

Allergia e Intolleranza Alimentare

Anna Perino

Allergia e Intolleranza Alimentare

PACINeditore
MEDICINA



PACINeditore
MEDICINA

Allergia e Intolleranza Alimentare

A. Perino

Servizio di Allergologia
Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio
Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino
Azienda Ospedaliera "S. Luigi", Orbassano, Torino

Seconda Edizione

© Copyright 2001 by Pacini Editore S.p.A.

ISBN 88-7781-366-0

Realizzazione editoriale

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca - 56121 Ospedaletto (Pisa)

E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it

Internet: <http://www.pacinieditore.it>

Fotolito e Stampa

IGP Industrie Grafiche Pacini - Pisa

In copertina:

Ficus carica L., da *I Ritratti di piante di Iacopo Ligozzi*, Pisa, Pacini Editore, 1993.

A cura di: Stallergenes Italia Srl, UCB Pharma SpA

Edizione multimediale e software a cura di CA.D.EL. S.r.l.

Via Provinciale 35/11, 10040 Cumiana (TO)

Tel. 011 905.89.85

Telefax 011 905.90.56

E-mail: info@cadel.it - correnti.daniel@cadel.it

Internet: <http://www.cadel.it>



Testi ed articoli di particolare interesse nello studio dell'allergia/intolleranza alimentare

Adverse reactions to food. EAACI Position Paper. Allergy 1995;50:623-35.

Atlas on Mechanisms in Adverse Reactions to Food. Edited by Claudio Ortolani. Allergy 1995;50(Suppl.20):5-81.

Atti del corso SIAIC ALLERGIA ED INTOLLERANZA ALIMENTARE. Direttore del corso C. Ortolani. Milano 1994.

Bousquet J, Metcalfe D, Warner J. FOOD ALLERGY POSITION PAPER OF THE CODEX ALIMENTARIUS - ACI International 1997;9(1):10-21.

Errigo E. MANUALE PRATICO DI ALLERGOLOGIA. Lombardo Editore 1995.

Frieri M, Kettelhut B. FOOD HYPERSENSITIVITY AND ADVERSE REACTIONS. Marcel Dekker Inc. 1999.

Holgate S, Church M. ALLERGOLOGIA. UTET 1995.

Metcalfe D, Sampson H, Simon R. FOOD ALLERGY: adverse reaction to foods and food additives. II Edizione. Oxford: Blackwell Science 1997.

Ricci M, Rossi O, Matucci A. ARGOMENTI DI ALLERGOLOGIA ED IMMUNOLOGIA CLINICA, 1996.

I più vivi ringraziamenti a:

Dottor Maurizio Galimberti - Centro di Allergologia - ASL 11 VerCELLI, per i consigli e per l'aiuto nella stesura del complesso capitolo sull'intolleranza agli additivi

Dottoressa Cristiana Serra - Clinica di Malattie Respiratorie - Università di Torino, per le approfondite ricerche bibliografiche sulla letteratura più recente nel campo dell'allergia alimentare

Maresciallo Antonino Pangallo - NAS - Nucleo di Torino, per i dati intorno alla legislazione vigente nel campo alimentare, alla loro interpretazione ed alle problematiche legate agli OGM

Daniel Maria Correnti - Ditta CA.D.EL. S.r.l. - Torino, per l'assistenza informatica e per i supporti tecnologici avanzati con cui è stato realizzato questo lavoro

Roberto Pissimiglia Editore - Torino, per i preziosi consigli editoriali e per la disponibilità nel risolvere i problemi legati alla stesura del libro

Indice	7	Presentazione alla II Edizione
	9	Presentazione alla I Edizione
	15	1. Generalità sulle allergie alimentari
	15	1.1. Generalità
	18	1.2. Classificazione delle reazioni avverse agli alimenti
	23	1.3. Prevalenza delle allergie alimentari
	25	1.4. Allergie alimentari più frequenti
	30	1.5. Storia naturale dell'ipersensibilità agli alimenti
	32	1.6. Terminologia
	35	2. Meccanismi di tolleranza e di sensibilizzazione agli allergeni alimentari
	35	2.1. Generalità
	36	2.2. Aspetti anatomici e funzionali del GALT
	39	2.3. Barriera mucosale intestinale
	41	2.4. La tolleranza orale
	44	2.5. Patogenesi dell'allergia alimentare
	49	2.6. Influenze perinatali e ambientali
	61	3. Allergeni alimentari I
	61	3.1. Considerazioni generali
	67	3.2. Allergeni alimentari più importanti
	73	3.3. La cross-reattività tra allergeni inalanti ed alimenti

83	4. Allergeni alimentari II
83	4.1. Allergene nascosto
103	4.2. Modificazioni dell'allergenicità degli alimenti
106	4.3. Cibi transgenici
115	5. Sintomi
116	5.1. Sindrome orale allergica
118	5.2. Reazioni cutanee
122	5.3. Reazioni a livello del tratto respiratorio
124	5.4. Allergia gastrointestinale
126	5.5. Anafilassi
139	6. Diagnosi di allergia alimentare
142	6.1. Test cutanei
143	6.2. Dosaggio delle IgE specifiche
144	6.3. I challenge test orali
148	6.4. Le diete di eliminazione/scatenamento
149	6.5. Interpretazione dei test
151	7. Reazioni immunologiche non IgE mediate
151	7.1. La malattia celiachia
160	7.2. Gastroenterite eosinofila
161	7.3. Enteropatia indotta da cibo (Food Sensitive Enteropathy)
161	7.4. Colite indotta da cibo (Food Sensitive Colitis)
162	7.5. Sindrome di Heiner

165	8. Intolleranze alimentari
165	8.1. Le intolleranze alimentari enzimatiche
168	8.2. Deficit di lattasi
170	8.3. Intolleranza alimentare farmacologica
173	8.4. Clinical ecology syndrome
177	9. Allergia ed intolleranza agli additivi
177	9.1. Contaminanti ambientali ed industriali
178	9.2. Additivi
180	9.3. Classificazione
186	9.4. Additivi responsabili di reazioni avverse
191	9.5. Quadri clinici
192	9.6. Meccanismi patogenetici
194	9.7. Diagnosi di intolleranza agli additivi alimentari
195	9.8. Pericolosità degli additivi
199	10. Dermatite da contatto endogeno ai metalli di origine alimentare
205	11. Trattamento delle allergie alimentari
205	11.1. Terapia dietetica
208	11.2. Terapia medica
210	11.3. Prevenzione
217	11.4. Prospettive future
221	12. Problemi pratici
222	12.1. La lettura delle etichette
231	12.2. Mangiare fuori casa
235	Appendice: diete

Presentazione alla II Edizione

La presentazione di questa seconda edizione del libro di Anna Perino, da parte di un pediatra, potrebbe apparire fuori luogo e in qualche modo “invasiva”.

In realtà, volevo anzitutto rendere omaggio all'Autrice di una così eccellente e utilissima pubblicazione ed esprimere la soddisfazione da parte di chi, come pediatra, è in prima istanza interessato ai problemi dell'allergia alimentare.

Di fatto, questo tipo di patologia può coinvolgere il bambino fin dai primi mesi di vita e spesso rappresenta la prima tappa della sensibilizzazione allergica in un paziente geneticamente predisposto.

Inoltre, l'allergia alimentare ha nel bambino anche un valore predittivo per quello che potrà essere il suo futuro di atopico in quanto in oltre il 60% dei casi, col passare degli anni, può esservi una evoluzione dall'allergia alimentare a quella inalatoria. Tutto questo fa presupporre che i meccanismi della tolleranza immunologica siano più attivi a livello gastroenterico che non a livello respiratorio. D'altra parte rimane sorprendente come l'apparato digerente riesca a tollerare tonnellate di antigeni alimentari ingeriti durante l'arco della vita.

Da un punto di vista sintomatologico siamo abituati, con May, a considerare l'allergia alimentare come una grande “trasformista” per la capacità di esprimersi a livello di organi e apparati diversi con sintomatologie che vanno dall'asma alla dermatite atopica, alla diarrea fino allo shock anafilattico e ai disturbi del sonno.

Tutto questo induce il pediatra e l'allergologo a conoscere profondamente i misteri di questa “trasformista” con la necessità di distinguere le patologie IgE-mediate da quelle con meccanismi più propriamente legati alle intolleranze.

Infatti, troppo spesso, vi è un abuso del termine “allergia” che non tiene conto dei meccanismi patogenetici e della necessità di applicare metodiche diagnostiche per chiarire il tipo di una reazione avversa ai cibi.

Vi è poi, anche a livello popolare, la tendenza a percepire co-

me “allergia” qualsiasi reazione cutanea o gastroenterica soprattutto nel lattante. Da qui, la considerazione che quasi la metà dei bambini nei primi due anni di vita è classificato come allergico, mentre il numero reale si riduce a poco più del 3-4% quando vengono applicati criteri stretti di diagnosi come, ad esempio, il test di provocazione “in aperto” o “in cieco”.

Questo volume risolve in modo veramente ampio le problematiche che interessano un pediatra o l'allergologo dell'adulto. Ogni parte è così ben curata che si scende addirittura in dettagli come, ad esempio, nel caso del suggerimento di diete appropriate o nella interpretazione delle etichette che spesso può evitare reazioni gravi da “alimenti nascosti”. Non mancano i capitoli sulle intolleranze alimentari e il ridimensionamento di alcuni problemi come quelli della “ecology syndrome” in cui, il ruolo della psiche sostituisce ogni altro meccanismo patogenetico noto.

Infine, più che elogiare si deve ringraziare l'Autrice di questo libro: per quanto ci ha dato in conoscenza e semplicità espressiva e per averci trasmesso con lo stile di chi ha vissuto per anni i problemi clinici e scientifici dell'allergia, un bagaglio di conoscenze utile al lavoro giornaliero di ogni pediatra non necessariamente allergologo.

Personalmente devo esprimere la soddisfazione di essere stato scelto, fra quanti si interessano a questa patologia, a rappresentare pediatri e bambini che sicuramente si avvantaggeranno delle nuove conoscenze che Anna Perino ci ha messo magistralmente a disposizione in queste pagine.

Alberto Vierucci

*Direttore Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi
Ospedale Pediatrico “A. Meyer”, Firenze*

Presentazione alla I Edizione

Le presentazioni da parte di cattedratici di nuove monografie di Medicina Clinica sono stereotipe, almeno nella grande maggioranza dei casi. Pochi le leggono e quei pochi le dimenticano presto. Né il sottoscritto vuole andare controcorrente, giacché la presentazione di un nuovo libro è sempre un piacere e un onore. Nell'attuale circostanza però, questi sentimenti debbono essere espressi a tutte lettere.

Ho volutamente ripreso termini abusati e banalizzati, che faranno sorridere molti: un binomio sentimentale d'altri tempi, fuori moda in una società tecnologica e frettolosa, dove tutto scorre velocissimo, alla superficie. Vorrei spiegarmi meglio.

Un piacere, la presentazione, perché è stata per me piacevole, e non poco, la lettura di questo libro. Testo scorrevole, aggiornatissimo, ricco di notizie, tabelle grafici, sofisticato e semplice a un tempo, frutto di un impegno lungo e appassionato, dedicato, tra l'altro, a un argomento "elusivo" di grande importanza clinica ma, tra l'altro, poco conosciuto dal medico pratico. Poco conosciuto anche perché poco trattato e divulgato. Ed ecco un primo importante motivo di piacere intellettuale: quello della scoperta, man mano che si procede nella lettura, di allergeni inaspettati, di risvolti clinici singolari, di problemi pratici ignorati o sottovalutati, ma di grande significato per la prevenzione. Come chi ascolta un brano musicale di grande fascino subito avverte il desiderio di riascoltare o di ritrovare sulla partitura i passaggi di particolare impatto emotivo, così chi legge questo libro subito avverte la necessità di tenerlo a portata di mano e di ritrovarvi rapidamente quelle specifiche nozioni utili a inquadrare quel particolare paziente sospetto allergico o intollerante agli alimenti.

Il merito di ciò, manco a dirlo, va all'Autrice, che guida il lettore, dolcemente ma sapientemente, attraverso un cammino, non facile ma necessario che procede a tappe successive, da un rigoroso inquadramento nosografico e patogenetico, alla sintomatologia clinica e alle strategie di prevenzione e terapia.

Non mancano le aperture sulle aree di ricerca più avanzata. Sono aperture discrete, che mettono a fuoco con efficacia i problemi interpretativi e/o i progressi di immunologia molecolare più “caldi”, ma che lasciano al lettore curioso l’iniziativa di specifici approfondimenti culturali.

Vorrei citare, a titolo esemplificativo, due di queste aperture: quella sui cibi transgenici e quella sul microambiente della parete intestinale, laddove enterociti e cellule immunocompetenti recitano, a seconda delle circostanze, parti di protagonisti sullo scenario patogenetico.

Ma l’obiettivo dichiarato del libro resta il medico pratico. Né poteva essere altrimenti, per l’enorme esperienza clinica di chi l’ha scritto, per la sua capacità di dialogare con i pazienti e i familiari, di immedesimarsi nei problemi gestionali dell’alimentazione di tutti i giorni, di essere attenta osservatrice dei determinanti sociologici e psicologici del “food market”. Ed ecco un altro motivo di piacere intellettuale, almeno per il sottoscritto. Mi riferisco a quella sorta di effetto boomerang dell’offerta industriale di cibo, del fast-fooding mediatico, della rincorsa a palatabili intrugli, reclamizzati per prevenire obesità e aterogenesi ma che gratificano in sostanza chi li produce e i persuasori occulti che li propongono. Il ruolo della manipolazione conservativa e “additiva” degli alimenti che consumiamo, in casa e fuori casa, non è certo secondario per il trend incrementale della patologia qui descritta, immunomediata e non.

Il messaggio è chiaro. Anche nell’alimentazione, soprattutto in soggetti a rischio (in primo luogo allergopatici atipici: cross-reazione fra allergeni!), compito del medico è recuperare il buon senso clinico e l’approccio individuale. Buonsenso, beninteso, supportato dalla cultura e dalla capacità comunicativa, dalla consapevolezza dei propri limiti e quindi dal recupero di esperienze e competenze specialistiche. In breve: la rinnovata mentalità della medicina vera, senza altre specificazioni, attenta alla storia individuale e alla personalità del malato, alla sua reattività nei confronti dell’evento patogeno ma anche dei rimedi terapeutici e ancora, alle componenti psicodinamiche che, nei casi in questione, sono tutt’altro che trascurabili.

È a questo punto facile il passaggio al secondo termine del binomio piacere-onore. Come docente di medicina interna,

non posso che essere onorato dell'invito di Anna Perino a scrivere questa presentazione, che vuole trasmettere sensazioni più che elencare meriti, che del resto il lettore individuerà da sé. La medicina interna, per le sue caratteristiche metodologiche, è la materia più importante nella formazione del medico di medicina generale, e quindi della mentalità di cui sopra, che vuole privilegiare la globalità del malato più che le peculiarità della malattia. Ma sono onorato anche sul piano personale: non sono un esperto di Allergologia (non diciamo uno specialista) e Anna Perino non è una mia allieva né opera nel contesto della Clinica Medica Generale che dirigo. Lavoriamo nella stessa Azienda Ospedaliera, alla periferia sudovest di Torino (Il "San Luigi" di Orbassano), lei ospedaliera io universitario. La stima e l'amicizia reciproche sono cresciute nel tempo, la pratica clinica e il management di comuni pazienti ci hanno fatto ritrovare, fra quanti, non più giovani, ancora credono che cultura, curiosità intellettuale, razionalità scientifica, entusiasmo per il proprio lavoro siano cose belle della vita.

Mi fermo qui. I superstiti lettori di questa presentazione hanno certamente capito perché auguri a questo libro e alla sua Autrice ogni meritatissimo successo.

Alberto Angeli

Direttore Dipartimento Medicina Interna

Università di Torino

Azienda Ospedaliera "S. Luigi", Orbassano, Torino

*I vostri alimenti dovrebbero essere medicine
e le vostre medicine alimenti*
Ippocrate 460 a.C.

1

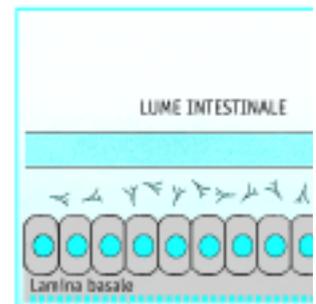
Generalità sulle allergie alimentari

Il cibo è essenziale per la vita e fonte di piacere e spesso anche di identità culturale. La più parte degli individui ingerisce tre pasti al giorno più alcuni *snacks* e condivide il cibo in occasione della maggior parte degli eventi sociali, per un quantitativo medio di due o tre tonnellate di cibo nell'arco di una vita. Di conseguenza non è sorprendente che il cibo sia così frequentemente associato ad una varietà di malattie e soprattutto alla allergia alimentare vera o presunta.

Ippocrate per primo descrisse reazioni avverse agli alimenti oltre 2000 anni fa, ma la comunità medica è sempre stata restia a riconoscere e studiare questa entità e ne ha preso coscienza solo recentemente. Altri medici dell'antica Grecia avevano registrato reazioni avverse al latte di mucca già nel primo e secondo secolo. La prima reazione anafilattica all'uovo fu descritta da Marcello Donati nel sedicesimo secolo e al pesce da Philipp Sachs nel diciassettesimo. Nella prima parte del ventesimo secolo, si sono cominciati a descrivere casi di bambini con lesioni eczematose esacerbate dall'allergia alimentare. Tuttavia il primo ad usare un test di scatenamento da cibo in cieco contro placebo per la diagnosi di allergia alimentare, fu Loveless nel 1950. In seguito da Goldman ed altri furono proposti dei protocolli diagnostici in bambini con sospetta allergia al latte vaccino. Infine nel 1967, May introdusse il test di stimolazione orale controllato in doppio cieco contro placebo, un protocollo considerato ancora oggi il *gold standard* per la diagnosi di disordini allergici indotti d cibo.

L'allergia alimentare ha sempre rappresentato un difficile problema: benché chiaramente essa esista e possa essere dimostrata, molti studiosi continuano a negarne l'esistenza, mentre altri continuano a sovrastimarne l'incidenza. In effet-

1.1. Generalità



ti l'intolleranza alimentare è più frequente dell'allergia, ma anche una reazione allergica a volte può essere difficile da diagnosticare. Le reazioni tali da mettere a repentaglio la vita sembrano essere piuttosto rare, ma probabilmente la loro prevalenza sta aumentando e il pattern delle reazioni ai vari alimenti sta cambiando di pari passo con i cambiamenti che vengono apportati nell'alimentazione. L'allergia alimentare per lo più può essere diagnosticata con facilità, ma quando la reazione non è dovuta ad un meccanismo immunologico la diagnosi si presenta più complessa, a dispetto che il fenomeno sia ben più frequente dell'allergia vera e propria.

