

# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

**Reazioni allergiche ad alimenti  
non IgE mediate**

**L'ospite inatteso:  
fonti allergeniche alimentari "nascoste"**

**Il concetto  
ardito della  
Non Celiac  
Gluten Sensitivity**

**La diagnostica  
molecolare nell'allergia alimentare**



# **N**OTIZIARIO ALLERGLOGICO

Anno 30, 2011 - Volume 29, n. 3

**DIRETTORE RESPONSABILE**  
Gianni Mistrello

**REDAZIONE**  
Fabrizio Ottoboni

**PROGETTO GRAFICO**  
Maura Fattorini

*Stampato da:*  
Àncora Arti Grafiche  
via Benigno Crespi, 30 - 20159 Milano



## AMMINISTRAZIONE E PUBBLICITÀ

Lofarma S.p.A.  
Viale Cassala 40, 20143 - Milano  
tel. +39 02 581981  
fax +39 02 58198302  
e-mail: [redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)  
[www.lofarma.com](http://www.lofarma.com)

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980  
Pubblicazione Quadrimestrale

Il Notiziario Allergologico è on-line su  
[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)



In copertina:  
Rosaceae,  
*Malus communis*

*La mela, il falso frutto del melo, gode di una pessima fama perché identificata col "frutto proibito" nella tradizione cristiana. Il pomo, tuttavia, ha ispirato credenze che hanno superato qualsiasi confine geografico e culturale, dalla mitologia greca e scandinava... e non conoscevano ancora la Lipid Transfer Protein Mal d3.*

*Fotografia di Daniela Ottoboni*



## SOMMARIO

Notiziario Allergologico, Anno 30 - 2011 - Volume 29, n. 3

### INVITO ALLA LETTURA

98

**Il filo conduttore: Paul Jackson Pollock**

*Fabrizio Ottoboni*



### AGGIORNAMENTI

**Reazioni allergiche ad alimenti non IgE mediate**

99

*Anna Perino, Melania Lamon, Simona Roggero*

**L'ospite inatteso: fonti allergeniche alimentari "nascoste"**

111

*Enrico Heffler*

**Il concetto arditto della Non Celiac Gluten Sensitivity**

119

*Laura De Santis, Alessia Cazzato, Sara Massari, Dominga Maio,  
Salvatore Mauro, Piero Caroli, Maria Pia Bozzetti, Mauro Minelli*

**La diagnostica molecolare nell'allergia alimentare**

129

*Danilo Villalta*



### RECENSIONI

*Fabrizio Ottoboni*

**Efficacia dell'iposensibilizzazione orale nella dermatite da contatto da nichel**

137

*Bonamonte D, Cristaudo A, Nasorri F, Carbone T, De Pità O, Angelini G, Cavani A*

**SLIT con allergeoide monomero.**

**Efficacia e sicurezza di due differenti regimi di trattamento**

139

*Quercia O, Bruno ME, Compalati E, Falagiani P, Mistrello G, Stefanini GF*

**Altro confronto diretto tra due regimi di somministrazione della SLIT**

140

*Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Vita D, Valenzise M, De Luca R, Passalacqua G*



### LOFARMA NEWS

*Gianni Mistrello*

**Premi Nobel 2011 per la medicina**

141



### CALENDARIO CONGRESSI

*Redazione*

**gennaio - giugno 2012**

144



# Il concetto arditto della Non Celiac Gluten Sensitivity

Laura De Santis<sup>a</sup>, Alessia Cazzato<sup>a</sup>, Sara Massari<sup>b</sup>, Dominga Maio<sup>a</sup>, Salvatore Mauro<sup>c</sup>, Piero Caroli<sup>d</sup>, Maria Pia Bozzetti<sup>b</sup>, Mauro Minelli<sup>a</sup>

a) IMID Unit, Presidio di Campi Salentina ASL/Lecce

b) Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università del Salento, Lecce

c) Laboratorio di Genetica Medica, ASL/Lecce

d) U.O. "Dietetica e Nutrizione Clinica" Ospedale "V. Fazzi", ASL/Lecce

## The daring concept of Non-Celiac Gluten Sensitivity

Not Allergol 2011; vol. 29: n.3: 119-127.

