

ALIMENTAZIONE

Info Autore :

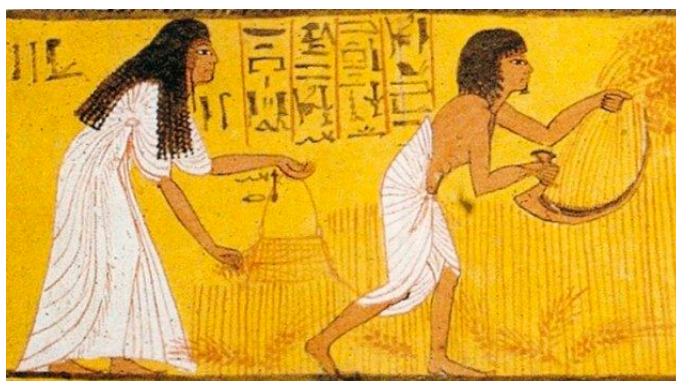
¹ Pediatra, gastroenterologo e presidente di Giustopeso Italia

Parole chiave:

celiac disease, wheat allergy, non-celiac gluten sensitivity (NCGS)

Giorgio Pitzalis ¹

SENSIBILITÀ AL GLUTINE NON CELIACA IN PEDIATRIA



ABSTRACT

Non-celiac gluten sensitivity in pediatrics
Gastrointestinal (GI) disorders related to the ingestion of gluten or wheat are becoming increasingly diagnosed. At least three distinct disorders related to gluten exposure are recognized: celiac disease, wheat allergy, and non-celiac gluten sensitivity (NCGS). The diagnostic criteria for celiac disease and wheat allergy are very rigorous and several specific disease markers exist, while NCGS lacks a specific biological diagnostic marker.

Mentre la celiachia e l'allergia al grano sono disturbi ben noti con una diagnosi chiara basata su test clinici e parametri biologici, la sensibilità al glutine non celiaca (NCGS) è una diagnosi più difficile, specialmente nei bambini con disturbi gastrointestinali (GI) funzionali.

- La NCGS è considerata una patologia con sintomi intestinali ed extraintestinali che si verificano entro poche ore, ma a volte anche dopo diversi giorni dall'ingestione di glutine.
- Nei bambini, i sintomi principali della NCGS sono dolore addominale e diarrea, mentre i sintomi extraintestinali sono rari, a differenza dei pazienti adulti.
- Non esistono test diagnostici né biomarcatori specifici, solo una dieta priva di glutine rappresentata da tre fasi piuttosto complesse.
- L'incidenza di NCGS è stata riportata nell'intervallo 1–10% nella popolazione generale e in costante aumento.

E' sempre più frequente la diagnosi di disturbi gastrointestinale (GI), correlati all'ingestione di glutine o grano. Sono riconosciuti almeno tre disturbi distinti correlati all'esposizione al glutine: celiachia, allergia al grano e sensibilità al glutine non celiaca (NCGS) o, ancora meglio, sensibilità al grano non celiaca (NCWS).

I criteri diagnostici per la celiachia e l'allergia al grano sono molto rigorosi ed esistono diversi marker di malattia specifici, mentre NCGS non ha uno specifico marker diagnostico biologico.

La celiachia è una malattia autoimmune permanente che si manifesta in individui geneticamente predisposti (HLA DQ2 o DQ8) in caso di ingestione di gliadina.

I pediatri sono ben consapevoli dei sintomi clinici (diarrea, distensione addominale, perdita di peso e ritardo della crescita, nonché segni extraintestinali come anemia, affaticamento, alterazione dell'umore, coinvolgimento della cute, ecc. Nei bambini con corteo sintomatologico classico, autoanticorpi almeno 10 volte elevati e HLA compatibile con la celiachia, la biopsia duodenale non è più indispensabile per iniziare una dieta priva di glutine (GFD).

Allo stesso modo, la diagnosi di allergia al grano è relativamente chiara e pediatri, allergologi e gastroenterologi pediatrici la formulano facilmente in un bambino che presenta sintomi allergici gastrointestinali, cutanei o respiratori, di solito pochi minuti dopo l'ingestione di grano o glutine.

