



## SEMINARIO

PERCORSO DI EDUCAZIONE  
ALIMENTARE, RIVOLTO A  
SOGGETTI AFFETTI DA CELIACHIA

Bologna 5 dicembre 2011

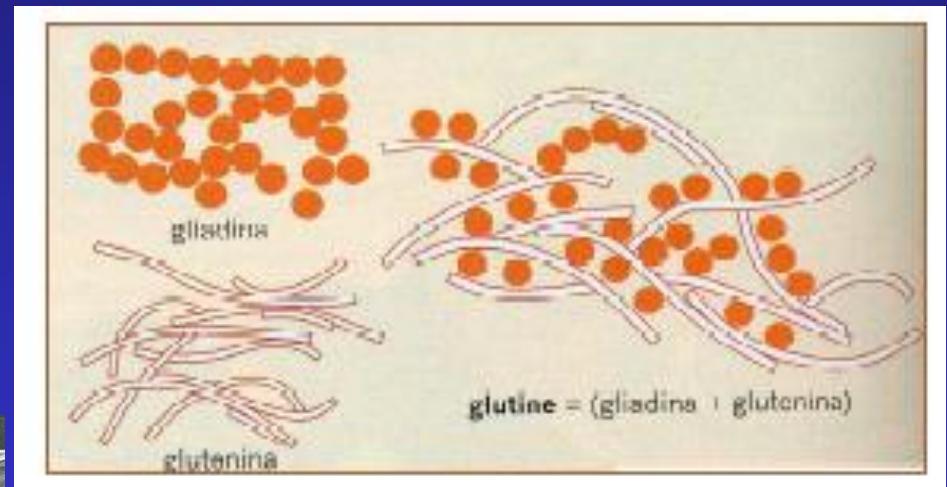
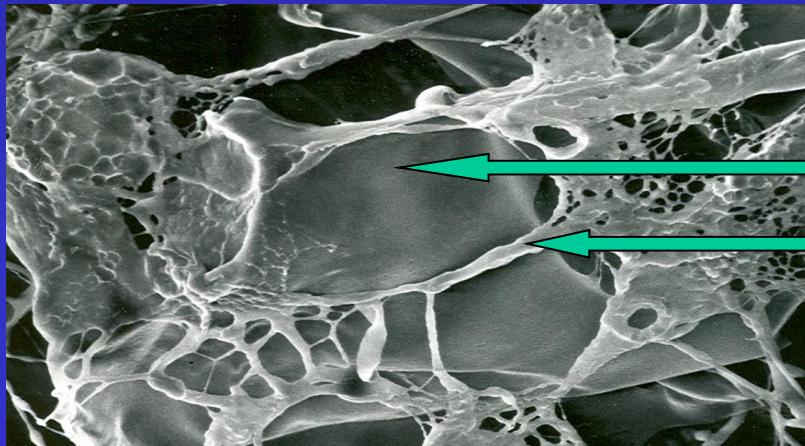
Aula magna Regione Emilia Romagna  
Via Aldo Moro 30

# La sindrome da intolleranza al glutine in assenza di celiachia

Umberto Volta  
Presidente CSN-AIC  
Resp. SSO Malattia Celiaca e  
Sindrome da Malassorbimento  
Policlinico S.Orsola-Malpighi  
Università degli Studi di Bologna

# Cosa è il glutine?

Il glutine rappresenta la frazione proteica principale del frumento e di altri cereali (orzo, segale, farro, kamut). Non esiste come composto naturale ma si forma quando la farina viene impastata con acqua: alcune proteine (gliadina e glutenina) si organizzano in un reticolo proteico tridimensionale che conferisce elasticità e resistenza all'estensione dell'impasto (pane, pasta e prodotti da forno).



**GLIADINE ( $\approx 45\%$ )**

**GLUTENINE ( $\approx 55\%$ )**



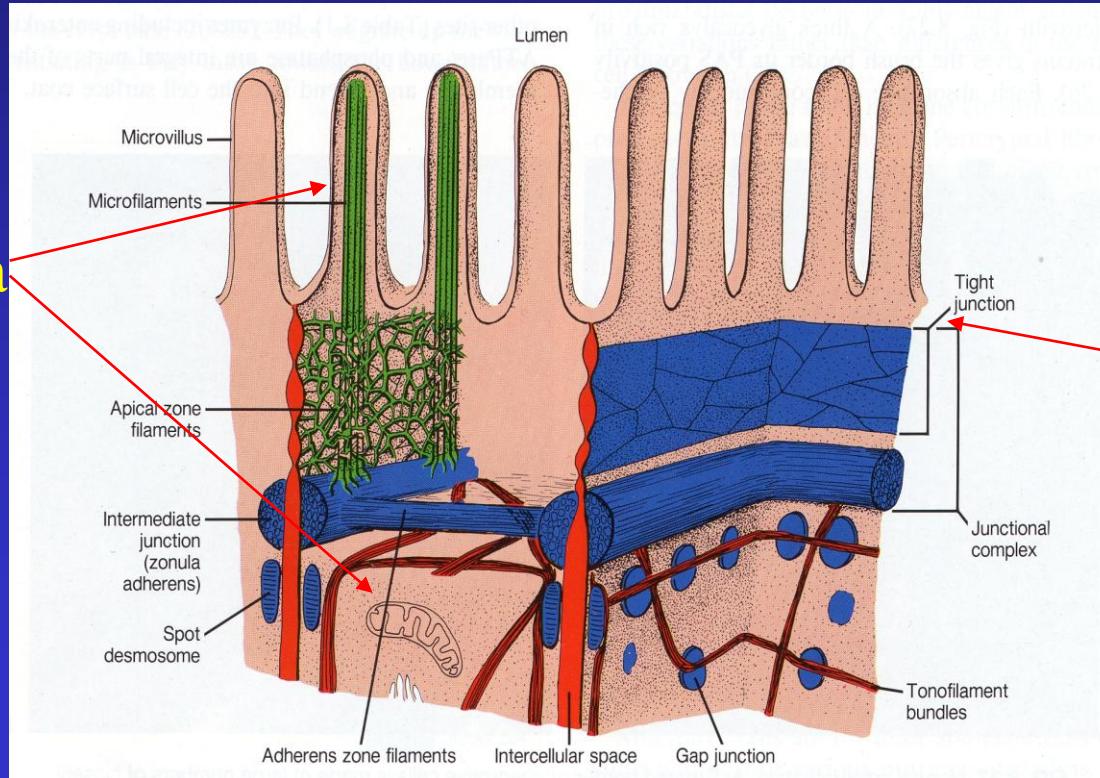
# Alterazioni della mucosa intestinale indotte dal glutine

La gliadina, principale proteina del glutine, altera l'omeostasi intestinale:

1. Aumento della permeabilità intestinale
2. Riduzione delle proteine muscolari dell'intestino (actina)
3. Induce l'apoptosi (necrosi delle cellule)

