizioni e prima tra tutte la malattia celiaca e l'allergia al grano e sulla dimostrazione della glutino dipendenza della sintomatologia mediante l'esecuzione di un challenge (possibilmente doppio cieco placebo controllato).[4] Il challenge in doppio cieco rappresenta l'opzione migliore per la conferma della diagnosi per la capacità di minimizzare l'effetto placebo/nocebo determinato dall'inconsapevole esclusione/consumo di glutine da parte del paziente. Poiché non è ancora noto se la NCGS sia una condizione permanente o transitoria, sono fortemente raccomandate rivalutazioni periodiche (ad esempio ogni 6-12 mesi) soprattutto nei bambini al fine di liberalizzare la dieta ove possibile.

La domanda che da pediatri dobbiamo porci è se la NCGS sia davvero una nuova entità. Questa condizione è stata originariamente descritta nel 1980[5] e differenti autori riportano casi di ogni età con diarrea cronica, gonfiore, dolore addominale, nausea, mal di testa che a fronte di una negatività degli esami sierologici e bioptici disponibili all'epoca per la diagnosi di malattia celiaca, hanno risposto drammaticamente ad una dieta priva di glutine.[6]

In pediatria, la NCGS potrebbe essere stata diagnosticata come una reazione avversa non-IgE-mediata al frumento che tende ad essere ritardata, con l'insorgenza di sintomi che si verificano da un'ora a diversi

giorni dopo l'ingestione di cibo. Nelle casistiche allergologiche riportate in letteratura si nascondono diversi possibili casi di NCGS. Nel 2006 Venter et al[7] riportando la prevalenza di sensibilizzazione agli allergeni alimentari nei bambini di sei anni sull'Isola di Wight descrive un caso di diarrea cronica e dolore addominale, negativo ai test allergologici (IgE specifiche per il grano e skin prick test) che rispondeva positivamente al challange con il frumento. In uno studio finlandese[8] sulla prognosi dell'ipersensibilità al grano, gli autori descrivono quattro bambini con sintomi gastrointestinali legati al consumo di glutine (diagnosi confermata da challenge) diagnosticati allergici nonostante la negatività dei test allergologici.

Oggi è necessario condurre studi che possano fare luce sulla NCGS soprattutto in età pediatrica e fino a quando non sarà disponibile un biomarcatore specifico per questa condizione la NCGS deve essere sospettata solo in casi selezionati, dopo un adeguato esclusione di altre condizioni al fine di non sottoporre i nostri piccoli pazienti ad una dieta immotivata.

AUTORI
Ruggiero Francavilla
Francesca Arezzo
Fernanda Cristofori
Maria Stella

DIFFERENZE FRA CELIACHIA E SENSIBILITÀ AL GLUTINE

La celiachia è un'enteropatia autoimmune provocata dall'ingestione di glutine. **La sensibilità al glutine** invece è una forma di intolleranza sintomatica al glutine, così che i soggetti sensibili **non tollerano il glutine** e sviluppano sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali che possono peraltro essere simili a quelli che si manifestano nei soggetti celiaci.

	MALATTIA CELIACA	GLUTEN SENSITIVITY
Intervallo tra esposizione al glutine ed insorgenza dei sintomi	Settimane - Anni	Ore - Giorni
Patogenesi	Autoimmunitaria (Immunità Innata + adattiva)	Immunitaria (Immunità Innata)
HLA	HLA DQ2/8 ristretta (~95 % dei casi)	Non HLA DQ2/8 ristretta (50 % DQ2/8 negativi)
Autoanticorpi	Quasi sempre presenti	Sempre assenti
Enteropatia	Quasi sempre presente	Sempre assente
Sintomi	Intestinali ed extraintestinali (non distinguibile dalla sensibilità al glutine)	Intestinali ed extraintestinali (non distinguibile dalla malattia celiaca)
Complicanze	Co-morbidità Complicanze a lungo termine	Assenza di Co-morbidità Complicanze a lungo termine non note

Tuttavia nella sensibilità al glutine il quadro clinico generale è, di norma, meno grave e non si riscontano né autoanticorpi anti-transglutaminasi tissutale e/o comorbidità autoimmuni.

