

**Disbiosi intestinale e celiachia:
causa o effetto?**

D.ssa M.T. Illiceto

Cosa ne pensa della gluten sensitivity o dell'IBS? GLIADINES può essere utile?

Direi che sono due patologie diverse, quando parliamo di gluten sensitivity si fa riferimento ad una diagnosi di esclusione in quanto non abbiamo markers specifici come invece si ha nella malattia celiaca piuttosto che nell'allergia al glutine (IgE e non IgE mediata). Quindi prima di fare una diagnosi di gluten sensitivity è obbligatorio per il medico escludere queste altre tre possibili reazioni contro il glutine. Nel momento in cui escludiamo queste diagnosi, si può porre una diagnosi di gluten sensitivity se riscontriamo disturbi gastrointestinali o extraintestinali, precoci o tardivi, in relazione all'assunzione di glutine. Fatta la diagnosi, al momento le conoscenze scientifiche ci dicono che nella induzione della reazione al glutine di tipo non celiaco, quindi gluten sensitivity, sono implicati sostanzialmente due meccanismi, cioè l'alterazione della permeabilità intestinale e una disbiosi. In questo c'è una comunione di situazioni rispetto alla celiachia e ci sono studi che riportano l'efficacia del Gliadines *B. longum* ES1 in questi pazienti. In questi casi si deve suggerire, per ridurre i sintomi da glutine, oltre alla dieta di esclusione, anche la supplementazione con Gliadines. L'IBS è un'entità clinica differente, bisogna distinguere se il paziente ha una diagnosi di IBS ed ha escluso tutto il resto di patologie organiche come la malattia celiaca, oppure se abbiamo una sintomatologia simil-IBS in un paziente celiaco a dieta. Quest'ultima tipologia di paziente rappresenta una condizione clinica che corrisponde molto di più a quello che abbiamo visto nello studio in cui riportavano la percentuale di pazienti celiaci a dieta ma che continuavano ad avere dei sintomi. In questo caso, come abbiamo evidenziato anche dalla Letteratura, la presenza dei sintomi è correlabile alla disbiosi intestinale.

Dovremmo dare meno glutine nei primi anni di vita? Il vaccino per il Rotavirus può incidere nei soggetti predisposti alla celiachia?

Per quanto riguarda la quantità di glutine, secondo indicazioni ESPGHAN, non vengono indicate le quantità di glutine da non superare, ma si parla di non eccedere nelle quantità, e di non iperalimentare il bambino con glutine soprattutto nella prima fase del divezzamento. Di fatto noi sappiamo che nella prima infanzia ci possono essere dei bambini che hanno difficoltà nello svezzamento soprattutto in termini di varietà di dieta. Quello che è consigliabile è suggerire un'alimentazione varia, completa, senza eccedere dalle dosi che vengono consigliate. Al momento però non esistono indicazioni specifiche sulla dose quotidiana del glutine da somministrare. Per quanto riguarda il ruolo del vaccino per il Rotavirus, ci sono studi che non hanno chiarito univocamente la problematica. Quello che si è evidenziato nello studio più recente è che non c'è stato né un aumento del rischio di patologia celiaca, né una diminuzione di tale rischio nei bambini vaccinati per rotavirus. Il vaccino dovrebbe evitare che si verifichi l'infezione, la fase acuta, che implicherebbe quindi il danno da infiammazione, ed in questo senso il vaccino potrebbe ridurre la possibilità di sviluppare la malattia celiaca. D'altro canto, il vaccino potrebbe in realtà stimolare una risposta immunologica minima, facilitando la malattia celiaca. Queste sono al momento le due ipotesi che non sono state verificate da dati clinici.

Nel paziente celiaco GLIADINES va somministrato in maniera continua a vita?

Nell'ambito pediatrico di cui posso portare l'esperienza, noi lo somministriamo continuativamente dalla diagnosi per almeno 3-4 mesi, perché nella fase iniziale partiamo dal presupposto che oltre ad avere una disbiosi noi abbiamo una mucosa atrofica e dobbiamo cercare di ottimizzare tutte le terapie a nostra disposizione per una rapida e completa guarigione. Quindi interveniamo con la dieta e con Gliadines in modo da normalizzare il microbiota, ridurre la risposta immunologica e migliorare la permeabilità intestinale. Siccome il primo controllo che viene fatto nel paziente celiaco è mediamente entro 6 mesi dalla diagnosi, questo è il momento in cui noi sappiamo se il paziente ha ancora una risposta immunologica attiva, quindi gli anticorpi positivi, oppure se li ha negativizzati. Indubbiamente il primo periodo, dovendo ottimizzare la terapia, sarà il momento in cui diamo GLIADINES continuativamente. Poi, nei pazienti pediatrici noi lo proponiamo a cicli di 2-3 mesi con una sospensione di un paio di mesi tra un ciclo e l'altro. Certamente questo periodo di terapia può essere maggiore laddove il paziente fosse sintomatico, perché ricordiamo che non esiste una univocità, in quanto non tutti negativizzano la risposta immunologica negli stessi tempi, ed alcuni pazienti hanno altri driver di disbiosi che possono influire sulla risposta alla dieta. Anche il tipo di dieta che devono fare questi pazienti, soprattutto i bambini che sono più difficili da gestire, può contribuire alla perpetuazione della disbiosi; in questi casi è utile utilizzarlo con una maggiore continuità. Possiamo quindi sostenere che la dieta aglutinata sia causa di disbiosi, come viene anche dimostrato da una review molto recente sugli effetti della dieta senza glutine sul paziente sano, sul celiaco e su quello con gluten sensitivity. Ciò che accomuna queste tre situazioni è proprio la riduzione dei bifidi e l'aumento dei Gram-neg. La motivazione per cui c'è una riduzione di bifidobatteri in chi segue una dieta senza glutine è legata al fatto che abbiamo una minore introduzione di oligosaccaridi e polisaccaridi che sono di fatto il nutrimento dei bifidobatteri. Ecco perché è molto utile introdurre i bifidobatteri in maniera continuativa e quindi Gliadines, in quanto una terapia di 2-3 settimane non determinerebbe una colonizzazione adeguata e sufficiente anche nel periodo in cui il probiotico viene sospeso, mentre una terapia più prolungata dà una maggiore possibilità al probiotico di colonizzare e rimanere nel microbiota intestinale nel momento in cui noi sospendiamo la somministrazione.