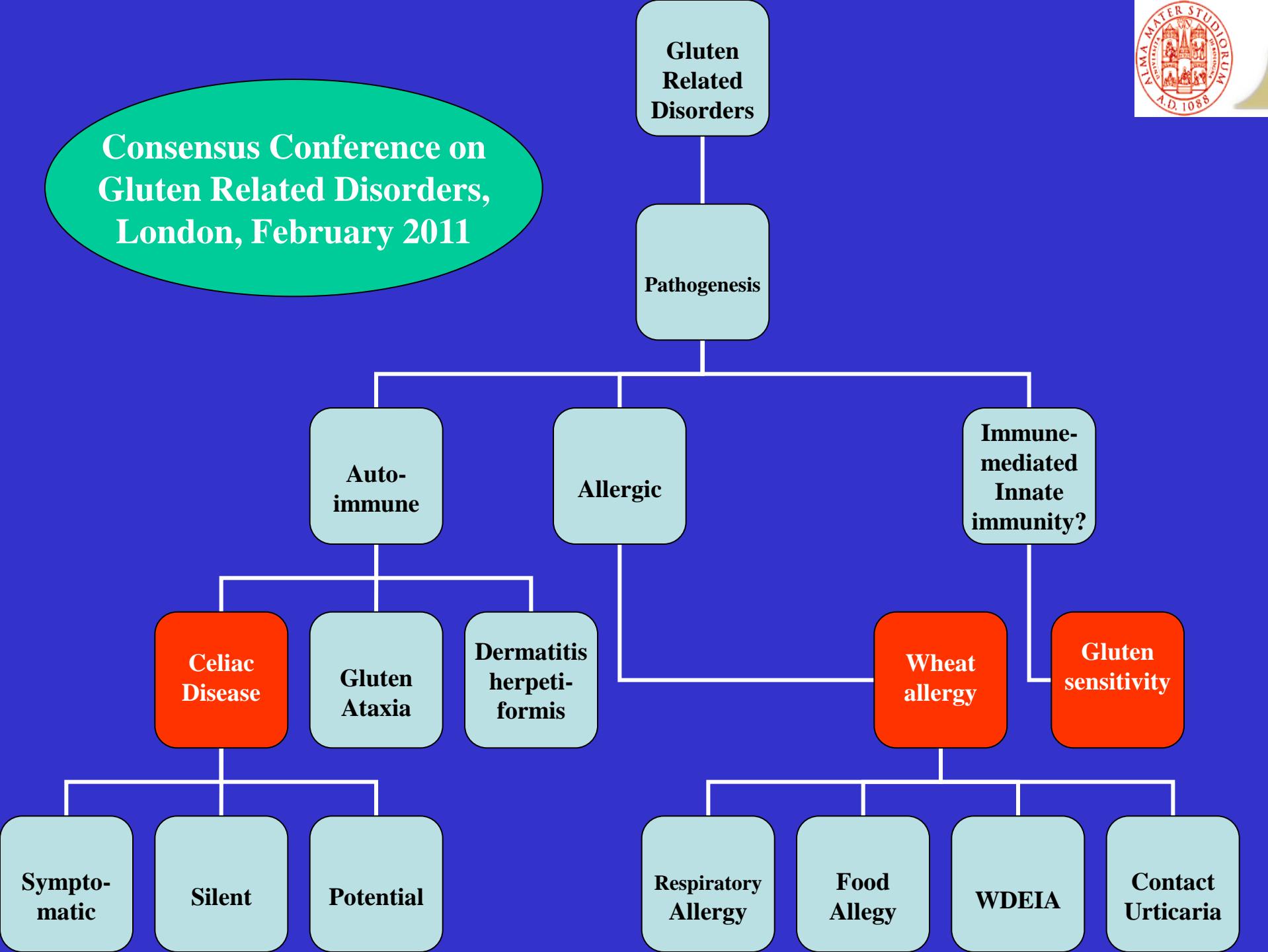
Gliadina

Gliadina





# Consensus Conference on Gluten Related Disorders, London, February 2011



# Perché è in aumento la patologia da glutine?

- Maggior carico di glutine in seguito alla affermazione della dieta mediterranea come stile di vita in tutto il mondo
- La meccanizzazione e la produzione industriale hanno favorito la crescita di nuove qualità di grano (modificate più per ragioni tecnologiche che nutrizionali), più ricche di peptidi tossici delle qualità di grano prodotte nel secolo scorso
- La riduzione sempre più marcata dei tempi di lievitazione del pane comporta un significativo incremento della concentrazione di peptidi tossici
- Analisi in immunoblotting di coltivazioni di grano con anticorpi monoclonali hanno dimostrato che le colture di grano del secolo scorso erano meno dannose di quelle attuali con conseguente alterazione dell'omeostasi della parete intestinale

# Incremento della patologia indotta da glutine



## Spettro delle malattie da glutine

Allergia al grano  
(patogenesi  
allergica)  
0.4-2%

Celiachia  
(patogenesi  
autoimmune)  
1%

Sensibilità al glutine  
(immunità innata)  
?  
(ipotizzato 6-8%)

# Wheat Allergy

- It is defined as an adverse immunologic reaction to wheat, the most widely consumed grain in the world
- IgE antibodies play a central role in its pathogenesis
- Lag period between gluten exposure and onset of symptoms is very rapid (from minutes to hours)
- Depending on the route of allergen exposure and the underlying immunologic mechanisms, wheat allergy is classified into:
  - 1) Classic food allergy (affecting the skin, gastrointestinal and respiratory tract, mainly children)
  - 2) Wheat dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA, mainly adults)
  - 3) Occupational asthma (so-called baker's asthma) and rhinitis (mainly adults)
  - 4) Contact urticaria



# Celiachia

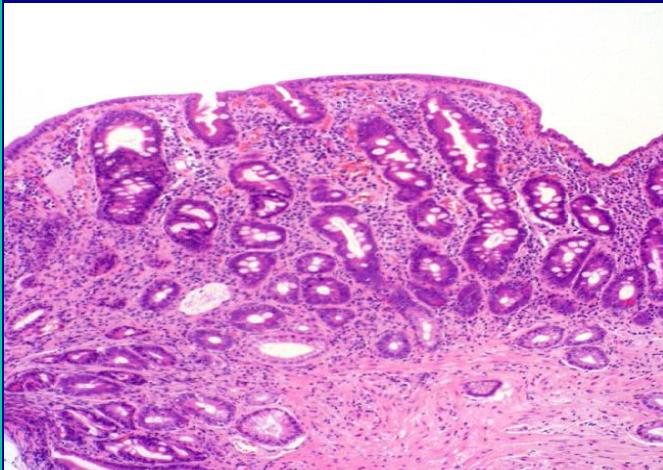
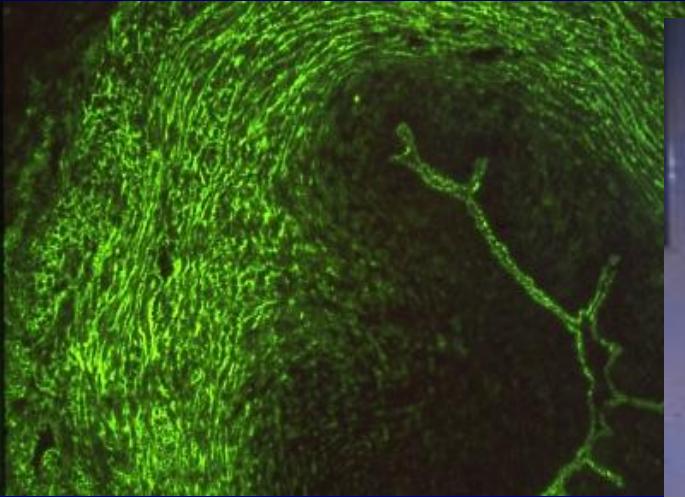


Malattia autoimmune scatenata dal glutine

1% nella popolazione generale

esordio a tutte le età e presentazione clinica polimorfa  
predisposizione genetica (HLA-DQ2 e/o DQ8)

criteri diagnostici: biopsia duodenale e marcatori anticorpali





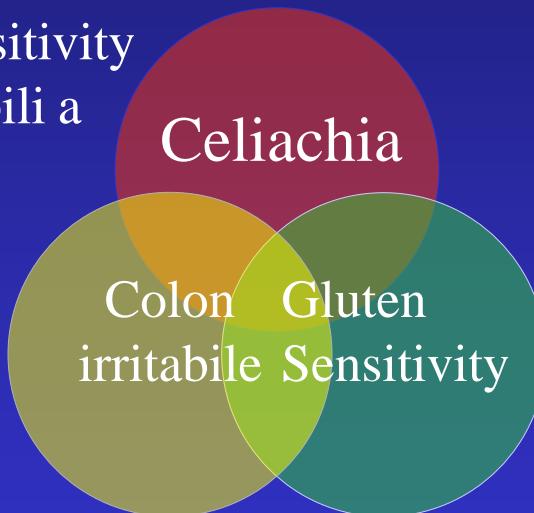
# Cosa è la Sensibilità al Glutine?

- Una sindrome verosimilmente immunomediata caratterizzata da reazioni che si manifestano dopo ingestione di cibi contenenti glutine, la cui prevalenza nella popolazione generale deve essere ancora definita.
  - Maggiore frequenza nell'età adulta che in quella pediatrica e nel sesso femminile
  - Possibile ruolo dell'immunità innata nella genesi di questa condizione morbosa
- Gastroenterology 1980, 79:801-806**
- **Q: Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease** **BT Cooper, GKT Holmes, R Ferguson RA, RA Thompson, RN Allan and WT Cooke**
  - Diagnosi di esclusione che richiede sempre di aver verificato prima che il paziente non è affetto né da celiachia tramite la biopsia intestinale e la sierologia anticorpale né da allergia al grano tramite la ricerca di IgE specifiche e dei Prick tests per il grano
  - Criteri diagnostici ancora in via di definizione per una condizione di recente identificazione di cui peraltro era nota l'esistenza da tempo

# Fra la celiachia ed il colon irritabile: la terra di nessuno della Gluten Sensitivity

I sintomi della gluten sensitivity sono in parte sovrapponibili a quelli della celiachia e del colon irritabile

I soggetti con gluten sensitivity non venivano presi in considerazione né dagli esperti di colon irritabile né di celiachia



Per molti anni i soggetti con gluten sensitivity sono vissuti nella “no man's land”

La maggior parte dei soggetti con gluten sensitivity venivano indirizzati agli psichiatri per patologia depressiva e funzionale



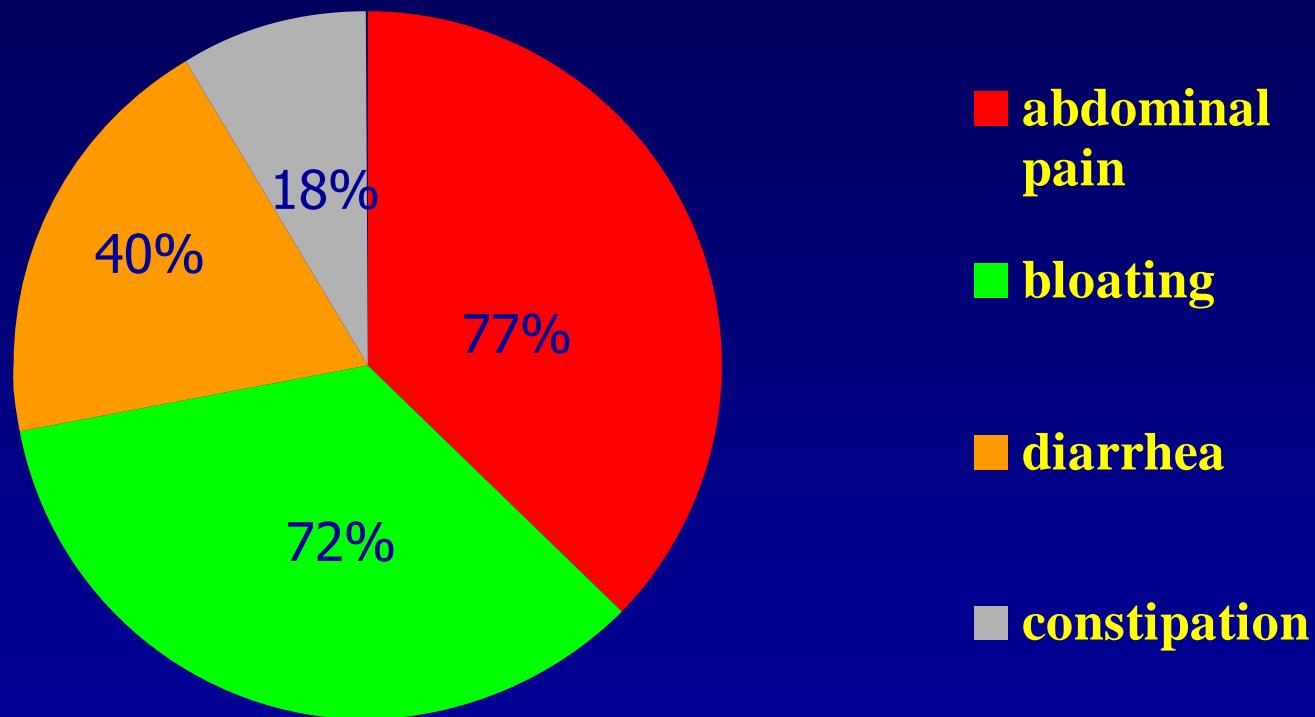
# Come si manifesta la sensibilità al glutine?

