



[ CASO CLINICO ]

## Sensibilità al glutine non celiaca: una nuova entità clinica

Carlo Polloni<sup>1</sup>, Teresa Benuzzi<sup>1</sup>,  
Valentina Bortolotti<sup>2</sup>,  
Erica Dal Bon<sup>1</sup>,  
Francesca Sorrentino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UO di Pediatria, Ospedale Santa Maria  
del Carmine, Rovereto (TN)

<sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria,  
Università degli Studi di Verona

Nonostante si possa considerare una entità clinica definita, molti ancora sono gli aspetti oscuri che accompagnano la sensibilità al glutine non celiaca. In particolare la mancata conoscenza della storia naturale della malattia rende molto difficile la definizione prognostica e di conseguenza l'impostazione di un corretto follow-up.

**Report clinico.** Francesco (nome di fantasia) è giunto alla nostra attenzione all'età di 13 anni, per dolore addominale cronico e stipsi ostinata. La sintomatologia dolorosa veniva riferita come ricorrente, di tipo crampiforme e localizzata a fianco e fossa iliaca sinistri, spesso persistente anche dopo evacuazione non completa dell'alvo, talora associata a vomito e sudorazione. Il ragazzo era già stato valutato

presso altro Centro con sospetto di dolico colon, non confermato. Era invece emersa una modesta intolleranza al lattosio, documentata da breath test positivo, ma l'esclusione del lattosio dalla dieta non aveva portato alcun beneficio. Inoltre l'alvo non presentava sostanziali miglioramenti dall'utilizzo di emollienti fecali, toilette-training e da un adeguato apporto idrico e di fibre.

Dall'anamnesi risultava che Francesco seguisse una dieta libera, equilibrata, ricca di acqua, fibre, povera invece in lattosio e in zuccheri fermentabili (FODMAPs). Da tre anni circa soffriva, inoltre, di aftosi ricorrente del cavo orale. Riferita familiarità allergica (padre asmatico con cutipositività per acari e graminacee, madre allergica ai macrolidi) e per cardiopatia congenita (fratello).

### Iter diagnostico

**P**RESSO IL NOSTRO CENTRO sono stati eseguiti: esami ematochimici routinari, sierologia per celiachia (Ab antiTGA IgA ed EMA) con dosaggio di immunoglobuline, risultati nella norma; ecografia dell'addome, colonscopia, esofagogastroduodenoscopia con biopsia duodenale, risultati nella norma; prick e patch test per trofoallergeni (compreso il grano), nega- →

→ tivi (non riscontrata ipereosinofilia all'emocromo). La ricerca di DQ2/DQ8, aplotipi predisponenti la malattia celiaca, è risultata positiva.

Essendo state escluse malformazioni di tipo anatomico, la malattia celiaca e un'allergia alimentare, ci siamo orientati verso una possibile reazione avversa ad alimenti. Francesco è stato dunque sottoposto inizialmente ad un challenge "in aperto" attraverso la eliminazione/reintroduzione, nella dieta, dapprima delle proteine del latte vaccino (PLV), senza alcun esito, e quindi del glutine, con sostanziale beneficio clinico. Si è proceduto ad un challenge "in doppio cieco" con glutine versus placebo: l'esclusione del glutine dalla dieta ha determinato una rapida scomparsa dei disturbi (stipsi, dolore addominale, afte del cavo orale) e la reintroduzione ne ha provocato la ricomparsa (poche ore dopo per i dolori addominali; dopo 48 ore per la stipsi; dopo circa 5 giorni per l'afte del cavo orale). Vista la clinica e la correlazione della stessa con l'esposizione ad alimenti contenenti glutine ed essendo state escluse sia la diagnosi di celiachia (sierologia e biopsia intestinale negativi), che quella di allergia al grano (negatività di prick e patch test per trofoallergeni e assenza di ipereosinofilia), è stata posta diagnosi di sensibilità al glutine non celiaca (non celiac gluten sensitivity nella accezione anglosassone: NCGS).



