

da: **Enrica Manca***Specializzanda presso l'Università degli Studi di Foggia; UOC di Pediatria dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG).*

E-mail: enricamanca@hotmail.com

# A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies

B.P. McAllister, E. Williams, K. Clarke

*Clin Rev Allergy Immunol 2018 Jun 2 doi: 10.1007/s12016-018-8691-2*

La review <sup>1</sup> descrive in modo accurato le conoscenze più aggiornate riguardo alla malattia celiaca (MC) e alle condizioni patologiche associate al glutine distinte dall'allergia al grano, principalmente la gluten sensitivity, per le quali, non esistendo test diagnostici specifici, si crea spesso un vero e proprio dilemma diagnostico.

## Definizione ed epidemiologia

La MC è un'enteropatia cronica, immuno-mediata che si presenta con un'eterogeneità di manifestazioni cliniche ed è scatenata dal glutine in soggetti geneticamente predisposti. Colpisce circa l'1% della popolazione generale e in base alla classificazione di Oslo del 2013 viene classificata in: forma classica, che si manifesta con segni e sintomi di malassorbimento (diarrea, steatorrea, perdita di peso, arresto della crescita); forma atipica, che si presenta con segni e sintomi gastrointestinali diversi dal malassorbimento; forma sintomatica, in presenza di sintomi gastrointestinale e/o extraintestinali secondari all'assunzione di glutine; latente o potenziale in presenza di sierologia positiva, ma assenza di sintomi e mucosa intestinale normale <sup>2</sup>.

## Fisiopatologia

Il glutine è una prolamina, proteina di deposito che rappresenta la frazione proteica alcool-solubile del grano, molto simile ad alcune componenti di segale e orzo. È composto da gliadine monomeriche e glutinine polimeriche ricche in prolina e glutammina, le quali sono la causa della digestione enzimatica gastrointestinale incompleta. In condizioni di normalità, i peptidi derivanti raggiungono la lamina propria del piccolo intestino e attivano immunità adattativa e innata. La prima, tramite la transglutaminasi tissutale, deamida il glutine aumentandone l'immunogenicità. Tali frammenti di gliadina si legano alle APC tramite gli HLA DQ2 e HLA DQ8 e attivano i T-linfociti CD4+. In tal modo, i linfociti Th1, mediante IF $\gamma$ , ed, in minore entità, i linfociti Th2 inducono una cascata proinfiammatoria, tessuto distruggente e rimodellante attraverso metalloproteinasi di matrice. Inoltre, linfociti Th2 causano un'ulteriore produzione di anticorpi diretti contro glutine e transglutaminasi tissutali. La seconda, tramite la sintesi di IL-15, stimola l'espressione di recettori NK sui linfociti intraepiteliali favorendo l'apoptosi e l'aumento della permeabilità tissutale.

## Manifestazioni cliniche e complicanze

La MC può manifestarsi con una grande variabilità di manifestazioni cliniche. I bambini esordiscono più frequentemente con i tipici sintomi da malassorbimento; una piccola parte con sintomi atipici, principalmente dolore addominale e scarsa crescita, ma anche stipsi. I pazienti affetti da MC possono inoltre presentare obesità o sovrappeso alla diagnosi, come descritto da un recente studio condotto negli USA <sup>3</sup>. Esiste inoltre un rischio di carenze nutrizionali, principalmente vitamina D, ma anche ferro e zinco. Un'altra manifestazione tipica di MC è la dermatite erpetiforme. Si tratta di una patologia cutanea immuno-mediata, pruriginosa e vescicolosa che compare più frequentemente nel sesso maschile, viene diagnosticata con il riscontro di depositi perilesionali di IgA granulari, e regredisce progressivamente con la dieta priva di glutine. I pazienti affetti da MC, secondo quanto riportato dalla letteratura internazionale, presentano un rischio aumentato di sviluppare dermatite atopica, asma e malignità linfoproliferative, quali linfoma a cellule T associato all'intestino e altri linfomi non-Hodgkin, mentre non è supportata la correlazione con patologie psichiatriche.