### 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

#### RIASSUNTO

#### Parole chiave e sigle

- non-ceeliac gluten sensitivity • malattia celiaca
- glutine • HLA • immunità innata • IMID

*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, dismnesia e turbe della concentrazione, cefalea, artromialgie 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.*



### SUMMARY

#### Key words and Acronyms

• non-ceeliac gluten sensitivity • celiac disease • gluten • HLA • innate immunity • IMID

*Among the gluten-related disorders, "Non-Celiac Gluten Sensitivity" (NCGS), has attracted the attention of a number of researchers. From a clinical point of view, the disease shows a symptomatological picture that overlaps other, better known, nosological entities such as irritable bowel syndrome (IBS), celiac disease (CD), and lactose intolerance, in the absence of significant structural alterations of the intestinal mucosa. A histological test can highlight a numerical increase of intraepithelial lymphocytes (IELs), even in a substantially regular morphological context.*

*The first reports suggesting NCGS were described by individuals with family history of celiac disease, who, in spite of a more or less similar symptomatological profile ascribable to an abnormal response to gluten, did not show any histological and/or serological features typical of CD.*

*The complex clinical picture is characterized by gastrointestinal disorders (meteorism, abdominal pain, or alternating bowel pattern) but also by systemic phenomena (marked asthenia and tendency to drowsiness, dysmniesia and difficulty concentrating, headache, arthromyalgia with limb paresthesia, skin rashes, and conditions of iron deficiency anemia).*

*Recognizing patients with NCGS is not easy since, unlike what happens with CD, there aren't any specific - or however reliable - diagnostic markers available so far. The researchers' efforts are concretely aimed at providing a clinical and molecular characterization of this disease in order to improve its diagnosis and to prevent potential complications of various typology and entity.*

(3). Tali alterazioni sembrano includere una incrementata linfocitosi intestinale, un aumento delle IgA deposte sui villi, possibili cambiamenti a carico del brush border microvillare, una potenziale iperproduzione di anticorpi anti-gliadina. Tipicamente questo genere di disordini tende ad essere più evidente in individui portatori degli stessi genotipi HLA associati alla celiachia (Figura 1).

D'altro canto, volendo attribuire all'esame istologico un ruolo significativo e probante nella diagnosi della NCGS, si è visto come una quota significativa di questi pazienti presenti una linfocitosi

duodenale intraepiteliale, anticorpi anti-gliadina negli aspirati digiunali in assenza di anomalie istologiche o, anche, depositi di IgA nelle biopsie duodenali (4). 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 (addominalgie con ricorrente meteorismo; alvo tendenzialmente

diarroico; fenomenologia dispeptica), venivano sottoposti a valutazioni sierologiche mirate (dosaggio AGA IgA/IgG, EmA IgA/IgG, IgA/IgG anti-TgA, asetto marziale), genotipizzazione HLA e indagine endoscopica con biopsia duodenale.

Dei 262 pazienti analizzati, 77 presentavano minime lesioni mucosali ("Marsh 0-1") con rilevata negatività per i marcatori sierologici di autoimmunità e per la presenza degli alotipi genici "DQ2" e "DQ8" suggestivi per diagnosi di franca celiachia. Negli stessi pazienti è stata, d'altro canto, valutata una prevalenza dell'allele DQA1\*05 codificante l' alotipo "DQ7" con riscontri contestuali, nella più gran parte di essi, di un tendenziale stato anemico ferrocarenziale. L'adozione di opportune misure dietetiche finalizzate ad escludere o a limitare sensibilmente l'apporto di glutine produceva, in 48 dei 77 pazienti con documentate lesioni mucosali, un sensibile miglioramento del complesso sintomatologico espresso in termini di disturbi allergici e gastrointestinali, manifestazioni apparentemente dissimili di un processo immunoflogistico univoco, seppure multifattoriale, per effetto del quale un profilo dietetico low-gluten può apportare benefici significativi nella complessiva gestione della malattia (1).

### FATTORI GENETICI

Il Sistema Immunitario svolge la sua funzione primaria di immunosorveglianza nei confronti degli agenti patogeni o tossici fondamentalmente attraverso la sintesi di glicoproteine finalizzate a presentare, sulle membrane cellu-





lari, una serie di peptidi antigenici necessari all'attivazione dei linfociti chiave nelle risposte immuni, sia umorali che cellulari. Tali molecole appartengono al sistema convenzionalmente definito Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC) che, nell'uomo, assume il nome di HLA (Human Leucocyte Antigens) in ragione delle prime osservazioni condotte sui leucociti.

In presenza di fenomeni patologici ad andamento cronico-ricidivante la produzione dei peptidi antigenici di

membrana si attiva in forma anomala e prolungata. Ciò avviene nei soggetti interessati da fenomeni progressivi di sensibilizzazione e perdita di tolleranza verso specifici fattori scatenanti ambientali e/o alimentari, in corso di eventi infettivi, ovvero in individui sottoposti a trapianto d'organo (5). Sono, dunque, da considerarsi affatto casuali le associazioni, peraltro statisticamente significative, tra le suddette anomalie di espressione e la trasmissione genetica dei comuni fattori predisponenti ai Di-

sordini Infiammatori Immunomediati (IMIDs). Tali associazioni, per quanto al centro di irrisolte controversie inerenti la loro reale funzione, possono, d'altro canto, costituire un ausilio importante nella diagnostica delle più comuni forme infiammatorie e, come tali, rimanere una chiave privilegiata di lettura delle più innovative ed approfondite attività di indagine e ricerca (6).