### Follow-up

**F**RANCESCO HA DUNQUE ADOTTATO una dieta priva di glutine e, pur non essendo state fornite rigide raccomandazioni relativamente alle possibili contaminazioni alimentari, essenziali solo per la malattia celiaca, il ragazzo ha prestato molta attenzione al suo comportamento

dietetico. L'eliminazione del glutine ha comportato una condizione stabile di benessere: il paziente non ha più presentato dolori addominali, né aftosi al cavo orale né irregolarità dell'alvo. In alcune occasioni Francesco ha assunto (accidentalmente o volontariamente) del glutine, con ricomparsa della sintomatologia precedentemente riferita, rapidamente regredita alla sospensione. La sierologia per celiachia permane negativa, a cinque anni dalla diagnosi. Attualmente Francesco è seguito in follow-up clinico (test di provocazione orale al grano) e sierologico (anticorpi anti transglutaminasi tissutale IgA) annuale presso il nostro Centro, per valutare andamento ed evoluzione della NCGS, condizione di cui a tutt'oggi poco è noto.



### Sensibilità al glutine non celiaca o gluten sensitivity

**L**A NCGS È UNA SINDROME caratterizzata da sintomi gastrointestinali e/o sintomi extraintestinali persistenti, scatenati dall'assunzione di glutine e che si risolvono con la dieta aglutinata, in soggetti in cui sia stata esclusa la malattia celiaca e l'allergia al grano.

I sintomi generalmente compaiono entro ore o giorni dall'ingestione dell'alimento contenente glutine e scompaiono altrettanto rapidamente con l'assunzione della "gluten free diet", a differenza della malattia celiaca in cui gli effetti del glutine si manifestano in un tempo maggiore (mesi, anni). I sintomi gastrointestinali possono essere identici a quelli della malattia celiaca, talora sono sovrapponibili a quelli della sindrome del colon irritabile (IBSD): diarrea cronica, stipsi, alvo irregolare, meteo-

rismo, dolore addominale ricorrente, vomito, stomatite aftosa. I sintomi extraintestinali comprendono: fatica cronica, dolore articolare e muscolare, cefalea, depressione, "foggy mind", eczema, anemia. Alla NCGS si associano, in un terzo dei pazienti, intolleranze alimentari verso altri alimenti (soprattutto l'intolleranza al lattosio), nel 20% allergia IgE mediata verso allergeni inalanti e, in alcune casiistiche, aumentata incidenza di patologie autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, di Graves, psoriasi).

I primi casi di NCGS sono stati descritti nel 1978, in giovani donne. La precisa prevalenza però non è tutt'ora nota, variabile tra 1 e 6%, a seconda della casistica analizzata, con incidenza maggiore rispetto alla malattia celiaca. La NCGS colpisce prevalentemente gli adulti e il sesso femminile. In età pediatrica la NCGS è rara, colpisce maggiormente i maschi, e più frequentemente si presenta con dolore addominale e diarrea cronica, ma astenia meteorismo, vomito, stipsi, cefalea ed in misura minore scarso accrescimento sono anche riportati, mentre i sintomi extraintestinali, simili a quelli della celiachia, sono riferiti per lo più in età adulta.

Il meccanismo patogenetico non è noto. Non vi è nemmeno certezza sul fatto che sia il glutine o solo il glutine l'elemento scatenante e non altri componenti del grano (Amylase-Trypsin Inhibitors, FODMAPs) o un insieme di essi, tant'è che alcuni autori preferiscono parlare di "sensibilità al grano". Si ipotizza che nella NCGS, a differenza della malattia celiaca e dell'allergia al grano in cui vi è un'attivazione dell'immunità adattativa, sia implicata invece l'immunità innata.

