



## Associazione tra allergia al grano e celiachia attraverso l'età pediatrica e adulta: una revisione della letteratura

Send Orders for Reprints to [reprints@benthamscience.net](mailto:reprints@benthamscience.net)

Current Nutrition & Food Science, 2020, 16, 1-0

1

### REVIEW ARTICLE

## Association of Wheat Allergy and Coeliac Disease Through Pediatric and Adult Age: A Review of Literature

Ilenia Panasiti<sup>1</sup>, Stefano Costa<sup>2</sup>, Lucia Caminiti<sup>1</sup>, Giuseppe Crisafulli<sup>1</sup>, Giovanni Battista Pajno<sup>1</sup>, Salvatore Pellegrino<sup>2</sup>, Barbara Testagrossa<sup>3</sup> and Giuseppe Aciri<sup>3,\*</sup>

### ILENIA PANASITI

PEDIATRA, UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MESSINA, MESSINA

### CONTATTO

Ileniapanasiti  
89@gmail.com

Negli ultimi anni l'incidenza dei disturbi correlati al glutine (GRD) è notevolmente aumentata. Il glutine è una proteina complessa, componente strutturale principale del grano ed altri cereali, tra cui farro, orzo, segale e avena, ampiamente diffusi sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo. I GRD vengono classificati in base al meccanismo patogenetico in: disturbi su base (i) autoimmune, (ii) allergica e (iii) non autoimmune/non allergica.

(i) La malattia celiaca (CD) è una condizione patologica autoimmune, scatenata dall'ingestione di glutine, che si manifesta in soggetti geneticamente predisposti. Si stima che colpisca circa l'1% della popolazione mondiale con una vasta gamma di presentazioni cliniche intestinali ed extra-intestinali. In accordo alle più recenti linee guida, il test sierologico di elezione è il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi (TGA-IgA), in presenza di IgA totali nella norma, che andrà associato a quello degli anticorpi anti-endomisio (EMA-IgA) su un secondo campione ematico. La biopsia duodenale è il gold standard per la diagnosi di CD, che può essere risparmiata ai pazienti pediatrici con concentrazioni di TGA-IgA almeno 10 volte superiori alla norma, EMA-IgA positivi e, solo in casi selezionati, genotipo HLA-DQ2/DQ8 predisponente. [1]

(ii) L'allergia al grano (WA) ha una prevalenza che oscilla tra lo 0,4% il 4% della popolazione a seconda dell'età e comprende un ampio spettro di condizioni, distinte in forme di tipo IgE-dipendente, secondarie all'ingestione, inalazione o contatto della cute e/o delle mucose con il frumento, e forme di tipo non-IgE dipendente.[2] Le prime si manifestano tipicamente durante l'infanzia e i sintomi, tra cui orticaria e/o angioedema, vomito, diarrea, dispnea o, più raramente, anafilassi, si sviluppano generalmente da pochi

minuti a 1-2 ore dopo l'ingestione di frumento, che rappresenta uno dei più frequenti allergeni alimentari dopo il latte e l'uovo. L'anafilassi indotta dall'esercizio fisico (WDEIA) è una rara sindrome IgE-correlata più frequente in adolescenti e adulti, che insorge dopo circa 10-60 minuti dall'inizio dell'attività fisica svolta entro 4 ore dall'ingestione di frumento. Le patologie respiratorie, ovvero asma e/o rinite tipicamente occupazionali (asma di Baker), sono più comuni nell'età adulta.

(iii) La sensibilità al glutine non celiaca (NCGS) è una condizione determinata da una abnorme risposta dell'immunità innata all'ingestione di glutine caratterizzata da una varietà di manifestazioni intestinali o extra-intestinali, in soggetti in cui la CD è stata esclusa.

## **COSA SAPPIAMO**

**Il glutine innesca diversi tipi di risposte immunologiche e non-immunologiche che, seppur raramente, possono coesistere. In questa review abbiamo analizzato e riassunto le evidenze riguardo la possibile associazione tra CD e WA, descritta sempre più frequentemente in letteratura. (Tabella 1)**