Le IgE specifiche in combinazione con i prick test e patch test consentono di evocare ulteriormente questa diagnosi prima di iniziare una dieta di esclusione.

A differenza della celiachia e dell'allergia al grano, nella NCGS, relativamente sconosciuta ai pediatri e agli specialisti, i sintomi compaiono dopo l'ingestione di glutine dopo un intervallo variabile da poche ore fino a diversi giorni. Poiché mancano biomarcatori diagnostici, la diagnosi di NCGS può essere sospettata solo una volta che la celiachia e l'allergia al grano sono state formalmente escluse, poiché le manifestazioni cliniche sono in gran parte sovrapponibili. L'unico test diagnostico affidabile che conferma la diagnosi sospetta è una dieta gluten-free vs placebo in doppio cieco.

Le prime segnalazioni nei bambini sono piuttosto recenti e risalgono al 2014. Per migliorare i criteri diagnostici e per meglio caratterizzare NCGS, nel 2014 si è svolto un incontro di esperti, pubblicato come Criteri degli Esperti di Salerno, che ha definito la NCGS come una "sindrome dei sintomi intestinali ed extra-intestinali legati all'ingestione di alimenti contenenti glutine".

Recentemente la GFD è diventata molto di moda e si stima che fino al 20% degli americani scelga di seguire una GFD, il più delle volte senza un consiglio medico.

Pertanto, il settore alimentare che propone un'offerta crescente di prodotti senza glutine, parallelamente a questo fenomeno, è in rapida crescita.

In confronto, anche dopo aver corretto le stime, la NCGS sembra essere due o tre volte più prevalente della celiachia (con una prevalenza stimata per la celiachia dell'1%).

La presentazione clinica della NCGS è variabile con sintomi intestinali ed extraintestinali che si verificano entro poche ore, ma in alcuni pazienti solo dopo diversi giorni dall'ingestione di glutine. I criteri degli esperti salernitani elenca gonfiore e dolore addominale come i sintomi gastrointestinali più frequenti, seguiti da diarrea, dolore epigastrico, nausea e abitudini intestinali alternate o costipazione. Alcuni pazienti riferiscono anche ulcerazioni aftose orali o sintomi da reflusso che evocano una malattia gastroesofagea. Frequenti sintomi extraintestinali sono una generale mancanza di benessere, mal di testa, stanchezza, ansia, ma sono segnalati anche dolori muscolari e articolari, eruzioni cutanee / dermatiti, anemia, intorpidimento o mente annebbiata.

Dopo l'ingestione di glutine sono stati segnalati sintomi ancora meno specifici come disturbi del sonno, sbalzi d'umore o allucinazioni. La grande maggioranza dei sintomi intestinali si sovrappone alla celiachia classica e, cosa ancora più importante, a entrambe le forme di IBS, IBS diarroica o IBS con costipazione.

Data l'elevata variabilità dei segni clinici, la precisa relazione di causa-effetto (ingestione di glutine = sintomi clinici) deve essere stabilita in modo molto distinto.

Sfortunatamente, come già sottolineato, non esiste alcun biomarcatore specifico per NCGS.

Il gold standard e finora l'unico test diagnostico che consente la conferma della vera sensibilità al glutine che causa sintomi intestinali e/o extraintestinali in caso di ingestione di glutine, è un test di introduzione di glutine controllato con placebo in doppio cieco con crossover, come evidenziato nei criteri di Salerno.

I pazienti che risultano negativi al test devono essere esaminati per altre cause di sintomi simili all'IBS, in particolare l'intolleranza al FODMAP.

Le difficoltà e le incertezze diagnostiche, anche in studi clinici specifici, riflettono una fisiopatologia potenzialmente più complessa di quanto precedentemente sospettato NCGS.

L'idea attuale che i sintomi clinici siano attivati in risposta all'ingestione di proteine del glutine sembra troppo semplicistica.