Il coinvolgimento diretto del sistema HLA nelle patologie immunomediata scaturisce dal suo ruolo nei processi im-

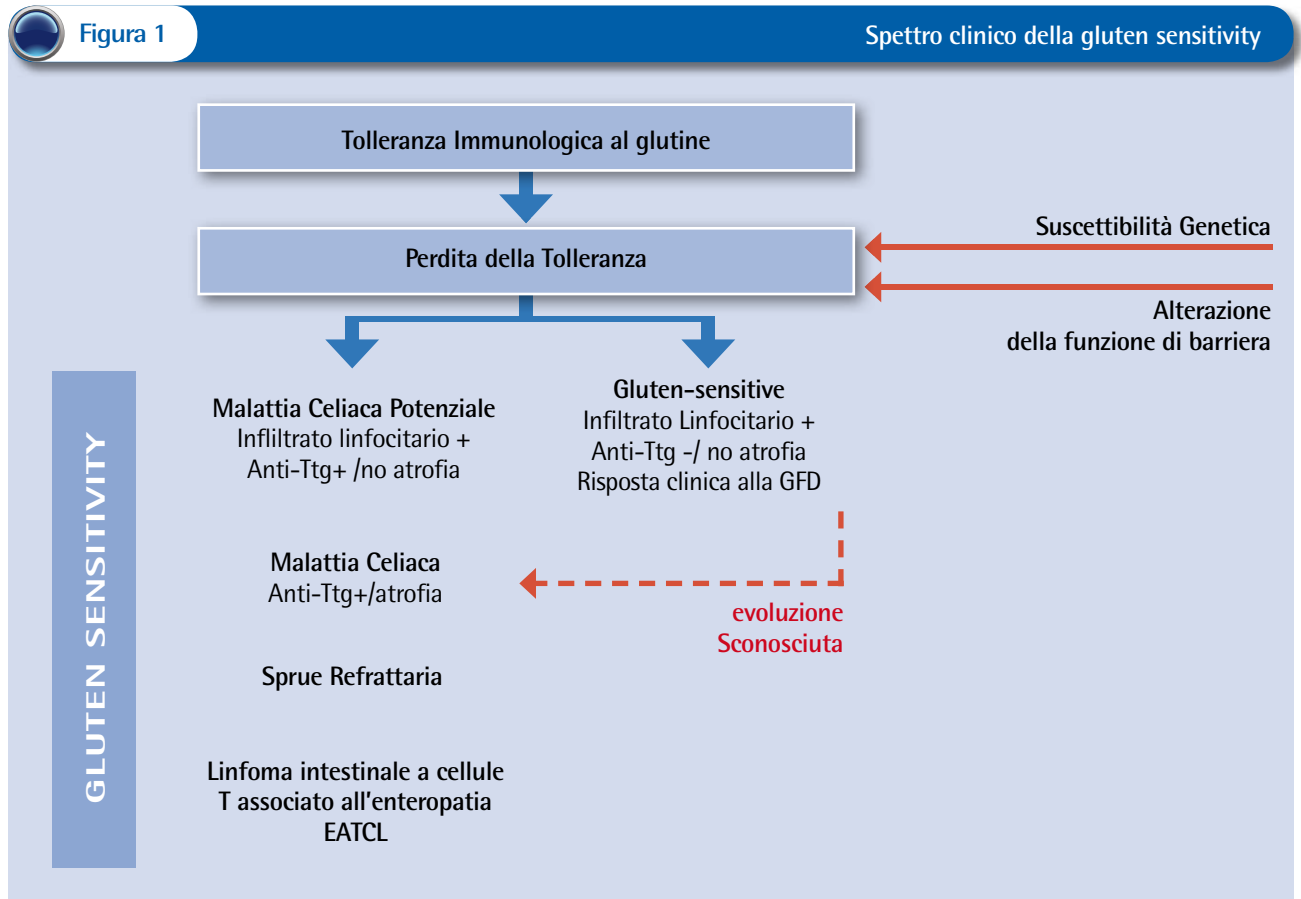
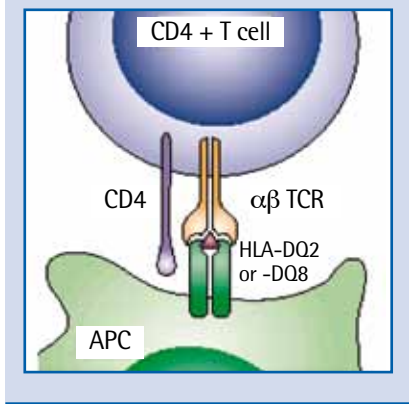




Figura 2

Interazione  
"linfocita T / Peptide-MHC"



munologici; in particolare i geni HLA di classe II codificano per le macromolecole che presentano l'antigene ai Linfociti T CD4+ (Figura 2).