Papers	Study Design	Population	Intervention/observation	GDF Duration	Main Results
Armentia <i>et al.</i> (2008)	Interventional trial	3 groups (food allergy/Baker's Asthma/celiac disease)	allergenic reactivity of ingested and inhaled cereal allergens in different ages, in allergic and celiac people	Not reported	high values of specific IgE to cereals in CD group (wheat, barley, rye flour and other seeds)
Pillon <i>et al.</i> (2015)	Observational	Children with food allergy (severe and mild food allergy)	evaluate the prevalence of celiac disease in children with very severe food allergy	NA	CD prevalence among patients with severe allergy is 4-5 times higher than in both the general population and subjects with mild allergy.
Karhus <i>et al.</i> (2018)	Observational (cross sectional)	five cohorts of Danish adult populations (Health2006 study, Allergy90, Inter99, The 1936 cohort, Monica1)	investigate the association of CD and CD antibody positivity with hay fever, asthma and IgE sensitization in a general population study of Danish adults who had been screened for CD	NA	individuals diagnosed with CD, or CD antibody-positive participants, had a significantly higher prevalence of IgE sensitization to food and inhalant allergens
Micozzi <i>et al.</i> (2018)	Case report	Two children aged 6 and 12-months-old with CD and food allergy who subsequently developed WA	Description of sensitization to wheat in CD patient on GFD with risk factors (allergy to food and inhalants)	Six years	NA
Lombardi <i>et al.</i> (2019)	Case report	1 pediatric and 1 adult case	Description of anaphylactic reaction to wheat in CD patients on GFD	Ten years (minimum duration)	NA
Mennini <i>et al.</i> (2019)	Case report	1 pediatric case	13 years-old boy affected by CD, atopic dermatitis, urticaria and angioedema after ingestion of egg's proteins, rhinitis conjunctivitis and asthma.	Eight years	NA
Dondi <i>et al.</i> (2015)	Case report	1 pediatric case	Fatal anaphylactic reaction to wheat in a CD patient on GFD (accidental ingestion) with an history of atopic dermatitis, asthma, food allergy after ingestion of cow's milk, fish, kiwi and hazelnut	Seven years	NA

**Tabella 1 – Riassunto delle evidenze in letteratura. (NA= non applicabile).**

Già dal 2008 Armentia *et al.* evidenziavano valori elevati di IgE specifiche per grano, orzo, segale e altri cereali in 57 bambini affetti da CD in assenza di allergie alimentari.[3] Pillon *et al.* (2015) sottoposero a screening per CD 319 bambini con grave allergia alimentare (245 alle proteine del latte vaccino, 98 all'uovo, 25 al grano) trattati con immunoterapia orale specifica. La prevalenza della CD risultava 4-5 volte maggiore nei pazienti affetti da grave allergia alimentare rispetto ai soggetti con allergia di grado lieve e alla popolazione generale (coorte di controllo).[4] Karhus *et al.* (2018), analizzando i dati raccolti da cinque grandi coorti di popolazioni danesi (studio Health2006, Allergy90, Inter99, The 1936 cohort, Monica1), dimostrarono che i soggetti affetti da CD (diagnosi sierologica ed endoscopica) presentavano una maggiore prevalenza di sensibilizzazione IgE-mediata ad allergeni alimentari (uova, latte, merluzzo, grano, arachidi, soia) e inalanti (acari della polvere e artemisia).[5] Micozzi *et al.* (2018) e Lombardi *et al.* (2019) riportavano due casi di pazienti affetti da CD in corso di GFD, rispettivamente di età pediatrica i primi, con storia di pregressa allergia all'uovo e al latte, rinocongintivite ed asma, e di età adolescente/adulta i

secondi, che non riferivano pregresse allergopatie. In tutti i soggetti, dopo 6-10 anni di GFD, si manifestavano sintomi acuti di verosimile natura IgE-mediata (dolore addominale, vomito, starnuti, lacrimazione, angioedema palpebrale, anafilassi) in seguito all'accidentale ingestione di glutine (Skin prick test (SPT) e IgE specifiche molecolari positivi). [6, 7] Anche Mennini et al. (2019) segnalavano un episodio di anafilassi IgE-mediata (SPT e IgE specifiche molecolari positive) dopo l'ingestione di alimenti contaminati dal grano in un ragazzo di 13 anni affetto da CD che praticava GFD da almeno 8 anni, con storia di dermatite atopica, allergia all'uovo, oculo-rinite e asma allergico.[8] Infine un'anafilassi fatale alle proteine del grano veniva descritta da Dondi et al. in un ragazzo di 16 anni celiaco che praticava GFD dall'età di 9 anni, affetto sin dalla prima infanzia da dermatite atopica, asma, allergia alimentare al latte, pesce, kiwi e nocciola. Mai segnalate reazioni avverse al frumento prima dell'inizio della GFD. [9]

Il possibile legame patogenetico che lega CD e WA non è ancora chiaro. Recenti evidenze pongono l'attenzione sulla presenza di IgE aumentate in molte malattie autoimmuni o infiammatorie, come il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, il pemfigoide bolloso, la dermatite atopica, seppur il loro ruolo non sia stato ancora ben definito. [14] Due diversi meccanismi patogenetici sono stati ipotizzati per spiegare la comorbidità tra CD e WA: (i) la permeabilità della mucosa intestinale compromessa in pazienti con CD potrebbe aumentare il flusso di antigeni alimentari inducendo una maggiore sensibilità; (ii) la compromissione della permeabilità intestinale, osservata in alcuni pazienti allergici, potrebbe rompere la tolleranza al glutine, favorendo lo sviluppo di CD in soggetti geneticamente predisposti.[4] Inoltre, l'iperproduzione di IL-15 riscontrata a livello della mucosa intestinale di pazienti celiaci potrebbe favorire la disregolazione immunitaria. [5] Nel 2008 Barbi et al. dimostravano che 24 pazienti sensibilizzati ad alcuni alimenti, sviluppavano una reazione immediata, e in 4 casi anafilassi, dopo l'ingestione accidentale dell'alimento incriminato precedentemente eliminato dalla dieta. Nessuno di loro aveva presentato reazioni al suddetto alimento prima della dieta di eliminazione. [11].

La tradizionale strategia di evitamento, unico trattamento noto in passato per l'allergia alimentare, è stata ormai ampiamente riconsiderata. È infatti noto che l'esposizione continua ad un antigene determina la soppressione della risposta IgE-mediata promuovendo il mantenimento della tolleranza. [12] Pertanto, è plausibile ipotizzare che la rigorosa restrizione alimentare, in pazienti con predisposizione atopica, potrebbe indurre o aumentare la produzione di IgE specifiche contro l'allergene evitato e, di conseguenza, aumentare il rischio di anafilassi in caso di contatto e/o ingestione e/o inalazione accidentali. [13] Per tali ragioni, lo stesso meccanismo potrebbe verificarsi in pazienti con CD, predisposti all'atopia, che praticano GFD.

Barratt et al. nel 2013 in uno studio cross-sectional classificavano 224 pazienti in base all'aderenza alla GFD in "completamente aderenti" o "parzialmente/non aderenti". A tutti i pazienti veniva chiesto di valutare la gravità dei sintomi presentati entro 1 ora dall'assunzione di glutine che includevano dolore addominale, diarrea, meteorismo, cefalea, prurito, insonnia, aftosi orale, flatulenza, affaticamento, nausea e vomito. Tali sintomi, riferiti ai 28 giorni precedenti, venivano confrontati con gli stessi presentati prima di avviare la GFD. I pazienti celiaci con discreta aderenza alla GFD riportavano una significativa probabilità di presentare reazioni acute e gravi rispetto al gruppo "parzialmente/non aderente".[14] In questo studio non veniva tuttavia provata la presenza di sensibilizzazione di tipo IgE-mediata.

#### **CONSIDERAZIONI PER LA PRATICA CLINICA E PROSPETTIVE FUTURE**

La prima importante questione è definire quale gruppo di pazienti con CD sia a rischio di sviluppare una reazione acuta e grave in seguito all'ingestione accidentale di glutine in corso di GFD. Abbiamo identificato tre categorie: (i) soggetti con CD ad alto rischio di sviluppare una reazione acuta dopo ingestione di glutine, mai sperimentata in precedenza. A tal proposito, la revisione della letteratura sottolinea come la comorbidità ad altre allergopatie (rinite, asma, orticaria, allergia alimentare) presente in un paziente celiaco, già prima di iniziare la GFD, aumenti il rischio di sensibilizzazione al glutine. In questi casi, un periodico follow up allergologico dovrebbe essere programmato. (ii) Soggetti con CD in corso di GFD che hanno già sperimentato reazioni acute dopo l'ingestione accidentale di glutine. Questi dovrebbero essere sottoposti ad uno stretto follow up allergologico che valuti la necessità di adottare misure preventive per

ridurre il rischio di mortalità legato all'anafilassi (ad es. prescrizione adrenalina autoiniettabile). Inoltre, nell'era della "medicina di precisione", un approccio molecolare integrato tramite Component Resolved Diagnosis (CRD) potrebbe essere considerato per migliorare la gestione clinica del paziente celiaco. (iii) Soggetti affetti da CD in corso di GFD con sintomi gastrointestinali sub-acuti, come dolore addominale, vomito ripetuto, diarrea, letargia, che si verificano da 1 a 4 ore dopo l'ingestione di glutine. In questi casi, una valutazione allergologica negativa (SPT, RAST, CRD) potrebbe far sospettare una Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) ad insorgenza tardiva.