A differenza di quanto accade **nel soggetto celiaco, i pazienti sensibili al glutine** presentano l'assenza di lesioni istologiche o lesioni limitate **al grado 1 della scala di Marsh (vedi approfondimento)** ed 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 particolarmente rilevante negli epiteli di rivestimento, come la pelle e l'epitelio intestinale, così da non permettere che filtrino sostanze fra i vari ambienti.

Nei pazienti sensibili al glutine si riscontra 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 celiaci. Questi dati, messi in evidenza dallo studio originale di Sapone e coll. nel 2010, hanno suggerito un coinvolgimento prevalente del sistema immunitario innato nella sensibilità al glutine. I **"Toll like"** sono i recettori tipici dell'immunità innata. In seguito alla loro attivazione, come si verifica in risposta a infezioni batteriche, virali o fungine, si innesca una reazione di tipo infiammatorio sostenuta soprattutto dai granulociti neutrofili e dalle cellule del sistema monocito-macrofagico.

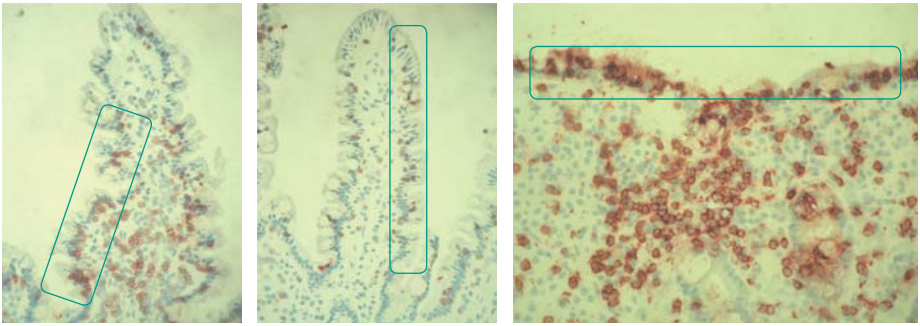
Come accennato in precedenza, l'attivazione della risposta immunitaria innata nella sensibilità al glutine potrebbe essere scatenata non solo dal glutine, ma anche da altre frazioni proteiche del frumento, in particolare gli ATIs. I recenti studi di Schuppan e coll, discussi nel corso del Meeting di Monaco del 2012, hanno messo in evidenza che queste frazioni proteiche, già note per essere responsabili dell'asma del fornaio, attivano il complesso TLR4-MD2-CD14 determinando up-regolazione dei marcatori di maturazione e rilascio di citochine pro-infiammatorie nelle cellule intestinali di pazienti celiaci e controlli e nelle biopsie intestinali dei pazienti celiaci.

Infine, dati recenti suggeriscono che anche nella sensibilità al glutine potrebbe esservi un coinvolgimento, seppure minore rispetto alla celiachia, di una risposta immune di tipo adattativo.

La mancanza di anticorpi di tipo autoimmune ed un possibile ma minimo danno intestinale (Marsh 1), che regredisce con una dieta priva di glutine (così come regrediscono tutti i sintomi) distinguono la sensibilità al glutine dalla celiachia.

A livello istologico, nell'intestino normale l'altezza del villo è maggiore della profondità delle cripte con un rapporto villo/cripta >3. Se tale

Linfociti intraepiteliali CD3+ (in marrone) a livello della mucosa intestinale



Sensibilità al glutine non celiaca | Controllo normale | Celiachia in fase florida

rapporto si riduce significa che vi è un danno progressivo della mucosa fino al completo appiattimento dei villi. L'enterocita è tipicamente compromesso nella celiachia, così come in molte altre affezioni intestinali quali la diarrea cronica post-infettiva.

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'agammaglobulinemia. L'infiltrato cellulare intraepiteliale è linfocitario nella celiachia (con incremento percentuale soprattutto della frazione linfocitaria **T gamma/delta**) e, talora, nella giardiasi. 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** (situazione normale), quando nella mucosa si evidenziano meno di **25 IEL/100 enterociti**, a **4**, una lesione estremamente rara caratterizzata da un'atrofia totale dei villi e delle cripte, con normale conta dei IEL. Nel caso di **sensibilità al glutine** 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 (tra 25 e 168 IEL/100 enterociti). L'utilizzo della **classificazione di Marsh** aiuta a valutare con precisione e rapidità le lesioni intestinali (che nella celiachia 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.