- Sintomi intestinali (dolori addominali, meteorismo, diarrea/alvo alterno) ed extraintestinali (cefalea, foggy mind, artralgie/mialgie, parestesie, rash cutanei, depressione, stanchezza, anemia) che si presentano entro ore o giorni dall'assunzione di glutine
- Rapida scomparsa della sintomatologia predetta dopo eliminazione del glutine dalla dieta
- Ricaduta del quadro clinico con ricomparsa dei sintomi a distanza di ore o giorni dal challenge con glutine

# Sensibilità al Glutine: l'esperienza del Centro di Bologna

- Sono stati studiati 78 pazienti con sensibilità al glutine (56 donne e 22 uomini – F/M = 2.5 : 1, età mediana 38 anni, range 15-69)
- La diagnosi è stata formulata sulla base di un protocollo ben definito che prevedeva la presenza di sintomi intestinali ed extraintestinali insorgenti dopo assunzione di glutine, la scomparsa degli stessi dopo dieta aglutinata (proseguita per 6 mesi) e la ricomparsa dei medesimi dopo riassunzione di glutine (open challenge per un mese)
- In tutti pazienti era stata esclusa la diagnosi di celiachia e di allergia al grano mediante l'esecuzione a dieta con glutine della biopsia duodenale, della sierologia per celiachia (EmA, anti-tTG) e delle IgE specifiche e prick test per il grano
- Tutti i soggetti sono stati sottoposti al test genetico per la celiachia (HLA eterodimero per celiachia) al fine di valutarne la prevalenza nella sensibilità al glutine
- In tutti i soggetti venivano determinate le IgA totali sieriche al fine di escludere la presenza di deficit di IgA

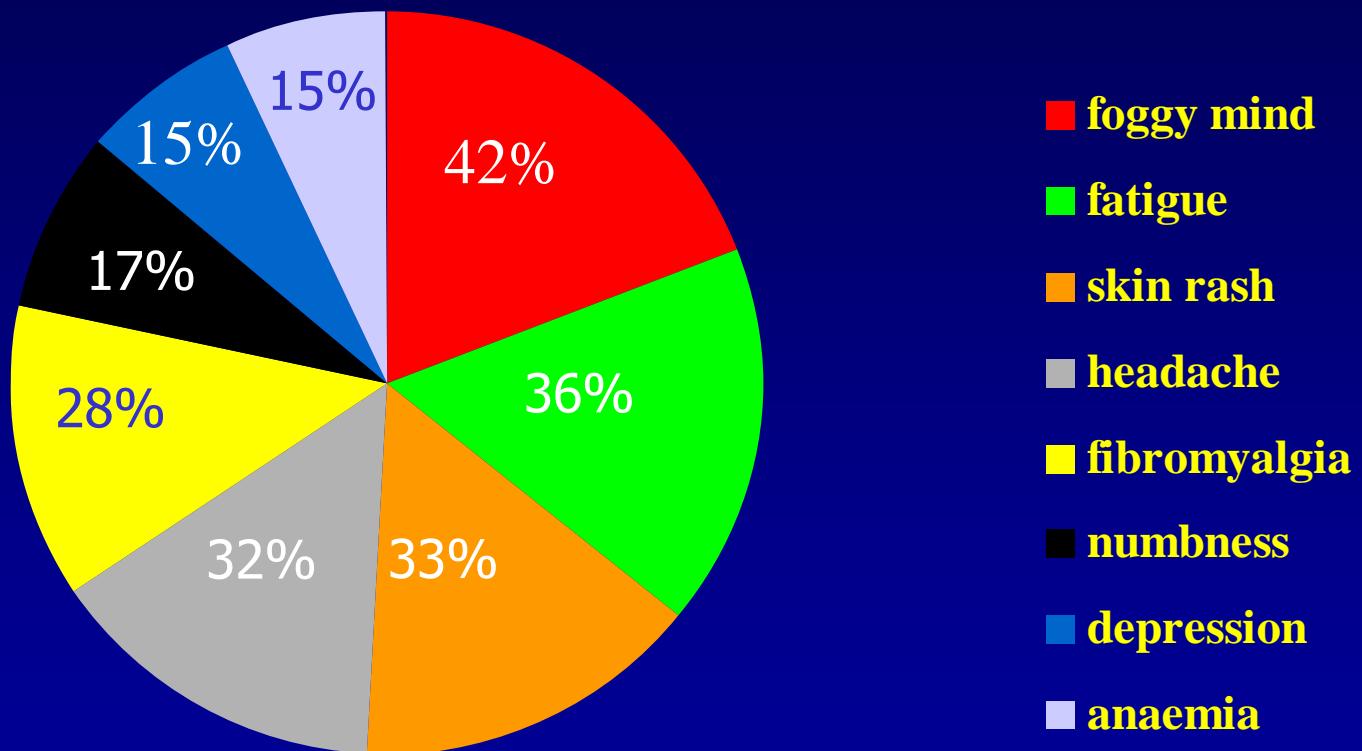
# GASTROINTESTINAL SYMPTOMS AS A SIGN OF GLUTEN SENSITIVITY\*: Personal series (78 cases)



\* The majority of patients displayed 2 or 3 symptoms



# EXTRAINTESTINAL SYMPTOMS AS A SIGN OF GLUTEN SENSITIVITY\*: Personal series (78 cases)



\*The majority of patients displayed more than 2 symptoms



# Trial in doppio cieco con placebo a conferma della diagnosi di Gluten sensitivity

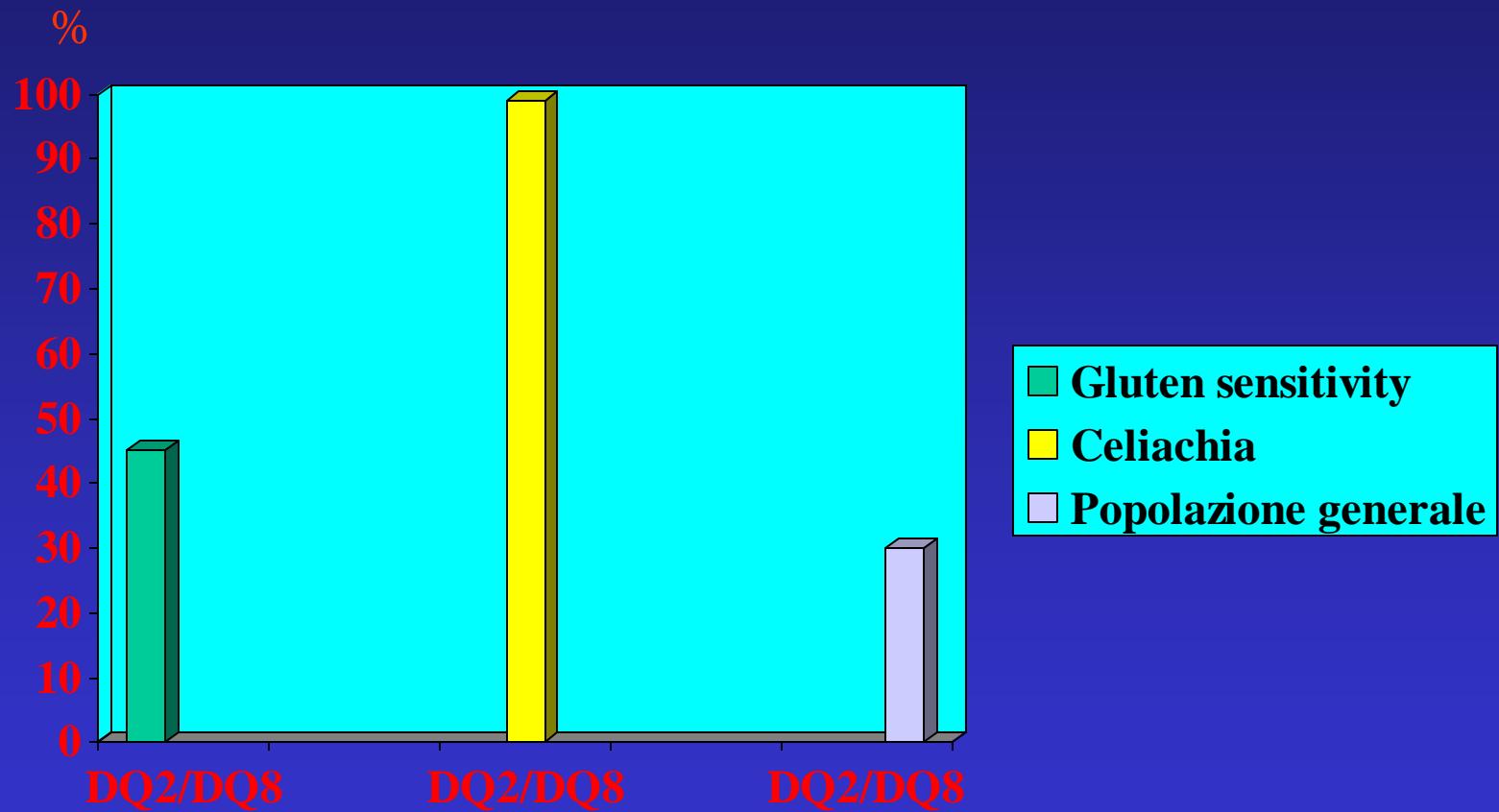
La reintroduzione del glutine in doppio cieco era seguita da ripresa della sintomatologia caratterizzata da dolori addominali, meteorismo e diarrea a stanchezza cronica nel 68% dei casi