Le prime osservazioni di una stretta correlazione tra alcune malattie e il sistema HLA risalgono agli anni '60; ad oggi si conoscono oltre 80 malattie immunomediata (Tabella 1) in cui tale associazione appare evidente (7).

D'altro canto, i classici dati statistici che riportano l'evidenza di un'associazione tra determinati alleli HLA e malattie immuno-mediate presentano con maggior frequenza un marcatore definito nei pazienti in esame rispetto alla popolazione generale (8). Esempi inequivocabili sono l'allele HLA-B27 presente nel 90% dei pazienti con spondilite anchilosante, rispetto al 9% della popolazione generale; l'aplotipo DR4-DQ8, presente nell'83% dei soggetti con artrite reumatoide contro il 24% della popolazione generale, e gli aplotipi

DR3-DQ2 e/o DR4-DQ8 presenti nel 98% dei soggetti con malattia celiaca rispetto al 28% della popolazione generale (Figura 3).

Più recentemente, un approccio metodologico basato sullo scanning genomico mediate SNPs di un elevato numero di pazienti affetti da una determinata immunopatia (9), ha confermato tali premesse (Figura 4 a pagina 124), rese peraltro più evidenti dalla recente verifica (10) di un importante coinvolgimento delle macromolecole DQ2 e DQ8 nella insorgenza di risposte immuni di I tipo (11,12,13) e di disordini infiammatori gastro-intestinali apparentemente aspecifici (Figura 5 a pagina 125) e, dunque, non necessariamente riconducibili all'ambito definito della franca malattia celiaca (14).

E' da tali osservazioni che scaturisce la plausibile supposizione di un'ampia gamma di fattori comuni a forme patologiche multiple che, seppur con loca-

lizzazioni e caratterizzazioni fenotipiche differenti, risultando originate da una matrice comune potrebbero, di fatto, rispondere ad un intervento terapeutico univoco e centralizzato.

### MECCANISMI IMMUNOLOGICI DELL'INTOLLERANZA AL GLUTINE

E' noto che, nei mammiferi, la risposta immune si articola in due complessi sistemi tra loro correlati: l'immunità innata, ancestrale e relativamente non antigene-specifica, e l'immunità adattativa, più sofisticata, filogeneticamente più recente ed altamente antigene-specifica. Gli elementi dell'immunità innata sono principalmente rappresentati da cellule della linea monociti/macrofagi, cellule dendritiche, derivati degli epitelii di rivestimento e granulociti capaci di riconoscere una serie di molecole patogene o

Tabella 1

Esempi di Malattie Immunomediata

Malattia	HLA associato
Spondilite anchilosante	B27
Tiroidite sub-acuta	B35
Malattia di Graves	DR3
Miastenia grave	DR3
Malattia di Addison	DR3
Artrite reumatoide	DR4
Malattia celiaca	DR3, DR4
Narcolessia	DQ6
Sclerosi multipla	DQ6
Diabete di tipo 1	DR3, DR4



PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), attraverso famiglie diverse di recettori non specifici, come i recettori Toll-simili (TLR) e i recettori Nod-simili.

L'interazione tra TLRs e PAMPs è in grado di attivare i meccanismi della immunità innata, inducendo una reazione caratterizzata dalla produzione di anticorpi polireattivi, citochine pro-infiammatorie e chemochine, a loro volta capaci di accendere e mantenere una risposta infiammatoria specifica.