Indicazioni terapeutiche

3

La terapia deve essere formulata solo dopo una appropriata diagnosi.

(1) Se si escludono, in base all'anamnesi e con gli opportuni esami clinici, l'allergia al grano e la celiachia (attraverso la ricerca nel siero degli anticorpi specifici tTG/EMA/dAGA negativi e IgA totali normali); **(2)** se la biopsia intestinale è nella norma e non mette in luce atrofia dei villi; **(3)** se eventualmente sono presenti nel siero gli anticorpi anti-gliadina (AGA) IgG; **(4)** se il paziente ha riferito un miglioramento della sintomatologia utilizzando prodotti senza glutine, allora il soggetto può essere "definito" come Sensibile al Glutine e può essere trattato con una dieta priva di glutine per un determinato periodo. Per confermare la diagnosi di NCGS è opportuno praticare, dopo almeno 4-8 settimane di cura dietetica, un test di riesposizione al glutine, sotto sorveglianza medica, per la conferma della diagnosi.

Di norma la sospensione temporanea di cibi contenenti glutine determina la regressione di segni e sintomi in tempi piuttosto brevi (pochi giorni).

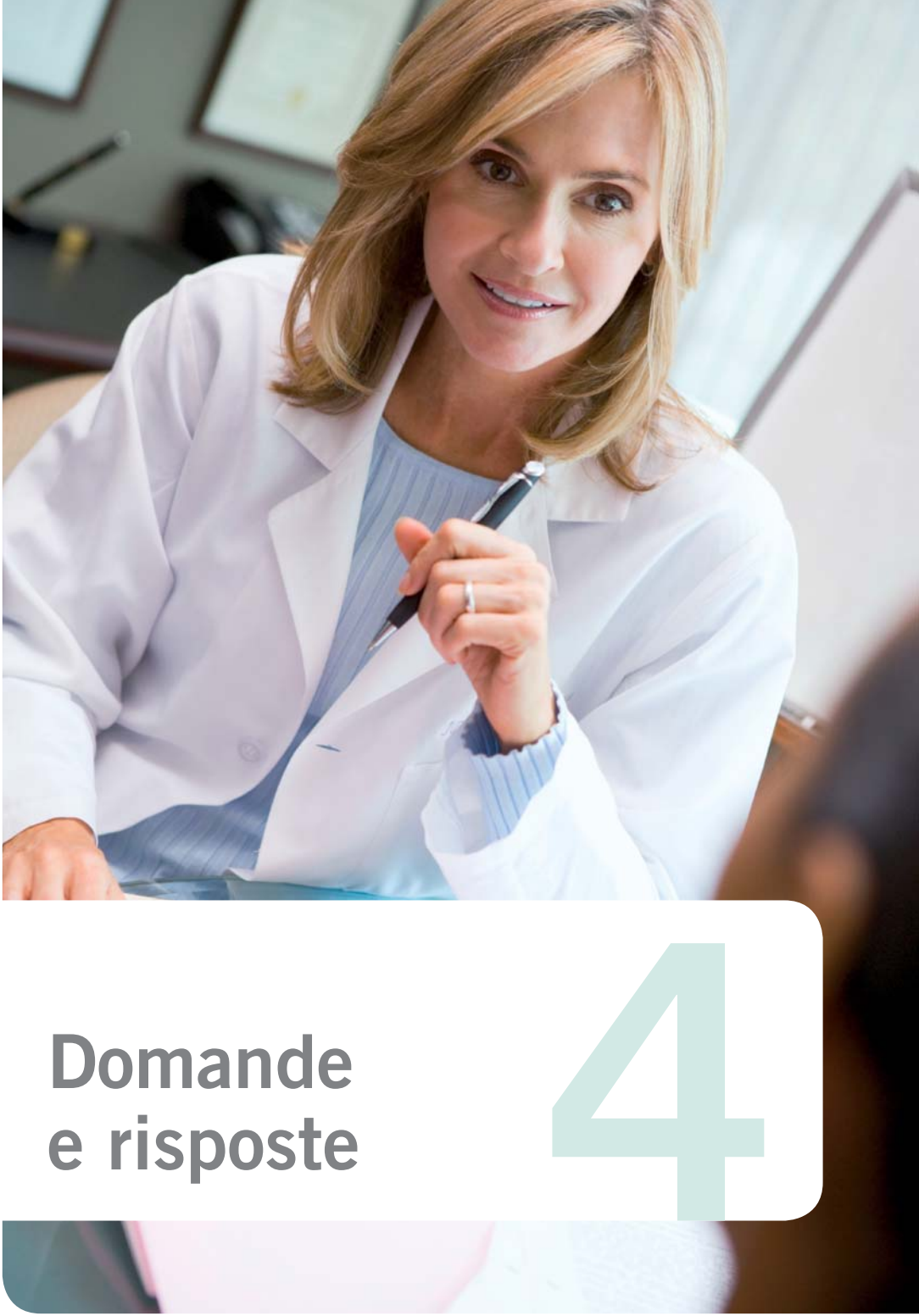
Si sottolinea che il trattamento, sia che si tratti di allergia al grano, di celiachia, o di sensibilità al glutine, è il medesimo: l'esclusione del glutine dalla dieta.