I sintomi ricomparivano solo nel 40% dei soggetti che reintroducevano sempre in cieco il placebo

$P > 0.01$



# Genetica della Gluten Sensitivity vs Celiachia

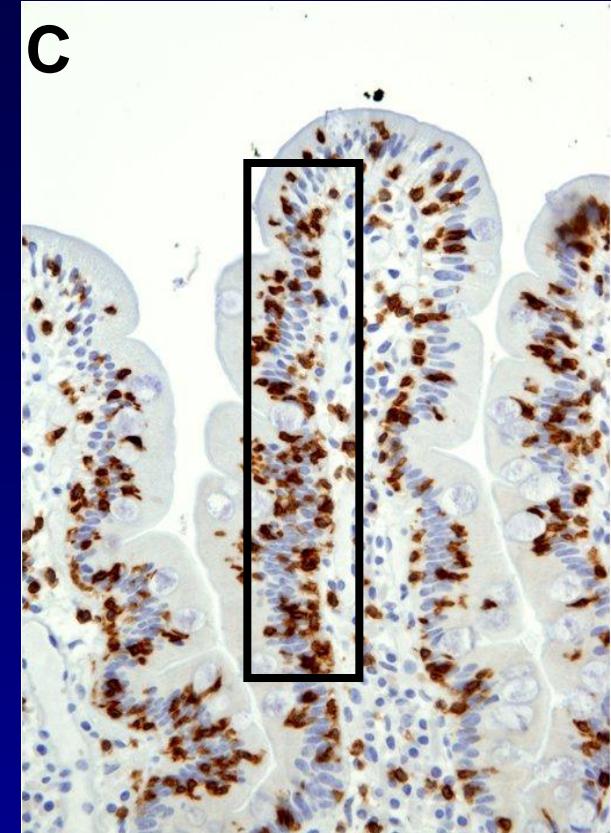


Assenza di correlazione fra Gluten Sensitivity e HLA-DQ2 e/o –DQ8



# Come è la mucosa duodenale nella Gluten sensitivity?

- Villi intestinali normoconformati con rapporto  $V/C \geq 3:1$
- Assenza di iperplasia delle cripte
- Linfociti intraepiteliali nella norma ( $<25\%$ ) o aumentati ma compresi fra  $25\%$  e  $40\%$  (incremento “mild” rispetto alla celiachia)
- Assenza di incremento di T linfociti  $\gamma/\delta^+$
- In conclusione, lesione tipo 0-1 secondo la classificazione di Marsh-Oberhuber



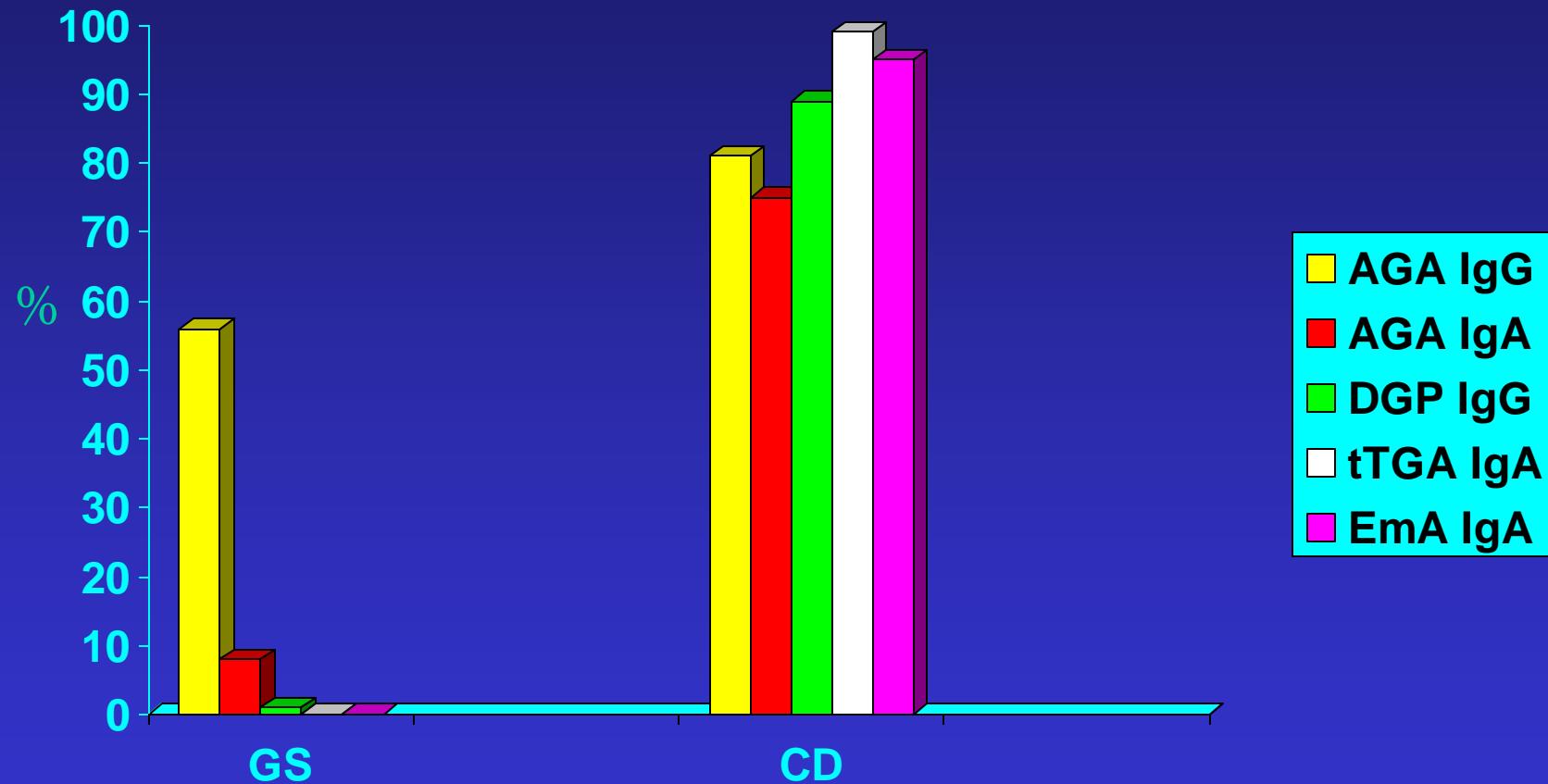
**A= Controllo sano: IEL < 25/100 cellule epiteliali**

**B= Gluten Sensitivity: IEL >25 e <40/100 cellule epiteliali**

**C= Malattia celiaca attiva: IEL >40/100 cellule epiteliali**

**IEL: linfociti intraepiteliali**

# Confronto fra il pattern anticorpale della gluten sensitivity (GS) e della celiachia (CD)



icds

14<sup>th</sup> International  
Coeliac Disease  
Symposium 2011  
June 20–22, 2011  
Oslo, Norway