Non è molto chiaro se la prevalenza dell'allergia alimentare sia in aumento come si osserva per l'allergia agli inalanti. La recente introduzione di nuovi allergeni come il kiwi, la papaya o il mango ha dato origine a nuove sensibilizzazioni alimentari sconosciute fino a pochi anni fa, oppure la stessa manipolazione dei cibi può aumentarne l'allergenicità, anche se si conosce poco a proposito. Le nuove tecnologie permettono all'industria alimentare di sviluppare prodotti nuovi da cibi antichi, che nella loro nuova forma possono non essere più riconosciuti come allergenici da pazienti precedentemente sensibilizzati; oppure questi alimenti possono sensibilizzare pazienti precedentemente non allergici.

Attenzione particolare deve poi essere prestata a nuovi tipi di alimenti o nuovi tipi di ingredienti, ad esempio alimenti non ancora usati estensivamente in alimentazione umana o prodotti ottenuti da processi di produzione estensivamente modificati o completamente nuovi. Le biotecnologie hanno reso possibile la preparazione di proteine alimentari ricombinanti la cui allergenicità è ancora sconosciuta e necessita di studi approfonditi e di continua sorveglianza dopo l'immissione sul mercato.

Il concetto stesso di allergia alimentare è spesso oggetto di diverse interpretazioni e di accese discussioni da parte dei medici. Ed il problema diventa ancora più complesso quando il termine viene usato dalla stampa non medica o dal pubblico. I motivi di queste disparità di opinioni sono per lo più i seguenti:

1. il concetto di allergia alimentare viene spesso dilatato eccessivamente, fino ad avere un significato distorto e in definitiva erroneo. Ciò accade, per esempio, quando vi ven-

gono incluse manifestazioni di intolleranza aspecifica e magari avversioni di natura gustativa o psichica;

2. per rispondere al suo bisogno di causalità, il paziente tende a ricondurre sintomi e malesseri i più svariati al fattore esogeno “alimentazione” ed in particolare alla “chimica dell'alimentazione”. Tuttavia, gli studi epidemiologici e la pratica specialistica dimostrano chiaramente che sussistono grosse discrepanze tra l'asserita intolleranza nei confronti di un alimento e le risultanze degli accertamenti effettuati con mezzi idonei;
3. spesso vengono diagnosticate “poliallergie alimentari” senza una diagnostica allergologica precisa mediante test di laboratorio non convenzionali oppure vengono interpretati come allergie alimentari dei disturbi funzionali od organici non ben definiti, sempre senza che tali diagnosi abbiano il supporto di test di riconosciuta scientificità.

Per queste ragioni è utile per prima cosa definire i concetti legati al campo dell'allergia e dell'intolleranza alimentare e classificare i diversi tipi di reazioni in base a rigorosi principi scientifici, distinguendo in particolare i meccanismi immunologici o non che determinano la sintomatologia.

In senso generale, le reazioni abnormi che si producono in seguito all'assunzione di cibo possono essere scatenate:

- dall'alimento stesso oppure dai suoi prodotti di scomposizione enzimatica in sede di processo digestivo;
- da altre sostanze presenti in modo “larvato” negli alimenti, come potrebbero essere spore di fitomiceti o spezie;
- da amine biogene presenti in forma naturale nell'alimento;
- da additivi autorizzati dalla legge (coloranti, conservanti, stabilizzanti);
- da residui rimasti incorporati nell'alimento come esito dei processi di produzione (per es. pesticidi, ormoni, antibiotici).

Per quanto i pazienti tendano ad attribuire la responsabilità di fenomeni abnormi soprattutto a quest'ultima categoria di sostanze, in realtà, una volta escluse le reazioni tossiche, le reazioni di ipersensibilità che si manifestano con meccanismi vari e soltanto negli individui particolarmente predisposti, sono per lo più dovute agli alimenti naturali.

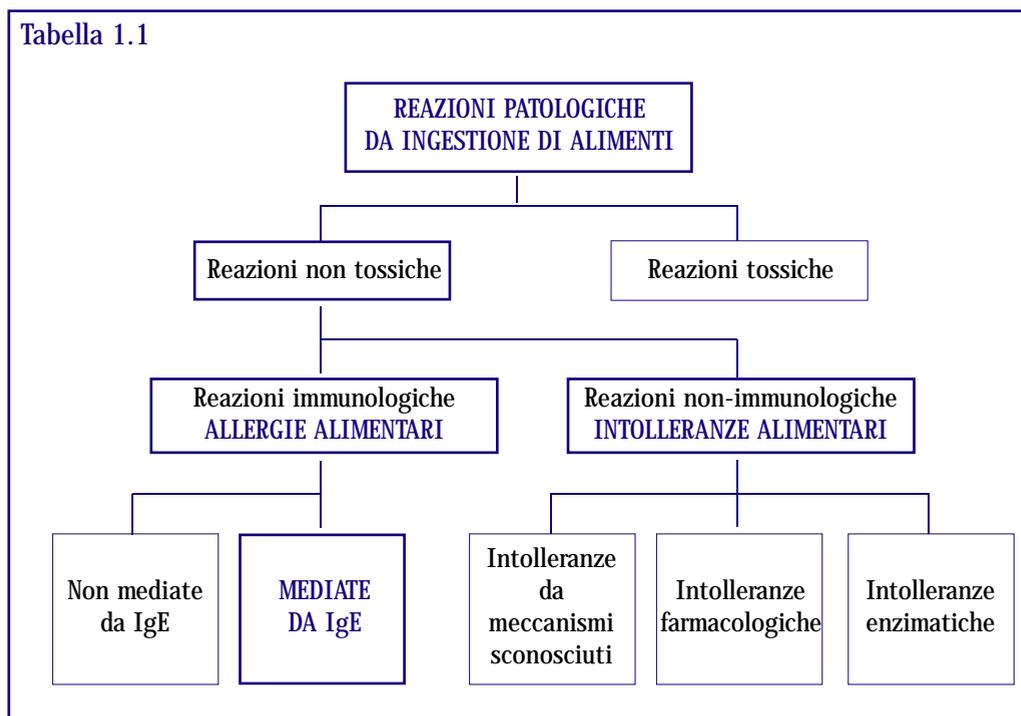
1.2. Classificazione delle reazioni avverse agli alimenti

Nel 1994, il sottocomitato europeo dell'EAACI per le Reazioni Avverse agli Alimenti, al fine di stabilire un linguaggio comune nel campo delle reazioni avverse agli alimenti e di semplificare precedenti classificazioni per lo più basate su criteri misti clinico-patogenetici, ha proposto una classificazione basata esclusivamente sui meccanismi patogenetici (Tab. 1.1).

Una prima distinzione fondamentale è quella fra reazioni tossiche e reazioni non tossiche; delle prime sono esempi tipici l'intossicazione da funghi, la gastroenterite causata da tossine batteriche contenute in cibi avariati, la cosiddetta "reazione sgombroide", reazione allergosimile che può giungere fino allo shock causata dall'istamina, che si manifesta in caso di ingestione di proteine del pesce (sgombro, tonno) avariato per difetto di conservazione.

Le reazioni non tossiche agli alimenti dipendono dalla suscettibilità individuale verso alcuni cibi e vengono a loro volta suddivise in Immunomediata e Non immunomediata. Il termine di Allergia Alimentare viene comunemente utilizzato per le prime mentre le seconde vengono definite come Intol-

Tabella 1.1



leranze Alimentari a loro volta meglio caratterizzate a seconda del meccanismo che sta alla loro base (Tab. 1.2).

È corretto parlare di allergie alimentari o, rispettivamente, di allergie agli additivi, soltanto per quelle manifestazioni che si dimostrino sostenute da una reazione di tipo immunologico, attraverso la formazione di anticorpi allergene-specifici in soggetti geneticamente predisposti. Di ciò è esempio scolastico l'ipersensibilità verso le proteine del latte.

In linea di massima, i sintomi vengono scatenati da quantitativi piccoli o medi dell'alimento in questione. L'eliminazione dell'alimento incriminato induce la scomparsa dei sintomi, che ricompaiono alla reintroduzione dell'alimento. Dei diversi meccanismi immunologici possibili, oggi vengono ricono-

Tabella 1.2

Patogenesi delle reazioni avverse ad alimenti.

ALLERGIA ALIMENTARE IGE-MEDIATA

a) Documentata

- Shock anafilattico
- Anafilassi da esercizio fisico
- Sindrome allergica orale
- Orticaria - angioedema (acuta, cronica, recidivante, da contatto)
- Rinite - congiuntivite
- Asma bronchiale
- Dermatite atopica (nel bambino)

b) Probabile

- Gastrite erosiva
- Gastroenterite eosinofila
- Vomito
- Diarrea
- Dolore addominale
- Sinusite
- Otite media sierosa
- Prurito, reazioni eritematose

ALLERGIA ALIMENTARE

NON IGE-MEDIATA PROBABILE

- Sindrome di Heiner (tipo III)
- Esacerbazione di dermatite da ingestione di tracce di nichel, cromo e cobalto

INTOLLERANZA ALIMENTARE

a) Enzimatica

- Intolleranza ai disaccaridi
- Intolleranza agli aminoacidi
- Intolleranza all'amido

b) Farmacologica

- Cefalea (tiramina, feniletilamina, ecc.)
- Sindrome del ristorante cinese (da glutammato)

c) Da meccanismi non definiti

- Morbo celiaco
- Dermatite erpetiforme di Duhring

MALATTIE CONTROVERSE

- Dermatite atopica dell'adulto
- Enuresi
- Diarrea cronica
- Sindrome dell'intestino irritabile
- Emicrania
- Artralgie
- Proctite

sciuti come allergici soltanto quelli mediati dall'immunoglobulina E (IgE). A differenza degli anticorpi IgG e IgG4, che sono presenti anche nelle persone sane, le IgE specifiche vengono caratteristicamente prodotte dal sistema immunitario dei soggetti cosiddetti atopici.

L'affermazione di una patogenesi allergica passa attraverso l'identificazione in vitro degli anticorpi specifici ed attraverso i test di provocazione cutanei ed orali, in aperto o in cieco sui pazienti stessi. La diagnosi può essere confermata dai test cutanei (*prick-test*) sia nei confronti di estratti commerciali dell'alimento in soluzione glicero-salina o in soluzione fisiologica, sia nei confronti dell'alimento naturale, cotto o crudo (*prick-to-prick method*).

Tutte le altre reazioni non indotte da meccanismi immunologici specifici vengono classificate come intolleranze agli alimenti. I meccanismi in grado di provocare intolleranza possono essere di natura enzimatica, di tipo farmacologico oppure rimanere sconosciuti (Tabb. 1.3, 1.4).

Tra le intolleranze enzimatiche, la più frequente e tipica è il

Tabella 1.3

Reazioni non-immunologiche agli alimenti.

REAZIONI PREDICIBILI	DIFETTI METABOLICI
<p>a) Contaminazione microbica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterotossine • Metabolismo batterico 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipolattasia • Deficit di sucrasi-isomaltasi • Deficit di trealasi • Deficit di tripsinogeno • Deficit di lipasi • Deficit di G6PD
<p>b) Effetti farmacologici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcool • Caffaina • Sale • Lassativi 	<p>Reazioni idiosincrasiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Degranulazione mastcellulare non IgE mediata • Polipeptidi endogeni negli alimenti • Anafilotossine • Proteine dei neutrofilii ed eosinofili • Salicilati • Additivi alimentari
<p>c) Tossine naturali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lecitine nei semi • Aflattosine nei cereali • Muscarina nei funghi • Saponine in varie piante • Ossalati nei vegetali 	

deficit di lattasi su base genetica, che si esprime con diarrea a seguito di ingestione di latte. Intolleranze entero-enzimatiche acquisite si possono manifestare in conseguenza di diverse malattie dell'intestino e del pancreas.

Le intolleranze farmacologiche si manifestano a causa di un tenore troppo elevato di sostanze attive a livello farmacologico (amine biologiche vaso- o psico-attive e liberatori di istamina) presenti in determinati alimenti, specie se consumati abbondantemente.

La maggioranza delle intolleranze causate dagli additivi è indotta da meccanismi oggi sconosciuti. Dato che spesso le manifestazioni relative sono clinicamente simili a delle vere reazioni allergiche, si parla in questo caso di reazioni pseudo-allergiche.

È chiaro che le intolleranze su base non immunologica possono essere diagnosticate soltanto attraverso test di provocazione orali in doppio cieco contro placebo, eseguiti con i singoli alimenti o additivi.

L'intolleranza agli additivi è stata studiata in modo molto più

Tabella 1.4

Sintomatologia di reazioni avverse ad alimenti non immunologicamente mediate.

Quadri clinici	Fattori predisponenti	Sostanze responsabili
Diarrea, crampi addominali	Deficit di lattasi	Lattosio nel latte
Vomito, problemi neurologici	-	Saxitonina nei crostacei
Vomito, diarrea, sintomi neurologici	-	Tossina botulinica
Diarrea, dolore, febbre, vertigini, astenia	-	Tossinfezione da stafilococco o salmonella
Vomito, dolore, salivazione, diarrea, sudorazione, visione offuscata	-	Avvelenamento da funghi
Cefalea, febbre, dispepsia, astenia, depressione	-	Solanina della buccia delle patate
Anemia emolitica	Deficit di G-6-PDH	Fave, farmaci
Tachicardia parossistica atriale	-	Caffeina
Broncospasmo	-	Metabisolfito in vino e insalate
Orticaria	-	Benzoati e coloranti alimentari
Cefalea	-	Vino, cacao, formaggio, glutammato monosodico

limitato rispetto all'allergia alimentare, per cui di conseguenza conosciamo poco relativamente ai possibili meccanismi che stanno alla base di questa patologia. Alcuni studi fanno ritenere che alcune intolleranze agli additivi possano dipendere da un deficit enzimatico come ad esempio l'intolleranza ai solfiti ed ai coloranti azoici oppure che alcuni additivi possano stimolare un rilascio aspecifico di mediatori mastocitari in vivo nei soggetti predisposti.

Non va dimenticata l'esistenza di avversioni psichiche e di intolleranze psicosomatiche, che, naturalmente, nulla hanno a che vedere con l'allergia e rientrano piuttosto nell'ambito della cosiddetta "*clinical ecology syndrome*" o allergia al XX secolo.

Le reazioni tossiche agli alimenti possono esser dovute a diverse sostanze appunto tossiche presenti sia pure in quantitativi molto limitati. La bassa concentrazione di tossine nei cibi assieme alla normale varietà dietetica limitano molto di fatto la frequenza dei fenomeni tossici alimentari. Accidentali accumuli di sostanze tossiche possono tuttavia verificarsi negli alimenti conservati qualora si verificino delle alterazioni nella loro preparazione o conservazione. Le tossine alimentari si distinguono in: 1) naturali sia endogene che esogene; 2) prodotte durante la manipolazione degli alimenti; 3) contaminanti; 4) additivi. In genere si manifestano con disturbi prevalentemente a carico del sistema nervoso centrale, come cefalea, allucinazioni, incoerenza e convulsioni, oppure con disordini epatici ed ematologici. La tossicità alimentare non è in genere di competenza dell'allergologo che tuttavia può venire a contatto del problema a fini di diagnostica differenziale.

I sintomi delle allergie alimentari si esprimono principalmente attraverso la cute, il tratto gastro-intestinale e le mucose del tratto respiratorio. Lo shock anafilattico è una reazione temibile, talvolta ad esito letale, che talora si può manifestare anche in obbligata concomitanza con lo sforzo fisico (*exercise-induced food-anaphylaxis*) (Tab. 1.5).

L'Accademia Europea di Allergologia ed Immunologia non riconosce come fenomeni accertati di allergia alimentare l'emicrania, la sindrome di iperattività (cosiddetta "*tension-fatigue syndrome*"), l'epilessia, l'acne, l'artrite reumatoide e, tra le affezioni intestinali infiammatorie, il morbo di Crohn e la colite ulcerosa.

Tabella 1.5

Quadri clinici dell'allergia alimentare.

SINTOMI PROVOCATI DAL CONTATTO

- **Nel tratto digerente superiore:**
edema delle labbra e della lingua, glossite, faringite, afte
- **Nel tratto gastrointestinale ossia allergie gastrointestinali alimentari:**
nausea, vomito, spasmi esofagei, coliche, gastrite acuta, diarrea, meteorismo, ecc.

SINTOMI SISTEMICI

- **Cute:** edema di Quinke
neurodermite (episodi)
prurito
- **Vie respiratorie:** rinite
asma bronchiale
- **Apparato cardiocircolatorio:** shock a vari livelli
(es. shock anafilattico)

Nei confronti delle manifestazioni respiratorie dell'atopia, che colpiscono il 10-20% della popolazione, le allergie alimentari sono relativamente rare. Di norma esse inducono quadri patologici acuti di breve durata, dato che l'eliminazione dell'alimento causale libera immediatamente il paziente dai disturbi. Occorre comunque considerare anche le diverse categorie di età. È logico che l'allergia al latte vaccino si manifesti con maggior frequenza nei lattanti e nei bambini piccoli, influenzando sui dati della prevalenza delle allergie alimentari.

Secondo Sampson l'individuo percepisce le reazioni avverse agli alimenti e agli additivi come il principale problema della propria salute, tanto che circa un terzo degli Americani modifica la propria alimentazione nella convinzione di avere una allergia alimentare e anche nel Regno Unito ed in Olanda, secondo dati di letteratura, tale comportamento si verifica rispettivamente nel 20 e nel 10% della popolazione.

Le stime dei rapporti europei sulla prevalenza delle allergie alimentari parlano di una percentuale compresa fra lo 0,3 e il 7,5% nei bambini e dell'1-2% negli adulti quando è stato eseguito un test in doppio cieco contro placebo.

1.3. Prevalenza delle allergie alimentari

In Inghilterra sono stati effettuati due studi oggettivi sulla prevalenza delle allergie/intolleranze alimentari in popolazioni normali. Essi si basano su un questionario dettagliato inviato a 15.000 famiglie, su interviste personali effettuate presso i *responders*, su diete di eliminazione e test di provocazione in doppio cieco contro placebo. I questionari hanno messo in evidenza che il 19,9% degli intervistati ritiene di essere affetto da allergie/intolleranze alimentari ed il 7,4% da ipersensibilità nei confronti di additivi alimentari. L'analisi accurata dei risultati ha dimostrato tuttavia che la prevalenza delle allergie/intolleranze comprovate si situa tra l'1,4 e l'1,8% e le reazioni di intolleranza agli additivi fra lo 0,01 e lo 0,23%. In base a questi studi è evidente l'elevata discrepanza tra una presunta intolleranza agli alimenti e/o agli additivi ed i risultati dei test di provocazione.

Nel bambino l'incidenza è stata studiata da Bock in 480 soggetti seguiti dalla nascita fino al compimento del terzo anno di età. Fra questi, a detta dei genitori, 208 (43%) avrebbero avuto reazioni da alimenti, mentre il "challenge" confermava la presenza di reazioni solo nell'8% dei casi.

Secondo alcune stime, reazioni allergiche nei confronti degli alimenti sarebbero responsabili ogni anno negli Stati Uniti di 100-125.000 decessi. Le reazioni anafilattiche pervenute ad un reparto di Pronto Soccorso sono state oggetto di 4 studi condotti presso la *Mayo Clinic* in Minnesota, da un gruppo in Florida e da due gruppi in Inghilterra. La causa più frequentemente responsabile di tali reazioni (riguardante un terzo dei casi) sono risultati gli alimenti. Le reazioni anafilattiche ad alimenti sarebbero associate ad una incidenza 2 volte più elevata e ad una mortalità tre volte più elevata rispetto alle reazioni anafilattiche scatenate da punture di insetto.

