

Malattie Infiammatorie Immunomediate (IMIDs) a prevalente coinvolgimento intestinale

Il modello complesso delle patologie glutine-correlate

di Mauro Minelli

Introduzione

Nel novero delle patologie glutine-correlate, si è recentemente aggiunta una nuova realtà nosologica, la Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) che condivide alcune caratteristiche con la Malattia Celiaca (MC). E', quest'ultima, patologia complessa, risultato dell'interazione tra glutine e fattori immunitari, genetici e ambientali. Originariamente considerata una rara sindrome da malassorbimento dell'infanzia, la MC è oggi riconosciuta come una condizione che può essere diagnosticata a ogni età, che può coinvolgere molti organi dell'organismo e che colpisce almeno l'1% della popolazione generale.

Inquadramento etiopatogenetico della Malattia Celiaca

IL RUOLO DEL GLUTINE

Il glutine è un complesso proteico che deriva da grano, orzo, segale, avena, farro. Esso è in grado di offrire elevati rendimenti produttivi grazie alla sua viscoelasticità, in tal modo rendendo possibile l'ottenimento di un'ampia gamma di prodotti alimentari.

Si ipotizza che l'introduzione di cereali glutinati, avvenuta circa 10.000 anni fa con l'avvento dell'agricoltura, abbia prodotto, in una parte della popolazione, condizioni evolutivamente favorevoli all'insorgenza di patologie correlate al glutine^[1].

La proteina "glutine" è arricchita in glutammina e prolina ed è normalmente digerita nel tratto gastrointestinale superiore dell'uomo. Il termine "glutine" si riferisce all'intero complesso proteico, nell'ambito del quale la gliadina - frazione alcool-solubile - contiene la più gran parte dei componenti tossici. Le molecole non digerite di gliadina, resistenti alla degradazione proteolitica degli enzimi digestivi soprattutto gastrici e pancreatici, successivamente all'assunzione alimentare di prodotti contenenti glutine tendono a permanere lungamente nel lume intestinale.

In corso di infezioni intestinali o, comunque, di processi patologici in grado di procurare alterazioni della permeabilità intestinale con modificazioni delle *tight junctions* intercellulari, questi peptidi riescono ad attraversare la barriera epiteliale dell'intestino e, dunque, ad interagire con le Cellule Presentanti l'Antigene (APC) nella lamina propria.

Entra in gioco, a questo punto, la Transglutaminasi tissutale (tTG), enzima ubiquitario che catalizza legami covalenti tra glutammina e lisina. I peptidi introdotti vengono deamidati dall'attività enzimatica della tTG con conseguente elaborazione di epitopi proteici ad elevato potere immunostimolante. Ed è proprio grazie all'azione di questi ultimi, opportunamente "presentati" da elementi cellulari all'uopo deputati (cellule dendritiche, macrofagi, linfociti B) e recanti i recettori codificati dagli aplotipi DQ2/DQ8, che le cellule T CD4+ attivate dalla "presentazione" rilasciano molteplici citochine^[2].

Risposte immunitarie mucosali nella malattia celiaca

Nei pazienti affetti da MC, le risposte immunitarie alle frazioni di gliadina promuovono, essenzialmente nel tratto superiore dell'intestino tenue, una reazione flogistica fondamentalmente caratterizzata da infiltrazione della lamina propria e dell'epitelio da parte di cellule infiammatorie e progressiva atrofia dei villi intestinali (Fig.1).

Tale risposta è mediata da Linfociti TCD4+ "gliadina-reattivi" presenti nella lamina propria, che riconoscono i peptidi della gliadina legati alle molecole HLA-II "DQ2" o "DQ8" montate, a loro volta, sulle APC.

Consegue a questa catena di eventi la produzione, da parte delle cellule T, di citochine in grado di condurre all'attivazione e all'espansione clonale di cellule B produttrici di anticorpi contro il glutine ma anche contro la tTG; ovvero in grado di esercitare, come nel caso dell'INF- γ , azione pro-infiammatoria e condurre direttamente al danno tissutale con conseguente atrofia dei villi ed iperplasia delle cripte^[3, 4].