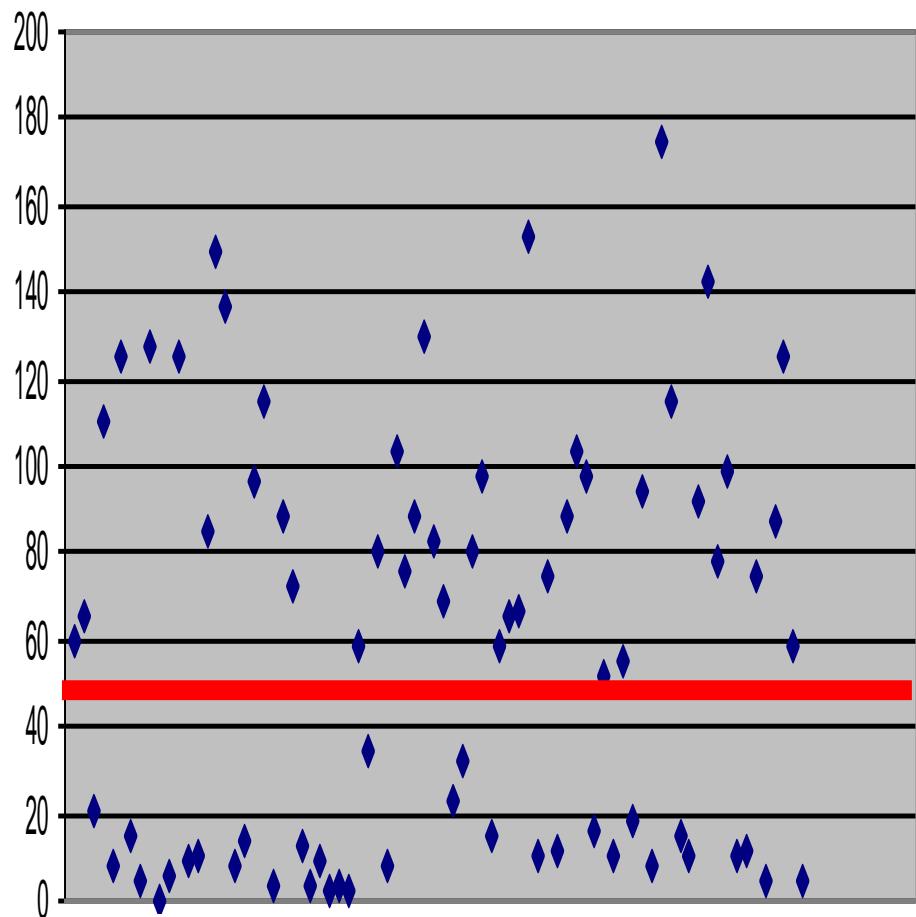
Volta U, 14 ICDS, Oslo 2011

Volta U, J Clin Gastroenterol 2011, in press

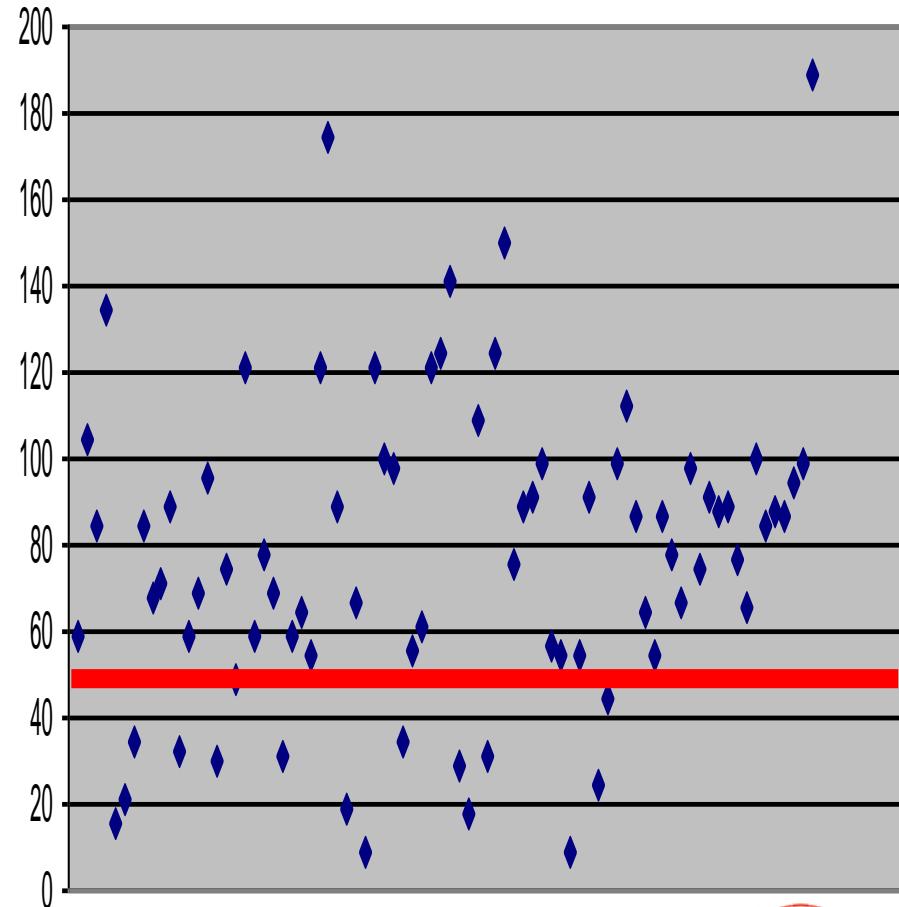


AGA IgG  
(cut-off 50 AU)

Gluten sensitivity  
Pos. 44/78 (56%)



Celiachia  
Pos. 65/80 (81%)

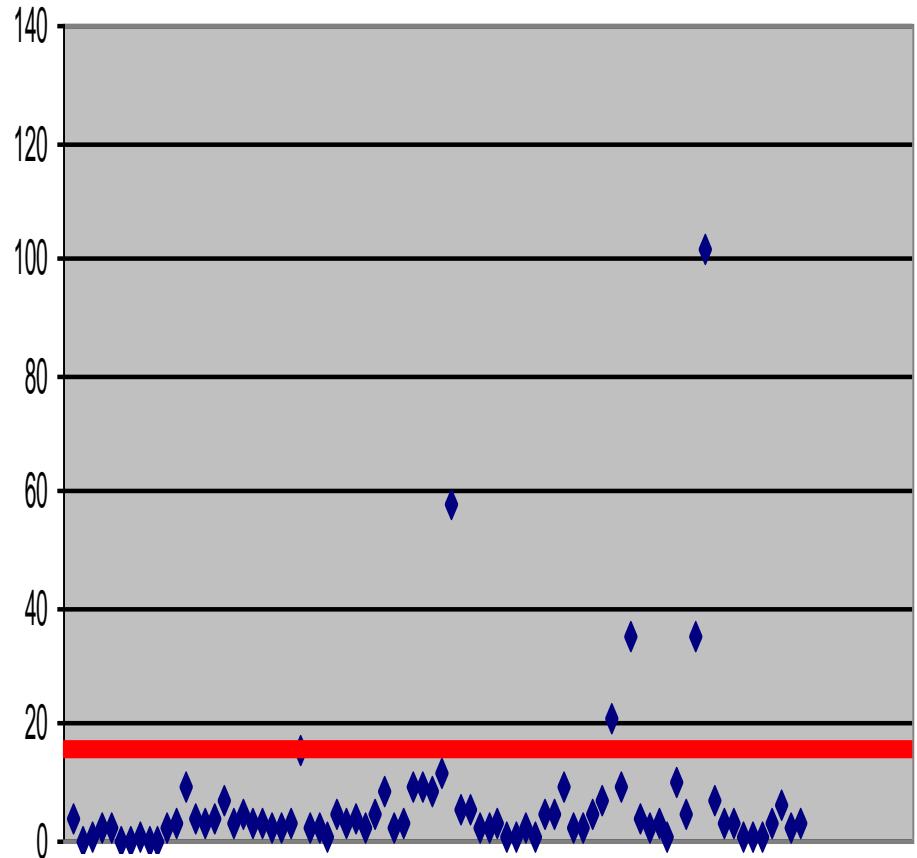


# AGA IgA

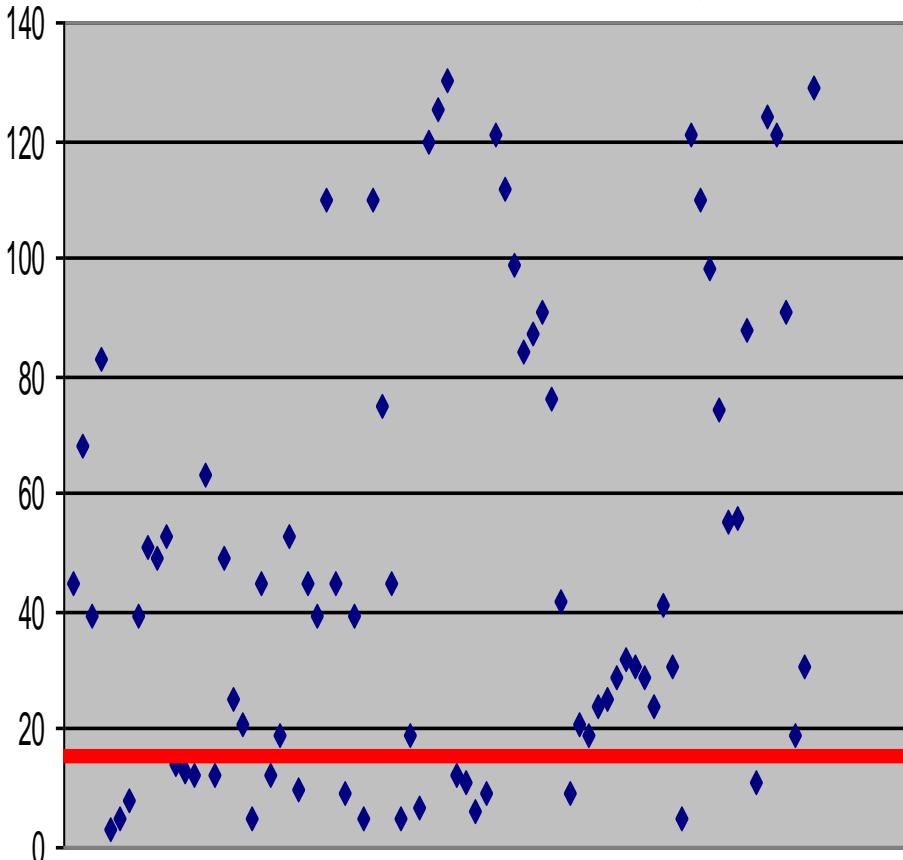
Cut-off 15 AU



Gluten sensitivity  
Pos. 6/78 (8%)



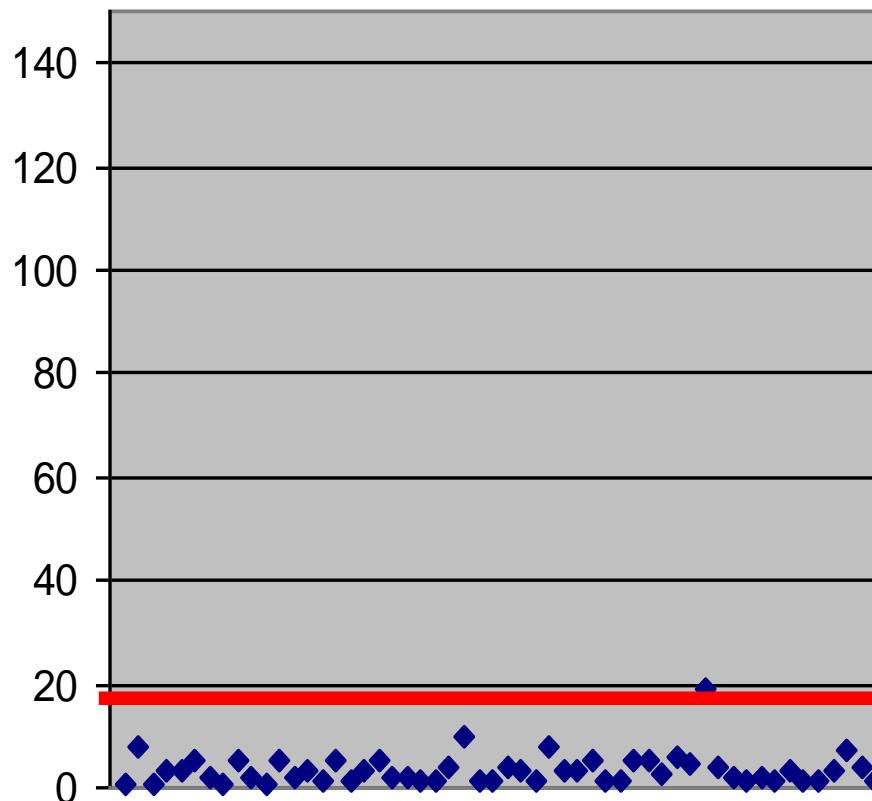
Celiachia  
Pos. 60/80 (75%)