Molti pazienti che si auto-diagnosticano un'allergia alimentare non si rivolgono neppure al medico, ma evitano semplicemente l'esposizione all'allergene, per cui una parte di allergia alimentare viene sottostimata o riconosciuta solo al momento di gravi evenienze non previste dal paziente "auto-diagnosticato".

L'allergia al latte vaccino è stata ampiamente studiata. Secondo Host e Halcken, in uno studio prospettico del 1990, la prevalenza di allergia alle proteine del latte vaccino studiata su 1759 bambini nel primo anno di vita è pari al 2,2%. Se-

condo Schrande in uno studio del 1993 su 1368 bambini sempre nel primo anno di vita la prevalenza sarebbe del 2,8%; di questi bambini, circa l'80% acquisterebbe la tolleranza al terzo anno di vita.

Per quanto la maggior parte dei bambini con allergia al latte vaccino, superi la sua allergia entro il terzo anno di vita, circa il 15% dei pazienti con allergia IgE mediata all'alimento mantiene la sua allergia anche nella seconda decade di vita ed il 35% presenta reazioni allergiche anche ad altri alimenti.

La presenza di IgE specifiche per alimenti è particolarmente elevata nei bambini con dermatite atopica. Secondo Vierucci et al. (1988), il 56% dei bambini giunti all'osservazione per tale patologia presentava sensibilizzazioni multiple ad allergeni alimentari, contro il 68% riferito da Bock, anche se poi l'assunzione dell'alimento (anche in test di scatenamento) non determinava sintomi clinici.

Uno studio prospettico su oltre 1200 bambini non selezionati ha dimostrato una correlazione lineare diretta tra il numero di cibi solidi introdotti entro i quattro mesi di vita ed il successivo sviluppo di dermatite atopica, con un aumento di tre volte di eczema ricorrente a 10 anni in bambini che avevano ricevuto quattro o più cibi solidi prima dei quattro mesi di vita.

Il rischio di allergia alimentare sarebbe maggiore nei pazienti con presenza di *Helicobacter pylori* da parte dei ceppi CagA positivi. Si pensa che le aumentate lesioni mucosali ed infiammatorie comunemente presenti in questi pazienti possano aumentare la permeabilità dell'epitelio e rendere non selettivo il passaggio degli allergeni che può stimolare, particolarmente nei pazienti atopici una risposta di tipo IgE.

È stato dimostrato il trasferimento di allergia sintomatica all'arachide nel ricevente di trapianti combinati di rene e fegato: questo sarebbe un nuovo metodo di trasferire le allergie alimentari correlato al progresso della scienza medica e che sarà probabilmente più frequente in futuro.

Potenzialmente ogni alimento è in grado di indurre fenomeni di intolleranza di tipo allergico ed è costituito da proteine che possono fungere da allergeni. In realtà solo alcuni ricorrono frequentemente quale causa di reazione e gli alimenti

1.4. Allergie alimentari più frequenti

allergenici sono diversi da luogo a luogo secondo le abitudini alimentari dei vari Paesi e secondo le attività lavorative in campo agricolo.

Non tutte le proteine conosciute sono buoni allergeni ed alcuni alimenti che ne contengono rilevanti percentuali (ad esempio manzo maiale e pollo) sono raramente implicati nelle patologie allergiche; viceversa le proteine vegetali, quelle dei pesci, del latte e delle uova sono più facilmente causa di sintomi clinici.

In base alla capacità di determinare sintomi, possiamo dividere schematicamente gli alimenti in:

più frequenti

uova
latte
pesce
crostacei
arachidi
nocciole
soia
frumento

rari

senape
aglio
semi di caffè
semi di ricino
ecc.

meno frequenti

mela
noce
sedano
pomodoro
banana
kiwi
pesca
carota
pera

Tuttavia secondo una vasta casistica europea (Wutrich 1978-1987) la statistica dettagliata delle cause di allergie alimentari indica che le proteine vegetali della frutta, della verdura, dei cereali e della noci sono le più frequenti e gravi cause di allergia alimentare seguite a loro volta da latte, pesce, uova e carni.

Nel sud dell'Europa, sono stati riconosciuti come importanti allergeni alimentari anche frutti e vegetali non cross-reattivi con i pollini, come nel caso dell'allergia alla pesca in cui non vi è allergia crociata con pollini ma solo con altre componenti della famiglia delle Prunoidee.

Nell'adulto è di frequente riscontro la sindrome orale allergica da alimenti vegetali, sottostimata in passato per la relativa esiguità dei sintomi e non sempre di facile diagnosi per la

scarsa attendibilità degli estratti diagnostici. L'introduzione delle prove cutanee con alimento fresco e la sempre più frequente descrizione di una sintomatologia più grave della esclusiva localizzazione orale hanno permesso di inquadrare correttamente questo tipo di allergopatia ormai di comune riscontro nei servizi di allergologia e tipica dell'età adulta.

Il problema dell'allergia al pesce era prevalente nei Paesi Scandinavi in cui grandi quantità di pesce sono state consumate per generazioni. Si calcolava che in Finlandia il 3% dei bambini di tre anni fossero allergici al pesce e l'allergene del pesce è così ubiquitario che si trova anche nelle polveri di casa. Attualmente, in seguito alle campagne mediche di prevenzione del rischio di infarto miocardico è aumentato il consumo di pesce ad elevato contenuto di acido eicosapentenoico e la popolarità di questo tipo di alimento è in crescita costante. Tuttavia il pesce è frequentemente causa di reazioni avverse da cibo: tossiche, infettive ed allergiche. La sindrome sgombroide o "avvelenamento da istamina" dovuta al pesce trattato in modo improprio (per lo più tonno e sgombro) è confusa di frequente con reazioni IgE mediate. I medici quindi debbono essere consci delle differenze per evitare di etichettare erroneamente un paziente come allergico al pesce. Quando è stata accettata una diagnosi correttamente eseguita, la normale procedura è stata la completa esclusione di ogni tipo di pesce. Gli allergologi quindi in genere raccomandano diete prive di tutti i pesci edibili sia quelli a scheletro osseo che cartilagineo in pazienti con storia di reazioni al pesce o con test positivi. In genere però sembra che una esclusione totale non sia necessaria (nonché scarsamente gradita ai pazienti). Studi retrospettivi hanno dimostrato che alcuni bambini allergici al merluzzo hanno potuto consumare altre specie di pesce senza reazioni (de Martino, Aas). In alcuni pazienti, anche se mancano studi prospettici riguardo all'allergia specie-specifica al pesce, sembra che la risposta clinica all'introduzione di pesce sia specie-specifica e che quindi la storia di una precedente reazione ad un pesce non debba automaticamente sfociare in una restrizione ad ogni tipo di pesce. Comunque il consumo di altri tipi di pesce andrebbe preceduto da uno scatenamento in ambiente medico controllato a quei tipi di pesce che hanno dato test cutanei negativi. I pazienti allergici ad un

pesce che vogliono mangiare pesce in un ristorante devono essere consci della possibilità di cross-contaminazioni con uovo, latte, arachidi, ecc. durante la preparazione. Sono inoltre concesse, nell'ambito delle preparazioni di pesce, sostituzioni con tipi differenti di pesce, per cui è raccomandabile che questi pazienti si rivolgano direttamente a venditori di fiducia.

Nonostante i cambiamenti avvenuti nelle abitudini alimentari dalla fine della seconda guerra mondiale, periodo in cui il consumo di carne è praticamente raddoppiato, i casi di allergia alla carne non hanno seguito una evoluzione parallela e non sono molto frequenti: probabilmente il valore allergizzante va perduto attraverso la denaturazione.

Molti allergeni alimentari invece sono stabili al calore, all'acidità ed ai processi digestivi e possono raggiungere la mucosa intestinale in forma immunogenica. Ad esempio le proteine del latte determinano nei soggetti allergici una risposta positiva ai test cutanei ed ai test di scatenamento orale anche dopo pastorizzazione e trattamento combinato pastorizzazione/omogenizzazione.

Anche l'antigene del merluzzo resiste alla digestione, alla cottura ed in parte alla proteolisi per cui l'estratto di pesce cotto e liofilizzato è stato sempre usato nei test di scatenamento.

Viceversa, la cottura, la liofilizzazione e l'inscatolamento diminuiscono l'allergenicità delle proteine di tonno e salmone rispetto agli estratti crudi (il dato non è confermato dalle metodiche in vitro), per cui secondo alcuni Autori pazienti allergici a questi alimenti crudi possono assumere senza alcun rischio tonno e salmone in scatola.

Il calore ed i trattamenti chimici simulanti la digestione umana non determinano diminuzione dell'allergenicità di soia ed arachidi.

L'allergia alle arachidi è la causa più comune di reazioni fatali o quasi fatali negli U.S.A. ed è una delle allergie più comuni ed in aumento e si sta delineando come un problema potenzialmente di salute pubblica. L'aumentata prevalenza dell'allergia all'arachide può semplicemente riflettere il generale aumento delle malattie allergiche; tuttavia l'apparente aumento di frequenza può essere anche in parte dovuto all'aumentata esposizione a questi allergeni precocemente nella

prima infanzia. Dai risultati di vari studi (sempre condotti negli USA) si è concluso che:

- l'allergia alle arachidi è la più comune causa di mortalità in campo di allergia alimentare;
- la sensibilizzazione alle arachidi può svilupparsi precocemente nella vita in bambini provenienti da famiglie atopiche, l'età di comparsa della sensibilizzazione sta diminuendo e la sensibilizzazione può mantenersi per tutta la vita;
- un bambino su 200 può presentare reazioni alle arachidi entro l'età di quattro anni;
- i bambini allergici alle arachidi hanno altri disordini di tipo allergico come asma, eczema e rinite;
- l'allergia alle arachidi interessa il 7% dei fratelli di allergici alle arachidi rispetto ad un valore dell'1,3% della popolazione generale.

In Italia, probabilmente a causa di un consumo non molto elevato, le arachidi, non hanno un ruolo così significativo. In uno studio epidemiologico sulla frequenza di anafilassi in un ospedale generale di Milano è stato visto che l'incidenza di anafilassi è di circa lo 0,4% ed è stato dimostrato non solo che il cibo è la causa più frequente di anafilassi, ma anche che la frutta fresca ed i vegetali sono i cibi più frequentemente coinvolti (Pastorello).

La soia, usata un tempo per alimentazione prevalentemente animale alle nostre latitudini, sta diventando via via più importante da quando il suo consumo si è esteso ed è diventata parte integrante di alimenti i più svariati per le notevoli qualità nutrizionali che possiede. Si ricorda che la soia rappresenta anche un potente sensibilizzante di tipo inalatorio, causa di gravi "epidemie di asma" nel porto di Barcellona nel 1985 e più recentemente a Napoli, in occasione di operazioni di scarico di fagioli di soia dalle navi mercantili. Si calcola che almeno 26 persone siano decedute a Barcellona durante le emergenze epidemiche. Elevati livelli di IgE per questo allergene possono mantenersi a lungo nel tempo anche dopo la sospensione dal contatto e la forma clinica di allergia da soia è particolarmente resistente alla terapia antiasmatica.

In conclusione, le allergie alimentari dipendono dalle abitudini alimentari dei Paesi:

- allergia al pesce nei Paesi scandinavi;
 - allergia alle arachidi negli Stati Uniti;
 - a crostacei e molluschi nei Paesi mediterranei;
 - allergia alle lumache in Portogallo;
 - allergia al sedano nella Svizzera tedesca;
 - allergia alla frutta fresca ed ai vegetali nell'Europa del Sud.
- Le allergie alimentari dipendono inoltre dalle abitudini alimentari dell'individuo:
(con predisposizione genetica atopica)
- consumo eccessivo dell'alimento;
 - consumo prolungato e abbondante;
 - consumo esclusivo.

1.5. Storia naturale dell'ipersensibilità agli alimenti

La prevalenza di allergia al cibo è maggiore nel primo anno di vita e colpisce dal 6% all'8% dei bambini durante il primo anno di vita. La maggioranza dei bambini più grandicelli "superano" la propria allergia al cibo (diventa tollerante) nel giro di pochi anni, eccetto nella maggioranza dei casi di allergia ad arachidi, nocciole e pesce. In uno studio prospettico di reazioni avverse da cibo nei bambini piccoli, l'80% dei sintomi confermati si è manifestato nel primo anno di vita. In uno studio prospettico di ipersensibilità al latte in bambini fino ai tre anni di vita, la maggior parte dei bambini aveva perso la sua allergia entro questa età: il 50% entro l'età di un anno, il 70% entro i due anni e l'85% entro i tre anni.

Tutti i bambini con test cutanei negativi all'età di un anno persero la loro sensibilità entro i tre anni, mentre il 25% di quelli con risposte positive ai test cutanei continuò a presentare allergia al latte al terzo anno.

Inoltre circa il 35% di bambini con presenza di IgE specifiche al latte vaccino all'età di un anno, presentò altre allergie alimentari all'età di 10 anni. Poiché i bambini piccoli allergici al latte (o all'uovo) hanno circa il 25% di probabilità di presentare altre allergie alimentari, si raccomanda spesso di evitare i più importanti allergeni alimentari quali noccioline, nocciole, pesce e molluschi almeno fino ai tre anni di età. Per quanto questa raccomandazione sia logica e pratica, al momento attuale non c'è nessuna evidenza in grado di dimostrare che questa strategia sia efficace nel prevenire future allergie.

Per quanto in genere siano i bambini più piccoli quelli che più facilmente “superano” la loro allergia alimentare, sembra ora evidente che anche bambini più grandi ed adulti possano perdere la loro reattività nel caso che l'allergene alimentare responsabile sia correttamente identificato e quindi completamente eliminato dalla dieta.

All'incirca un terzo dei bambini e degli adulti possono perdere la loro reattività clinica in seguito a due o tre anni di sospensione degli allergeni alimentari. I tests cutanei e le IgE tipicamente rimangono positivi e non sono in grado di dimostrare la scomparsa della reattività clinica.

La gravità delle reazioni iniziali non sembra correlata con la probabilità di perdere la reattività clinica, ma il grado di compliance alle diete di eliminazione ed il tipo di cibo responsabile della reazione possono interferire con i risultati. Ad esempio i pazienti con allergia alle arachidi, alle noci al pesce ed ai molluschi raramente perdono la loro reattività clinica.

La maggior parte delle allergie alimentari gastrointestinali non IgE mediate sono tipiche del bambino e sono “superate” nei primi due tre anni di vita. Al contrario la gastroenterite eosinofila è presente spesso negli adulti, anche se si pensa che affligga anche un numero crescente di bambini e di adolescenti. Finora non vi sono studi a lungo termine su questa affezione per cui non è possibile stabilirne l'andamento.

In conclusione circa il 2% della popolazione è affetta da vari tipi di disordini allergici da alimenti, attualmente ben delineati nella loro patogenesi. I pazienti affetti da questi disordini possono essere diagnosticati mediante l'uso di protocolli diagnostici che includono la storia clinica, diagnostica in vivo e di laboratorio, diete di eliminazione diagnostiche e stimolazioni con i cibi.

Qualora sia posta la diagnosi corretta, il paziente deve essere educato ad evitare gli allergeni alimentari specifici ed a trattare le reazioni in caso di ingestione accidentale, anche se da molte parti si cerca di lavorare su nuove forme di immunoterapia che potrebbero rappresentare la terapia definitiva per questo tipo di disordini in un futuro non troppo lontano.

1.6. Terminologia

Per chiarezza di esposizione, si riporta un breve glossario dei termini maggiormente utilizzati in campo di allergia alimentare:

1) **reazione avversa** (*adverse reaction*): una risposta clinica anormale attribuita all'ingestione di una sostanza alimentare o di un additivo;

2) **ipersensibilità alimentare** (*food hypersensitivity*): una risposta anomala di tipo immunologico (compresa la vera allergia) determinata dall'ingestione di un alimento o di un additivo, che si verifica solo in alcuni individui e che non è usualmente correlata con la quantità di cibo ingerito. Può esprimersi attraverso tutti i meccanismi immunologici (I, II, III e IV tipo);

3) **allergia alimentare** (*food allergy*): un termine che andrebbe usato nel suo senso più stretto come sinonimo di ipersensibilità ad alimenti; è frequentemente iperutilizzato e spesso applicato ad ogni reazione avversa all'ingestione di un alimento o di un additivo sia nella letteratura medica che laica;

4) **idiosincrasia alimentare** (*food idiosyncrasy*): una risposta quantitativamente anormale ad un alimento o ad un additivo che differisce nei suoi effetti fisiologici o farmacologici. Ras-somiglia ad una reazione di ipersensibilità ma non coinvolge meccanismi di tipo immunologico;

5) **intolleranza alimentare** (*food intolerance*): una risposta anomala non di tipo psicologico determinata da un alimento o additivo di non provata natura immunologica. Questa risposta può includere idiosincrasia, reazioni di tipo metabolico, farmacologico o tossico ma per lo più è di origine sconosciuta (idiopatica);

6) **avvelenamento da cibo** (*food poisoning*): una reazione avversa ad alimenti causata da componenti nocivi naturali dell'alimento o a microrganismi, parassiti o contaminanti tossici dei cibi. Può includere reazioni tossiche ad alimenti od additivi;

7) **tossicità alimentare** (*food toxicity*): un'azione diretta di una sostanza alimentare su chi la ingerisce. Una liberazione

non immunologica di mediatori chimici può originare sintomi che mimano una reazione di ipersensibilità;

8) **avversione al cibo** (*food aversion*): reazione su base psicologica al cibo con una risposta di tipo condizionato scatenata dal riconoscimento, dalla vista, dall'odore o dal gusto di un particolare alimento. Questo tipo di reazione non si verifica in modo riproducibile se l'alimento è presentato in modo mascherato. Tuttavia, molti pazienti con allergia alimentare sviluppano avversione come problema psicologico secondario;

9) **reazioni alimentari farmacologiche** (*pharmacologic food reaction*): reazioni di tipo farmacologico indotta nel ricevente come risultato di agenti chimici presenti nell'alimento;

10) **reazioni alimentari metaboliche** (*metabolic food reaction*): risposte di tipo metabolico all'ingestione di cibi od additivi.

Anderson JA. *The clinical spectrum of food allergy in adults*. Clin Exp Allergy 1991;21:304.

Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, et al. *Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention*. Thorax 1999;54:670-4.

Arshad SH, Stevens M, Hide DW. *Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy*. J Allergy Clin Immunol 1992;90:235.

Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. *Fish hypersensitivity: in vitro and oral challenge results in fish allergic patients*. J Allergy Clin Immunol 1992;89:730.

Bernhisel-Broadbent J, Strause D, Sampson HA. *Fish hypersensitivity II: clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods*. J All Clin Immunol 1992;90:622.

Bock SA, Sampson HA. *Food allergy in infancy*. Pediatr Clin North Am 1994;41:1047.