Fra l'altro, i peptidi derivanti dalla gliadina sono anche in grado di innescare, nell'epitelio intestinale, meccanismi propri dell'immunità innata attraverso un'aumentata espressione di IL₁₅ da parte di macrofagi ed enterociti. L'eccesso di IL₁₅ causa, a sua volta, l'attivazione dei linfociti T che diventano, così, citotossici e dunque in grado di causare la morte di altri enterociti attraverso il contestuale incremento della espressione, sulla loro membrana, di un recettore di citotossicità naturale chiamato NKG2D^[5].

Epidemiologia della Malattia Celiaca

Recenti indagini epidemiologiche hanno stimato una incidenza dell'intolleranza al glutine pari a circa 0,75-0,4% della popolazione europea^[6]. Tale prevalenza raggiunge valori superiori all'1% nell'ambito della popolazione giovanile e nell'ambito di popolazioni soggette nel tempo ad un maggiore confinamento genetico (es: Irlanda, Finlandia, Sardegna)^[7]. Dati epidemiologici simili sono stati riscontrati negli Stati Uniti e, soprattutto, in Paesi (es: Australia, Argentina) popolati da individui di origine europea^[8].

D'altro canto non è semplice diagnosticare la malattia celiaca basandosi sulla sola sintomatologia, dal momento che molti sintomi e segni sono aspecifici e, dunque, comuni a svariate altre malattie; senza considerare che, in molti casi, possono mancare sintomi evidenti pur in presenza di lesioni a livello della mucosa intestinale.

La MC, che può colpire qualsiasi fascia d'età, è generalmente considerata tipica dell'età pediatrica.

In Italia, la sua incidenza nella popolazione generale è dell'1%, per quanto molti casi tendano a rimanere non diagnosticati pur risultando, ogni anno, 5.000 nuove diagnosi con un riscontro di 2.800 nuovi celiaci per anno^[9].

Manifestazioni cliniche della Malattia Celiaca

Se da un lato è vero che l'intolleranza al glutine può restare asintomatica per tutta una vita senza ridurne la durata rispetto alla media attesa (sono stati riportati casi di celiachia diagnosticata dopo i 90 anni), l'elenco delle condizioni cliniche associate in maniera causale all'intolleranza al glutine è, d'altra parte, così ampio da far ritenere che i casi realmente asintomatici siano, alla fine, molto pochi^[10].

Di certo le manifestazioni cliniche della MC tendono a variare con l'età.

I neonati e i bambini accusano generalmente diarrea, meteorismo con distensione dell'addome, rallentata crescita staturale e ponderale. Sono anche comuni vomito, irritabilità, disturbi dell'alimentazione con tendenziale anoressia, stati anemici ferro-carenziale, disturbi neurologici, talvolta stipsi.

Tra gli adulti, la MC risulta essere prevalente nelle donne (rapporto 3:1 rispetto agli uomini) per ragioni al momento non ancora del tutto chiarite, anche se questa predominanza tende a regredire dopo i 65 anni.

La manifestazione clinica più tipica della celiachia nell'adulto è la diarrea, spesso associata a dolori addominali. Altre manifestazioni includono segni e sintomi carenziali, come l'anemia sideropenica e l'osteoporosi precoce, e ancora perdita di peso, disordini della fertilità e della gravidanza, malattie autoimmuni, turbe neurologiche, fino al linfoma intestinale.

Generalmente i pazienti con tale complesso sintomatologico approdano alla diagnosi definitiva di MC dopo consultazioni specialistiche diversificate e ricoveri ospedalieri multipli per disturbi inizialmente ritenuti "d'organo" e, come tali, lungamente trattati con varie terapie sintomatiche.

Inquadramento diagnostico della Malattia Celiaca

Il gold standard per la diagnosi di MC è rappresentato dalla biopsia duodenale.

Sul piano clinico, il dato istologico va correlato all'analisi genetica del pattern HLA e ai dati sierologici relativi all'autoimmunità (Ab anti-tTg, Ab anti-gliadina, Ab anti-endomisio).

Nel 10% circa dei casi è difficile giungere ad una diagnosi inequivocabile a causa del disaccordo tra rilevanze sierologiche, cliniche e istologiche.

I test sierologici risultano particolarmente utili in caso di persistente cospicuo meteorismo non altrimenti giustificabile, diarrea cronica con o senza malassorbimento, familiarità diretta positiva per celiachia.

Gli anticorpi più sensibili per la diagnosi di MC sono gli anti-EmA (diretti contro l'endomiso, delicato rivestimento di fibre reticolari che circonda ciascuna cellula muscolare liscia) soprattutto di classe "IgA". Il ricorso agli EmA/IgG, utile solo nei pazienti con deficit di IgA, risulta spesso fuorviante per l'alta percentuale di falsi positivi. Altri marcatori di MC sono gli anticorpi Anti-Reticolina, gli anticorpi Anti-Gliadina (AGA, utili soprattutto nell'infanzia), gli anticorpi Anti-TransGlutaminasi tissutale (anti-tTg, rispetto agli EmA dotati di maggiore sensibilità ma di più bassa specificità, visto che i falsi positivi possono essere reperiti in pazienti con allergie alimentari, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa) [Tab.1].

Trattamento della Malattia Celiaca

La terapia nutrizionale, l'unico trattamento universalmente valido ed accettato per la MC, prevede l'eliminazione permanente dalla dieta di grano, orzo, segale, farro, kamut [Tab.2].

L'avena è tollerata dalla maggior parte dei pazienti e può migliorare il valore nutritivo del profilo dietetico, per quanto non uniformemente raccomandata dal momento che l'avena più commercialmente reperibile può essere contaminata da glutine magari proveniente dal grano durante le fasi di crescita, di lavorazione o di trasporto.

L'eliminazione del glutine induce miglioramenti clinici entro giorni o settimane, anche se il recupero istologico richiede mesi o anni, soprattutto negli adulti.

Lo spettro della intolleranza al glutine oltre la Malattia Celiaca

LA NON CELIAC GLUTEN SENSITIVITY

Recentemente, il panorama dei disordini correlati al glutine si è arricchito di una nuova entità nosologica, ancora in gran parte misconosciuta, che prende il nome di Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) [11]. Essa condivide il quadro sintomatologico con forme patologiche distinte come la Sindrome del Colon Irritabile (IBS), la Malattia Celiaca (CD), l'intolleranza al lattosio [12]; per tale motivo, ma anche a causa della mancanza di criteri diagnostici definiti, risulta al momento assai difficile la chiara individuazione dei soggetti affetti da questa patologia.

In passato si pensava potesse trattarsi di patologia rara, diffusa soprattutto tra gli europei. Recenti studi epidemiologici hanno, però, dimostrato che nel mondo è la più diffusa tra le patologie su base genetica, con una prevalenza che varia, in popolazioni diverse, da 1:85 a 1:500 [13].

DEFINIZIONE CLINICA, MORFOLOGICA ED IMMUNOLOGICA DELLA NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY

Attualmente la NCGS viene definita come condizione caratterizzata da un disordine immunomediato che risponde all'esclusione del glutine dalla dieta. Il concetto di "gluten sensitivity" ingloba, in realtà, una varietà di scenari patologici e clinici recentemente documentati, soprattutto nei familiari di pazienti celiaci, attraverso minime alterazioni immunopatologiche a carico dell'intestino in risposta all'esposizione al glutine [14]. Pertanto, soggetti con familiarità positiva per celiachia, pur non presentando i classici rilievi istologici dell'atrofia villare, manifestavano comunque un'anomala risposta al glutine.

Il quadro sintomatologico comprende prevalentemente disturbi intestinali (meteorismo, addominalgie, irregolarità dell'alvo) ma anche disturbi sistemici (astenia con facile stancabilità, turbe della memoria, difficoltà di concentrazione, cefalea, dolori articolari e muscolari, rash cutanei) [15]. Tipicamente questo genere di disordini tende ad essere più evidente in individui portatori degli stessi marcatori genetici (HLA) associati alla MC [Tab.3].

Nell'inquadramento della NCGS, la biopsia duodenale assume un ruolo fondamentale in quanto capace di rilevare un'eventuale linfocitosi duodenale intraepiteliale, la presenza di anticorpi antigliadina negli aspirati digiunali in assenza di anomalie istologiche o, anche, depositi di IgA nelle biopsie duodenali [16].