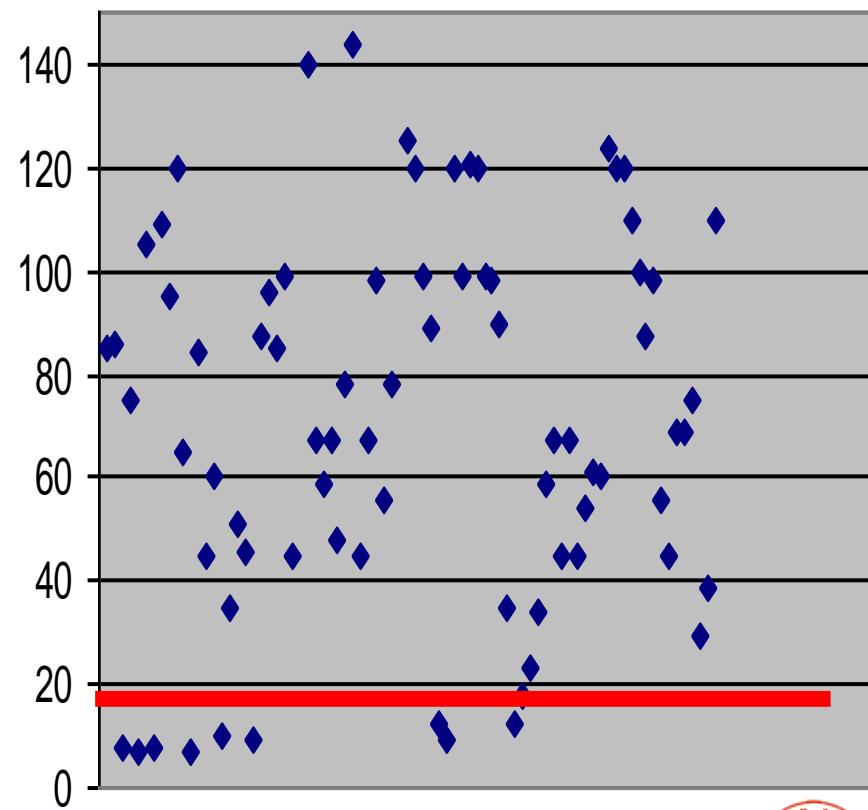
# DGP-AGA IgG

Cut-off 16AU

Gluten sensitivity  
Pos. 1/78 (1.5%)



Celiachia  
Pos. 72/80 (89%)

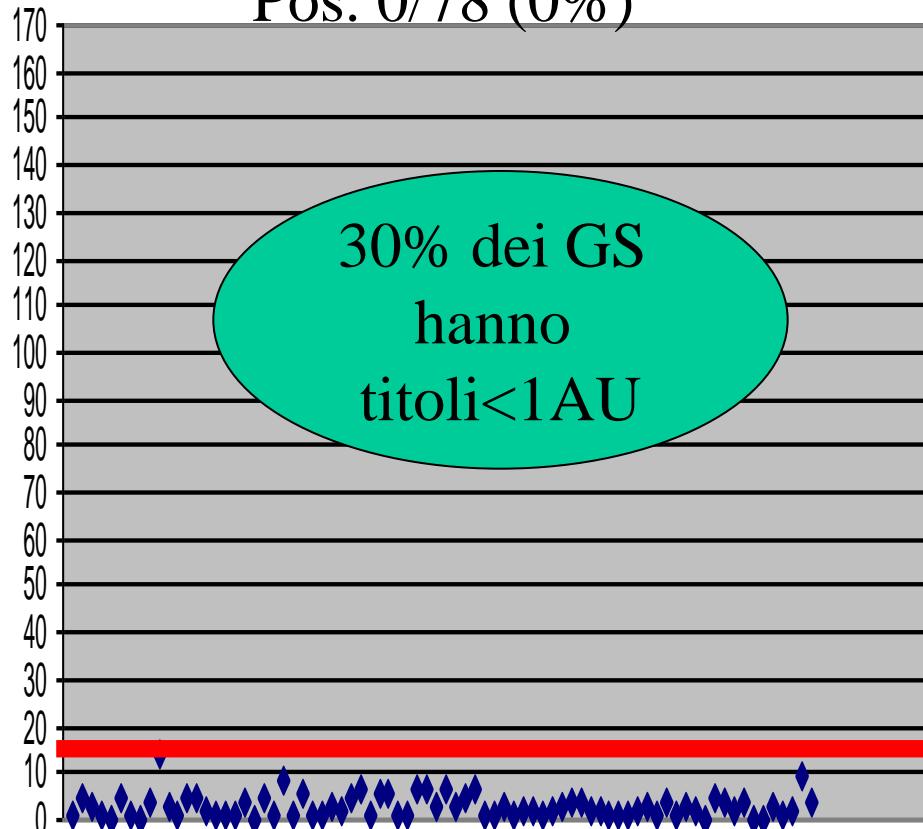


# tTGA IgA

Cut-off 16AU

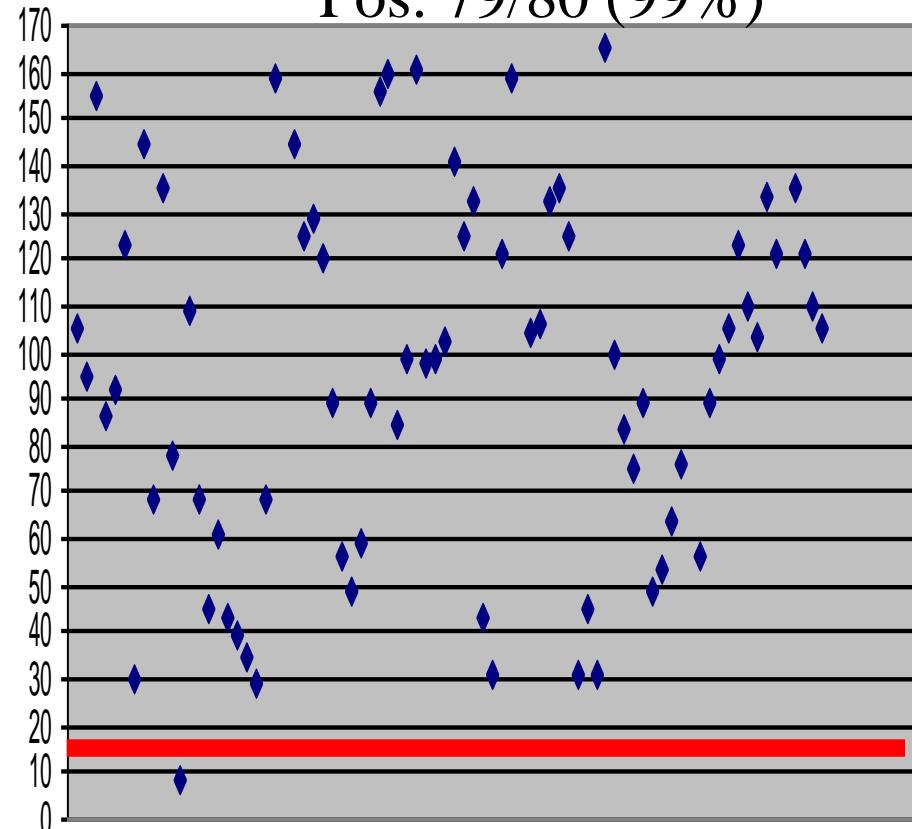
Gluten sensitivity

Pos. 0/78 (0%)



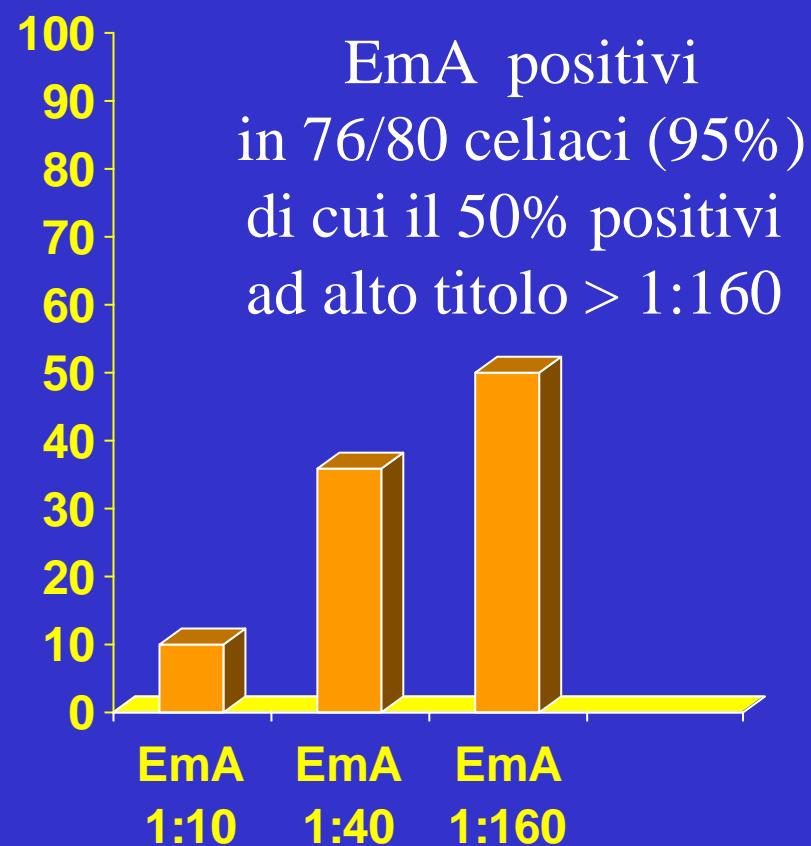
Celiachia

Pos. 79/80 (99%)