TUTTAVIA LA DIFFERENZA FRA LE TRE FORME DI INTOLLERANZA AL GLUTINE È SIGNIFICATIVA:

Nell'allergia al glutine, la sospensione può essere temporanea e può essere necessaria la somministrazione di cortisonici;

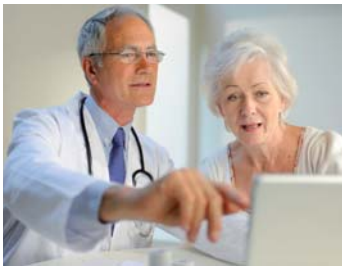
Nella celiachia la sospensione è a tempo indeterminato (il soggetto celiaco non deve ingerire alimenti contenenti glutine anche se in tracce e tale schema alimentare lo accompagnerà per tutta la vita);

Nella sensibilità al glutine la sospensione dei cibi contenenti glutine potrebbe essere solo temporanea, ma generalmente mai per un periodo di tempo inferiore ad 1-2 anni.



Domande e risposte

4



1 Amo la pasta, la pizza, il pane e posso permettermeli nella dieta (sono magra) ma quando li mangio (anche un solo boccone) mi si gonfia il ventre e mi fa male. Sembro incinta: aumento anche di 2 taglie solo per gonfiore. Cosa può essere?

I carboidrati (amidi) dei farinacei possono causare fermentazione intestinale, e quindi gonfiore dell'addome, ma solo quando ne vengano ingerite quantità notevoli, a differenza del caso descritto. Esclusa pertanto questa possibilità, il riscontro che una piccola quantità di alimenti a base di frumento è sufficiente a causare sintomi importanti fa pensare ad una forma di intolleranza al glutine (componente proteica di frumento, orzo e segale). In prima istanza pertanto converrebbe escludere una celiachia, eseguendo gli appropriati esami, ad es. dosaggio delle IgA totali e degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA. Se questi esami risultano alterati, la sintomatologia descritta potrebbe dipendere da una forma di celiachia monosintomatica, che dovrà essere confermata dalle ulteriori valutazioni laboratoristiche (test genetico) ed istologiche (biopsia intestinale). Se invece gli esami suddetti fossero normali, potrebbe trattarsi di sensibilità al glutine. In questo caso la riprova diagnostica è quella di eliminare, anche per pochi giorni, i derivati del frumento: se questo semplice provvedimento porta rapidamente alla risoluzione dei sintomi è avvalorato il sospetto di sensibilità al glutine. La cura consisterà in tal caso nella dieta di eliminazione di tutti gli alimenti contenenti glutine.

2 Quando consumo pasta, pane, pizza o dolci, mi viene un gran sonno e mi sento stanca. Se sto lavorando è terribile. Potrebbe essere allergia a questi prodotti?