Gliadines è utile nella paziente a dieta aglutinata che quando eccede anche di poco con i prodotti gluten free, che sono concessi con un limite massimo di 25 parti per milione di gliadina, ripresenta i sintomi? La posologia sarebbe quella suggerita precedentemente?

Io credo davvero di sì. Intanto la motivazione per cui un aumento di consumo di prodotti gluten free possa determinare sintomatologia è perché indubbiamente noi aumentiamo quella quota di glutine che è presente anche nei prodotti aglutinati e che porta quindi al raggiungimento di quella soglia che il celiaco può tollerare nell'arco della giornata. Partendo dal presupposto che il meccanismo con cui agisce *Bifidobacterium longum* ES1 è quello di determinare una digestione dei peptidi della gliadina in modo diverso, generando quindi peptidi non tossigeni, GLIADINES ci aiuta perché può digerire quelle piccole quantità in eccesso che magari si introducono anche con la dieta gluten free. Questo mi permette quindi di gestire anche quelle cross reattività che ci possono essere nei prodotti sviluppati da aziende che non inseriscono glutine ufficialmente ma che comunque ne contengono piccole quantità. È logico che quando parliamo invece di una dieta completa, con glutine, il discorso cambia, in quanto sulle grosse quantità la dose di probiotico che io vado a somministrare con Gliadines non è più sufficiente. Se parliamo di contaminazioni, cross reattività e consumo di piccole quantità di glutine GLIADINES ci aiuta.

Gliadines può essere utile in una IBS di tipo diarroico, non legata alla sensibilità al glutine o alla celiachia?

Ci sono diversi studi su vari tipi di IBS e la loro correzione con la disbiosi che sappiamo essere correlata fortemente al malassorbimento anche di oligosaccaridi, tant'è vero che una delle terapie che vengono proposte nell'IBS è anche la dieta FODMAP. Ci sono studi che suggeriscono l'utilizzo di bifidi in questi pazienti e viene proposto anche *B. longum* ES1 come alternativa terapeutica e trattamento. Sicuramente **GLIADINES** può essere utilizzato in questi pazienti.

È una peculiarità di tutti i bifidobatteri avere questa attività sull'IBS o è marcatamente spiccata nell'ES1 e quindi nel Gliadines?

B. longum ES1 è stato studiato in maniera particolare nei pazienti che hanno un danno da glutine, quindi che presentano celiachia, gluten sensitivity e disturbi IBS-correlati anche all'alimentazione. Ci sono diversi ceppi di bifidi che hanno queste proprietà, ma le caratteristiche ceppo-specifiche dell'ES1 nei confronti della gestione dei peptidi della gliadina sono indubbiamente superiori agli altri ceppi di bifidobatteri. Quindi direi che è importante parlare con il paziente per capire se c'è correlazione tra l'assunzione del glutine e l'insorgenza dei suoi sintomi. Laddove dovesse esserci anche il minimo sospetto, un periodo di trattamento direi che è quasi obbligatorio.

Si può usare Gliadines nei quei pazienti con transglutaminasi negative? È vantaggioso?

Se ci si riferisce ad un paziente celiaco e quindi a dieta aglutinata che ha le transglutaminasi negative, la motivazione per cui io propongo **GLIADINES** è la gestione della disbiosi causata dalla dieta. Se invece parliamo di pazienti in cui abbiamo una negatività degli anticorpi ma una diagnosi istologica di malattia celiaca, che hanno quindi una celiachia sieronegativa, anche in questi è bene suggerire Gliadines in quanto il meccanismo dell'ES1 non è legato ad attività sugli anticorpi, quindi una positività o meno delle transglutaminasi. In questo caso non ci cambia assolutamente nulla nella gestione della terapia del paziente.

Il morbo di Crohn può essere una errata diagnosi di celiachia?