# Anticorpi antiendomisio (EmA IgA)

- I pazienti con Gluten Sensitivity sono sempre negativi per gli anticorpi antiendomisio (EmA)
- Non è mai stata osservata nessuna positività borderline
- Nei pazienti celiaci gli EmA sono positivi nel 95% dei casi





# Pattern sierologico della GS

- L'elemento più interessante è la positività per AGA IgG con la negatività assoluta dei markers di celiachia (EmA IgA, tTGA IgA e DGP-AGA IgG)
- Un'altra caratteristica immunologica degna di menzione è rappresentata dai bassi titoli di tTGA IgA (30% con titoli < 1 AU)

# Correlazione fra AGA, HLA e lesioni intestinali nella gluten sensitivity (GS)

	DQ2/DQ8	Marsh 1	DQ2/DQ8 plus Marsh1
A- GS AGA+	23/48 (48%)	23/48 (48%)	11/48 (23%)
B- GS AGA-	13/30 (43%)	10/30 (33%)	5/30 (17%)

DQ2/DQ8 in A vs B p=0.692 ns chi-squares test

Marsh 1 in A vs B p=0.204 ns chi-squares test

DQ2/DQ8 plus Marsh 1 in A vs B p=0.575 ns Fisher's exact test

Volta U, J Clin Gastroenterol 2011 in press





# Outcome della Gluten Sensitivity

Ipotizzata assenza di  
comorbimicità  
autoimmune (?)

Ipotizzata assenza di  
evoluzione  
in linfoma  
ed adenocarcinoma  
del tenue (?)

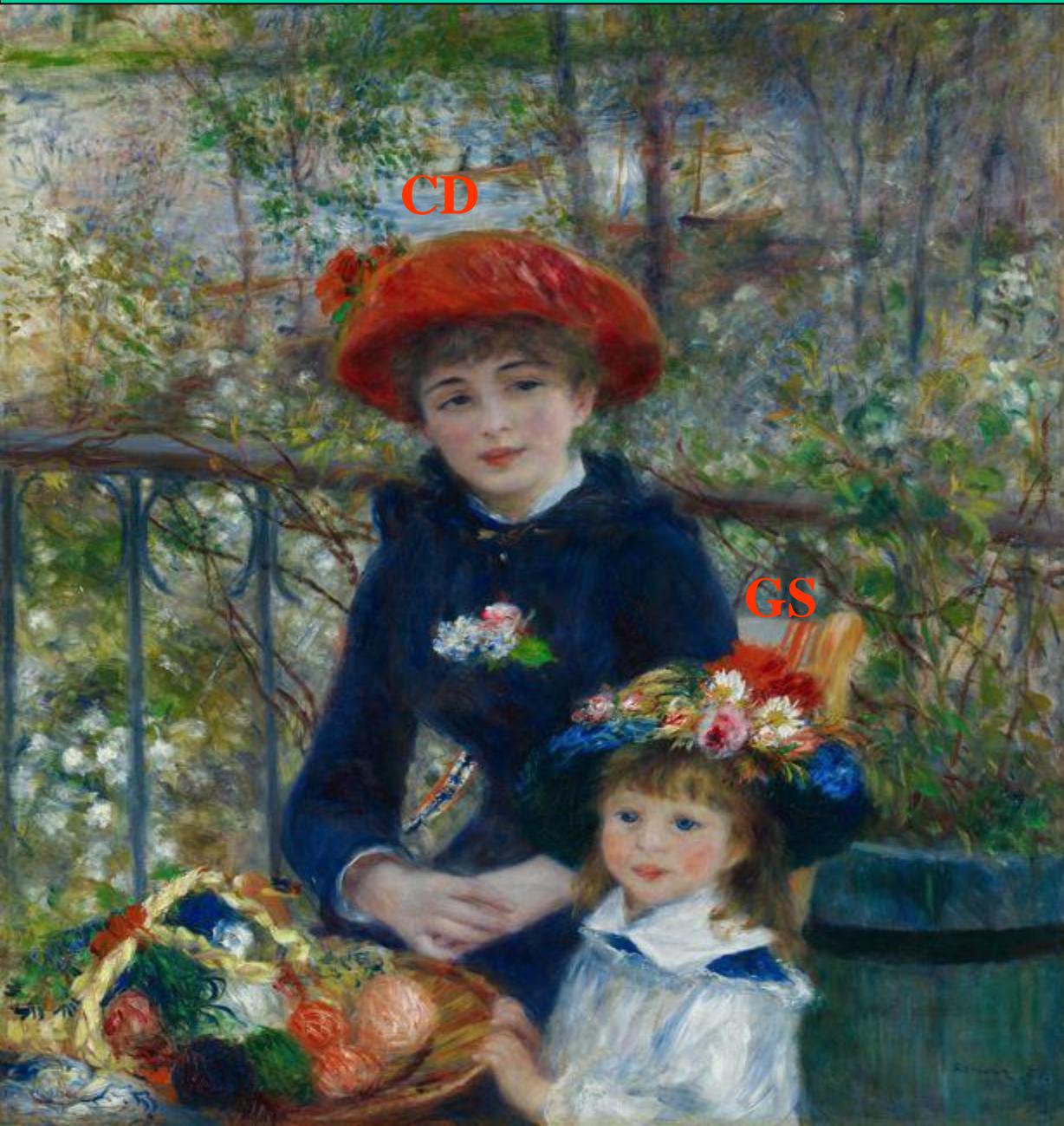
Non esisterebbe  
il problema  
della contaminazione



# Comorbidità per malattie autoimmuni nella gluten sensitivity e nella celiachia

	Diabete di tipo 1	Tiroidite autoimmune
Gluten sensitivity	0	1%
Celiachia	5%	12.5%

# Pierre Auguste Renoir, *Le due sorelle* 1881



Gluten sensitivity e Celiachia possono essere viste come due sorelle con caratteristiche comuni, ma con sostanziali differenze che le distinguono l'una dall'altra

E' comune trovare la gluten sensitivity nei familiari di celiaci in particolare in fratelli, sorelle e genitori di celiaci

Circa il 12% dei soggetti con GS della nostra casistica sono familiari di 1 grado di celiaci



# Caso Clinico 1, B.A. a.30, sesso M

- **Marzo 2011** BMI 29.9 (m. 1.85, kg 102); da 1 anno riferisce **meteorismo, stipsi ostinata, dolori addominali, artromialgie diffuse, cefalea, “foggy mind”, apatia con cambiamento del carattere e depressione**. Tali sintomi si presentano nel giro di poche ore dall'assunzione di glutine. Riferisce **intolleranza al lattosio** (eliminati latte e latticini). Esami: 1) tTG IgA 0.4 (vn 10), DGP IgG 1 (vn 10), EmA neg, **AGA IgG Pos 155** (vn 50); AGA IgA 2 (vn 15); 2) biopsia duodenale: Marsh 0 (IEL <25%); 3) HLADQ8 pos; 4) IgE specifiche e Prick tests per glutine e grano: neg. Diagnosi di verosimile sensibilità al glutine. Inizio dieta aglutinata
- **Settembre 2011** BMI 26.3 (calo ponderale di 12 kg), **scomparsa di meteorismo, stipsi, dolori addominali, cefalea, foggy mind, artromialgie, miglioramento tono dell'umore. AGA IgG 20** (vn 50)
- **Ottobre 2011** Dopo un mese di open challenge con glutine **ricomparsa della predetta sintomatologia sia intestinale che extraintestinale**. Riprende dieta aglutinata con immediato miglioramento clinico

# Caso Clinico 2, D.A. a. 20, sesso F

- **Ottobre 2010:** BMI 24.8 (m. 1.62, Kg 65). Da 2 anni **diarrea, dolori addominali e meteorismo, cefalea, rash cutanei, parestesie arti inferiori in rapporto con l'ingestione di glutine.** Esami: 1) tTG IgA 1.0 (vn 10), DGP IgG 1 (vn 16), EmA neg, AGA IgG 41 (vn 50); AGA IgA Pos. 21 (vn 15); 2) biopsia duodenale: **Marsh 1 (IEL >25%)**; 3) **HLA-DQ2 pos.**; 4) IgE specifiche e Prick tests per glutine e grano: neg. **Sospetta gluten sensitivity ed inizio di dieta aglutinata**
- **Aprile 2011:** **Risoluzione dei sintomi diarrea, meteorismo, dolore addominale, cefalea, rash cutanei, parestesie.** Calo ponderale di **6 kg** (BMI 22.5). **AGA IgA 10** (v.n. 15)
- **Maggio 2011:** Dopo un mese di challenge in aperto con glutine **ricomparsa sintomi, soprattutto intestinali e cefalea.** Riprende dieta aglutinata con beneficio immediato

La madre della paziente si sottopone a screening anticorpale che fa rilevare positività per EmA e tTG IgA ad alto titolo con biopsia duodenale indicativa di Marsh 3b (diagnosi di celiachia)

# Caso Clinico 3, C.B. a. 43, sesso F

- **Ottobre 2010:** BMI 21.5 (m. 1.60, Kg 55), menarca a 12 a., una gravidanza a termine; da 6 mesi **meteorismo** diffuso dopo ingestione di pane, pasta e pizza, **ipotrofia muscolare, difficoltà nella deambulazione, parestesie arti inferiori.** Visita neurologica+EMG: sospetta polineurite (vit. complesso B senza risultati). Esami: tTG IgA 0.2 (vn 10), EmA neg DGP IgG 0.6 (v.n. 16) **AGA IgG 165** (vn 50), AGA IgA 6 (vn 15), HLA: neg per DQ2 e DQ8, Biopsia duodenale: Marsh 0. Negative IgE specifiche e Prick test per grano e glutine. **Sospetta gluten sensitivity e dieta aglutinata**
- **Gennaio 2011:** Dopo 3 mesi di dieta con **elevato consumo di dietoterapeutici persistenza di meteorismo, atonia muscolare e parestesie**
- **Aprile 2011:** Risoluzione dei sintomi con **completo recupero del tono muscolare** con **utilizzo di alimenti naturalmente privi di glutine. Calo ponderale di 4 kg** (BMI 19.9), AGA IgG 42 (vn 50)
- **Maggio 2011:** **Inizio del challenge** con glutine che sospende dopo 2 settimane per la **ricomparsa dei sintomi** precedentemente segnalati, cui si aggiungono **rash cutanei**. Si **conferma** la diagnosi **di gluten sensitivity**