Non esistono dei marcatori specifici di malattia. Il dato sierologico

che maggiormente correla con tale condizione è costituito dagli anticorpi anti gliadina nativa di classe IgG (AGA-IgG), riscontrabili in circa 50% dei soggetti adulti e nel 60% dei soggetti in età pediatrica; questi anticorpi, pur rappresentando un elemento di supporto diagnostico, non sono specifici per la NCGS e si possono riscontrare anche nella malattia celiaca, nelle epatopatie autoimmuni, nella IBS, nelle connettiviti e anche in controlli sani. La ricerca di HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (aplotipi di predisposizione genetica alla celiachia, positivi nella quasi totalità dei casi nella malattia celiaca) risulta positiva in circa il 50% degli affetti, con una percentuale comunque maggiore rispetto alla popolazione generale; l'eventuale coinvolgimento dell'immunità adattiva tramite i complessi MHC nella NCGS non è ancora chiarito. Per definizione, la sierologia per celiachia (TGA-IgA ed EMA) deve essere negativa e la mucosa duodenale indenne (Marsh 0) o con lesioni minime (Marsh 1); deve essere esclusa tramite la diagnostica allergologica (prick test, patch test, RAST, eosinofilia) l'allergia IgE mediata al grano. La diagnosi è quindi prevalentemente clinica e richiede un alto indice di sospetto, oltre che di esclusione quando malattia celiaca e allergia al grano non vengono considerate responsabili. Il gold standard diagnostico nella NCGS è la dieta di eliminazione, seguita da uno scatenamento in doppio cieco placebo versus glutine. Nell'esecuzione della dieta di eliminazione e del successivo challenge vi sono alcune indicazioni da seguire, come suggerito dal Consensus sulla NCGS, tenutosi a Salerno nel 2015. Nel periodo antecedente alla dieta di eliminazione il soggetto deve aver seguito una dieta contenente glutine per almeno 6 settimane; la

successiva dieta aglutinata deve essere rigida al fine di evitare qualsiasi contaminazione e durare almeno 6 settimane. L'andamento della sintomatologia deve essere valutato tramite la compilazione da parte del soggetto (con l'eventuale aiuto da parte dei genitori) di specifici questionari che valutano sia il tipo di sintomo, che la gravità tramite score numerico. Il successivo challenge deve essere in doppio cieco; durante tutto il periodo della prova il soggetto deve mantenere una rigorosa dieta priva di glutine. La dose giornaliera di glutine da assumere per il challenge è di circa 8 grammi (pari al consumo di glutine giornaliero nella società occidentale); devono essere considerati 0,3 grammi di ATI (amylase-trypsin inhibitors) e il veicolo deve essere privo di FODMAPs. Il placebo deve essere completamente privo di glutine. Il primo challenge ha durata di almeno una settimana, quindi deve essere prevista una settimana di wash out poi si procede al secondo challenge per almeno un'altra settimana; come detto, durante tutto il periodo l'andamento della sintomatologia viene valutato tramite i questionari specifici.

La terapia per la NCGS è la dieta priva di glutine; non vi è indicazione ad eliminare anche le possibili contaminazioni alimentari, come è invece necessario nella malattia celiaca.



## Conclusioni

**S**E APPARE ORMAI ACCETTATO dalla comunità scientifica internazionale che la NCGS abbia i requisiti per essere considerata una entità clinica definita, molti ancora sono gli aspetti oscuri che la accompagnano. In particolare la mancata conoscenza della storia naturale della malattia rende impossibile la

definizione prognostica e di conseguenza l'impostazione di un corretto follow-up.

Il caso presentato ha un follow-up di cinque anni, nel corso dei quali il ragazzo è stato annualmente monitorato con l'esecuzione del test di provocazione orale al grano che documenta la persistenza dell'ipersensibilità alimentare e con l'esecuzione della sierologia specifica per celiachia (contaminazioni permesse) che documenta, per ora, il mancato viraggio in tale direzione (soggetto DQ2/DQ8 positivo).

In attesa che la ricerca scientifica ed il tempo arrivino a fare più chiarezza riguardo l'evoluzione di tale condizione clinica è certamente prudente prevedere il monitoraggio periodico della malattia celiaca in questi pazienti ■

## Bibliografia

- Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of on-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.
- Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, et al. Clinical, serologic and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatrics* 2014;164:463-7.
- 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;107:1898-1906.
- Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Non celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-1204.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10:13.
- Volta U, Bardella MT, Calabrò A, et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Medicine* 2014;12:85.