## Diagnosi e screening

L'approfondimento diagnostico andrebbe eseguito in tutti i pazienti con segni e sintomi, o esami di laboratorio suggestivi di malattia. È ritenuto appropriato anche lo screening di soggetti ad alto rischio, cioè affetti dalle comorbidità, quali patologie autoimmuni e alcune sindromi, con manifestazioni compatibili con MC o con parenti di primo grado affetti da MC. Le indagini prevedono esami sierologici seguiti dalla biopsia del piccolo intestino. L'esame sierologico deve essere eseguito in pazienti che seguono una dieta contenente glutine e prevede, a partire dall'età di 2 anni, il dosaggio di tTG IgA, dotate di sensibilità e specificità > 95%, e IgA totali, a causa della possibile presenza di un loro deficit. Ulteriori esami utili ai fini diagnostici sono gli anticorpi anti-endomisio (EMA) e gli anticorpi anti-peptidi deamidati della gliadina (DGP). L'esame di conferma è quello endoscopico che prevede l'esecuzione di 1-2 biopsie nel bulbo duodenale e almeno 4 nel duodeno distale e viene eseguito anche se la sierologia è negativa in presenza di un sospetto clinico molto alto. Il risultato istologico viene poi classificato secondo i criteri di Marsh-Oberhuber e di Corazza. Nell'età pediatrica, le nuove linee guida ESPGHAN hanno proposto di non eseguire la biopsia nei pazienti che presentano alcuni criteri diagnostici rappresentati da: manifestazioni cliniche tipiche, tTG IgA > 10 volte la normalità, EMA positivi e genetica positiva per HLA DQ2 e/o DQ8<sup>4</sup>.

## Trattamento e follow-up

Attualmente l'unica opzione terapeutica è la dieta priva di glutine che comporta l'esclusione di grano, orzo e segale. L'avena è costituita da prolamine più lontanamente correlate al glutine, pertanto può essere introdotta nella dieta, seppur con cautela. Sono in studio due terapie farmacologiche che sembrano migliorare la sintomatologia. La latiglutenasi contiene due proteinasi ricombinanti dirette contro il glutine che riducono la sua immunogenicità degradandolo già nello stomaco. Il larazotide acetato agisce invece regolando le tight junctions intestinali e prevenendo in tal modo al glutine di raggiungere la sottomucosa del piccolo intestino e attivare la risposta immune. Ulteriori terapie farmacologiche sono in corso di studio. Il follow-up della MC deve essere annuale e prevedere la ripetizione dell'endoscopia dopo circa 2 anni dall'inizio della dieta priva di glutine.

## Condizioni associate al glutine/MC

La gluten sensitivity ha una prevalenza dello 0,548% e viene definita come un'eterogeneità di manifestazioni immunologiche, morfologiche o sintomatiche che precipitano con l'ingestione di glutine. Si caratterizza per la presenza di una sintomatologia sovrapponibile a quella della MC che migliora con l'eliminazione del glutine dalla dieta, ma con sierologia e istologia negative. Attualmente la patogenesi non è ancora ben conosciuta, per cui, non esistendo indagini diagnostiche specifiche, la diagnosi viene posta dopo aver escluso MC e allergia al grano. Inoltre, tale condizione può essere transitoria<sup>1-5</sup>.

L'allergia al grano colpisce lo 0,5% della popolazione e, nella maggior parte dei casi, regredisce con l'età adulta. Le manifestazioni cliniche sono principalmente IgE-mediate e comprendono vomito, diarrea, eczema, orticaria e anafilassi. Le manifestazioni non IgE-mediate includono le gastroenteropatie eosinofile che si manifestano con vomito, dolore addominale, disfagia e impatto alimentare. La sensibilizzazione avviene tramite l'ingestione dell'alimento, ma si può verificare anche tramite inalazione, da contatto, o mediante cosmetici che contengono grano. Le reazioni IgE-mediate coinvolgono l'età pediatrica e si risolvono con l'adolescenza, fatta eccezione per l'anafilassi indotta dall'esercizio fisico cibo-dipendente (FDEIA), più comune nell'età adulta. Il grano è l'alimento maggiormente responsabile di FDEIA, le cui reazioni compaiono quando l'esercizio fisico viene praticato entro 2 ore dall'ingestione dell'alimento stesso. La diagnosi di allergia al grano viene posta con prick test cutanei o dosaggio delle IgE specifiche e confermata con il test di provocazione orale; la terapia prevede l'eliminazione del grano dalla dieta<sup>1-5</sup>.