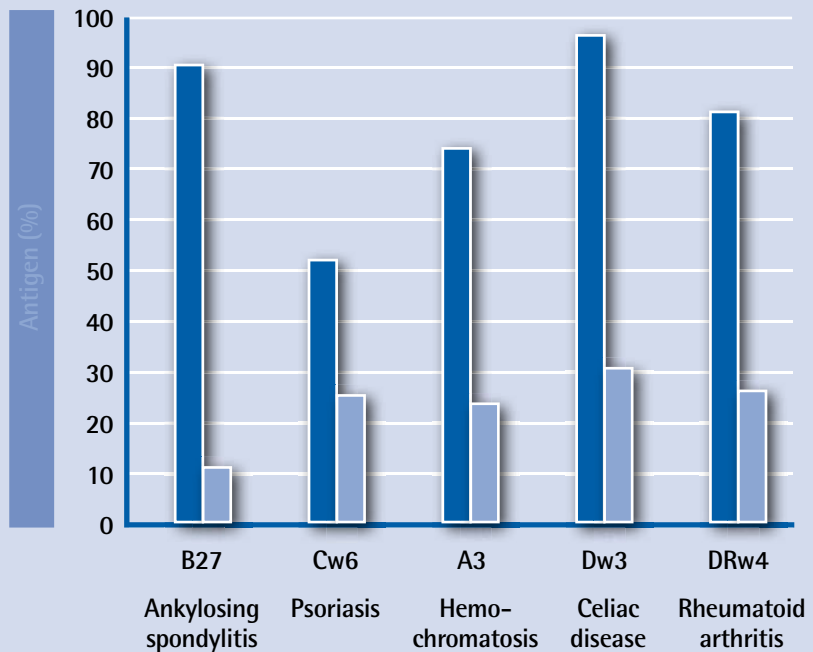
L'immunità adattativa, invece, chiama in causa cellule altamente specializzate, i linfociti T citotossici, coinvolti nella risposta cellulo-mediata, e i linfociti B, attivi nella risposta umorale, attraverso i loro recettori di superficie altamente antigene-specifici. Questo tipo di risposta si caratterizza, oltre che per l'azione immunitaria diretta antigene-specifica, anche per l'attivazione di una "memoria" a lungo termine.

Due distinte sottopopolazioni di linfociti T helper, definiti Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub>, cooperano rispettivamente nella risposta cellulo-mediata e umorale. Usando un meccanismo ricombinativo quasi casuale, le cellule T, di derivazione timica, possono generare un repertorio pressoché infinito di specificità, risultando reattive nei confronti degli antigeni estranei ma anche degli antigeni "self". Molteplici processi, inquadrabili nelle dinamiche della "self-tolleranza", vengono innescati nell'intento di eliminare le cellule T self-reattive. Tale eliminazione, se incompleta, può però mantenere operativa una piccola quota di quelle cellule che, potenzialmente in grado di avviare una risposta autoimmune, ven-



Figura 3

Correlazioni definite tra Sistema HLA e Malattie Immunomediate (IMIDs)



gono di norma efficacemente sottoposte all'azione soppressoria di un particolare subset di cellule T CD4+, chiamate "T regolatorie naturali" o "nTreg", che si sviluppano nel timo ed esprimono in maniera costitutiva il recettore CD25. Un fattore di trascrizione X-linked (Forkhead box P<sub>3</sub> o FoxP<sub>3</sub>), risultando in esse fortemente espresso, viene correntemente utilizzato come loro specifico marcatore (15). Le cellule nTreg sono in grado di sopprimere la risposta immune mediante anergia o delezione e un loro eventuale deficit o alterato funzionamento può evidentemente provocare nell'uomo disordini immunologici

di vario tipo ed entità.

Una qualche forma attiva di tolleranza dev'essere, però, evidentemente considerata anche a livello periferico nei confronti, per esempio, di batteri commensali e antigeni alimentari che continuamente entrano in contatto con le superfici mucosali e che, di fatto, costituiscono un "elemento di confine" tra elementi estranei e componenti "self". Ne consegue, pertanto, che il comparto immunitario mucosale, con particolare riferimento a quello del tratto gastrointestinale che certamente costituisce la principale porta d'ingresso nell'organismo di fattori esogeni, ha il compito,

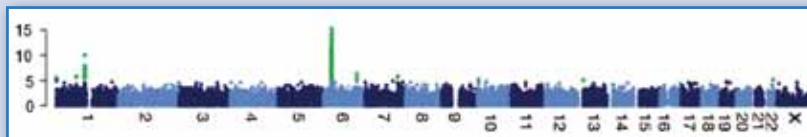




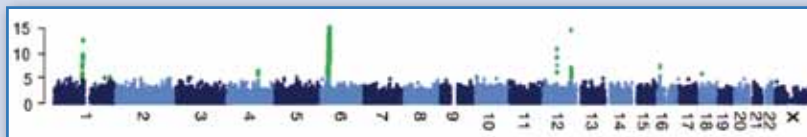
Figura 4

Sistema HLA e IMIDs.  
Scanning genomico in SNP

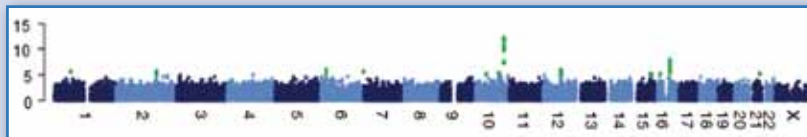
## Rheumatoid arthritis



## Type 1 diabetes



## Type 2 diabetes



## Chromosime

da un lato, di stabilire la tolleranza nei confronti degli antigeni della dieta e dei batteri commensali e, dall'altro, di reagire nei confronti dei patogeni.

