Dr Schär Institute

RELAZIONE DI SINTESI

Conferenza internazionale sulla sensibilità al glutine
Monaco, 1-2/12/2012

AUTORI

Catassi, C.: Department of Pediatrics, Università Politecnica delle Marche, Co-Director, Center for Celiac Research, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA

Fasano, A.: M.D., Professor of Pediatrics, Medicine and Physiology, Director, Mucosal Biology Research Center University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA

Sapone, A.: Mucosal Biology Research Center and Center for Celiac Research, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA, Department of Internal and Experimental Medicine Magrassi-Lanzara, Second University of Naples, Neapel, Italien

BACKGROUND E OBIETTIVI

Dopo la prima Consensus Conference tenutasi a Londra nel 2011, si è svolta a Monaco, a fine 2012, la seconda Conferenza internazionale sulla sensibilità al glutine. La conferenza ha visto la partecipazione di circa 30 medici e scienziati provenienti da Stati Uniti, Inghilterra, Italia, Germania, Francia, Spagna, Austria, Argentina, Slovenia e Paesi Bassi, che hanno discusso delle attuali conoscenze scientifiche sui disturbi associati al glutine e sulla sensibilità al glutine (GS). I risultati illustrati in questa sede rappresentano il proseguimento delle conclusioni tratte nell'ambito della prima Consensus Conference, pubblicate come algoritmo diagnostico nella rivista specializzata online BCM Medicine.[1] L'obiettivo degli esperti è la redazione di un trattato sulle attuali conoscenze scientifiche e la stesura delle prime linee guida relative ai disturbi correlati al glutine, in particolare alla sensibilità al glutine. È inoltre necessario che gli studi sui disturbi -correlati al glutine e sulla sensibilità al glutine, attualmente in corso e in programma per il futuro, vengano coordinati e armonizzati.

RISULTATI

1. CONCETTI

Nomenclatura: Per quanto riguarda la nomenclatura, gli scienziati hanno concordato di passare da "sensibilità al glutine" a "sensibilità al glutine non celiaca" (Non Celiac Gluten Sensitivity, NCGS). Questa precisazione sottolinea come la diagnosi della sensibilità al glutine debba avvenire attraverso l'esclusione di altre patologie correlate al glutine.

	CELIACHIA	SENSIBILITÀ AL GLUTINE
Intervallo di tempo tra esposizione al glutine e insorgenza dei sintomi	Da alcune settimane ad alcuni anni	Da alcune ore ad alcuni giorni
Patogenesi	Autoimmune (immunità innata e adattativa)	Reazione immunologica finora non chiara
HLA	HLA DQ2/8 (circa nel 95% dei casi)	non chiara
Autoanticorpi	Positivi (elevata sensibilità e specificità)	Negativi *
Enteropatia	tipica	assente; occasionalmente leggero aumento degli IEL (Marsh 0-1)
Sintomi	Intestinali ed extraintestinali	Intestinali ed extraintestinali
Complicanze	Malattie concomitanti, nel lungo periodo Complicanze	Nessuna malattia concomitante, nel lungo periodo Complicanze non note

* eccetto: anticorpi anti-gliadina IgA e/o IgG (AGA)

Definizione: La sensibilità al glutine non celiaca, da diagnosticarsi in seguito all'esclusione di altri disturbi imputabili al glutine, come la celiachia (Celiac Disease, CD) e l'allergia al frumento, è un disturbo che provoca l'insorgenza di sintomi in seguito al consumo di alimenti contenenti glutine.

2. ATTUALE STATO DELLA SCIENZA

Prevalenza: Non sono attualmente disponibili dati epidemiologici dimostrati. Tuttavia, gli esperti ipotizzano che la sensibilità al glutine non celiaca si manifesti con maggior frequenza rispetto alla celiachia. Le prime stime si attestano attorno al 6% della popolazione.

Biomarcatori: Allo stato attuale non sono noti biomarcatori per la diagnosi della sensibilità al glutine non celiaca. È stato osservato che l'immunità congenita è un fattore rilevante, ma non sono stati condotti studi su quali siano i fattori scatenanti lo sviluppo della sensibi-

lità al glutine non celiaca. Una reazione delle IgA non è da escludere. Alcuni studi indicano una correlazione con gli anticorpi anti-gliadina di prima generazione. Si consiglia di non includerli nella diagnosi di celiachia, ma possono essere presi in considerazione nella sensibilità al glutine non celiaca. Questo è quanto messo in evidenza da alcuni studi in doppio cieco su sottogruppi di popolazione specifici, come ad esempio pazienti con sindrome dell'intestino irritabile (Irritable Bowel Syndrome, IBS). Ad ogni modo, questo non vale per i pazienti in età pediatrica, nei quali la sensibilità al glutine non celiaca può ugualmente manifestarsi in forma di sintomi gastrointestinali. Non esistono tuttavia ulteriori studi a talriguardo. Sembra inoltre possibile un coinvolgimento degli inibitori dell'amilasi/tripsina (ATI). Non si può nemmeno escludere il ruolo di altre proteine correlate al glutine quali fattori scatenanti, ma mancano ancora studi a tal proposito. La prevalenza di HLA-DQ2/DQ8 nella sensibilità al glutine non celiaca è inferiore rispetto alla celiachia, in quanto sono stati riscontrati nel circa 50% dei casi. Anche gli anticorpi anti-gliadina sono presenti nel 50% dei casi. Il test non è specifico per la celiachia e non consente di ipotizzare la sensibilità al glutine non celiaca. Si tratta solamente di marcatori dell'assunzione di glutine, del passaggio del glutine nella mucosa intestinale e di una reazione immunitaria al glutine.