L'immunodeficienza comune variabile (CVID) si può presentare con una grande varietà di manifestazioni cliniche tra cui quelle gastrointestinali (dolore e gonfiore addominale, diarrea) non solo post-infettive ma secondarie anche a processi infiammatori dell'intestino. In passato era stata descritta una possibile associazione con la MC. In questo caso però, in un paziente con CVID, il dosaggio degli autoanticorpi non consente di porre diagnosi di MC; inoltre un reperto di frequente riscontro alla biopsia duodenale dei pazienti affetti da CVID è l'aumento dei linfociti intraepiteliali in assenza di appiattimento dei villi intestinali. Attualmente, in base a recenti analisi in microarray sembra esistere una malattia "simil celiaca" in pazienti con CVID, fenotipicamente diversa dalla MC.

Un'altra associazione in corso di studio è tra la MC e l'esofagite eosinofila. Numerosi studi avevo riportato l'esistenza di una correlazione tra la MC e l'esofagite eosinofila, non confermata da studi più recenti. In aggiunta, è stata anche descritta in letteratura la completa risoluzione dell'eosinofilia esofagea in pazienti con MC dopo l'inizio della dieta priva di glutine. Pertanto al momento si ritiene che la MC possa presentarsi in concomitanza con un'eosinofilia dell'esofago ma non con l'esofagite eosinofila<sup>1</sup>.

## Commento

Negli ultimi tempi, il glutine è diventato un argomento di grande attualità. Oltre alla malattia celiaca, su cui molto già si conosce, ed alla allergia al grano, si sta assistendo a una nuova entità nosologica la cui incidenza sta aumentando rapidamente, la gluten sensitivity<sup>5</sup>. Si tratta di una condizione emersa in seguito al numero sempre maggiore di persone che, seppur non celiache, decidevano di seguire una dieta priva di glutine riferendo poi un miglioramento della qualità della vita<sup>6</sup>. Tale tendenza ovviamente viene sfruttata dalle industrie e amplificata tramite i media e gli stili di vita di celebrità e atleti<sup>5,6</sup>. Dalla review in esame emerge non solo la peculiarità della gluten sensitivity, che negli ultimi tempi sta offrendo numerosi spunti di ricerca, ma anche la pericolosità di una dieta priva di glutine in pazienti non celiaci. Se da un lato questa dieta è povera di FODMAPs e quindi favorisce il miglioramento di sintomatologia gastrointestinale associabile anche a un intestino irritabile, d'altro canto al momento non si conoscono i suoi effetti a lungo termine in pazienti non celiaci<sup>1,7</sup>. In aggiunta, oltre a essere costosa, tale dieta tende a isolare socialmente coloro che la seguono e desta sempre preoccupazione per la possibile presenza di tracce di glutine nei farmaci<sup>1</sup>. Uno spunto di riflessione, soprattutto per il pediatra, riguarda le conseguenze di una dieta priva di glutine su un paziente adolescente, quindi tendente alla trasgressione e all'emulazione da un lato, e più suscettibile all'influenza dei media dall'altro. Pertanto è indispensabile la formazione degli operatori sanitari per poter informare i pazienti, celiaci e non celiaci, migliorando la compliance e il successivo outcome. Un altro spunto di riflessione e studio riguarda la possibile associazione della MC con asma, CVID ed esofagite eosinofila.

## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

## Bibliografia

- 1 McAllister BP, Williams E, Clarke K. A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018 Jun 2 doi: 10.1007/s12016-018-8691-2.
- 2 Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43-52.
- 3 Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:528-31
- 4 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
- 5 Burkhardt JG, Chapa-Rodriguez A, Bahna SL. Gluten sensitivities and the allergist: Threshing the grain from the husks. *Allergy* 2018;73:1359-68.
- 6 Aziz I. The global phenomenon of self-reported wheat sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2018;113:945-8.
- 7 Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)-a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int* 2018;27:147-51.