In via preliminare è bene precisare che tutti gli alimenti ricchi di carboidrati, quali appunto pasta e pane, possono causare sonnolenza postprandiale, attraverso un meccanismo di stimolo della secrezione insulinica. Se invece il problema si verifica solo dopo assunzione dei prodotti in questione e non di altri alimenti ricchi di carboidrati quali le patate, è ovvio pensare ad una forma di intolleranza ad una componente specifica del frumento, quale è il glutine. Non credo si tratti di allergia al glutine poiché questa patologia causa prevalentemente sintomi a carico dell'apparato digerente e/o respiratorio. Ad ogni modo, per escludere con certezza l'allergia al glutine si possono fare esami di laboratorio, soprattutto test cutanei e/o ricerca degli anticorpi anti proteine del frumento di classe IgE. In realtà la sintomatologia descritta fa pensare ad una forma di sensibilità al glutine, da valutare seguendo l'iter diagnostico più appropriato. A tal fine conviene preliminarmente escludere una forma di celiachia, eseguendo il dosaggio delle IgA totali e degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA. Se questi esami risultano normali, prende corpo l'ipotesi di sensibilità al glutine. In questo caso la riprova diagnostica è quella di eliminare, anche per pochi giorni, i derivati del frumento: se questo porta rapidamente alla risoluzione dei sintomi è avvalorato il sospetto di sensibilità al glutine non celiaca. La cura consisterà in tal caso nella dieta di eliminazione di tutti gli alimenti contenenti glutine.

3 Vado matta per pasta, pane, pizza, prodotti da forno ma non posso consumarli perché ogni volta che lo faccio soffro di diarrea o di stitichezza, e per diversi giorni mi brontola la pancia. C'è davvero un legame tra questi prodotti ed i miei malesseri? Cosa posso fare?

Il disturbo descritto è inquadrabile in una forma di sindrome del colon irritabile, disturbo molto frequente nella popolazione generale e potenzialmente legato a molteplici fattori causali. Se tuttavia i sintomi

compaiono esclusivamente dopo l'assunzione degli alimenti descritti, è ovvio ipotizzare una forma di intolleranza nei confronti della componente proteica del frumento, cioè il glutine. Sulla base della sintomatologia descritta, soprattutto il rapporto immediato tra l'ingestione di derivati del frumento e comparsa dei sintomi, viene da pensare ad una forma di sensibilità al glutine, disturbo la cui diagnosi richiede preliminarmente l'esclusione della celiachia. In prima istanza pertanto converrebbe eseguire il dosaggio delle IgA totali e degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA. Se questi esami risultano alterati, la sintomatologia descritta potrebbe dipendere da una forma di celiachia che dovrà essere confermata dall'appropriato iter diagnostico. Se invece questi esami risultano normali, prende corpo l'ipotesi di sensibilità al glutine. In questo caso la riprova diagnostica è quella di eliminare, anche per pochi giorni, i derivati del frumento: se questo porta rapidamente alla risoluzione dei sintomi è avvalorato il sospetto di sensibilità al glutine non celiaca. La cura consisterà in tal caso nella dieta di eliminazione di tutti gli alimenti contenenti glutine.

4 Non sono anziana ma da qualche tempo soffro di formicolio ai piedi e alla mani ed in generale di dolori articolari. Mi dicono che sono solo problemi di circolazione ma ho letto che questi sintomi possono essere riconducibili al consumo di glutine. Cosa devo credere e cosa devo fare?

I disturbi descritti possono dipendere da molte cause diverse, per cui è opportuna una attenta valutazione medica per escludere, in prima istanza, una patologia di tipo neurologico, reumatologico o metabolico. Una volta escluse tali situazioni, è giusto pensare ad altre possibili cause, quali appunto l'intolleranza al glutine. E' bene che il medico tenga presente che sia la celiachia che la sensibilità al glutine, due entità cliniche diverse ma entrambe scatenate dal glutine contenuto nel frumento, orzo e segale, possono manifestarsi con turbe prevalenti di tipo neurologico e/o articolare. Per valutare queste ipotesi diagnostiche è necessario seguire l'iter diagnostico precedentemente esposto. Sia nel caso della celiachia che della sensibilità al glutine i sintomi scompaiono o si attenuano dopo la completa eliminazione del glutine dalla dieta.