Anche la più piccola alterazione di questo delicato equilibrio può ingenerare risposte allergiche o, comunque, fenomenologia reattiva legata all'attivazione di processi flogistici.

Nelle dinamiche complesse, ma ben orchestrate, della fisiologica risposta immunitaria, le cellule T CD4<sup>+</sup> giocano un ruolo assolutamente fondamentale. L'instaurarsi della tolleranza è, in effetti, legato alla presenza di cellule T CD4<sup>+</sup>

FoxP<sub>3</sub><sup>-</sup> convenzionali, che possono essere convertite in cellule T CD4<sup>+</sup> FoxP<sub>3</sub><sup>+</sup>. Queste ultime, denominate "cellule T regolatorie acquisite" ("aTreg"), esibiscono capacità immunosoppressive e caratteristiche fenotipiche del tutto analoghe a quelle espresse dalle cellule nTreg. Esse, tra l'altro, producono elevati livelli di IL<sub>10</sub> e TGFβ<sub>1</sub>.

Il mancato sviluppo della tolleranza, cui fa seguito l'instaurarsi di un processo infiammatorio, sembra invece correlato alla presenza di un particolare subset di cellule T CD4<sup>+</sup> secernenti IL<sub>17</sub>, che sembra svolgere un ruolo cruciale

nell'induzione della flogosi e delle malattie autoimmuni (16).

Osservazioni recenti hanno evidenziato come una miscela di citochine pro-infiammatorie, comprendenti tra le altre IL<sub>6</sub> e TGFβ<sub>1</sub>, funzioni come un potente cocktail in grado di inibire l'espressione di FoxP<sub>3</sub> e promuovere, d'altro canto, l'espressione del recettore per l'Acido Retinoico RORγ<sub>1</sub>. Deriverebbe da questo il differenziamento delle cellule T CD4<sup>+</sup> in cellule Th<sub>17</sub> produttori IL<sub>17</sub>, piuttosto che in cellule aTreg (17). Ne consegue che le cellule Th<sub>17</sub> e le aTreg sono tra loro strettamente correlate rappresentando, di fatto, le due facce di una stessa medaglia. Poiché i giocatori che si trovano a monte della via di attivazione dei linfociti T sono le cellule dendritiche ed altre cellule APC, è a queste che va attribuita la funzione di starter patogenetico dell'evento infiammatorio nell'ambito del quale la produzione delle varie citochine dirigerà il differenziamento delle cellule T verso specifici subset, creando il linkage tra immunità innata e adattativa.

La malattia allergica deve, quindi, necessariamente essere inserita nel quadro di un processo infiammatorio cronico, progressivamente evolutivo nella sua marcia differenziativa, che si instaura a seguito della mancata tolleranza verso un antigene (18).

Prototipo di questa condizione può essere considerata la malattia celiaca, condizione nella quale l'elettiva reattività al glutine si associa ad un processo di immunoflogosi, tra l'altro potenzialmente caratterizzato da sierologia positiva per autoimmunità e a progressiva valenza sistemica.



## 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 enterico (meteorismo, addominalgie, irregolarità dell'alvo) ma anche da disturbi a valenza sistemica (astenia con tendenziale adinamia e facile stancabilità; sonnolenza; dismnesie e difficoltà di concentrazione; cefalea; artromialgie con frequenti manifestazioni acroparestesiche; rash cutanei; stati anemici ferro-carenziali)(19). 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 IBS. 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 (20).

La mucosa intestinale è la porta di transito diretta degli antigeni alimentari e microbici; in generale, l'esposizione di soggetti geneticamente predisposti a fattori trigger può contribuire alla genesi di un'alterata risposta immune. La compromessa funzione di barriera intestinale (alterazione delle giunzioni intercellulari, alterazioni della permeabilità, etc.), può rappresentare lo step critico nel promuovere una risposta nell'ospite che si manifesta con lo spettro sintomatologico della gluten sensitivity (Figura 6 a pagina 126).

## DIETOTERAPIA

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

Ogni anno vengono raccolti circa 600 milioni di tonnellate di frumento la cui coltivazione si estende, seppur con intensità variabili a seconda della latitudine, su una vastissima area geografica, dalla Scandinavia all'Argentina.