Ciò potrebbe riflettere il fatto che altri componenti del grano o di altri cereali, come le agglutinine del germe di grano (WGA), l'inibitore dell'amilasi / tripsina (ATI) o gli oligo-, di- e monosaccaridi e polioli fermentabili (FODMAP) potrebbero innescare i sintomi. Poiché alcuni componenti sono condivisi con altri nutrienti, come frutta o verdura (per FODMAP), è necessaria un'analisi più approfondita per i pazienti ancora sintomatici che seguono una dieta rigorosamente priva di glutine.

Gli **inibitori delle alfa-amilasi/tripsina (ATI)** del grano sono una famiglia di proteine compatte, molto resistenti alla proteolisi nell'intestino umano e costituiscono circa il 2-4% delle proteine totali del grano. Le ATI sono proteine protettive in diversi cereali tra cui frumento, segale e orzo. Fanno parte del sistema difensivo di una pianta e proteggono dai parassiti inibendo la loro amilasi o enzimi simili alla tripsina. Le ATI svolgono anche la funzione di proteine di riserva. Riguardo l'impatto sulla salute umana, **le ATI sono note da anni per essere coinvolte in varie patologie quali la dermatite, l'asma e le allergie alimentari.**

Più recentemente, si è riscontrato un rinnovato interesse per le ATI a causa del loro coinvolgimento nell'insorgenza della celiachia e della sensibilità al grano non celiaca. Le ATI hanno anche un effetto indiretto nell'organismo sopprimendo l'attività degli enzimi digestivi.

L'inibizione delle alfa-amilasi porta all'accumulo di sostanze amidacee non digerite che vengono fermentate dalla microflora intestinale con conseguenti sintomi quali flatulenza e tensione addominale. Inoltre, un'elevata inibizione delle tripsine può avere effetti negativi sulla digestione. Infatti l'incompleta degradazione delle proteine ne limita l'assorbimento e ne diminuisce il potenziale nutritivo. Per queste ragioni gli inibitori delle tripsine (e delle proteasi in generale) vengono considerati **“composti anti-nutrizionali”**.

FOCUS: DIFFERENZE ESISTENTI TRA TIPI DI GRANO

- grano o frumento (*Triticum spp.*) è un genere della famiglia delle graminacee a cui fanno parte diverse specie. Le più comuni sono il grano tenero (*triticum aestivum*, utilizzato per i prodotti da forno) e il grano duro (*triticum turgidum durum*, trasformato in semola per la produzione della pasta).
- farro che si divide a sua volta in tre tipi: il farro monococco (o farro piccolo, è il primo cereale a essere stato coltivato 10.000 anni fa), il farro dicocco (o farro propriamente detto) e il farro spelta (o farro grande).

Il grano khorasan (kamut®) ha attività ATI mediamente più basse, e quindi potrebbe migliorare i sintomi della sindrome del colon irritabile, un diffuso disturbo innescato anche dall'attività dalle ATI. Ricordiamo comunque che **Il kamut® è un cereale che contiene glutine e che i cereali che naturalmente sono privi di glutine sono il riso, il mais, il grano saraceno, il miglio, l'amaranto e la quinoa.**

Tutti i cereali come il riso, il frumento, la segale e il farro, sono ad alto contenuto di lectine (proteine naturali). In natura esistono due classi principali di lectine: le **prolamine** e le **agglutinine**.

Il glutine è una prolamina e i suoi effetti sono in genere più discussi e noti. In particolare l'**agglutinina del germe di grano (Wheat Germ Agglutinin WGA)**, è una lectina che protegge il grano da insetti, lieviti e batteri ed è considerata un anti-nutriente.

La percentuale di WGA, resistente al calore e alla proteolisi, è più elevata nel grano intero, specialmente grano intero germogliato, ma il grano non è l'unico cereale ricco di lectina. Tutti i cereali come il riso, il frumento, la segale e il farro, sono ad alto contenuto di lectine. In generale **le agglutinine** sono proteine presenti nei cereali, negli pseudocerali, nei legumi e nelle solanacee, che possono essere tossiche in quantità elevate. In basse quantità, hanno attività infiammatoria e causano una permeabilità intestinale.

IFODMAP comprendono mono-, di- e oligosaccaridi di fruttosio (fruttani) e galatto-oligosaccaridi (GOS) nonché polioli, come sorbitolo, mannitolo e

xilitolo che sono parzialmente, scarsamente o per niente digeriti e quindi fermentati da il microbioma nel colon che porta alla produzione di gas e alla distensione del colon responsabile del disagio e del dolore.