# Considerazioni cliniche sui casi presentati

- Casi eclatanti in cui era presente una vasta gamma di sintomi intestinali ed extraintestinali correlati alla assunzione di glutine
- Insorgenza dei sintomi riferibili alla gluten sensitivity ad un certo momento della vita (assenti in precedenza)
- Possibile concomitanza con altre intolleranze alimentari (lattosio)
- Tutti e tre i pazienti presentavano un significativo calo ponderale dopo dieta aglutinata. Tale dato si osserva nella stragrande maggioranza dei pazienti con gluten sensitivity della nostra casistica (riduzione edemi, effetto ritentivo di liquidi esercitato dal glutine, risoluzione del meteorismo)
- Esiste probabilmente un sottogruppo di soggetti con gluten sensitivity che non riesce a migliorare completamente con l'utilizzo di dietoterapeutici e necessita di alimenti naturalmente privi di glutine (ruolo dei conservanti)
- Stretta correlazione fra negativizzazione degli AGA dopo dieta senza glutine con il miglioramento sul piano clinico

# Gluten sensitivity e sindrome dell'intestino irritabile (IBS): similitudini e differenze

- I sintomi intestinali della gluten sensitivity sono sovrapponibili a quelli dell'IBS
- Spesso i pazienti con IBS presentano miglioramento del meteorismo e delle turbe dell'alvo dopo avere instaurato una dieta a basso contenuto di glutine
- La gluten sensitivity rispetto alla classica IBS presenta una vasta gamma di sintomi extraintestinali che non fanno parte del quadro clinico dell'IBS
- Due pertanto sono le opzioni per l'inquadramento clinico di questa nuova sindrome scatenata dal glutine.
  - 1) La gluten sensitivity è una variante dell'IBS con sensibilità al glutine
  - 2) La gluten sensitivity è una entità clinica a sé stante che entra in diagnosi differenziale non solo con celiachia ed allergia al grano ma anche con l'IBS

# Diversa patogenesi fra Celiachia e Gluten Sensitivity?

- Nella celiachia attivazione sia dell'immunità innata che adattativa con coinvolgimento della transglutaminasi e produzione di citochine (IL-17, IFN- $\gamma$ , IL-15) ed autoanticorpi (anti-tTG)
- Nella gluten sensitivity attivazione della sola immunità innata ( $\uparrow$  espressione di Toll-like receptor –TLR-2 and  $\downarrow$  FOXP3, T-reg marker) senza risposta citochinica (non riscontro di citochine a livello intestinale) ed autoanticorpale (assenza di anti-tTG)
- La permeabilità intestinale (La/Ma test) è  $\uparrow$  nella celiachia e  $\downarrow$  nella gluten sensitivity ove è stata documentata un'aumentata espressione di CLDN4 mRNA nelle biopsie intestinali, indicativa di una ridotta permeabilità

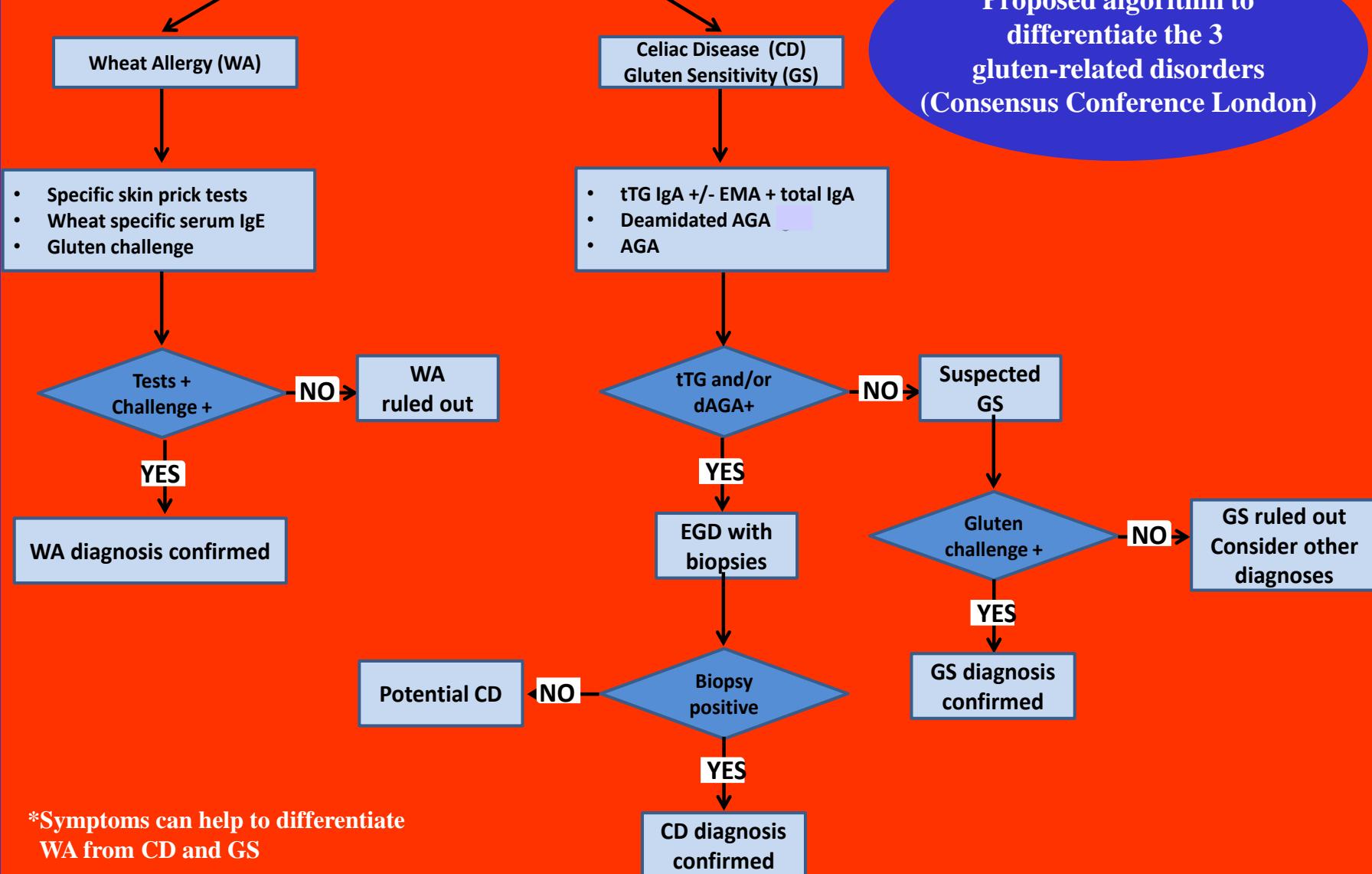
# Wheat amylase-trypsin inhibitor (ATI): possible trigger of innate immunity in gluten sensitivity

- Wheat ATIs that co-purify with omega gliadins elicit innate immune responses in vitro and in vivo
- The reaction is mediated via TLR4
- ATIs are highly resistant to intestinal proteases and may impact on the concept of “gluten sensitivity”

# Differential Diagnosis of Gluten-related Disorders

	Coeliac Disease	Gluten Sensitivity	Wheat Allergy
Duration	permanent	unknown	Transient in most cases
Symptom onset after gluten ingestion	weeks to years	hours or a few days	minutes or hours
Overlapping symptoms	high with GS	high with CD	less overlap with CD and GS
Biomarkers	tTG, EmA, DGP-AGA	AGA	Prick tests, IgE to wheat
HLA	HLA-DQ2/ DQ8 restricted	No correlation	No correlation
Duodenal histology	From mild lesion to villous atrophy	Normal or mild lesion	Normal or rarely mild lesion

\* History and Physical Exam - Initial Evaluation – Consider Differential Diagnosis



# Take home message

- La sensibilità al glutine esiste, non è.... una bufala, ma è una realtà clinica di cui il mondo scientifico ha oramai preso pienamente coscienza
- E' una condizione che si manifesta con frequenza elevata, più in età adulta che pediatrica, ma la cui prevalenza deve ancora essere definita con certezza
- Dal momento che la diagnosi è al momento basata su criteri clinici e di esclusione di altre patologie (celiachia, allergia al grano, IBS), vanno definiti con estrema urgenza protocolli diagnostici precisi che indichino l'iter di esami da effettuare per l'attendibilità di tale diagnosi
- La ricerca scientifica sta cercando di identificare biomarkers specifici che consentano di confermare il sospetto clinico di tale diagnosi
- In attesa di questi biomarkers al momento per la conferma della diagnosi è raccomandabile l'esecuzione di un trial in doppio cieco con placebo.



Associazione  
Italiana  
Celiachia

30 anni  
1979-2009



## Comitato scientifico laico per la Gluten sensitivity

**Coordinatori: U. Volta (Pres.CSN-AIC) ed E. Tosi (Pres. Naz. AIC)**

**Comp. Scient. : U. Volta, G.R. Corazza, R. Troncone, MT Bardella, A. Calabrò,**

**Componente Laica: E. Tosi, C. Pilo, A. Pucci, O. Lovello, C. Corposanto**

### Finalità

**Definizione dell'entità del dato epidemiologico**

**Criteri diagnostici**

**Progetti di ricerca da proporre alla Fondazione Celiachia**