Il successo del grano è legato, oltre che alla capacità di offrire elevati rendimenti produttivi, alla sua viscoelasticità che, determinata dalla rete di proteine costituenti il glutine, rende possibile l'ottenimento di un'ampia gamma di prodotti alimentari (pasta, pane, prodotti da forno, etc.). Tale processo risulta per molti versi inibito o, comunque, limitato dall'impiego di farine aglutarinate che, povere di proteine strutturanti, non sono evidentemente in grado di generare quella maglia proteica capace di fornire, al prodotto finito, la giusta consistenza.

Le proteine di deposito presenti nel grano possono essere distinte in gliadine, quando dotate di legami disolfuro intercatena, e glutenine, se prive di quei legami. L'insieme di gliadine e glutenine costituisce il glutine. 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, contenuto, oltre che nel frumento, anche in orzo, segale, avena, farro (21). 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



Figura 5

Polimorfismi HLA-II, Allergopatie e Disturbi Gastro-Enterici (Dati IMID-Unit, 2009)

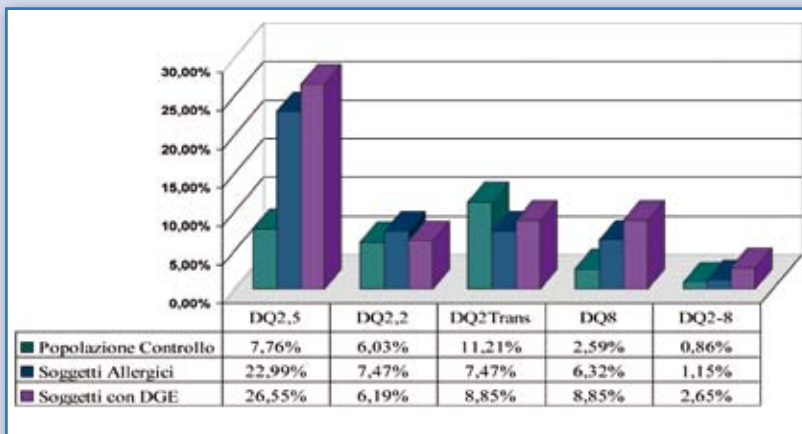
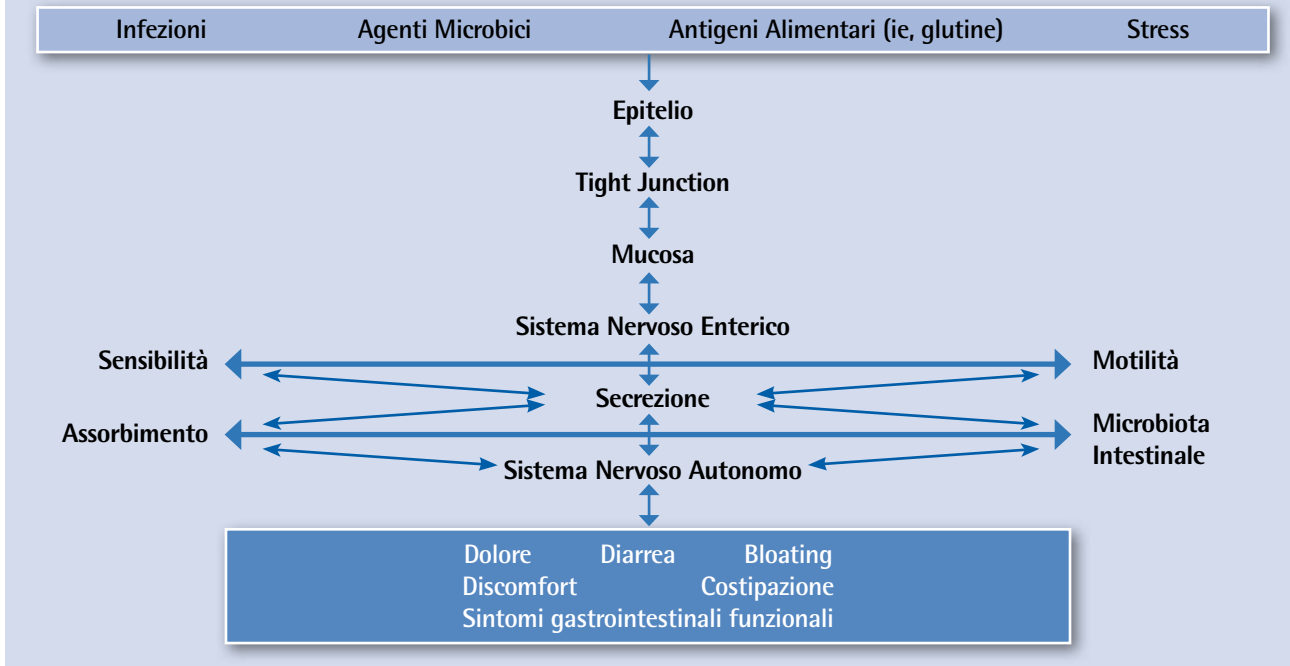




Figura 6

Spettro clinico della gluten sensitivity



descritta 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, addizionando 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 esse-

re 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 (22).