CASI CLINICI EMBLEMATICI

CASO CLINICO N.1
GIOVANE DONNA CON SOSPETTO DI CIRROSI BILIARE PRIMITIVA E SENSIBILITÀ AL GLUTINE

24 anni

Segni e Sintomi: Importante astenia, anoressia, dispepsia similreflussiva, bruciore retrosternale, diarrea con calo ponderale di circa 10 Kg in 3 mesi e prurito alla cute. Non dolore addominale.

Accertamenti clinici

- Esami strumentali: alla gastroscopia si mette in luce presenza di esofagite di grado A sec. Los Angeles; incontinenza cardiale; duodenite cronica di medio grado con alternanza di aree con villi digitiformi ad altre con villi più corti e tozzi (Marsh 1).
- Esami biumorali: si evidenzia negatività per la sierologia autoimmune e per i marcatori della malattia celiaca, con presenza di un aumento solo degli AGA IgA, dell'aplotipo HLA DQ2 e della Fosfatasi Alcalina.

Diagnosi

- Si sospetta Cirrosi Biliare Primitiva, pertanto si sottopone la paziente a terapia con PPI e farmaci di motilità applicando la regola del "see and wait".
- A causa di esacerbazione della sintomatologia, si esegue ricerca di AMA e di altri marcatori tipici di malattie epatiche che risultano negativi, di una ecografia epato-bilio-splenica con biopsia epatica risultata anche essa negativa.

Terapia

Si prescrive terapia corticosteroidea senza alcun miglioramento della sintomatologia. Considerata la possibilità di una sensibilità al glutine si opta per una dieta priva di glutine.

Risultati

La dieta priva di glutine produce notevole miglioramento della sintomatologia, scomparsa del prurito e riduzione della Fosfatasi Alcalina fino ai valori normali.

1

CASO CLINICO N.2
UOMO DI 50 ANNI CON GLOMERULO-NEFRITE MEMBRANOSA E SENSIBILITÀ AL GLUTINE

50 anni

Segni e sintomi: Comparsa di edema alle gambe, ipoalbuminemia e proteinuria. Ricovero in nefrologia. Il paziente riferisce storia familiare per Malattia Celiaca, con anamnesi patologica remota per ritardo di crescita durante l'infanzia e dermatite atopica durante l'adolescenza, regredita completamente dopo un periodo di dieta glutinata.

Accertamenti clinici

- Esami di laboratorio: incremento della creatinina sierica (2,8 mg/dl); urine con presenza di marcata proteinuria (+++) ed ematuria. Marcatori sierologici per sospetta malattia celiaca (negativi). gastroscopia) che risultano negativi.
- Esami strumentali: la biopsia renale evidenzia presenza di glomerulonefrite diffusa con tipici depositi di materiale marcatamente elettrodenso caratterizzato dalla presenza della frazione C3 del complemento, di IgG e IgA. Gastroscopia per sospetta malattia celiaca (negativa).

Terapia

Si istituisce terapia con steroidi e ciclosporina A. Scompare l'edema dopo circa un anno di trattamento. Continuano però a persistere sia la marcata ematuria che la proteinuria. Il paziente decide autonomamente di intraprendere una dieta priva di glutine (come durante l'adolescenza) per 6 mesi.

Risultati

Eccellenti risultati con la dieta. Scompaiono l'ematuria e la proteinuria, e si sospende il trattamento corticosteroideo.

2

CASO CLINICO N.3
GIOVANE DONNA CON FISTOLE ANALI E SOSPETTO DI MALATTIA DI CROHN

28 anni

Segni e sintomi: dall'adolescenza lamenta dolori addominali ricorrenti associati ad alla presenza di un alvo prevalentemente diarroico.