Brostoff J. *Food allergy and intolerance*. Clin Exp Allergy 1991;21:325.

Bruijnznel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindsle-Jensen C, Bjorstén B, Møneret Vautrin D, Wutrich B. *Adverse reaction to food. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy 1995;50:623-35.

Businco L, Bellanti J. *Food allergy in childhood. Hypersensitivity to cow's milk allergens*. Clin Exp Immunol 1993;23:481.

Corrado G, Luzzi I, Lucarelli S, Frediani T, Pacchiarotti C, Cavaliere M, Rea P, Cardì E. *Positive association between Helicobacter pylori infection and food allergy in children*. Scand J Gastroenterol 1998;33:1135-9.

Bibliografia

- Dainese R, Galliani EA, De Lazzari F, Di Leo V, Naccarato R. *Discrepancies between reported food intolerance and sensitization test findings in irritable bowel syndrome patients.* AJG 1999;94:1892-7.
- De Martino M, Novembre E et al. *Allergy to different species in cod allergic children: in vivo and in vitro studies.* J Allergy Clin Immunol 1990;86:909.
- Figura N, Perrone A, Gennari C, Orlandini G, et al. *Cag-A positive Helicobacter pylori infection may increase the risk of food allergy development.* J Physiol Pharmacol 1999;50:827-31.
- Host A, Haikien S. *A perspective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first three years of life.* Allergy 1990;45:578.
- Jansen JN, Kardinal AFM et al. *Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population.* J Allergy Clin Immunol 1994;93:446.
- Kivity S, Dunner K, Marian Y. *The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age.* Clin Exp Allergy 1994;24:19.
- Mistrello G. *Allergia alimentare: stato dell'arte e rischi futuri.* Notiziario Allergologico 1999;18:84-92.
- Ortolani C, Pastorello EA, et al. *IgE mediated allergy from vegetable allergens.* Ann Allergy 1993;71:470.
- Pascual CY, Crespo JF, Perez PG, Esteban MM. *Food allergy and intolerance in children and adolescents, an update.* Eur J Clin Nutr 2000;54(Suppl.1):S75-8.
- Pastorello EA, Pravettoni V, Incorvaia C, Bellanti JA. *Food allergy: an update.* Allergy 1999;54(Suppl. 58):43-5.
- Rancè F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. *Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens.* Pediatr Allergy Immunol 1999;10:33-8.
- Rodrigo M J, Morelli F, et al. *Identification and partial characterization of the soybean-dust allelrgens involved in the Barcelona asthma epidemic.* J Allergy Clin Immunol 1990;85:778.
- Sampson AH, Metcalfe DD. *Food allergies.* JAMA 1992;268:2840.
- Sampson HA. *Epidemiology of food allergy.* Pediatr Allergy Immunol 1996;7:42.
- Staudenmayer H. *Editorial: Multiple chemical sensitivities or idiopathic environmental intolerances: psychophysiologi Foundation of knowledge for a psychogenic explanation.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:434.
- Stoger P, Wutrich B. *Type I allergy to cow's milk proteins in adults. A retrospective study of 34 adult milch-cheese allergic patients.* Int Arch Allergy Clin Immunol 1993;103:399.
- Tariq SM, Stevens M, Matthews S, Ridout S, Twiselton R, Hide dw. *Cohort study of peanut and tree nut sensitization by age of 4 years.* BMJ 1996;313:514.
- Vierucci A. *Le allergie alimentari: dall'immaginario alla realtà clinica.* Immunol Allergol Ped 1998;1:14.
- Young E, Stoneham MD, et al. *A population study of food intolerance.* Lancet 1994;343:1127.

Meccanismi di tolleranza e di sensibilizzazione agli allergeni alimentari

L'intestino è costantemente esposto a larghe quantità di antigeni solubili e corpuscolati la maggior parte dei quali è di origine alimentare. A ben guardare l'estensione, la varietà e la quantità di alimenti, virus, batteri e altri materiali estranei a cui il tratto intestinale e il tessuto linfoide associato (GALT) sono esposti, è sorprendente che solo una modesta, benché misurabile, proporzione della popolazione soffra di allergie od intolleranze alimentari. Si calcola che il tratto intestinale durante la vita media di un individuo possa processare svariate tonnellate di alimenti e che nell'arco dell'anno si possa venire a contatto con circa tre chili di additivi.

La principale funzione del tratto gastroenterico è quella di ridurre i cibi ingeriti ad elementi semplici che possano così essere assorbiti ed utilizzati per la produzione di energia e per la crescita cellulare. Durante questo processo operano meccanismi sia immunologici dipendenti dal GALT, sia fisiologici atti a bloccare l'ingresso di antigeni estranei attraverso la barriera mucosa gastrointestinale. Le macromolecole antigeniche passano attraverso l'epitelio intestinale per pinocitosi, per trasporto diretto tra ed attraverso le cellule e per *uptake* attivo da parte delle cellule M. Attraverso di esse l'antigene accede alle placche di Peyer. I linfociti qui ubicati vengono stimolati con successivo *homing* sia diretto epiteliale sia attraverso i linfatici e la circolazione sistemica nella lamina propria. In questa sede secerneranno immunoglobuline A per neutralizzare l'assorbimento antigenico. Nonostante la barriera gastrointestinale, proteine o frammenti di esse possono raggiungere la circolazione sistemica. Esse vengono comunque inattivate dal S.R.E. e dalle cellule del Kupfer epatiche. Alterazioni della barriera intestinale permettono di raggiungere la circolazione con abbastanza antigenicità da stimola-

2.1. Generalità

re reazioni clinicamente evidenti, in sedi distanti dal punto di assorbimento.

Per evitare il verificarsi di un assorbimento massivo, cui seguirebbe un'immunizzazione indiscriminata, si sono sviluppati nell'apparato gastroenterico particolari meccanismi, alcuni dei quali creano una vera barriera al passaggio delle macromolecole mentre altri regolano la risposta immune se tale barriera viene superata. Uno dei più importanti compiti dell'altamente efficiente sistema mucosale locale è la protezione delle superfici mucose e la prevenzione di reazioni avverse immunomediate che possono colpire l'intestino come tale ma anche l'intero organismo. L'induzione della "tolleranza orale" in seguito all'ingestione di cibo, un sistema di *down regulation* antigene specifico delle risposte immuni potenzialmente dannose, forma una parte integrante della capacità immunoregolatoria del GALT. Si ipotizza quindi che le reazioni allergiche agli alimenti siano dovute alla carenza della tolleranza orale o dalla mancata induzione della stessa.

2.2. Aspetti anatomici e funzionali del GALT

Il tratto gastrointestinale nell'uomo rappresenta una superficie di 200 o 300 m², ricoperta da un sottile strato monocellulare conosciuto come epitelio intestinale formato da enterociti preposti all'assorbimento del cibo. L'epitelio intestinale dell'intestino tenue è strutturato in cripte e villi; le cellule epiteliali, strettamente connesse nella parte apicale attraverso i desmosomi (*tight junctions*) formano la maggior parte della barriera mucosale, vanno incontro a divisione cellulare a livello delle cripte e quindi procedono verso la cima dei villi, dove poi si distaccano. Benché l'epitelio contenga per lo più cellule epiteliali, sono comprese anche *goblet cells*, cellule di Paneth e molti altri tipi di cellule; in particolare sono presenti cellule linfoidi che possono costituire fino al 20% del numero totale di cellule. Questi linfociti (linfociti intraepiteliali o IEL) per lo più del fenotipo soppressivo CD8+, sono dispersi nell'epitelio al di sopra della membrana basale e sono particolarmente a contatto con gli antigeni che attraversano l'epitelio.

Gli enterociti, oltre alla funzione di assorbimento dei nutrienti, presentano tre importanti attività nell'immunità mucosale: trasporto degli antigeni, presentazione dell'antigene e produzione di citochine.

La lamina propria inclusi i villi, contiene un largo numero di cellule che sono coinvolte nell'immunità locale e sistemica: questa includono mastociti, eosinofili, T linfociti per lo più del fenotipo CD4 helper (e memoria), cellule accessorie, cellule NK ed altri tipi.

Le cellule linfatiche sono organizzate essenzialmente in tre compartimenti: 1) **follicoli linfoidi**, compresa l'appendice e i noduli solitari; 2) cellule disperse nell'epitelio come **linfociti intrepiteliali (IEL)**; 3) come **singole cellule** nella lamina propria.

L'intestino tenue, in particolare l'ileo, contiene le **placche di Peyer**, che sono follicoli linfoidi situati nella mucosa, che nella specie umana si trovano in numero di circa 100-200. Le placche di Peyer sono tipicamente divise nella zona follicolare o centro germinativo, e nell'area parafollicolare con la parte apicale volta verso il lume intestinale. Il dome ha peculiare organizzazione di epitelio follicolo-associato, che contiene epitelio cuboidale con scarse *goblet cells*. L'epitelio che ricopre le placche di Peyer consiste di cellule specializzate conosciute come cellule M (*microfolds*). La superficie luminale delle cellule M manca dei ben sviluppati microvilli e glicocalici che sono caratteristici degli enterociti, e presenta delle ripiegature irregolari (*microfolds*) che contengono numerose vescicole. Queste cellule svolgono un importante ruolo nel campionamento e nel trasporto sia degli antigeni solubili che corpuscolati, ma non si sa se possano presentare l'antigene, in quanto nell'uomo non sono stati trovati antigeni HLA. La superficie basolaterale delle cellule presenta estese ripiegature e circonda le cellule circostanti (linfociti, cellule dendritiche, e macrofagi).

L'organizzazione delle placche di Peyer, presenti già alla 19^a settimana di gestazione con la zona B centrale circondata da cellule T, le rende idonee ad agire come componente primaria della via afferente, induttiva del sistema immune mucosale. Nell'area follicolare sono predominanti le cellule B sIgA+ che rappresentano circa il 60%, mentre la parte parafollicolare è formata da linfociti del fenotipo CD4+ e piccoli *clusters* di linfociti, per lo più CD8+ sono posti in stretta prossimità delle cellule M.

I linfociti T che popolano l'epitelio intestinale e la lamina propria originano dalle placche di Peyer o dai follicoli linfoidi.

di: qui vengono a contatto con l'antigene, sono attivati e maturano nei centri germinativi. Le cellule T commensurate per la produzione di IgA lasciano la mucosa, migrano nella linfa e quindi al sangue, da cui tornano nel tratto intestinale dove vanno a localizzarsi a livello della lamina propria o dell'epitelio intestinale. La migrazione organo-specifica dei linfociti è dovuta alla presenza di determinanti sulle vene ad endotelio alto (*HEV high endothelial veins*) a livello delle placche di Peyer. Il meccanismo molecolare è dovuto all'interazione del sistema integrine/adressine, in cui le integrine mediano l'adesione cellula - cellula e cellula matrice - ed hanno molta importanza nello *homing* dei linfociti. I corrispondenti ligandi delle integrine sono le adressine. Le adressine presenti sulle HEV nelle placche di Peyer sono le LECAM-1, mentre le ELAM-1 sono le più importanti adressine a livello cutaneo. L'integrina espressa in alta concentrazione negli IEL sarebbe la $\alpha 4\beta 7$. Tale molecola è probabilmente la più importante nello *homing* dei T linfociti nei siti effettori mucosali.

I linfociti intrepiteliali nell'uomo sono prevalentemente del tipo CD8+. Nel topo i IEL sono in grado di produrre varie citochine, quali IL-2, IL-3, IL-6 accompagnate dalle citochine proinfiammatorie IFN- γ , TNF- α e TGF- β anche se è stata riportata la presenza di linfociti inter-epiteliali CD4+ con pattern citochinico di tipo Th2 in grado di produrre IL-4 ed IL-5. Il TCR dei linfociti intrepiteliali a livello dell'intestino tenue è di tipo prevalente α/β , mentre pochi possiedono il tipo γ/δ al contrario di quanto avviene nel colon. Sembra che il numero di cellule con TCR γ/δ a livello della barriera intestinale vari notevolmente da soggetto a soggetto e che queste cellule tendano a diventare più numerose nella parte distale del tratto gastrointestinale il colon ed il retto. Negli stati infiammatori quali le enteropatie, il pattern di queste cellule cambia drammaticamente, come nel morbo celiaco in cui le biopsie hanno dimostrato un sorprendente aumento delle cellule γ/δ positive.

I T linfociti della lamina propria invece sono prevalentemente di tipo CD4+. I marcatori di membrana suggeriscono la presenza di T linfociti naive e della memoria. I linfociti della lamina propria producono elevati livelli di mRNA per IL-2, IL-4, IL-5 e per il recettore di IL-2, il che indica un costante stato di attivazione che diventa ancora più evidente nei re-

perti di pazienti con malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

Probabilmente molteplici fattori sono coinvolti nel determinarsi della risposta immune mucosale.

Riassumendo, l'antigene è incontrato a livello delle placche di Peyer, dove le *antigen presentig cells* quali macrofagi o cellule B presentano l'antigene ai T linfociti. Le cellule B (per lo più IgA+) e le cellule T attivate migrano ai linfonodi regionali e quindi ai siti effettori mucosali quali la lamina propria o l'epitelio stesso. Altri tipi cellulari quali mastociti ed eosinofili presenti lungo il tratto intestinale possono influenzare o aumentare la conseguente risposta effettrice.

È stato dimostrato che piccole ma biologicamente significative quantità di antigeni vengono normalmente assorbiti intatti da lume intestinale, benché solo una piccola parte di individui soffrono delle conseguenze dovute a questo contatto. Una complessa interazione di fattori designato con il nome collettivo di barriera mucosale limita e regola l'assorbimento degli antigeni e ne modula gli effetti.

La barriera mucosale è formata in primo luogo dal rivestimento mucoso dell'intestino e quindi da fattori aspecifici dell'ospite (motilità intestinale, secrezione di muco, presenza di acidi gastrici, enzimi duodeno-pancreatici) e specifici rappresentati dalla produzione di IgA secretorie e dalla interazione degli antigeni con il GALT (Fig. 2.1).

Esistono varie evidenze che l'introduzione di antigeni può risultare aumentata in assenza di una normale **attività proteolitica luminale** e che in presenza di una adeguata secrezione acida, l'idrolisi può limitare il carico di proteine intatte da assorbire. Nel neonato la secrezione acida è ridotta nelle prime quattro settimane di vita, particolarmente negli immaturi.

- Il **muco** fornisce un rivestimento viscoso su tutta la superficie dell'intestino ed è considerato un importante componente della barriera intestinale. Le proprietà protettive del muco non dipendono soltanto dalla sua natura viscosa ma anche dalla sua capacità di inibire l'adesione di antigeni e microrganismi alla membrana dei microvilli. Esistono differenze nelle proprietà fisico-chimiche della mucina nell'intestino tenue del neonato e dell'adulto.

2.3. Barriera mucosale intestinale

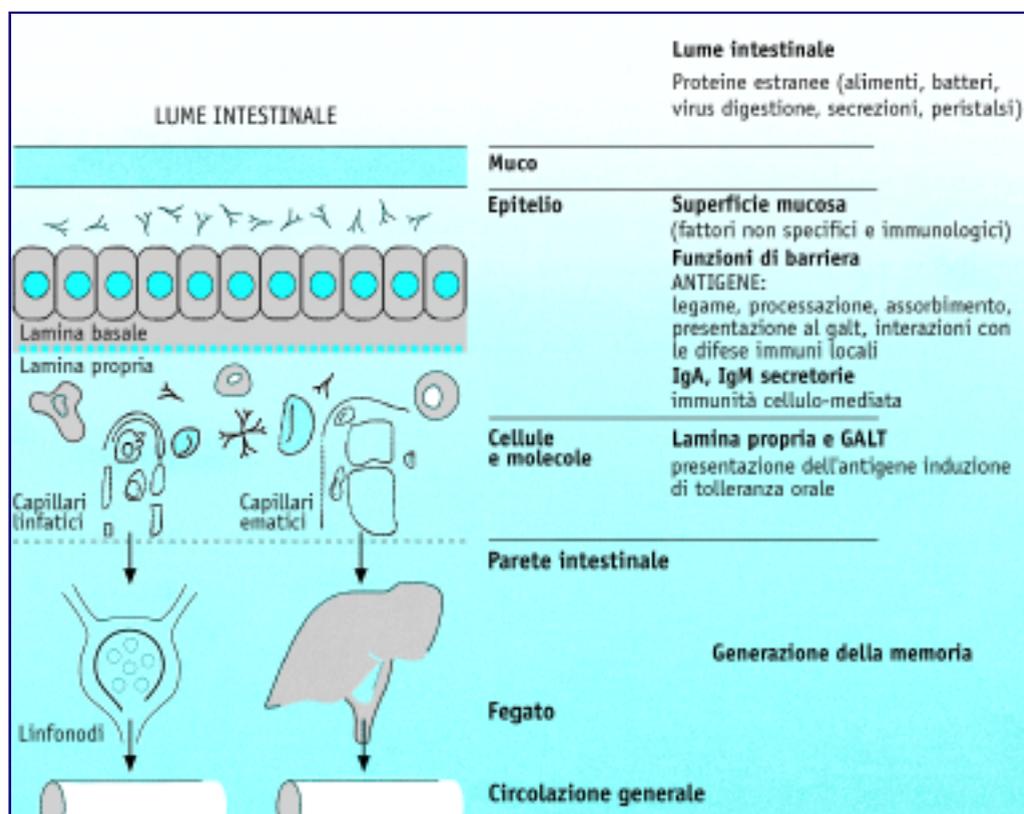


Figura 2.1

Fattori che controllano la penetrazione dell'antigene e l'immunoregolazione a livello intestinale.

- **L'attività peristaltica** intestinale probabilmente svolge un ruolo determinante nel limitare l'aderenza di antigeni, tossine e microbi alla membrana dei microvilli. La motilità intestinale, massima e ad andamento irregolare nel *post-prandium*, presente anche durante il digiuno come onde regolari di attività contrattile è viceversa molto ridotta nei neonati affetti da malattia esposti a stress ipossico o a malattie batteriche.
- **Immunoglobuline A secretorie**: circa il 90% delle cellule B e delle plasmacellule a livello della lamina propria presentano IgA. Le plasmacellule della lamina propria secernono le IgA in forma dimerica, con i monomeri uniti dalla catena J. Questo dimero è quindi trasportato attraverso le cellule epiteliali intestinali in associazione con un recettore glicoproteico che si trova sulla membrana basolaterale e che è conosciuto come *secretory component* (SC). La molecola di IgA viene quindi liberata dalla cellula con meccani-

simo di esocitosi e penetra nel lume intestinale, dove mantiene la componente secretoria. Questo complesso (sIgA) è resistente alla degradazione da parte delle proteasi pancreatiche. Si ipotizza che la sIgA intervengano nel limitare l'*uptake* degli antigeni attraverso la formazione di immunocomplessi. Questo meccanismo non si verifica ad esempio in pazienti con deficit selettivo di IgA, nei quali sono stati descritti alti titoli di anticorpi diretti contro il latte anche a breve intervallo dall'ingestione.

- **Gli enterociti**, sono in grado di modulare la risposta immune agli antigeni endoluminali. Essi sono coinvolti nell'assemblaggio e nella secrezione di IgA secretorie ed IgM e sono in grado di influenzare la risposta cellulo-mediata agendo come *antigen-presenting cell*. Infatti possiedono enzimi lisosomali in grado di digerire le proteine, ed esprimono MCH di classe II negli organelli intracellulari sulle membrane basolaterali, che sono a contatto con gli IEL. Quindi gli enterociti presenterebbero l'antigene ai linfociti intraepiteliali che sono prevalentemente del fenotipo soppressorio e che quindi sono in grado di sopprimere la risposta immune sistemica agli antigeni.

Riassumendo i meccanismi visti in precedenza, l'epitelio intestinale ed il GALT svolgono tre fondamentali funzioni nei riguardi degli antigeni alimentari:

- **immunoesclusione** che è per lo più in processo non infiammatorio determinato dalla presenza fattori innati di tipo specifico (sIgA, IgM) e non specifici (muco, peristalsi ...);
- **immunoeliminazione** che può essere definito come un processo mediante il quale antigeni potenzialmente pericolosi sono eliminati da anticorpi specifici e meccanismi di difesa innati, come il complemento, neutrofili, macrofagi, mastociti ed altri;
- **immunoregolazione o tolleranza orale** è il processo centrale mediante il quale il maggior organo immunologico dell'organismo – il tratto intestinale – mantiene una omeostasi immunologica tra processi pericolosi e non a livello locale e sistemico (Fig. 2.2); quindi la risposta dominante del GALT è rappresentata dalla soppressione o tolleranza.

2.4. La tolleranza orale

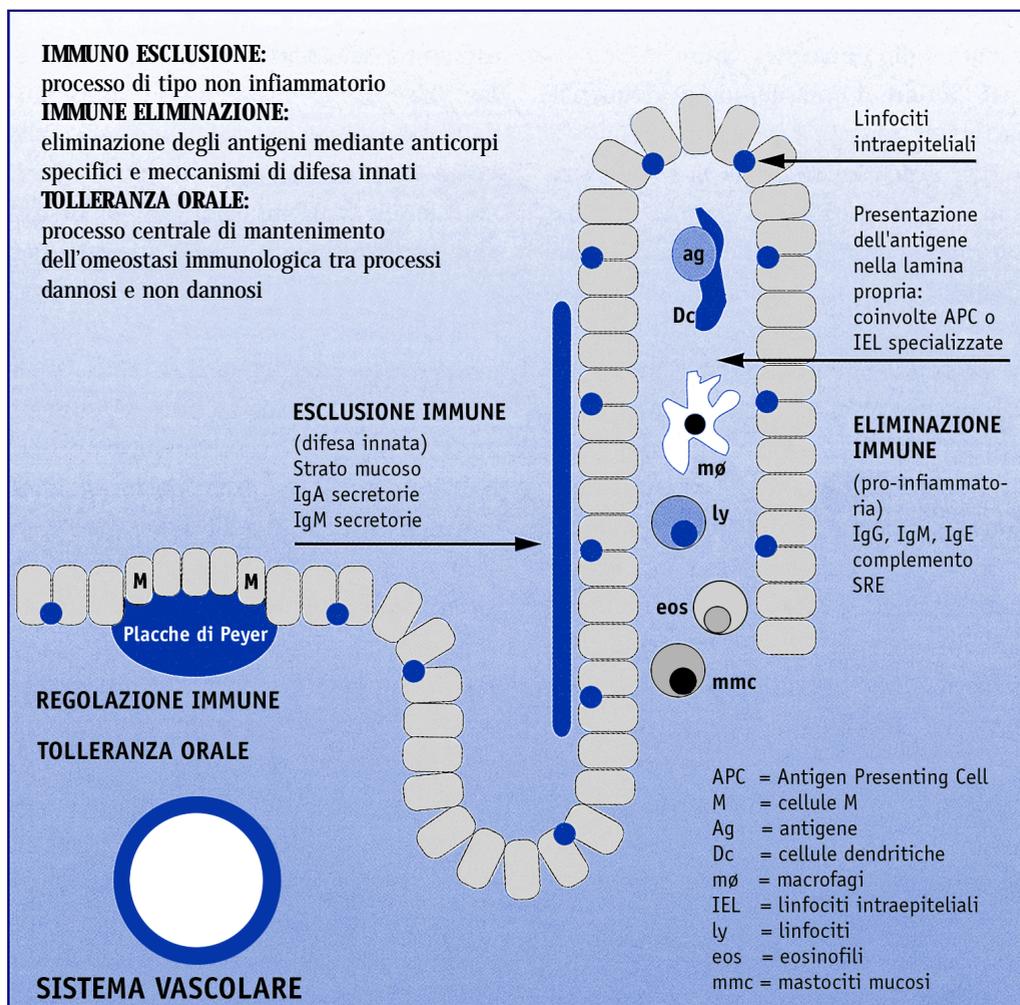


Figura 2.2

Diagramma schematico delle 3 maggiori funzioni dell'epitelio intestinale e del GALT.

Come **tolleranza orale** si intende una iporesponsività immunologica specifica, che fa seguito ad una precedente esposizione mucosale (enterale) all'antigene. Una tolleranza clinica ed immunologica alle più complesse misture di antigeni che dura tutta la vita è la norma. Tuttavia un certo numero di individui soffre di sintomi clinici indotti dal cibo e di malattie allergiche. In termini operativi, l'allergia indotta dal cibo rappresenta un fallimento della tolleranza orale sia durante l'induzione che durante il mantenimento.

L'esposizione orale ad antigeni alimentari produce essenzialmente due maggiori effetti sul sistema immunitario:

1) l'induzione di iporesponsività (tolleranza) immunologica sistemica;

2) sensibilizzazione e *priming*.

Non vi sono dubbi sul fatto che la soppressione della risposta immune specifica abbia luogo anche nell'uomo. Questo tipo di tolleranza include la soppressione di immunità IgE mediata e cellulo mediata, ma non previene la produzione di anticorpi di tipo IgG agli alimenti, che è una evenienza normale particolarmente nei neonati e nei bambini.

I mezzi mediante i quali il sistema immune è "educato" ad evitare la sensibilizzazione agli alimenti ingeriti non sono ancora ben chiariti. I primi studi suggerivano che le cellule M fossero il sito più importante per il riconoscimento immune dell'antigene. Studi più recenti invece suggeriscono che gli enterociti possano essere le cellule centrali presentanti l'antigene utilizzate nell'induzione della immunosoppressione a livello intestinale. Queste APC (*antigen presenting cells*) "non professionali" che presentano molecole MHC di classe II, catturano le proteine solubili dal lato apicale e le trasportano a livello basolaterale e attivano selettivamente le cellule soppressorie CD8+. Queste ultime sembrano essere regolate da molecole non classiche di classe I e da altre nuove molecole che interagiscono con CD8.

È stato ipotizzato che gli antigeni solubili nel lume intestinale siano riconosciuti e presentati primitivamente dagli enterociti, con successiva soppressione della risposta immune, mentre gli antigeni particolati ed i microrganismi interi sono riconosciuti dalle cellule M, e questo porta ad una immunità attiva ed alla produzione di IgA.

Uno studio sui *reovirus* confermerebbe questa ipotesi: i *reovirus* di tipo I infettano gli enterociti, mentre i recettori per i reovirus di tipo III sono espressi sulle cellule M. La somministrazione di reovirus di tipo I risulta in una tolleranza, mentre la somministrazione di *reovirus* di tipi III dà origine ad una attiva risposta di tipo IgA, il che suggerisce che la via di ingresso (ad esempio cellule M verso enterociti) determina il tipo di risposta (immunità attiva verso tolleranza).

Per quanto i meccanismi della tolleranza siano stati parzialmente chiariti in questi anni sui ratti, l'esistenza della tolleranza nell'uomo è meno ben caratterizzata.

Si può ipotizzare tuttavia che una rottura anche temporanea o parziale di questi eventi possa portare ad un superamento della tolleranza ed alla sensibilizzazione ad alimenti.

2.5. Patogenesi dell'allergia alimentare

Come si è visto, le proteine raggiungono il GALT dopo aver subito una digestione luminale ed intracellulare ed essere state processate. In situazioni normali questo procedimento porta alla tolleranza clinica. Viceversa in condizioni che possono alterare il normale processo induttivo, la risposta immune può essere polarizzata. Questi fattori possono essere rappresentati da un *background* genetico a “rischio” quale una storia biparentale di atopia, reazioni infiammatorie ricorrenti a livello intestinale che possono interferire con la normale via di presentazione dell'antigene con o senza aumentato assorbimento di molecole proteiche, mancanza dei normali meccanismi di immunoesclusione, generale immaturità del sistema immunitario nei primi mesi di vita, ecc.

Molti aspetti dell'assorbimento intestinale degli antigeni sono ancora oscuri. Gli alimenti ingeriti vengono a contatto con acidi ed enzimi proteolitici, la cui azione combinata non riuscirebbe tuttavia a trasformare completamente le proteine in aminoacidi. Anche nell'intestino maturo, circa il 2% degli allergeni alimentari viene assorbito e trasportato attraverso il corpo in una forma “immunologicamente” intatta. Una aumentata acidità gastrica e la presenza di altri cibi a livello del lume intestinale diminuisce l'assorbimento degli antigeni, mentre una diminuita acidità gastrica e l'ingestione di alcol ne aumenta l'assorbimento. Le proteine immunologicamente riconoscibili che raggiungono la circolazione sistemica normalmente non causano reazioni avverse perché la tolleranza si sviluppa nella maggior parte degli individui; viceversa negli ospiti sensibilizzati esse possono provocare tutta la gamma delle risposte di ipersensibilità. Per quanto più frequenti nel tessuto linfoide intestinale in via di sviluppo nei piccoli bambini, chiaramente le risposte di ipersensibilità cellulari e IgE mediate agli alimenti, possono svilupparsi a qualunque età.

Studi recenti suggeriscono che le cellule intestinali epiteliali presentano un ruolo regolatorio centrale nel determinare la rapidità ed il tipo di assorbimento degli antigeni ingeriti (Fig. 2.3). Recenti studi sperimentali suggeriscono un processo di assorbimento dell'antigene in due fasi per cui gli animali sensibilizzati dimostrerebbero un maggior tasso di assorbimento. Nella prima fase dell'assorbimento dell'antigene, il trasporto transepiteliale avviene attraverso gli endoso-

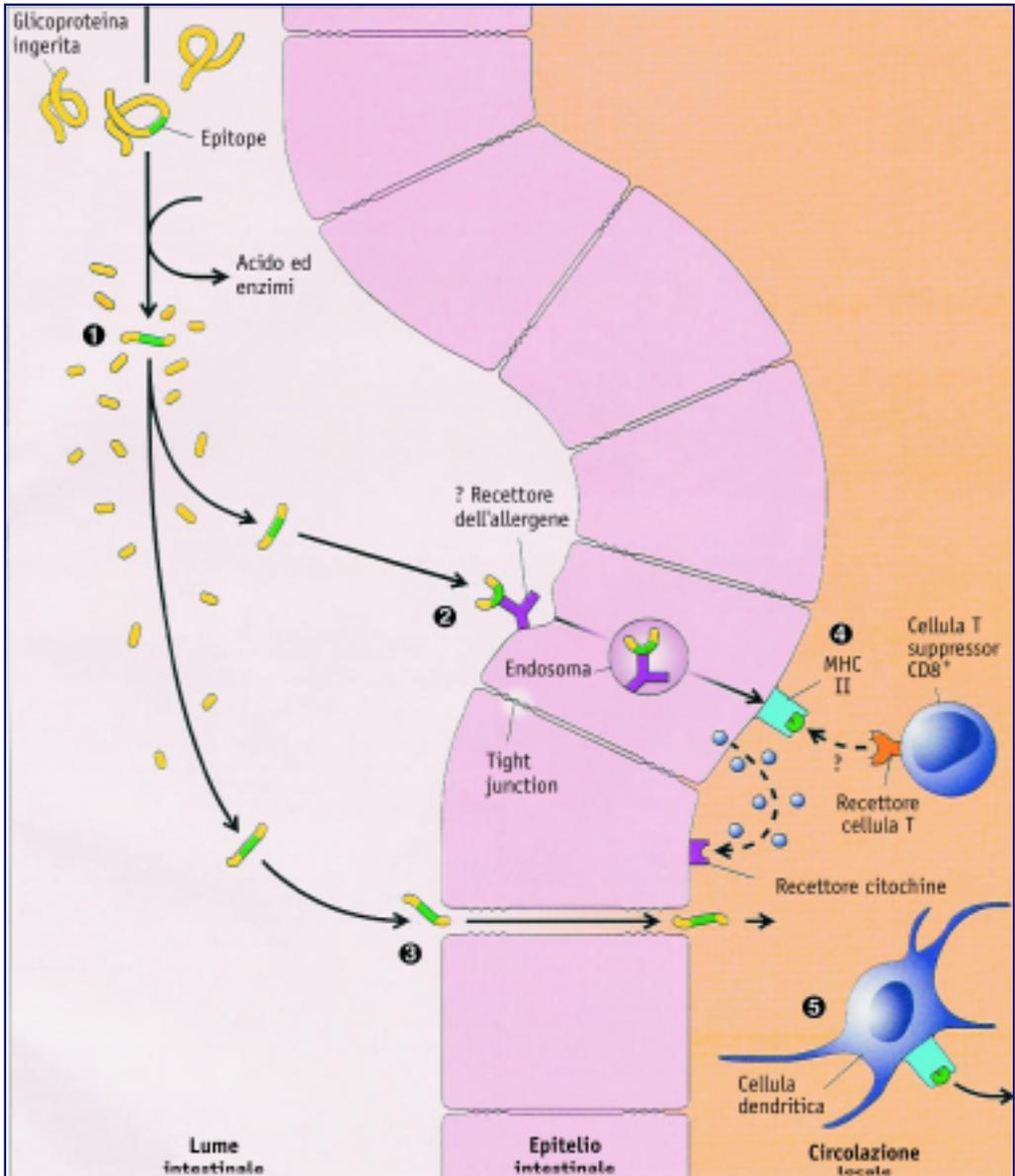


Figura 2.3

Assorbimento e presentazione dell'allergene a livello intestinale.

1 = Frammenti immunologici attivi.

2 = Recettori specifici per l'antigene (simil-immunoglobulinici?).

3 = Allentamento delle tight junctions da parte di mediatori.

4 = Enterociti in grado di riconoscere e processare l'antigene.

5 = Cellule dendritiche specializzate al trasporto dell'antigene al tessuto linfonodale intestinale.

mi, è antigene specifico, mastocita-indipendente e avviene dieci volte più rapidamente negli animali sensibilizzati rispetto ai controlli. L'assorbimento attraverso gli enterociti sarebbe mediato da un recettore del tutto specifico simile ad una immunoglobulina. Questa prima fase potrebbe essere seguita dalla liberazione di mediatori che promuovono una seconda fase di assorbimento caratterizzata da un allargamento delle tight junctions (giunzioni strette) tra le cellule epiteliali, consentendo un flusso più generalizzato dell'allergene. In questa seconda fase quindi predomina il trasporto paracellulare che è mastocita-dipendente, non antigene-specifico ed è significativamente aumentato dalla stimolazione antigenica nei soggetti sensibilizzati. Questi studi dimostrano che la velocità e la quantità di assorbimento dell'antigene sono marcatamente aumentate nelle reazioni IgE mediate a livello del tratto gastrointestinale. Questi studi suggeriscono inoltre che fattori sia specifici che aspecifici possono accelerare il trasporto dell'antigene attraverso l'epitelio. La via specifica può coinvolgere gli anticorpi, mentre la via specifica più probabilmente coinvolge le citochine. In accordo con questo concetto, le cellule intestinali epiteliali esprimono recettori per varie citochine (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, GM-CSF e IFN- γ) e dimostrano alterazioni funzionali quando ne vengono a contatto.

Per quanto sia ancora scarsamente conosciuta la reazione allergica a livello intestinale, non c'è dubbio che i mediatori dei mastociti intestinali giochino un ruolo centrale nella patofisiologia dell'ipersensibilità agli alimenti, analogamente a quanto avviene a livello respiratorio (Figg. 2.4, 2.5).

In studi in vitro è stato dimostrato che mastociti coltivati in presenza di elevati livelli di IgE esprimono un maggior numero di recettori ad alta affinità per la IgE stesse, con un meccanismo di *feedback* positivo. In tal modo i soggetti allergici presenterebbero un aumentato trasporto dell'antigene attraverso la barriera intestinale, sia durante la prima fase che la seconda ed una aumentata attività mastocitaria mediata dal numero di IgE circolanti che, attraverso l'aumentata espressione di recettori Fc ϵ I, aumenta l'attività mastocitaria.

I mastociti umani intestinali, oltre alle citochine proinfiammatorie, sono in grado di produrre citochine del tipo Th2, quali IL-3, IL-5 e IL-13 che attraggono eosinofili ed altri ti-

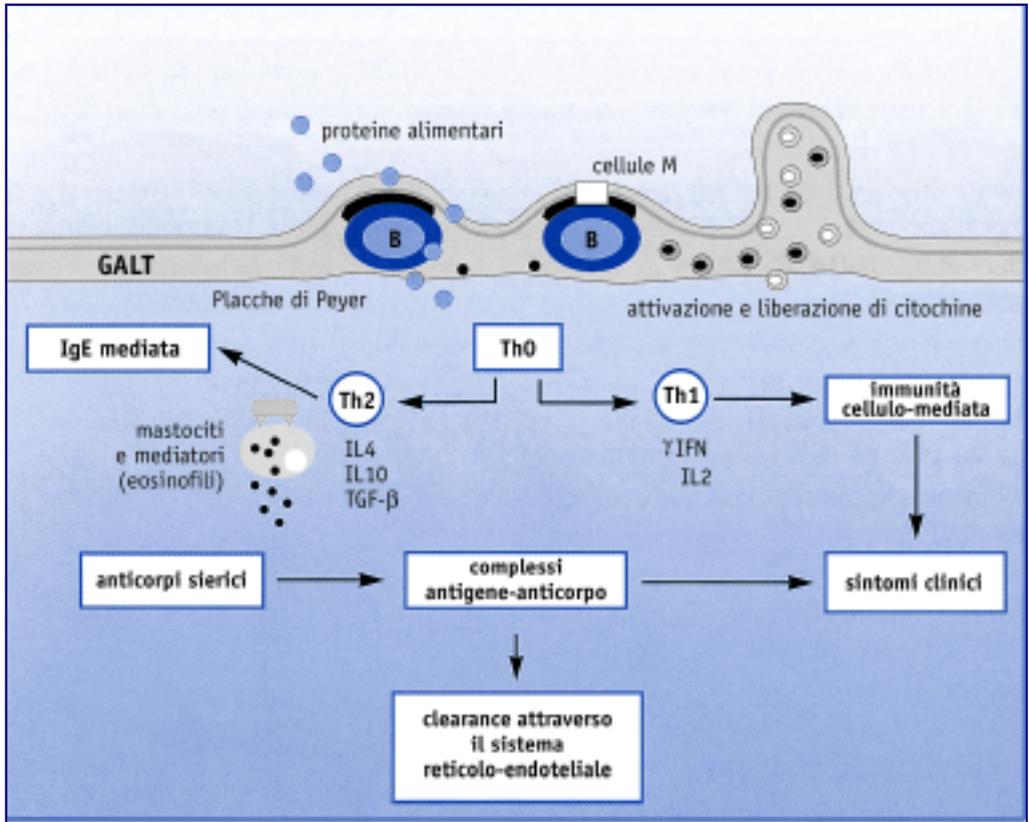


Figura 2.4

Ipotesi patogenetica dell'allergia alimentare (da: Strobel, mod.).

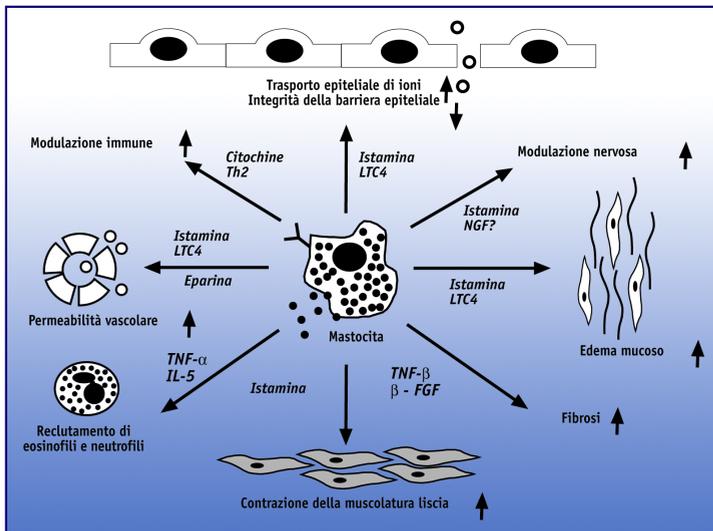


Figura 2.5

Effetti del mastocita sul tratto gastrointestinale.

LTC4 = Leucotriene C4; NGF = Nerve growth factor; FCG = Fibroblast growth factor; TGF = Transforming growth.

pi cellulari. A differenza delle citochine proinfiammatorie, le citochine di tipo Th2 sono prodotte solo nei mastociti attivati dal *cross-linking* delle IgE. Recenti studi hanno dimostrato l'espressione di mRNA per IL-5 nella mucosa intestinale di pazienti con allergia alimentare, il che fa supporre che nella reazione eosinofili attivati partecipino alla reazione allergica da alimenti a livello intestinale e che siano in parte upregolati dalla loro stessa produzione locale di IL-5.

In sintesi, a livello intestinale degli atopici, con allergia alimentare, per la presenza di mastociti, eosinofili e linfociti si verrebbe a creare il milieu citochinico di tipo Th2 tipico delle reazioni allergiche a livello bronchiale.

Tuttavia i mastociti e le altre cellule coinvolte nella reazione allergica sono in grado di produrre **inibitori endogeni della reazione allergica**. Attualmente si conosce ancora poco dei meccanismi che possono ridurre la reazione allergica, ma per ora il più conosciuto è **IL-10**, prodotta anche dagli stessi mastociti intestinali, che possiede parecchie caratteristiche antinfiammatorie e che si è dimostrata utile anche nella terapia di malattie infiammatorie dell'intestino.

Più controverso è il ruolo dell'**ossido nitrico (NO)** prodotto a livello intestinale anche dai mastociti. Bassi livelli di NO prodotto dai mastociti avrebbero un ruolo significativo nel mantenimento della barriera epiteliale intestinale. NO sarebbe inoltre in grado di deprimere la produzione di istamina e possibilmente di altri mediatori quali il PAF dai mastociti. Probabilmente, come avviene a livello respiratorio, l'NO prodotto per azione di cNOS (la sintasi di NO costitutiva) avrebbe effetti benefici, mentre quello prodotto dalla sintasi inducibile (iNOS) avrebbe effetti dannosi sull'intestino, quali condizioni infiammatorie croniche.

In pazienti allergici alle arachidi è stato possibile dimostrare la presenza di linfociti circolanti del tipo Th2 specifici per l'allergene alimentare. Il fenotipo CD4+ ed il profilo citochinico di tipo Th2 dei cloni linfocitari sensibili all'arachide fanno quindi ritenere che nella fisiopatologia dell'allergia alimentare i linfociti T del tipo Th2 svolgano il medesimo ruolo che essi svolgono nell'allergia respiratoria.

Resta tuttora molto da chiarire, come in altri campi della patologia allergica, intorno alle influenze esercitate in loco dal microambiente e dalle sue modificazioni indotte da molteplici

ci influenze neuroendocrine. Dati in letteratura sottolineano come il *Nerve Growth Factor* e gli ormoni sessuali possano svolgere un ruolo di notevole importanza nel corso di flogosi allergica.

Nel campo dell'allergia alimentare, un'alterazione dei meccanismi della tolleranza orale potrebbe giustificare una maggior frequenza di allergia alimentare nel bambino soprattutto nei primissimi anni di vita quando sicuramente i fattori della barriera intestinale non sono ancora completamente maturi. Il completamento delle strutture deputate alla regolazione dell'immunità, la completata funzione della barriera intestinale spiegherebbero la frequente risoluzione spontanea di allergia alimentare insorti nei primi anni di vita.

L'allergia alimentare può però presentarsi in altre età della vita e verso un numero di allergeni piuttosto vasto, per cui è difficile ritenere responsabili della patologia alterazioni della barriera o alterazioni delle cellule immunocompetenti, per cui sono stati ipotizzati altri tipi di meccanismi.

Potrebbe ad esempio essere importante l'esposizione ad allergeni alimentari dotati di caratteristiche allergeniche particolari, oppure si avrebbe una sensibilizzazione primitiva ad allergeni inalatori. Questo rappresenterebbe il primo evento che condurrebbe alla produzione di IgE specifiche capaci di cross-reagire con omologhi allergeni alimentari a causa della presenza di epitopi comuni (v. capitolo cross-reattività). Esempi di possibile sensibilizzazione attraverso questa modalità sono rappresentati dalla pollinosi da betulla che condiziona reazioni alla mela o dall'ipersensibilità a derivati di uccelli che condiziona un'allergia all'uovo.

Da questo deriva l'importanza di una approfondita conoscenza degli allergeni alimentari e di quelli presenti anche in altre fonti.

Svariate evidenze supportano attualmente la teoria che molti aspetti della salute e della malattia siano determinati prima della nascita e che successive modificazioni dello stile di vita e della dieta siano secondarie all'effetto di quanto viene programmato durante la vita fetale.

Questo è direttamente applicabile alle malattie allergiche in cui le risposte immuni alla nascita implicano una esposizione intrauterina per la sensibilizzazione primaria.

2.6. Influenze perinatali e ambientali

Gli interventi immediatamente dopo la nascita volti a ridurre l'esposizione agli allergeni ha dato importanti risultati nel ritardare l'inizio dei sintomi piuttosto che in una loro prevenzione, il che indica che la memoria immunologica è stata determinata prima della nascita e che è mantenuta durante i primi mesi di vita.

Le ragioni del notevole aumento nella prevalenza delle malattie allergiche verificatosi dopo la seconda guerra mondiale sono ancora notevolmente sconosciute. Tale fenomeno verificatosi in un tempo particolarmente breve che quindi non può essere attribuito ad un cambiamento dell'assetto genetico, è stato finora attribuito a cambiamenti ambientali e dello stile di vita.

Durante gli ultimi anni tuttavia, nuove scoperte intorno alla maturazione del sistema immune hanno originato un grande interesse nell'identificare i fattori che proteggono dallo sviluppo delle malattie allergiche piuttosto che continuare esclusivamente a studiare i fattori di rischio (cioè i fattori di "successo" anziché i fattori di "rischio").

Questi studi hanno avuto origine dalla scoperta che la gravidanza normale nei mammiferi, compreso l'uomo, è accompagnata da una immunodevianza verso l'immunità di tipo Th2. Come conseguenza il sistema immune del neonato è anch'esso deviato verso una immunità di tipo Th2. La maturazione post-natale del sistema immune è caratterizzata dallo sviluppo di un equilibrio dell'immunità di tipo Th1/Th2. L'efficienza e la cinetica di questo processo sono in parte geneticamente determinate ma sembra che possano anche essere in gran parte modificate dall'ambiente.

L'immunità materna può essere considerata come un significativo "fattore ambientale" durante la vita fetale e nella prima infanzia.

Particolare importanza è ora attribuita anche al possibile ruolo della microflora intestinale e di germi ambientali nello sviluppo di un sistema immune equilibrato.

Assetto citochinico in gravidanza

La gravidanza è associata ad una intensa immunodevianza verso il pattern citochinico di tipo Th2 che permette la sopravvivenza del feto. Se questo non avviene in tempo vi è un aumentato rischio di aborto. Vari studi suggeriscono che le

citochine Th1 ed in particolare IFN- γ sono pericolose per il procedere della gravidanza ed in grado di danneggiare la placenta direttamente o tramite l'attivazione di cellule citotossiche.

A dispetto dell'intimo contatto tra il tessuto allogenico di derivazione fetale e il tessuto deciduale di origine materna, normalmente la madre immunocompetente non rigetta il feto: tra i numerosi meccanismi invocati per spiegare un ambiente intrauterino che favoriscono la continuazione della gravidanza, le citochine giocherebbero un importante ruolo nel regolare la risposta immune materna verso l'allotrapianto fetale agendo anche come fattori di crescita per la placenta e per il feto.

La placenta genera citochine di tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13): questo *switch* delle cellule TCD4+ dell'unità fetoplacentare a produrre citochine del tipo Th2 inibisce la produzione materna di citochine del tipo Th1 (IL-2, IFN- γ) e di TNF- β , sfavorevoli per la gravidanza o addirittura abortive.

Di conseguenza, l'ambiente intrauterino in cui il feto si sviluppa è altamente diretto verso risposte immuni di tipo Th2. Il sistema immune dei bambini con una tendenza genetica verso una produzione di IFN- γ deficitaria sono probabilmente meno capaci a controbilanciare l'effetto di questo squilibrio nelle loro risposte immuni in via di sviluppo, particolarmente se la madre è anche allergica ed è esposta agli allergeni che scatenano la sua allergia durante la gravidanza. Questo può determinare un ulteriore incremento della concentrazione delle citochine Th2 circolanti, in grado di passare la placenta ed influenzare la risposta immune fetale. Il pattern normale di produzione di citochine fetali appare essere preferenzialmente di tipo Th1 fino a poco prima del termine normale della gravidanza, momento in cui tutti i bambini dimostrano una produzione di IL-4. Specularmente la concentrazione fetale di IFN- γ diminuisce verso il termine della gravidanza come fenomeno normale.

Poiché le risposte immuni dei soggetti atopici sono caratterizzate da una forte tendenza a produrre risposte di tipo Th2 a stimoli allergenici, è possibile che questi individui abbiano maggiori probabilità di condurre a termine gravidanze con successo. Questa ipotesi è stata recentemente confermata dall'osservazione in uno studio epidemiologico che madri al-

lergiche presentavano più probabilità di avere un maggior numero di bambini predisposti a loro volta verso un assetto atopico.

Di converso bambini prematuri sviluppano meno allergie rispetto ai bambini a termine probabilmente perché mantengono un assetto di tipo Th1.

Fattori ambientali dopo la nascita

I fattori ambientali che intervengono dopo la nascita sono certamente importanti nell'influenzare l'assetto cellulare T helper nella risposta agli antigeni ubiquitari e possono rendere ragione dell'aumentata prevalenza di allergia nelle ultime decadi nel mondo occidentale. Il mantenimento di un assetto citochinico di tipo Th2 sarebbe quindi dovuto alla presenza di stimoli esaltanti e/o alla carenza di stimoli in grado di *shiftare* l'apparato immunitario verso la produzione di citochine di tipo Th1.

Appare ora chiaro che la sensibilizzazione allergica precoce è associata ad un ritardo della maturazione delle risposte immuni normali.

Come si è visto, la polarizzazione del sistema immune del feto verso un assetto citochinico di tipo Th2 è un meccanismo di sopravvivenza per proteggere l'unità fetoplacentare dagli effetti citotossici delle citochine di tipo Th1 e tale assetto tende a mantenersi per i primi anni di vita. Questo deficit transitorio del compartimento di tipo Th1 appare più marcato nei bambini con genotipo atopico e tende a mantenere l'equilibrio Th1/Th2 spostato verso l'assetto Th2.

Dopo la nascita, devono intervenire dei fattori ambientali che determinano il passaggio dall'assetto citochinico Th2 verso un assetto citochinico "adulto" di tipo Th1. Le infezioni microbiche sono stimoli potenti ed altamente selettivi per il sistema immune adattativo. I microbi sono dei potenti induttori di secrezione di IL-12 da parte di cellule dendritiche, neutrofili, macrofagi e cellule NK con successiva esaltazione della via citochinica Th1. I microrganismi commensali che colonizzano il tratto intestinale durante l'infanzia rappresentano lo stimolo più importante per la upregolazione post-natale della funzione Th1.

In condizioni normali le *Antigen Presenting Cells* (APC) inducono selettivamente la differenziazione di cellule Th1, attra-

verso la secrezione di IL-12, citochina che riveste un ruolo centrale. È stato dimostrato che le APC come le cellule dendritiche sono immature alla nascita e quindi hanno minori capacità di produrre citochine deviate verso la risposta Th1. La maturazione delle APC nella prima infanzia riveste quindi una grande importanza verso un normale assetto immunitario. I fattori più importanti che contribuiscono alla maturazione delle APC ed anzi ne sarebbero un passo obbligato, sono prodotti di derivazione batterica, quali il Lipopolisaccaride (LPS), componente della membrana batterica. L'interazione tra APC e LPS è mediato dal recettore CD14, la cui espressione può essere geneticamente determinata. Il CD14 è il recettore di membrana per LPS a livello delle APC; il gene che codifica per CD14 è localizzato sul cromosoma 5 (5q31-33), adiacente al *cluster* delle citochine Th2. È stato dimostrato recentemente un polimorfismo del gene di CD14 associato con l'intensità dell'atopia. Influenze genetiche possono condizionare la produzione di CD14 e quindi la risposta a stimoli batterici e di conseguenza la maturazione della via citochinica Th1 o Th2.

Il livello di IgE sieriche totali, l'iperreattività bronchiale ed il livello di eosinofili circolanti mostrano così un *linkage* genetico con precisi siti del braccio corto del cromosoma 5 laddove è presente il *locus* genico di CD14 e di altri geni potenzialmente asma correlati.

LPS e le sostanze LPS simili sono presenti nelle pareti batteriche di molti batteri, inclusi Gram positivi, Gram negativi e micobatteri.

È plausibile supporre che gli standard moderni di pulizia e di igiene possano aver radicalmente diminuito l'esposizione precoce a LPS ingeriti ed inalati: la diminuita esposizione per esempio a LPS per via inalatoria può ritardare la maturazione del sistema delle cellule dendritiche delle vie aeree, prolungando così il periodo in cui vi è una predominanza di risposte Th2 e permettendo una precoce sensibilizzazione agli allergeni.

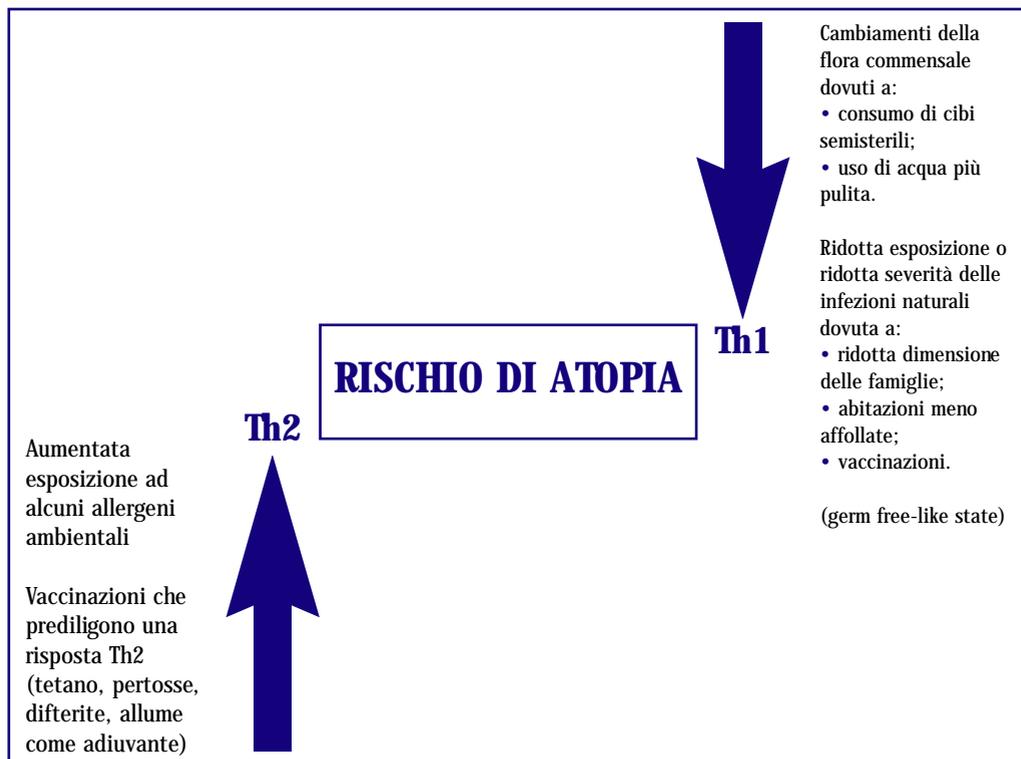
Dal punto di vista ambientale, secondo la cosiddetta "hygiene hypothesis", l'aumento di atopia riscontrato nel mondo occidentale sarebbe dovuto alla persistenza di un assetto citochinico di tipo Th2 determinato dalla diminuita carica microbica ambientale, particolarmente a livello intestinale. Di

conseguenza il rischio di atopia sarebbe determinato dall'equilibrio tra le spinte di tipo Th2 rappresentate da allergeni ed alcuni tipi di vaccinazioni e le spinte di tipo Th1 come riassunto nella Figura 2.6.

Probabilmente, al fine di lavorare correttamente, il sistema immune, come il cervello, deve imparare dall'ambiente. Secondo alcuni Autori il sistema immune ed il cervello sono funzionanti alla nascita nel senso che possono controllare i processi fisiologici essenziali e possiedono una forma di "hardware" che somiglia a quella dell'adulto: tuttavia, senza i corretti *inputs* nessuno dei due sistemi può funzionare correttamente. Una deprivazione di impulsi verso il sistema immune, analogamente a quanto avviene in un neonato privato di linguaggio e di affetto che mostra una diminuzione intellettiva permanente, può portare ad un inadeguato priming delle cellule Th1 a quindi ad uno scorretto equilibrio tra le citochine e di conseguenza dà origine ad una aumentata incidenza di allergie e malattie immuni. Rook e Stanford, Autori dell'articolo "Give us this day our daily germ" concludono: "if

Figura 2.6

Fattori che hanno contribuito ai cambiamenti infettivi durante l'infanzia e che hanno favorito un alterato equilibrio tra le risposte Th1 e Th2 ad antigeni innocui in favore di una risposta Th2 (da Romagnani, mod.).



humans continue to deprive their immune systems of the input to which evolution has adapted it, it may be necessary to devise ways of replacing it artificially”.

“*igiene hypothesis*”

L'ipotesi igienica, basata su studi epidemiologici è supportata dal riscontro di un minor numero di malattie allergiche in popolazioni rurali, in bambini di famiglie numerose e quindi con molti fratelli che si ammalano nell'epoca infantile ed in popolazioni ristrette che adottano stili particolari di vita (ad esempio in popolazioni di fede antroposofica che mangiano cibi fermentati, rifiutano vari tipi di vaccinazioni e di terapie antibiotiche).

Tuttavia l'evidenza che le infezioni nell'infanzia possono proteggere dall'atopia è essenzialmente deduttiva ed è basata su una serie di studi epidemiologici cross-sezionali a partire dall'osservazione di Strachan su una popolazione pediatrica del Regno Unito. Questi e successivi studi hanno indicato che l'espressione di atopia è inversamente correlata alla classe sociale, alle dimensioni della famiglia e all'ordine di nascita. Supporti indiretti di questa teoria vengono da studi che hanno identificato un gradiente di atopia tra la popolazione pediatrica dell'Europa Orientale ed Occidentale, insieme con l'evidenza di una maggiore frequenza ed intensità di infezioni respiratorie nella popolazione Orientale.

In un recente lavoro epidemiologico di un gruppo italiano (Matricardi et al. 2000) gli Autori concludono per la validità di questa ipotesi, sottolineando i seguenti aspetti:

- l'atopia è inversamente correlata ai *markers* di infezione trasmessi attraverso la via oro-fecale, ma non a quelli trasmessi attraverso altre vie;
- negli umani una inadeguata stimolazione da parte di commensali o patogeni del tessuto linfoide associato all'intestino aumenta il rischio di atopia;
- lo stile di vita occidentale è coinvolto nell'allergia e nell'asma in quanto include una quantità elevata di antimicrobici con un basso contenuto microbico negli alimenti ed associa una drammatica diminuzione delle infezioni oro-fecali.

Secondo un'altra ipotesi, che non esclude la precedente, l'au-

mento di atopia presente nei Paesi occidentali sarebbe dovuto al maggior numero di individui con assetto Th2. Questi individui presentano un assetto deficitario di tipo Th1 e sono quindi maggiormente soggetti non solo a malattie allergiche ma anche a gravi infezioni batteriche e virali per la mancanza di IL-12, IL-2 e IFN- γ per cui in era preantibiotica avevano minori probabilità di sopravvivenza rispetto al vantaggio evolutivo di un assetto immunologico di tipo Th1. Attualmente, con le terapie antibiotiche ed il migliorato stile di vita, gli individui con assetto Th2 sono numericamente più in grado di trasmettere il loro patrimonio genetico di tipo Th2, oltre al fatto che l'assetto Th2 presenta un vantaggio evolutivo dal punto di vista di una gravidanza a termine, come si è già visto in precedenza.

Igiene ed allergia alimentare

Secondo alcuni Autori, lo stile di vita eccessivamente igienico nelle moderne nazioni occidentali piuttosto che limitare le infezioni batteriche e virali, ha alterato il normale quadro di colonizzazione intestinale nell'infanzia e questo ha portato all'insuccesso nell'indurre la tolleranza orale verso antigeni innocui, come le proteine alimentari e gli allergeni inalatori. Normalmente le proteine alimentari ingerite (e gli innocui allergeni inalatori) non dovrebbero dare origine a nessun tipo di forte risposta immune né di tipo Th1 né Th2 e questa è la tolleranza. La tolleranza è indotta favorevolmente dalla somministrazione mucosa di antigeni, la cosiddetta tolleranza orale. Un essere tollerante non risponde con una attivazione delle cellule T o con la produzione di anticorpi ad una immunizzazione parenterale con l'antigene. Le cellule Th1 sono rese tolleranti più facilmente delle Th2, ma entrambe possono essere rese tolleranti.

La presenza o l'assenza di una flora batterica normale influenza la risposta immune agli antigeni alimentari. Infatti è difficile indurre la tolleranza negli animali *germ-free* che mancano di una flora intestinale normale. Inoltre la somministrazione di lipopolisaccaride (LPS) batterico insieme con antigeni alimentari aumenta gli effetti tollerogeni del cibo. Al contrario la tossina colerica e la tossina termolabile dell'*E. coli* possono interrompere la tolleranza orale. Specie batteriche in grado di passare vive la barriera epite-

liale hanno presumibilmente maggiori possibilità di influenzare le cellule immuni del sistema intestinale. Questi includono la *E. coli* ed altri enterobatteri, lattobacilli e stafilococchi, mentre la maggioranza degli anaerobi obbligati, per quanto presenti in grande numero nella flora normale non traslocano.

LPS, che è in grado di aumentare la tolleranza si trova nei batteri Gram negativi, quali la *E. coli* e specie correlate, chiamate collettivamente “entrobatteri”. Si pensa che attualmente alla base di una diminuita tolleranza vi sia una minore esposizione a LPS a causa della diminuita colonizzazione da parte delle enterobatteriacee nei neonati nelle loro prime settimane di vita nei Paesi occidentali.

La ridotta colonizzazione da parte degli enterobatteri è dovuta a fattori concomitanti dovuti allo stile di nascita e di vita igienico. Questo certamente riduce il rischio di infezioni neonatali e quindi la mortalità infantile, ma contemporaneamente a prezzo di una diminuita possibilità di incontrare enterobatteri e di una colonizzazione stabile da parte di una microflora “anormale”. Anziché gli enterobatteri, che hanno difficoltà a crescere in un milieu altamente igienico, i bambini occidentali sono colonizzati da altri batteri, la cui crescita è meno facilmente ridotta dalle misure igieniche standard. Di conseguenza lo stafilococco e lo streptococco aureo, normali abitanti della pelle e/o del naso attualmente sono la specie dominante della microflora di non pochi bambini, insieme ai clostridi, anch’essi in grado di resistere alle misure igieniche.

Di conseguenza questi bambini sono scarsamente esposti a LPS ed in tal modo ne viene impedita la tolleranza. Inoltre questi tipi di microrganismi che hanno in parte sostituito gli enterobatteri sono in grado di interferire direttamente con la tolleranza orale: si ipotizza che tossine del *Clostridium* difficile siano in grado di distruggere la tolleranza orale e che molti ceppi di *S. aureus* producano tossine in grado di agire come superantigeni e quindi di attivare direttamente le risposte immuni.

Bibliografia

- Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. *Atopy in children with an antroposophic lifestyle*. Lancet 1999;353:1458-8.
- Bischoff SC, Mayer JH, Manns M. *Allergy and the gut*. Int Arch Allergy Immunol 2000;121:270-83.
- Björkstén B. *The intrauterine and postnatal environments*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1119-27.
- Bonini S. *Dalle IgE alla regolazione neuroendocrina della flogosi allergica*. Giorn It Allergol Immunol Clin 1998;8:334.
- Brehler R, Luger TA. *Atopy: immunodeviation and environment (Editorial)*. J Allergy Clin Immunol 104:1128-9.
- Caffarelli C, Cavagni G, Menzies IS, Bertolini P, Atherton DJ. *Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema: a preliminary study*. Clin Exp Allergy 1993;23:28.
- De Jong E C, Spanhaak S et al. *Food allergen (peanut)-specific Th2 clones generated from the peripheral blood of a patient with peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol 1996;98:73.
- Ferguson A. *The gastrointestinal tract*. In: *Atlas on mechanisms in adverse reactions to food*. Allergy 1995;50(Suppl.20):33.
- Ferguson A. *The intestine as the battlefield*. Allergy 1995;50(Suppl.20):5.
- Garside P, Steel M, Worthey EA, et al. *T helper 2 cells are subject to high dose oral tolerance and are not essential for its induction*. J Immunol 1995;154:5649.
- Groux H, Powrie F. *Regulatory T cells and inflammatory bowel disease*. Immunology Today 1999;10:442-5.
- Holt PG, Jones CA. *The development of the immune system during pregnancy and early life*. Allergy 2000;55:688-97.
- Holt PG. *Mucosal immunity in relation to the development of oral tolerance/sensitization*. Allergy 1998;53(Suppl.46):16-9.
- Isolauri E, Suomalainen H, Kaila M, et al. *Local immune response in patients with cow's milk allergy: follow up of Patients retaining allergy or becoming tolerant*. J Pediatr 1992;120:9.
- Jones GA, Holloway GA, Warner JO. *Does atopic disease start in foetal life?* Allergy 2000;55:2-10.
- Majamaa H, Isolauri E. *Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:985.
- Martinez FD, Holt PG. *Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma*. Lancet 1999;354(Suppl.II):12-5.
- Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. *Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study*. BMJ 2000;320:412-7.
- Mudde GC, Bheekha R, Bruijnznel-Koomen CAFM. *IgE mediated antigen presentation*. Allergy 1995;50:193.
- Paganelli R, Fagiolo U, Cancia M, Scala E. *Intestinal permeability in patients with chronic urticaria/angioedema with and without arthralgia*. Ann Allergy 1990;65:1.
- Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V. *Eziopatogenesi dell'allergia alimentare*. In: *Allergia ed Intolleranza Alimentare*. Corso SIAIC 1994:23-8.

- Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R et al. *Progesterone favors the development of human Thelper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones.* Immunol 1995;155:128.
- Romagnani S. *The role of lymphocytes in allergic disease.* J Allergy Clin Immunol 2000;105:399-408.
- Romagnani S. *The Th1/Th2 paradigm.* Immunol Today 1997;18:263.
- Romagnani S. *Th1 and Th2 in human disease.* Immunol Today 1995;16:34.
- Rook GAW, Stanford JL. *Give us this day our daily germs.* Immunol Today 1998;19:113-7.
- Sampson HA. *Food allergy: from biology toward therapy.* Hosp Pract (Off Ed.) 2000;35:67-79.
- Sanderson IR, Walker WA. *Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update).* Gastroenterology 1993;104:622.
- Stnton GR, Vliagoftis H, Befus D. *Role of intestinal mast cells in modulating gastrointestinal pathophysiology.* Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:1-15.
- Strachan DP. *Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis".* Thorax 2000;55(Suppl.1):S2-S10.
- Strobel S. *Food allergy and tolerance in childhood.* In: *Progress in Allergy and Clinical Immunology*, 1997:304-9.
- Strobel S. *Food allergy role of mucosal immune regulation and oral tolerance: facts, fiction and hypotheses.* In: *Immunophysiology of the gut.* San Diego: Academic Press 1993:336-57.
- Strobel S. *Mechanisms of tolerance and sensitization in the intestine and other organs of the body.* In: *Atlas on mechanisms in adverse reactions to food.* Allergy 1995;50(Suppl.20):18.
- Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. *The requirement of intestinal flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction.* J Immunol 1997;159:1739-45.
- Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. *Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey.* J Allergy Clin Immunol 1999;103:415-20.
- Valenta R, Kraft D. *Type I allergic reactions to plant-derived food. A consequence of primary sensitization to pollen allergens.* J Allergy Clin Immunol 1996;97:893.
- Vandezande LM, Wallaert B, Desreumaux P, Tsicopoulos A, Lamblin C, Tonnel AB, Janin A. *Interleukin-5 immunoreactivity and mRNA expression in gut mucosa from patients with food allergy.* Clin Exp Allergy 1999;29:652-9.
- Warner JA, Jones CA, Jones AC, Warner JO. *Prenatal origins of allergic disease.* J Allergy Clin Immunol 2000;105:S493-6.
- Woold AE. *The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora?* Allergy 1998;53(Suppl.46):20-5.
- Strannegård O, Strannegård IL. *The causes of the increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder?* Allergy 2001;56:91-102.

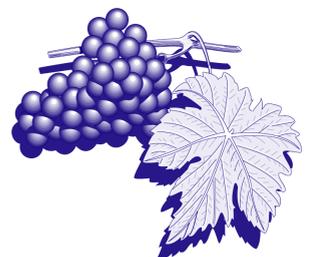
Allergeni alimentari I

Gli allergeni sono una varietà di antigeni, sostanze cioè capaci di suscitare una risposta immunologica particolare IgE mediata, detta allergica. Si tratta, nella gran maggioranza dei casi di proteine e spesso di glicoproteine di peso molecolare intermedio compreso tra 5 e 50 kd, dotati molto spesso di una attività enzimatica. Gli allergeni alimentari ne rappresentano un sottogruppo estremamente importante anche se il loro studio riconosce qualche ritardo rispetto a quello degli pneumoallergeni. Infatti, se per fonti allergeniche quali i pollini o gli acari della polvere disponiamo di ampie conoscenze relative alla composizione in allergeni maggiori, intermedi e minori, per quanto riguarda gli allergeni alimentari o trofoallergeni, finora caratterizzati il numero è limitato. Questo è dovuto alla difficoltà di reperire pazienti da sottoporre al test di stimolazione controllato in doppio cieco contro placebo e quindi di reclutare un numero di pazienti con sintomi clinici ed IgE specifiche per un determinato alimento sufficientemente elevato da poter costituire un campione statisticamente valido. La caratterizzazione (per caratterizzazione si intende identificazione, purificazione e *sequencing*) degli allergeni alimentari è di grande importanza per il miglioramento della comprensione dei meccanismi patogenetici e della diagnosi di allergia alimentare con la messa a punto di estratti diagnostici più affidabili.

Si distinguono, nell'allergia alimentare allergeni maggiori, allergeni minori, isoallergeni e varianti.

Si definisce come allergene maggiore un antigene purificato verso il quale almeno il 50% dei pazienti testati presentano IgE specifiche e che dà origine a test cutanei positivi con risposta immediata a concentrazione molto lieve in almeno il

3.1. Considerazioni generali



90% dei pazienti che riferiscono una malattia allergica correlabile con l'allergene.

Gli isoallergeni sono delle molecole con lo stesso peso molecolare, con funzioni biologiche identiche (ad esempio la stessa attività enzimatica) e che presentano una omologia nelle sequenze aminoacidiche almeno del 67% (essi si differenziano quindi per la carica elettrica che dipende dalle cariche positive e negative degli aminoacidi). All'interno di un gruppo di isoallergeni, le varianti allergeniche sono delle molecole che possiedono delle sequenze molto vicine le une alle altre. Gli allergeni naturali possono subire delle modificazioni post-transcrizionali: glicosilazione, acilazione, metilazione, etc. Queste modificazioni mancano spesso a livello degli allergeni ricombinanti corrispondenti che quindi spesso non presentano la stessa struttura degli allergeni naturali.

L'allergenicità (ovvero l'immunogenicità di un allergene) è rappresentata dalla capacità di indurre una risposta immunitaria caratterizzata dalla sintesi di IgE. Questo è dovuto a porzioni limitate della proteina, cioè i determinanti antigenici o epitopi. Per essere immunogena, la molecola deve contenere degli epitopi rivolti ai linfociti B, degli epitopi rivolti ai linfociti T e degli epitopi necessari per le cellule presentanti l'antigene. Sono anche detti agritopi, cioè una parte della molecola allergenica capace di legarsi all'HLA-D sulla membrana della cellula presentante l'antigene.

Un epitopo è un piccolo peptide formato per lo più da una dozzina di aminoacidi, ma in cui gli aminoacidi adiacenti sono utili a mantenerne la configurazione, per cui il determinante antigenico viene ad essere formato da una ventina di aminoacidi. Gli epitopi sono per lo più posti alla superficie delle proteine, in zone di forte flessibilità e di forte idrofilia. Alcuni epitopi suscitano una risposta di ipersensibilità ritardata, altri una risposta di tipo IgE, altri ancora la produzione di anticorpi IgG.

La denominazione degli allergeni alimentari si effettua secondo il nome tassonomico: le prime tre lettere del genere, spazio, prima lettera della specie, spazio e numero arabo secondo la revisione del 1995.

Finora le sole caratteristiche biochimiche che fanno di una proteina un buon allergene alimentare che siamo in grado di stabilire sono:

- peso molecolare compreso tra 10 e 70 kd;
- frequente attività enzimatica;
- elevata resistenza alla proteolisi e al calore;
- discreta solubilità.

Gli allergeni alimentari possono essere divisi in allergeni **sequenziali** i cui epitopi sono formati da gruppi ripetitivi di pochi aminoacidi il che li rende resistenti alla cottura ed alla digestione ed in **antigeni conformazionali** (distrutti in caso di perdita della struttura terziaria) frequentemente presenti in frutta e verdura. Allergeni appartenenti alla due classi possono coesistere nello stesso alimento.

La resistenza alla denaturazione termica gioca certamente un ruolo importante nell'allergenicità, rende conto della stabilità degli epitopi e conferisce a determinati alimenti una costante allergenicità qualunque sia la modalità di cottura. La quantità di allergene che giunge alle mucose è indubbiamente un parametro importante per i pneumoallergeni, ma quando si considera la concentrazione di allergene maggiore in un alimento non è sempre così importante. Sicuramente importanti nel determinare l'allergenicità di un alimento sono un contatto privilegiato di una quantità sufficiente della molecola con le mucose e la quantità di degradazione enzimatica delle proteine alimentari. A sua volta la natura enzimatica di una proteina potrebbe favorirne la penetrazione attraverso l'epitelio interferendo con i sistemi enzimatici endoluminali. Infine come si è visto, l'allergenicità di una proteina può essere determinata dal suo tipo di presentazione ai linfociti T.

Gli allergeni vegetali sono stati particolarmente studiati negli ultimi anni. Alla nozione classica di alimenti debolmente allergenici e di allergeni vegetali termolabili, si è sostituito un concetto inverso di frequenza di allergia a frutti e legumi poiché gli allergeni sono presenti altrettanto nei frutti e nei legumi che nei semi. Una grande variabilità di isoallergeni all'interno di una stessa specie (ad esempio la mela) esplica delle differenze di reattogenicità tra una varietà e l'altra. La quantità di allergeni può variare egualmente con la maturazione. Infine le numerose allergie crociate a frutti e verdure filogeneticamente lontani hanno portato logicamente a sospettare che gli allergeni incriminabili siano delle proteine funzionalmente indispensabili e quindi conservate, con qual-



che lieve mutazione, nel corso dell'evoluzione che sono state denominate **pan-allergeni**. Il termine "conservate" si riferisce quindi a proteine che soddisfano importanti funzioni biologiche.

Sono stati individuati vari gruppi di *pan-allergeni*.