### CONCLUSIONI

Attualmente la condizione di "Non-Celiac Gluten Sensitivity" (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 condividendo tuttavia pienamente né la patogenesi né l'evoluzione.

D'altro canto, 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 abnorme 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 induca alterazioni del profilo



immunologico mucosale e sistemico, caratterizzate da una abnorme 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. Fra l'altro, l'identificazione di una condizione di NCGS e della sua correlazione con la malattia allergica apre

nuove prospettive di lavoro, orientate anzitutto alla ricerca di più precisi criteri diagnostici per l'identificazione di soggetti con elevata sensibilità al glutine e, conseguentemente, alla valutazione di un più contenuto apporto di quest'ultimo nella impostazione complessiva dei protocolli terapeutici destinati al trattamento delle allergopatie.

Ulteriori applicazioni, affidate alla com-

petenza 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".



## Bibliografia

1. Massari S, Liso M, De Santis L, Mazzei F, Carlone A, Mauro S, Musca F, Bozzetti MP, Minelli M - Occurrence of non-celiac gluten-sensitivity in patients with allergic disease; *International Archives of Allergy and Immunology* 2011;155:389-394.
2. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA - Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity; *Am J Gastroenterol* 2009;104:1587-1594.
3. Accomando S, Cataldo F - The global village of celiac disease; *Dig Liver Dis* 2004;36:492-498.
4. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S - Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal?; *J Clin Pathol* 2002;55:393-394.
5. Bevan S, Popat S, Braegger CP, Busch A, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K, Ferguson A, Godkin A, Hogberg L, Holmes G, Hosie KB, Howdle PD, Jenkins H, Jewell D, Johnston S, Kennedy NP, Kerr G, Kumar P, Logan RF, Love AH, Marsh M, Mulder CJ, Sjöberg K, Stenhammer L, Walker-Smith J, Marossy AM, Houlston RS - Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease; *J Med Genet* 1999;36:687-690.
6. Minelli M, Mauro S - Sistema HLA: genetica e suo ruolo nelle malattie immunomediate; *IMJ* 2009; Vol.I, n° 1:39-43.
7. Svegaard A, Platz P, Ryder LP - HLA and disease 1982 - a survey; *Immunol. Rev.* 1983;37:193-219.
8. Tiwari JL, Terasaki PI, eds. *HLA and disease associations*. New York: Springer Verlag 1985:352-362.
9. Burton P.R. et al - Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls; *Nature* 7 June 2007, Vol. 447, 661-678.
10. Green PHR, Cellier C - Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1731-1743.
11. Marsh D.G., Blumenthal M.N., Ishikawa T. et al - HLA and specific immune responsiveness to allergens; *Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference*, Vol.1. Oxford University Press 1992:765-771.
12. Marsh D.G., Meyers D.A., Freidhoff L.R. et al - HLA-Dw2: a genetic marker of human immune response to short ragweed pollen allergen Ra 5. Response after ragweed immunotherapy; *J Exp Med* 1982; 155:1452-1463.
13. Cofano S, Mauro S, Massari S, Musca F, Minelli M - Gli aptotipi HLA DQ2 e DQ8: nuovi markers genetici di allergia?; *South Immunology Journal* 2007; Vol. II, n° 4:18-24.
14. Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P - Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon- $\gamma$ ; *Gut* 1995;37:766-776.
15. Salvati, VM, et al - Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut* 2005;54:46-53.
16. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al - Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235-238.
17. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al - TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells *Immunity* 2006; 24:179-189.
18. Massari S, Minelli M - Incidenza delle variabili genetiche nella suscettibilità alla malattia allergica *IMJ* 2011; Vol.II, n° 1:17-19.
19. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D - Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318-330.
20. Cameron HL, Perdue MH - Muscarinic acetylcholine receptor activation increases transcellular transport of macromolecules across mouse and human intestinal epithelium in vitro. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; Vol. 19:47-65.
21. Tanabe S - Analysis of food allergen structures and development of foods for allergic patients. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008;72:649-659.
22. Stepniak, D, et al - Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endopeptidase: