

Il Glutine “prima” e “oltre” la celiachia.

Il concetto della Non Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)

di Mauro Minelli

Riassunto

Tra i disordini correlati al glutine, la “Non-Celiac Gluten Sensitivity” (NCGS) ha suscitato interesse in diversi ricercatori. Dal punto di vista clinico essa si presenta con un corredo sintomatologico sovrapponibile ad altre più note entità nosologiche, quali la Sindrome del colon irritabile (IBS), la Malattia Celiaca (CD), l’intolleranza al lattosio, in assenza di significative alterazioni strutturali della mucosa intestinale. All’esame istologico è possibile evidenziare, pur in un contesto morfologico sostanzialmente regolare, un incremento numerico di linfociti intraepiteliali (IEL).

I primi report suggestivi di NCGS sono stati descritti in soggetti con familiarità positiva per celiachia, i quali, nonostante un profilo sintomatologico per molti versi affine pure riconducibile ad un’anomala risposta al glutine, di fatto non mostravano alcuna caratteristica istologica e/o sierologica tipica della CD.

Il complesso quadro clinico è caratterizzato da disturbi gastrointestinali (meteorismo, dolori addominali, irregolarità dell’alvo), ma anche da sintomi sistemici (astenia marcata e tendenziale sonnolenza, dismnésie e turbe della concentrazione, cefalea, dolori articolari e muscolari con manifestazioni parestesiche degli arti, rash cutanei, stati anemici ferro-carenziali).

Non è facile riconoscere i pazienti con NCGS dal momento che, a differenza di quanto accade nella CD, non sono al momento disponibili marcatori diagnostici specifici e, comunque, affidabili. Gli sforzi dei ricercatori sono in concreto finalizzati alla caratterizzazione clinica e molecolare di questa malattia, al fine di migliorarne la diagnosi e prevenire potenziali complicanze di varia tipologia ed entità.

Inquadramento clinico delle patologie glutine-correlate

Nel novero delle patologie glutine-correlate si è aggiunta una nuova condizione patologica definita “Non-Celiac Gluten Sensitivity” (NCGS)⁽¹⁾, caratterizzata da sintomi non esattamente patognomonici di tale realtà. La NCGS, infatti, condivide il quadro sintomatologico anche con altre entità nosologiche come la Sindrome del Colon Irritabile (IBS), la Malattia Celiaca (CD), l’intolleranza al lattosio⁽²⁾.

Si tende attualmente a definire “Non-Celiac Gluten Sensitivity” una condizione caratterizzata da un disordine immunomediato che risponda 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. Tipicamente questo genere di disordini tende ad essere più evidente in individui portatori degli stessi marcatori genetici associati alla celiachia.

Un aspetto particolarmente significativo della NCGS è rappresentato dalla sua elevata incidenza tra i soggetti allergici. Tale riscontro è scaturito da un’indagine condotta in un gruppo di pazienti allergopatici che, affetti oltre che dai classici sintomi dell’atopia (rinite, oculorinite, eczema, asma, orticaria) anche da disturbi intestinali apparentemente aspecifici (dolori addominali con ricorrente meteorismo; alvo tendenzialmente diarroico; disturbi digestivi), venivano sottoposti a valutazioni

sierologiche mirate (dosaggio AGA IgA/IgG, EmA IgA/IgG, IgA/IgG anti-TgA, assetto marziale), indagine genetica e gastroscopia con biopsia duodenale.

Dei 262 pazienti analizzati, 77 presentavano un sensibile miglioramento del complesso sintomatologico espresso in termini di disturbi allergici e gastrointestinali, manifestazioni apparentemente dissimili di un processo infiammatorio univoco, seppure multifattoriale, per effetto del quale un profilo dietetico low-gluten può apportare benefici significativi nella complessiva gestione della malattia.

Ma c'è anche chi associa il glutine a due condizioni particolari, come autismo e schizofrenia.

Attualmente, si tende a ritenere che il soggetto autistico sia portatore di un difetto dell'intestino, colpevole dell'ingresso dell'organismo di sostanze tossiche. Primo imputato per questi problemi è il glutine, ma l'incidenza della celiachia in questi soggetti è del 2%, mentre la sensibilità al glutine arriva al 17-18%. Discorso simile per la schizofrenia: l'indice puntato sulla celiachia potrebbe dover essere spostato sulla NCGS, presente nel 22% dei casi.