La seconda questione è l'identificazione di fattori predittivi di reazione acuta IgE-mediata in soggetti celiaci che praticano GFD per selezionare adeguatamente la popolazione a rischio. In primis la predisposizione atopica e/o comorbidità con altre allergopatie sembrano essere i fattori di rischio più importanti. In secondo luogo è fondamentale valutare l'adesione alla GFD. Più la restrizione dietetica è severa nei pazienti con predisposizione atopica, più è alto il rischio di promuovere la produzione di IgE specifiche per il frumento. Biagi et al. nel 2012 svilupparono un semplice questionario "Punteggio di Biagi", che rappresenta un valido strumento per la stima dell'aderenza alla GFD, elaborato con l'intenzione di valutare la strategia seguita dal paziente per evitare il consumo di glutine. [15] (Tabella 2)

<b>Prototipo di paziente con CD a rischio di severa WA</b>
Anamnesi positiva per allergia alimentare, dermatite atopica, rinite, asma
Sensibilizzazione già nota ad allergeni alimentari o inalanti
Pregresse reazioni sospette al frumento in corso di GFD
Stretta aderenza alla GFD

**Tabella 2 – Prototipo di paziente celiaco a rischio di sviluppare una severa WA al frumento.**

## **CONCLUSIONE**

Sebbene i meccanismi patogenetici rimangano ancora poco chiari, la comorbidità tra CD e WA IgE e non-IgE mediata non è più così rara e interessa in maniera multidisciplinare il pediatra, il gastroenterologo e l'allergologo. Dalla revisione della letteratura emerge la necessità di sottoporre a screening allergologico i pazienti affetti da CD a rischio di sviluppare una sensibilizzazione IgE-mediata al frumento, per prevenire il rischio di anafilassi fatale. Infine, a causa della crescente popolarità della GFD anche in soggetti non affetti da CD, tutto ciò dovrebbe essere tenuto in considerazione al fine di fornire una corretta informazione e valutazione dei rischi connessi alla dieta di eliminazione.

## **Bibliografia**

- 1) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
- 2) Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet.* 2013 Nov 16;382(9905):1656-64. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60309-8.
- 3) Armentia A, Arranz E, Hernandez N, Garrote A, Panzani R, Blanco A. Allergy after inhalation and ingestion of cereals involve different allergens in allergic and celiac disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2008 Jan;2(1):47-57. doi: 10.2174/187221308783399234.
- 4) Pillon R, Zibera F, Badina L, et al. Prevalence of celiac disease in patients with severe food allergy. *Allergy.* 2015 Oct;70(10):1346-9. doi: 10.1111/all.12692. Epub 2015 Jul 27.
- 5) Kårhus LL, Skaaby T, Madsen AL, et al. The association of celiac disease and allergic disease in a general adult population. *United European Gastroenterol J.* 2019 Feb;7(1):78-89. doi: 10.1177/2050640618811485.
- 6) Micozzi S, Infante S, Fuentes-Aparicio V, Álvarez-Perea A, Zapatero L. Celiac Disease and Wheat Allergy: A Growing Association? *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3-4):280-282. doi: 10.1159/000489305.
- 7) Lombardi C, Savi E, Passalacqua G. Celiac disease and wheat allergy may coexist: two case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(6):454-456. doi: 10.18176/jiaci.0421. Epub 2019 Jun 7.
- 8) Mennini M, Fiocchi A, Trovato CM, et al. Anaphylaxis after wheat ingestion in a patient with coeliac disease: two kinds of reactions and the same culprit food. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul;31(7):893-895. doi: 10.1097/MEG.0000000000001421.

- 9) Dondi A, Ricci G, Matricardi PM, Pession A. Fatal anaphylaxis to wheat after gluten-free diet in an adolescent with celiac disease. *Allergol Int.* 2015 Apr;64(2):203-5. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.001.
- 10) Ettinger R, Karnell JL, Henault J, et al. Pathogenic mechanisms of IgE-mediated inflammation in self-destructive autoimmune responses. *Autoimmunity.* 2017 Feb;50(1):25-36. doi: 10.1080/08916934.2017.1280670.
- 11) Barbi E, Berti I, Longo G. Food allergy: from the of loss of tolerance induced by exclusion diets to specific oral tolerance induction. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2008 Nov;2(3):212-4. doi: 10.2174/187221308786241875.
- 12) Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb;17(3):459-65. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01468.x.
- 13) Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy.* 2004 Jun;59(6):668-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00398.x.
- 14) Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS. Factors influencing the type, timing and severity of symptomatic responses to dietary gluten in patients with biopsy-proven coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22(4): 391-6.
- 15) Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, et al. A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *Br J Nutr.* 2012 Nov 28;108(10):1884-8. doi: 10.1017/S0007114511007367.