I FODMAP svolgono un ruolo importante nella patogenesi dell'IBS e apparentemente anche per la sensibilità al glutine. L'esempio migliore è il fruttano, presente nel grano, ma anche in molti frutti e verdure. Ciò non sorprende, poiché il grano contiene quantità variabili di fruttani a seconda del processo di fermentazione. *A questo proposito il pane di farro contiene una percentuale minore di fruttani, aiutando a capire perché i pazienti con IBS tollerano il pane di farro meglio di altri.* E' quindi evidente che i nutrienti diversi dal glutine possono mantenere i disturbi clinici nei pazienti.

Non ci sono raccomandazioni chiare per la durata di una GFD, ma si consiglia di seguire il regime alimentare per un periodo variabile da diverse settimane a mesi e successivamente rivalutare la tolleranza al glutine permettendo di reintrodurre piccole quantità di glutine. È importante ricordare che una GFD altera l'omeostasi microbica e che è stata osservata una riduzione dei lattobacilli e dei bifidobatteri nell'intestino. Il valore di calcio, ferro e folato deve essere monitorato con GFD, poiché una ridotta assunzione di questi elementi comporta potenzialmente una carenza.

In tutto questo è importante notare che la percezione che il "cibo senza glutine equivale a un cibo più sano" è errata. Molti prodotti senza glutine presentano un livello di sodio più basso e grasso totale ridotto, meno proteine e un'alta percentuale di calorie derivate dallo zucchero. Pertanto questi alimenti sono considerati di scarso valore nutritivo.

In conclusione,

- L'ingestione di glutine può causare diversi disturbi clinici sovrapposti: vengono riconosciute tre entità distinte: celiachia, allergia al grano e sensibilità al glutine non celiaca.
- L'incidenza della sensibilità al glutine non celiaca è in costante aumento negli adulti, nei bambini e negli adolescenti.
- La sensibilità al glutine non celiaca è una sindrome delle manifestazioni intestinali ed

extraintestinali in risposta all'ingestione di glutine; tuttavia, dati più recenti indicano che anche altri componenti del grano, come gli inibitori dell'amilasi / tripsina, le agglutinine del germe di grano o FODMAP, possono causare sintomi clinici. I FODMAP sono presenti in molti nutrienti diversi dai cereali.

- L'esclusione del glutine dalla dieta sta diventando sempre più di moda e riflette un certo stile di vita, senza necessariamente indicare una necessità medica. Questa tendenza dovrebbe essere considerata con cautela soprattutto nei bambini, poiché i prodotti senza glutine non sono necessariamente di buona qualità nutrizionale, sono piuttosto costosi e una GFD rigorosa e prolungata potrebbe portare a carenze nutrizionali. Pertanto, è importante fornire un'informazione chiara al fine di evitare, specie in età pediatrica, qualsiasi abuso di diete restrittive, non necessarie.

BIBLIOGRAFIA

- *Unravelling the causes of non-coeliac gluten sensitivity. The Lancet Gastroenterology Hepatology.* Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 Feb;9(2):93.
- *Nonceliac gluten sensitivity.* Catassi C, Catassi G, Naspì L. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2023 Sep 1;26(5):490-494.
- *Non-coeliac gluten sensitivity: Clinical presentation, etiology and differential diagnosis.* Expósito Miranda M, García-Valdés L, Espigares-Rodríguez E, Leno-Durán E, Requena P. *Gastroenterol Hepatol.* 2023 Aug-Sep;46(7):562-571.
- *New Insights and Evidence on "Food Intolerances": Non-Celiac Gluten Sensitivity and Nickel Allergic Contact Mucositis.* Greco N, Pisano A, Mezzatesta L, Pettinelli M, Meacci A, Pignataro MG, Giordano C, Picarelli A. *Nutrients.* 2023 May 17;15(10):2353.
- *Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Challenging Diagnosis in Children with Abdominal Pain.* Frank M Ruenmele. *Ann Nutr Metab* 2018;73 Suppl 4:39-46.