Decorso: Le lesioni intestinali in caso di sensibilità al glutine non celiaca corrispondono al grado Marsh 0 oppure 1. La quantità di linfociti intraepiteliali è inferiore rispetto alla celiachia. Vengono individuati i linfociti α/β, mentre nella celiachia i linfociti γ/δ. In seguito all'assunzione di glutine, in caso di sensibilità al glutine non celiaca sia l'insorgenza che la riduzione dei sintomi si manifestano con rapidità. Diversamente da quanto accade nella celiachia, in caso di sensibilità al glutine non celiaca il valore soglia fino al quale si ha tolleranza al glutine è variabile da persona a persona e nel corso del tempo.

Terapia: Alcuni pazienti affetti da sensibilità al glutine non celiaca necessitano, analogamente ai pazienti celiaci, di un'alimentazione rigorosamente priva di glutine, compreso il controllo delle contaminazioni incrociate. Altri, invece, presentano livelli di tolleranza più alti, e tollerano l'assunzione di una certa quantità di glutine.

Correlazione con altre patologie: Due studi sulla sensibilità al glutine non celiaca in pazienti con sindrome dell'intestino irritabile condotti in Australia e in Italia hanno dimostrato che il 5% dei pazienti australiani e il 10-15% di quelli italiani ne sono affetti. Uno studio intrapreso di recente in Germania produrrà presumibilmente risultati analoghi. Il ruolo della sensibilità al glutine non celiaca nei riguardi del sistema nervoso centrale è collegato principalmente ad autismo e schizofrenia. Questi disturbi sono associati a fattori genetici e ambientali che concorrono all'insorgere dei sintomi. Il ruolo del glutine a tal riguardo è uno dei fattori più studiati e discussi. Se da un lato la medicina alternativa e complementare sostengono che il glutine sia responsabile dello sviluppo dei sintomi e suggeriscono pertanto un trattamento con dieta senza glutine; altri medici partono dal presupposto che l'adozione di un'alimentazione senza glutine sia priva di ragionevole fondamento, in quanto la celiachia è stata riscontrata solo di rado in presenza di queste patologie. A parere degli autori, in questi sottogruppi di popolazione bisognerebbe ricercare anche la sensibilità al glutine non celiaca, poiché potrebbe esercitare un ruolo importante in entrambi i disturbi. In futuro si dovranno anche effettuare studi sulle patologie autoimmuni associate, correlate ad anticorpi specifici per determinati alimenti, e analizzare la possibilità di un aumento della comorbidità. Per studiare la possibile predisposizione genetica, gli studi futuri dovranno coinvolgere i familiari dei pazienti.

Disegno degli studi: È necessario attuare un'armonizzazione degli studi futuri attraverso l'implementazione di un disegno analogo al fine di consentire l'analisi comune dei dati e l'utilizzo dei medesimi campioni per quanto concerne patogenesi e diagnosi. Per escludere l'effetto placebo dell'alimentazione senza glutine, il disegno dello studio dovrà essere in doppio cieco e controllato con placebo. Questo rappresenta l'unico metodo scientifico corretto per distinguere la risposta immunitaria dall'effetto placebo, sia nella ricerca sui biomarcatori che negli studi sulla sindrome dell'intestino irritabile. In tal modo è possibile impedire che sperimentatore e soggetto dello studio subiscano condizionamenti. È altresì importante che gli studi in corso e quelli futuri adottino protocolli simili o identici. A tal proposito, in occasione della conferenza di Monaco è stato costituito un gruppo di lavoro.

3. SINTESI E PROSPETTIVE

Fattori noti: La sensibilità al glutine non celiaca (NCGS)

- è una disfunzione diffusa.
- si presume sia correlata ad un funzionamento anomalo dell'immunità congenita.
- reagisce positivamente all'alimentazione senza glutine.
- ha effetti su alcuni disturbi del comportamento (ansia, depressione).
- è clinicamente variabile.

Questioni irrisolte:

- Quali sono le componenti tossiche, ossia le componenti del glutine?
- Esistono componenti genetiche?
- In che modo varia il valore soglia?
- È una manifestazione permanente?
- Vi è una correlazione con il malassorbimento?
- Vi è una correlazione con qualche malattia autoimmune?
- È possibile formulare una prognosi?

Consapevolezza e informazione: Nella popolazione si riscontra un aumento nel ricorso all'alimentazione senza glutine non basato su evidenze scientifiche né su una diagnosi corretta. L'opinione pubblica e i medici di base dovrebbero essere informati sulla differenza tra celiachia e sensibilità al glutine non celiaca.

FONTI

1. Sapone A et al. Spectrum of gluten-related disorder: consensus on new nomenclature and classification. BMC Medicine 2012;10:13. www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13