Nonostante caratteristiche endoscopiche e cliniche molto differenti, in realtà c'è una correlazione tra queste due patologie in quanto sappiamo che chi ha una malattia celiaca ha una maggiore incidenza di malattia infiammatoria cronica intestinale rispetto alla popolazione sana non celiaca. In ambito SIGENP stiamo effettuando uno studio riprendendo tutti i casi di ragazzi con diagnosi di morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa che hanno sviluppato la celiachia, cercando anche di capire se si manifesta prima la celiachia o si manifesta solo in un secondo momento. Tanti studi hanno dimostrato che ci sono dei meccanismi autoimmuni in comune tra queste due patologie, tra cui sicuramente l'alterazione della barriera intestinale e la disbiosi. Per quello che riguarda l'errore diagnostico, io penso sia molto difficile oggi per perché la celiachia ha delle caratteristiche istologiche particolari idem per la malattia di Crohn.

La somministrazione di **GLIADINES nel bambino che geneticamente è a rischio di malattia celiaca può aiutare?**

Oggettivamente ha senso darlo quando ci sono dei driver di disbiosi; se io ho un bambino con una predisposizione genetica che manifesta delle infezioni intestinali ricorrenti, che magari è nato da parto cesareo o ha preso il latte di formula, cercare di ridurre la disbiosi è un tentativo che dobbiamo fare per ridurre il rischio d'insorgenza di celiachia e altre patologie autoimmuni.

Visto che parliamo di una fascia di età molto precoce, suggerisco di utilizzare altri bifidi che sono stati invece documentati come efficaci per stabilire l'eubiosi intestinale di pazienti sotto i 2 aa. A questo proposito c'è uno dei bifidobatteri più studiati, il *B.bifidum* PRL2010, che ha dimostrato di ridurre addirittura il rischio di NEC nel neonato, la disbiosi nei pazienti allergici e per questo noi lo usiamo moltissimo anche nei bambini con allergia non IgE mediata alle proteine del latte vaccino. Occupandomi di gastroenterologia ed endoscopia pediatrica spesso mi vengono inviati lattanti con sangue nelle feci che alla fine si rivelano delle coliti allergiche. Per cui cerchiamo di migliorare la disbiosi con quello che abbiamo disponibile e che ci ha dimostrato efficacia, e nei bambini così piccoli consiglio **BACTOPRAL**. Dai 2 aa in su invece, se devo scegliere un probiotico da somministrare in un bambino che ha una predisposizione genetica alla celiachia, utilizzo **GLIADINES**. Questo perché ogni batterio ha il suo specifico ruolo.

Nei giovani poco aderenti alla dieta aglutinata, Gliadines può avere un effetto o rischio di tenerli ancora più lontani dalla dieta? Come può consigliare lei al paziente Gliadines?

Dall'inizio bisogna chiarire che in questo paziente non possiamo considerare nessuna alternativa terapeutica e che la supplementazione con un probiotico specifico può aiutarlo ma non sostituisce la dieta aglutinata. Il vero problema è quel paziente al quale viene fatta diagnosi di celiachia nell'adolescenza, al quale bisogna specificare senza alcun timore quelle che possono essere le conseguenze di una dieta sbagliata e di un uso scorretto di quello che noi diamo per migliorare la clinica e le condizioni generali.

Un'altra difficoltà si ha soprattutto quando si fa diagnosi ad un un paziente che è poco sintomatico o completamente asintomatico, che non ha nessun "motivo" per fare la dieta o per prendere tutti i giorni la bustina di **GLIADINES**. Per questo è importante da subito stabilire un rapporto di fiducia con il paziente e riuscire a spiegargli nel dettaglio quella che è la situazione.

Gliadines può essere un supporto nel ridurre l'infiltrato linfocitario che non subisce variazioni durante la gluten free diet?

Sì ed è dimostrato da uno studio in vivo, in cui abbiamo visto come la somministrazione del probiotico riduca la quantità di linfociti CD3+, i primi ad infiltrare la mucosa intestinale, che noi andiamo a contare e che vengono utilizzati proprio come markers, perché al di sotto di 25 per ogni 100 cellule epiteliali abbiamo un valore di normalità, mentre al di sopra si tratta di un valore patologico. C'è una riduzione inoltre dei CD4+, quindi quei linfociti che vengono attivati nella produzione delle citochine, e dei CD8+, mentre abbiamo visto che aumentano i T regolatori, quindi c'è una risposta di tolleranza da parte dei linfociti come stimolo alla somministrazione del Gliadines.

Ha notato eventuali eventi avversi nella sua pratica clinica dovuti alla somministrazione di Gliadines? Come stipsi, diarrea o dolori addominali?

Direttamente correlabili a Gliadines no, perché in realtà il cambiamento dell'alvo molto spesso è dovuto al cambiamento della dieta. Quindi se vi fosse la presenza di questi effetti avversi, prima di sospendere il probiotico direi che sarebbe meglio pensare a cosa possiamo modificare nella dieta per eliminare questa problematica, iniziando da un aumento dell'assunzione di fibre ed acqua ad esempio, in quanto solitamente nei prodotti gluten free vengono meno le fibre, cosa che può comportare una stipsi nel paziente.