D'altro canto il glutine è una molecola tossica: è l'unica proteina alimentare che non si digerisce completamente. E negli ultimi 100-150 anni il grano per la produzione alimentare è stato arricchito di glutine.

Dunque la NCGS non è una forma attenuata della celiachia. Ma una malattia a se stante, diversa dal punto di vista molecolare e della risposta immunitaria anche se la causa scatenante è la stessa, cioè il glutine.

La NCGS in Italia interessa circa 3 milioni di persone e almeno 20 milioni di americani. Si stima che i sensibili al glutine siano il 6-7% della popolazione mentre i celiaci si fermano all'1%. Le differenze tra le due patologie sono molteplici, per quanto si tratti di condizioni attivate entrambe dall'ingestione di glutine: esse sono rese diverse da meccanismi molecolari e di risposta immunitaria provocata. La celiachia dipende da difetti dell'immunità adattiva cioè di quella che permette all'organismo di produrre anticorpi specifici per eliminare una molecola nemica.

La NCGS è invece legata alle disfunzioni del sistema immunitario innato (e cioè quello di cui siamo dotati alla nascita e non generato poi).

Inoltre, le mucose intestinali dei pazienti con NCGS sono sane e non danneggiate come nei casi di celiachia ed è proprio da questo che nasce la difficile diagnosi della malattia. Infine, la reazione dell'organismo: in caso di NCGS è immediata (poche ore o al massimo giorni), mentre nella celiachia i danni possono manifestarsi anche dopo anni.

Nella NCGS le soglie di tolleranza verso il glutine possono essere diverse da individuo a individuo, aumentando o diminuendo (fino anche a scomparire) nel corso della vita.

Sintomatologia

I primi riscontri clinici oggettivamente riconducibili al quadro nosologico della NCGS sono stati forniti da soggetti con familiarità positiva per celiachia, i quali, pur non presentando i classici rilievi istologici dell'atrofia villare, manifestavano comunque un'anomala risposta al glutine.

Il complesso quadro sintomatologico è certamente caratterizzato da segni legati al coinvolgimento intestinale (meteorismo, dolori addominali, irregolarità dell'alvo) ma anche da disturbi a valenza sistemica (astenia con facile stancabilità; sonnolenza; turbe della memoria e difficoltà di concentrazione; cefalea; dolori articolari e muscolari; rash cutanei; stati anemici ferro-carenziali)

Diversi Autori ritengono che la NCGS possa rappresentare il nucleo patologico generatore di una serie di sintomi gastrointestinali altrimenti riferibili, più semplicemente, al quadro della Sindrome del colon irritabile. Tali manifestazioni verrebbero oggi attribuite all'azione di rilascio, promossa dal glutine sul plesso mioenterico, di acetilcolina, importante neurotrasmettitore coinvolto nel controllo della motilità e della permeabilità intestinale.

Dietoterapia

Il grano costituisce, insieme a mais e riso, una delle colture più rilevanti.

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, contenute, oltre che nel frumento, anche in orzo, segale, avena, farro. Oltretutto, nel corso dei secoli, l'agricoltura ha teso a selezionare, tra le diverse specie di cereali, le varietà con una maggiore quantità di glutine proprio in ragione della capacità di questa proteina a conferire, pur a fronte di un suo scarso valore nutrizionale, caratteristiche di tenacità ed elasticità agli impasti. Si è così arrivati ad ottenere semi di grano con un contenuto di glutine anche pari al 50%. Si aggiunga a questo un'attività commerciale che, a causa della crescente richiesta, induce mulini e panifici a produrre impasti facilmente e rapidamente lavorabili, aggiungendo alle farine cospicue quantità di glutine la cui rilevanza, nella insorgenza di specifiche patologie evidentemente non limitabili all'ambito esclusivo della celiachia, tende conseguentemente ad aumentare.

Il gold-standard terapeutico per le patologie glutine-correlate non può che essere rappresentato dalla dieta gluten-free. Di recente è stata anche proposta un'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.

Conclusioni

Il meccanismo mediante il quale il glutine induce l'insorgenza di sintomi funzionali in soggetti non celiaci rimane tuttora da definire.

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

Su tali basi, ad oggi sosteniamo che in soggetti geneticamente predisposti ma non celiaci, l'ingestione di glutine induce alterazioni del profilo immunologico mucosale e sistemico, caratterizzate da una anormale attivazione della risposta innata, causa a sua volta di marcate alterazioni delle funzioni di barriera (permeabilità intestinale) e neuromuscolare gastrointestinale, principali generatori del corteo sintomatologico associato.