Sebbene entrambe siano provocate dall'ingestione della stessa sostanza, NCGS e MC presentano differenze sostanziali. Intanto, nei pazienti con NCGS la mucosa intestinale risulta generalmente integra,

elemento che prioritariamente differenzia questa patologia dalla franca celiachia caratterizzata invece da mucose compromesse e danneggiate. Ancora, nella NCGS la reazione dell'organismo è generalmente immediata (poche ore o al massimo giorni), differentemente dalla celiachia nella quale i danni d'organo e i sintomi sistemici possono manifestarsi anche dopo anni. Inoltre, le due patologie risultano diverse anche sul piano patogenetico soprattutto per quel che riguarda i meccanismi immunologici generatori di malattia. In effetti, mentre la MC interpella essenzialmente, per quanto non esclusivamente, il comparto evoluto dell'immunità adattativa, quella che consente all'organismo di rispondere in maniera adeguata, attraverso la produzione di specifici anticorpi, ad agenti percepiti come esterni e pericolosi, la NCGS sembra invece legata ad una disfunzione del comparto più ancestrale dell'immunità innata che determinerebbe reazione immediata al glutine, percepito come proteina nemica, e che indurrebbe marcate alterazioni delle funzioni di barriera (permeabilità intestinale) e neuromuscolare gastrointestinale, principali generatori del corteo sintomatologico associato. Infine, ulteriore significativo elemento differenziale è dato dalla soglia di tolleranza verso il glutine che, nella NCGS, può risultare diversa da individuo a individuo, aumentando o diminuendo (fino anche a scomparire) nel corso della vita.

COMORBIDITA' E TRATTAMENTO DELLA NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY

La NCGS non è, quindi, una forma attenuata di MC, ma una patologia a se stante che, per quanto sostenuta dall'azione scatenante del glutine, risulta essere diversa dalla celiachia in termini di immunopatogenesi e di evoluzione clinica. Suggestiva appare, in questo senso, l'ipotesi di chi associando all'azione tossica del glutine l'insorgenza di condizioni patologiche particolari come l'autismo e la schizofrenia, rileva nei pazienti autistici un'incidenza di franca MC pari appena al 2% rispetto al 17-18% rilevabile nella NCGS; analogo rilievo percentuale viene attribuito alla MC nei pazienti schizofrenici rispetto ad un 22% assegnato alla NCGS^[17].

Il gold-standard terapeutico per tutte le patologie glutine-correlate non può che essere rappresentato dalla dieta gluten-free. Di recente è stata anche proposto l'impiego terapeutico di una endopeptidasi, prodotta da alcuni batteri e funghi ed in grado di digerire il glutine, come possibile aggiunta alla dieta controllata, per quanto il suo impiego non abbia ad oggi fatto riscontrare risultati soddisfacenti^[18].

CONCLUSIONI

Attualmente la condizione di NCGS è definita dalla presenza, in soggetti geneticamente predisposti, di una o più manifestazioni - siano esse immunologiche, morfologiche o sintomatologiche - che possano altresì appartenere al quadro della Malattia Celiaca o della Sindrome del Colon Irritabile, non condividendone tuttavia pienamente né l'eziologia né l'evoluzione.

L'esatto meccanismo mediante il quale il glutine induca l'insorgenza di sintomi funzionali in soggetti non celiaci rimane tuttora da definire. D'altro canto, al momento restano ancora da individuare specifici marcatori diagnostici, risultando la positività per anticorpi antigliadina (di classe IgG, più raramente di classe IgA) l'unica alterazione immunologica riscontrabile nel 40-50% dei pazienti con NCGS.

Tuttavia, il concetto che la disfunzione intestinale e la generazione dei sintomi derivino da una abnorme risposta dell'ospite all'ingestione di glutine, è sostenuta dalla combinazione dei dati di letteratura provenienti da studi clinici e sul modello animale.

Ulteriori applicazioni, affidate alla competenza concertata ed integrata di figure professionali diverse, e finalizzate ad approfondire le dinamiche dei processi immunologici coinvolti nell'eziopatogenesi della reattività al glutine, saranno necessarie allo scopo di definire e dettagliare, nelle sue fini peculiarità, la complessità multifattoriale del modello nosologico proposto dalla "Non-Celiac Gluten Sensitivity".