Iter diagnostico

Ricovero presso reparto di chirurgia generale all'inizio del 1996 per comparsa di noduli emorroidari a livello anale, doloranti e sanguinanti, e di ragade anale. Si evidenzia presenza di tragitto fistoloso che si estende fin verso lo sfintere interno e di prolasso emorroidario. Si pratica emorroidectomia, con fistolectomia e plastica dell'ano. Alle dimissioni si prescrive terapia locale. Dopo quasi un decennio la paziente subisce un nuovo ricovero ospedaliero per recrudescenza della sintomatologia diarroica, notevole dimagrimento, distensione addominale, presenza di marcata ipoprotidemia, alterazioni degli elettroliti sierici, transaminasi tre volte la norma.

Accertamenti clinici

- Esami ematochimici (per chiarire le cause del dimagrimento e dell'incremento delle transaminasi): si riscontra presenza di lieve anemia macrocitica con riduzione dei folati e B12, lieve aumento della PCR, negatività per tutto il pattern autoanticorpale, fatta eccezione per un aumento dei GAD Ab. TG Ab, TPO Ab, HLA DQ2 positività.

- Esami strumentali: l'EGDS evidenzia esofagite da reflusso, gastropatia antrale HP negativa e presenza, a livello duodenale, di focale atrofia villare di grado II sec Marsh. Infine una colonscopia mette in luce la presenza di un ileite terminale e di proctite cronica aspecifica.

Diagnosi

Malattia di Crohn a livello ileale, complicata da malattia perianale, Tiroidite di Hashimoto in eutiroidismo, Diabete mellito tipo I.

Terapia

In prima battuta, terapia cortisonica a basso dosaggio e mesalazina. Compare ipertensione oculare e iperglicemia. Si sospende la terapia e i sintomi si riacutizzano. La paziente consulta un gastroenterologo. L'analisi istologica risulta compatibile con una probabile celiachia e l'HLA è positivo. La paziente segue una dieta priva di glutine.

Risultati

Si evidenzia un miglioramento grazie alla dieta priva di glutine con mantenimento dello stato di benessere. Sporadici gli episodi di recrudescenza della sintomatologia proctologica in concomitanza con occasionali e non volute contaminazioni da glutine.

La paziente non ha il morbo di Crohn ma ha la celiachia. I controlli successivi non hanno più evidenziato alcuna infiammazione a livello ileale.

3

Dr. Schär

5

Dr Schär

La nostra missione consiste nel far conoscere ai consumatori i grandi progressi compiuti nel campo della dietetica, consentendo loro di seguire un'alimentazione equilibrata: è questo il principio che da oltre 30 anni guida l'azienda Dr. Schär. Avanguardista e indiscusso leader europeo nel mercato degli alimenti senza glutine, l'azienda ha creato un vasto assortimento di prodotti senza glutine tradizionali e surgelati, apprezzati non soltanto per l'alto livello qualitativo, la sicurezza assoluta e l'innovazione, ma anche per la prelibatezza al palato. Questi prodotti vengono venduti in tutto il mondo.

Per riuscire nel suo intento di conciliare un'alimentazione sana per celiaci, prodotti gustosi e una sicurezza e qualità ai massimi livelli, Dr. Schär ha da subito investito nella ricerca e creato un reparto interno dedicato alla ricerca e allo sviluppo. Le conoscenze scientifiche acquisite dagli esperti confluiscono, insieme ai risultati della ricerca di mercato e del continuo dialogo con clienti e consumatori, nello sviluppo dei prodotti. Soltanto così si può essere sempre al passo con i tempi e si può continuare ad offrire ai celiaci prodotti innovativi ed interessanti come migliore soluzione possibile ai loro problemi di alimentazione.

Dr Schär Institute

Il Dr. Schär Institute è la piattaforma informativa internazionale di Dr. Schär che supporta gli esperti nutrizionisti e i medici che hanno in cura pazienti celiaci e pazienti che soffrono di sensibilità al glutine. L'aggiornamento continuo è essenziale e la divisione Professionals, composta da esperti nutrizionisti operanti a livello internazionale, è in grado di offrire un servizio competente rivolto a tutti i professionisti che si occupano di salute e di alimentazione equilibrata senza glutine. Per riuscire in questo intento il Dr. Schär Institute si avvale di un comitato scientifico composto da pediatri, gastroenterologi, specialisti in scienza dell'alimentazione ed altri esperti provenienti da tutta Europa per incentivare lo scambio di conoscenze con il mondo scientifico, accrescere l'attenzione verso le patologie glutine-correlate e soprattutto migliorare la vita quotidiana di coloro che devono seguire una dieta priva di glutine.

Sul nostro sito web **www.drschaer-institute.org** troverete una scelta di strumenti di consulenza che abbiamo appositamente concepito per i professionisti operanti nel settore e una biblioteca completa di tutti gli studi recenti in materia di celiachia ed alimentazione senza glutine, con linee guida per la diagnosi e la terapia.

www.drschaer-institute.com

BIBLIOGRAFIA

Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. Nutrients 2013; 5: 3839-53.

Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, 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.

Sanders DS, Aziz I. Non celiac wheat sensitivity: separating the wheat from the chaff. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1908-12.

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

Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2012;

Mäki M. Lack of consensus regarding definitions of coeliac disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 9: 305-6.

Tanpowpong P, Ingham TR, Lampshire PK, et al. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. Arch Dis Child 2012; 97: 12-6.

Digiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, et al. 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; Jul 8 [Epub ahead of print].

Krosgaard LR, Engsbro 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.

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

Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, et al. Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. Am J Gastroenterol 2012.

Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. Serological tests in gluten sensitivity (non celiac gluten intolerance). J Clin Gastroenterol 2012; 46: 680-5.

Brottveit M, Vandvik PO, Wojniusz S, et al. Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity. Scand J Gastroenterol 2012; 47: 770-7.

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.

Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smirk T, 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;144:903-11.

Biesiekirski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. Gastroenterology 2013; [Epub ahead of print]

Marcason W. What Is the Current Status of Research Concerning Use of a Gluten-Free, Casein-Free Diet for Children Diagnosed with Autism? J Am Diet Assoc 2009; 109: 572.

De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51: 418-24.

Lau NM, Green PH, Taylor AK, et al. Markers of celiac disease and gluten sensitivity in children with autism. PLoS One 2013; &: e66155.

Millward C, Ferriter M, Calver S, et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2: CD003498.

Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. Nutr Neurosci 2010; 13: 87-100.

Vlissides DM, Venulet A, Jenner FA. A double-blind glutenfree/ gluten-load controlled trial in a secure ward population. Br J Psychiatry 1986;148: 447-52.

Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J, et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. Am J Psychiatry1981; 138:1208-11.

Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, et al. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. Schizophr Bull 2011; 37: 94-100.

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. Biol Psychiatry 2010; 68: 100-4.

Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Am J Gastroenterol 2013; 108: 842-50.

Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. J Exp Med 2012; 209: 2395-408.

BIBLIOGRAFIA: LA SENSIBILITÀ AL GLUTINE IN ETÀ PEDIATRICA

1 **Tanpowpong, P. Ingham, T.R. Lampshire, P.K. Kirchberg, F.F. Epton, M.J. Crane, J. Camargo, C.A., Jr.** New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. Arch. Dis. Child. 201;.97:12–16.

2 **Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S.** Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. J Pediatr. 2014;164:463-467.

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

4 **Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al.** Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013;5:3839-53.

5 **Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, et al.** Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. Gastroenterology 1980;79:801-806.

6 **Rúa EC, Drut R, Peña AS.** Non-celiac wheat sensitivity is not a new entity. Am J Gastroenterol. 2013;108:1805.

7 **Venter C, Pereira B, Grundy J, et al.** Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. Pediatr Allergy Immunol. 2006;17:356-63.

8 **Kotaniemi-Syrjanen A, Palosuo K, Jartti T et al.** The prognosis of wheat hypersensitivity in children. Pediatr Allergy Immunol 2010:21:e421–e428.

Dr Schär
Institute

Dr. Schär AG/SPA, Winkelau 9, I - 39014 Burgstall / Postal
Phone +39 0473 293 300, Fax +39 0473 293 338, professional@drschaer.com

www.drschaer-institute.com

SIT3514 Redazione teste a cura di Dr. Schär, Prof. Catassi Carlo e Weber Shandwick Milano