1) **Profiline**

Sono proteine sopravvissute immodificate alla lunga pressione evolutiva, in un certo modo rappresentando la parentela ancestrale degli esseri viventi. Sono infatti presenti nella maggior parte degli organismi eucarioti. Fino alla loro scoperta (Valenta 1992), non erano stati identificati allergeni in grado di dare una spiegazione al fenomeno clinico per cui un elevato numero di pazienti allergici sono sensibilizzati ad un ampio spettro di pollini di piante non correlate. Le profiline sono componenti ubiquitarie del citoscheletro delle cellule eucariote con importante funzione nella fertilizzazione come proteine leganti l'actina. Partecipano anche alla via dei fosfatidil-inositoli, durante il segnale di trasduzione e nel riasssemblamento del citoscheletro. La profiline del polline di betulla è il Bet v2 che ha delle importanti omologie con quelle di altre piante e specie erbacee.

Le profiline possono essere espresse in vari tessuti (polline, frutto, foglie, ecc.), sono ubiquitarie e presenti in specie botaniche filogeneticamente distanti. Le profiline si trovano ad esempio nel polline di alcuni alberi come la betulla come di alcune graminacee (*Phleum p.*) e di altre specie erbacee (Ambrosia). In particolare la Bet v2, di peso molecolare intorno a 14.000-15.000 daltons, è riconosciuta da circa il 20% dei pazienti con positività IgE nei confronti del polline di betulla.

2) **Pathogenesis Related Proteins (PRP)**

Le piante superiori sono in grado di produrre e di accumulare all'interno dei tessuti, diverse PRP che rappresentano una sorta di immunità naturale. Alcune di queste PRP, inducibili nelle piante in risposta ad aggressioni esterne o a particolari condizioni ambientali si sono dimostrate allergeniche, in grado quindi di provocare nell'uomo una sensibilizzazione allergica.

Appartiene a questa famiglia l'allergene maggiore della betulla Bet v1 (la prima proteina appartenente a questa fami-

glia individuata e caratterizzata) che ha una forte analogia con l'allergene maggiore delle mela e con cui è dimostrata la reazione crociata in vitro. (vedi anche cross-reattività). In seguito sono state individuate in altri pollini od in altri tessuti strutture Bet v1 omologhe.

Queste componenti strutturalmente simili sarebbero alla base dei fenomeni di reattività crociata tra il polline di betulla ed alcuni frutti (mela e ciliegia) e vegetali (sedano, patata, carota).

È stato dimostrato che la reattività crociata tra il polline di betulla e la mela è dovuta alla presenza nel frutto di una proteina di peso molecolare intorno a 18000 daltons e con una sequenza aminoacidica altamente omologa al Bet v1.

Un'altra reattività crociata di recente riscontro definita "*latex-fruit syndrome*", è quella relativa all'associazione tra allergia al lattice ed alcuni frutti, tra cui avocado, castagna, banana e kiwi. La proteina implicata apparterebbe ad un'altra famiglia di PRP, note come chitinasi, di peso molecolare intorno a 30-35000 daltons. La presenza nella chitinasi di un dominio *hevein like* (l'aveina è uno degli allergeni maggiori del lattice) sembra determinante per esprimere la cross-allergenicità osservata in diversi soggetti allergici al lattice e ad alcuni allergeni alimentari vegetali.

Nell'ambito delle PRP sono stati identificati altri allergeni alimentari tra cui le PR6, rappresentate dagli inibitori delle amilasi presenti nei cereali e responsabili dell'asma del pannello e di reazioni di tipo alimentare.

3) *Enzimi*

Il gruppo delle cistein-proteasi contiene gli allergeni maggiori degli acari Der p 1 e Der p 2, che presentano una omologia parziale con proteine vegetali, la papaina e la bromelina dei frutti esotici, ma anche con la ficina del fico. Le reazioni crociate tra farine di cereali sono ugualmente dovute alla omologia tra le amilasi.

4) *Pan-allergeni di elevato peso molecolare*

Un gruppo di pan-allergeni di peso molecolare intorno a 60-90000 daltons sembra responsabile della reattività crociata tra pollini (Betulla, Graminacee, Artemisia, Ambrosia), alcuni frutti (noci, mele e kiwi) ed alcuni vegetali (sedano). Di-

versi Autori avrebbero individuato nell'allergene Art v1 (allergene maggiore dell'Artemisia) questo pan-allergene.

5) **Proteine di accumulo** (*seed storage proteins*)

A questo gruppo appartengono le 2 S Albumine, le conglutine, le glicine e le viciline. Alle 2 S Albumine appartengono l'allergene maggiore della noce brasiliana, del ricino, della senape, della noce comune (Jug r1) e del sesamo (Ses i1). Le conglutine Ara h2, Ara h6 e Ara h7 sono allergeni dell'arachide, come le glicinine Ara h3 e Ara h4 e la vicilina Ara h1.

Le viciline, conosciute come proteine di deposito, hanno probabilmente anche un'azione di difesa: infatti le viciline di alcuni legumi hanno la capacità di legare la chitina, che è il maggior costituente della parete dei micofiti e quindi svolgono un'attività antifungina. A questo gruppo appartiene anche il secondo allergene maggiore della noce (Jug r2).

6) **Lipid transfer proteins**

Le *lipid transfer proteins* sono proteine allergeniche del peso di circa 9.000 daltons caratterizzate da una notevole resistenza alla digestione enzimatica ed al calore ed implicate nel trasporto degli acidi grassi sia a livello cellulare che extra-cellulare. Un probabile ruolo di queste proteine nel trasporto dei monomeri di cutina agli strati più superficiali di alcuni frutti potrebbe spiegare la loro abbondanza particolarmente nella cuticola (peel) degli stessi.

Il fatto che le LTP siano scarsamente presenti nella polpa potrebbe spiegare la ragione per cui una elevata percentuale di pazienti allergici ad alcuni frutti sono in grado di tollerarne l'ingestione se sbucciati.

Mediante estratti commerciali preparati con il peel di alcuni frutti si è verificato che l'allergenicità di frutti appartenenti alle *Prunoidee* ed in particolare la pesca è da attribuire a questa classe di proteine. La presenza di IgE specifiche per le LTP costituisce un'indagine importante perché consente di individuare soggetti predisposti a reazioni allergiche anche gravi e può discriminare i pazienti che presentano reattività crociata da quelli che presentano un'allergia *tout court* ad esempio alla pesca.

Le LTP sono allergeni in grado di sensibilizzare direttamente per via gastrointestinale in quanto i soggetti non pollinosici

si sensibilizzano soltanto a questi allergeni. Questo fatto è da attribuirsi all'elevata stabilità e resistenza alla proteolisi di queste proteine, dovuta alla presenza di residui altamente conservati quali 8 cisteine che formano quattro ponti disolfuro.

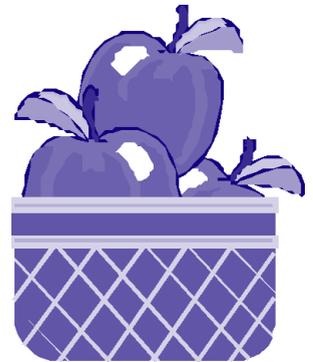
Le LTP costituiscono una classe di proteine ubiquitarie, presenti sia nel mondo vegetale che animale: le LTP di origine vegetale sono molto simili fra loro e svolgono nella pianta un'attività di difesa antimicrobica, ragione per cui sono conservate in piante filogeneticamente distinte.

Le LTP come le PRP sono proteine dotate di attività di difesa che esplicano soprattutto verso batteri virus e funghi, ma anche nei confronti di stress ambientali quali variazioni di temperatura, concentrazione salina, ecc. Per questa ragione, l'espressione di queste proteine varia con il variare delle condizioni ambientali e questo potrebbe spiegare l'aumento di sensibilizzazione ai cibi vegetali verificatosi negli ultimi tempi.

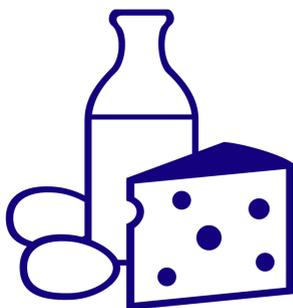
Recentemente è stato dimostrato che trattamenti quali i salicilati e i derivati dell'etilene utilizzati per attivare i meccanismi di difesa nella pianta (in questo caso la Brassica rapa) e quindi migliorarne la produttività mediante la resistenza ai patogeni, aumenta notevolmente il contenuto allergenico della stessa.

Di conseguenza, al fine di tenere sotto controllo possibili problemi di salute riguardanti l'allergia, dovrebbero essere prese in considerazione le proprietà allergeniche di molte proteine inducibili difesa-correlate quando si prendono in considerazione procedure che possono aumentare queste proteine sia nei cibi che nell'ambiente.

Per quanto nella nostra dieta siano incluse centinaia di diversi alimenti, solo un piccolo numero è responsabile della vasta maggioranza delle reazioni allergiche indotte da cibo. Nei bambini piccoli il latte, le uova, le noccioline, la soia ed il frumento rendono conto di circa il 90% delle reazioni di ipersensibilità, mentre negli adolescenti e negli adulti le noccioline, il pesce, i crostacei e la frutta secca sono responsabili approssimativamente dell'85% delle reazioni. Tuttavia, l'accresciuta disponibilità di frutta fresca e di vegetali provenienti da tutto il mondo insieme con il desiderio di diete più



3.2. Allergeni alimentari più importanti



diversificate e naturali ha dato origine ad un aumento delle reazioni allergiche a frutti quali il kiwi e la papaya ed a semi quali sesamo, papavero e ravizzone.

Le proteine allergeniche di molti alimenti sia di origine vegetale che animale sono state identificate, isolate, “sequenzate” e clonate. Inoltre, su molte di queste frazioni sono stati mappati gli epitopi per le IgE, le IgG ed i linfociti T. Con la definizione di molte di queste proteine alimentari e polliniche a livello molecolare, è ormai chiarita la ragione per cui pazienti allergici ai pollini manifestano sintomi orali quando assumono vari frutti e vegetali freschi.

Sono stati identificati gli allergeni maggiori del latte vaccino dell'uovo di gallina, del merluzzo, del gamberetto, dell'arachide, dei cereali, della soia, della mela, del sedano e del kiwi e di questi alcuni sono stati anche caratterizzati.

Nella Tabella 3.1 e nella Tabella 3.1bis sono riportati gli allergeni maggiori finora identificati e anche quelli caratterizzati con i loro pesi molecolari, le loro proprietà fisico-chimiche e le loro proprietà biologiche. Alcuni di questi allergeni sono particolarmente diffusi in natura, in quanto appartengono a gruppi di proteine ubiquitarie (dette anche pan-allergeni) come le *pathogenesis related proteins*, le profiline e le tiolprotesi per quanto riguarda il regno vegetale, la tropomiosina e le albumine per quanto riguarda il regno animale. L'allergene più intensamente studiato e conosciuto da più tempo è l'**allergene del merluzzo Gad c1 (antigene M)**. È una proteina di tipo sequenziale il cui epitopo è formato da un gruppo ripetitivo di pochi aminoacidi, fatto che spiega la sua capacità di resistere al calore e alla proteolisi; in tal modo è in grado di mantenere la sua allergenicità dopo la cottura e la digestione. Dal punto di vista chimico è una parvalbumina: le parvalbumine controllano il flusso di Ca^{++} intra ed extra cellulare e si trovano nei muscoli dei pesci e degli anfibi.

Gli alimenti di origine animale maggiormente causa di allergia alimentare sono il **latte e l'uovo**, costituiti da una grande quantità di frazioni proteiche riassunte nelle Tabelle 3.2 e 3.3.

Con studi di *immunoblotting* è stato dimostrato che i sieri di tutti i pazienti con allergia al *latte vaccino* reagiscono alla caseina, mentre solo una modesta parte reagisce al contatto

Tabella 3.1

Allergeni alimentari maggiori identificati e caratterizzati.

Cibo	Allergene	Peso molecolare (kd)	Funzione biologica
Merluzzo (Gadus callarias)	Gad c1: parvalbumina	12	Costituente della frazione miogena delle carni bianche
Gamberetto Paeneus atzecus	Pen a1: tropomiosina	36	Attivazione dell'actina durante la contrazione muscolare
Paeneus indicus	Pen i1: tropomiosina	34	
Metapaeneus ensis	Met e1: tropomiosina	34	
Arachide (Arachis hypogea)	Ara h1: vicilina Ara h2: isoforma di 1?	63 17	Proteine di deposito dei semi
Mela (Malus domesticus)	Mal d1: PRP = Pathogenesis Related Proteins Mal d2: profilina Mal d3: PRP	18 15 31	Resistenza delle piante alle malattie Fertilizzazione della pianta Resistenza alle malattie
Sedano (Apium graveolens)	Api g1: PRP Api g2: profilina	17 15	Resistenza alle malattie Fertilizzazione
Nocciola (Corylus avellana)	Cor a1: profilina	17	Fertilizzazione

Tabella 3.1bis

Altri allergeni alimentari maggiori isolati e caratterizzati.

Noce brasiliana	2S albumina	(Ber m1)
Noce	2S albumina	(Jug r1)
Riso	inibitore dell' α -amilasi	(Ory s1)
Grano	inibitore dell' α -amilasi	
Orzo	inibitore dell' α -amilasi	(Hor v1)
Senape	2S albumina	(Syn a1 - Bra J1)
Sedano	PRP	(Api g1)
	Profilina	(Api g2)
Patata	Patatina	(Sol t1)
Carota	PRP	(Dau c1)

Tabella 3.2

Caratteristiche delle proteine maggiori del latte.

Proteina	Concentrazione (g/l)	% delle proteine in toto	Peso molecolare (D)
Caseine	24-28	/	/
α -caseine	15-19	/	23.612-25.228
α S1	12-15	34	/
α S2	3-4	8	/
β -caseine	9-11	25	23.980
κ -caseine	3-4	9	19.005
γ -caseine	1-2	4	11.557-20.520
Proteine del siero	5-7	/	/
β -lattoglobulina	2-4	9	18.263
α -lattalbumina	1,0-1,5	4	14.174
Proteoso-peptoni	0,6-1,8	4	/
Albumina	0,1-0,4	1	67.000
Immunoglobuline	0,6-1,0	2	160.000-200.000

Tabella 3.3

Caratteristiche delle proteine maggiori dell'uovo.

Proteina	% delle proteine in toto	Peso molecolare (D)	pI
Albume			
Ovalbumina	54	44.500	4,5
Ovotransferrina	12	76.000	6,1
Ovomucoide	11	28.000	4,1
Ovomucina	3,5	5,5-8,3 x 10 el.6	4,5-5,0
Lizozima	3,4	14.300	10,7
Tuorlo			
Granulo:			
Lipovitellina	70	400.000	/
Fosvitina	16	160.000-190.000	/
Lipoproteina LD*	12	/	/
Plasma:			
Lipoproteina LD*	64	3-10 x 10 el.6	/
Livetina	14	45.000-150.000	/

* = Low-Density.

con β -lattoglobulina e ancora meno con la α -lattoalbumina, studi che indicherebbero nella caseina l'allergene maggiore del latte.

La maggior parte dei componenti allergenici dell'**uovo di gallina** è contenuta nell'albumine. L'ovomucoide è la frazione dominante dell'albumine. La presenza di IgE specifiche all'ovomucoide correla con la storia naturale dell'allergia all'uovo in quanto elevati livelli di IgE all'ovomucoide erano riscontrati nei pazienti con persistente allergia all'uovo e non in quelli in cui si era sviluppata una tolleranza. L'ovotransferrina, in contrasto con precedenti osservazioni, rappresenterebbe il più importante allergene dell'uovo, riconosciuto dai sieri di 18 pazienti su 34. Il tuorlo contiene tre frazioni proteiche; la livetina è responsabile delle reazioni crociate con proteine aviarie omologhe.



Le proteine dei **cereali** includono la albumine idrosolubili, le globuline solubili in soluzione salina, le prolamine e le gluteline. La prolamina del grano è rappresentata dalla gliadina, mentre la glutenina fa parte delle gluteline: il glutine risulta di una miscela di gliadina e glutenina, residuo dopo lavaggio delle proteine idrosolubili. L'allergene del grano è stato identificato in un inibitore dell' α -amilasi: recentemente è stato dimostrato che l'80% dei pazienti con asma del panettiere reagiscono a subunità dell'inibitore dell' α -amilasi, proteina a basso peso molecolare che non si lega mai con i sieri di pazienti che tollerano il frumento anche se sono allergici alle graminacee. Le sequenze aminoacidiche dell'orzo e della segale sarebbero strettamente omologhe a quelle degli inibitori dell' α -amilasi di altri cereali.

Ricercatori italiani hanno identificato l'allergene maggiore della **pesca** (che rappresenta in Italia una delle fonti più importanti di allergia alimentare) e degli altri frutti delle **Pru-noidee** (albicocca, prugna e ciliegia), riconosciuto dal 90% dei pazienti sensibili. Questo allergene ha un peso molecolare di 9 kd, appartiene alla famiglia delle Lipid Transfer Proteins ed è stato designato come Pru p3. L'allergene è stato purificato ed è stata dimostrata la sequenza aminoacidica; esso non è presente nella mela, non crossreagisce con il polline di

betulla e, diversamente da molti allergeni di frutta e verdura, è un allergene stabile presente anche nelle conserve.

I soggetti allergici alla mela, ma non al polline di betulla, sono sensibilizzati verso una LTP presente nel frutto.

Sempre dallo stesso gruppo sono stati identificati gli allergeni maggiori dell'**arancia**, l'allergene maggiore del **kiwi**, l'actidina a cui andrebbe la denominazione di Act c1, che appartiene alla classe delle tiol-proteasi, come pure la bromelina riconosciuta come l'allergene maggiore dell'**ananas**.

La **banana** presenta due allergeni maggiori rispettivamente di 34 e 32 kd, riconosciuti in più del 50% dei pazienti allergici alla banana e appartengono alla classe della chitinasi I con un *domain heveina*-simile. La loro presenza in altri frutti ed in avocado e nocciola può spiegare la cross-sensibilizzazione tra questi alimenti.

Come si è visto, gli allergeni maggiori della **betulla** sono il Bet v1 ed il Bet v2; ad essi si aggiungono tre allergeni minori il Bet v3 ed il Bet v4, clonati e sequenziati, e più recentemente il Bet v5 di 35 kd, che è correlato alla isoflavone riduttasi, famiglia di proteine coinvolta nelle reazioni di difesa della pianta.

Crostacei. I crostacei sono da sempre riconosciuti quali potenti allergeni sia nel provocare allergie di tipo alimentare all'ingestione, sia di tipo respiratorio quando se ne respirino i vapori di cottura e di tipo prettamente professionale nei lavoratori addetti alla preparazione ed alla cottura.

Particolarmente studiati dal punto di vista allergologico sono i gamberetti, ma studi di reattività crociata hanno dimostrato strutture antigeniche simili anche in altri crostacei.

Spesso nella lavorazione del pesce si utilizzano procedimenti tipici delle carni, ma rimangono esclusivi del pesce quei processi industriali che consentono di mantenerli in soluzioni acquose e che prevedono l'uso di agenti stabilizzanti, quali per esempio gli idrolisati di proteine del latte. Possono essere considerati allergeni nascosti anche sostanze aromatiche o coloranti quali il "gusto gambero" e l'"arancio aragosta".

I crostacei sono classificabili tra gli artropodi, insieme alle famiglie degli *Arachnida*, dei *Myriapoda* e degli *Insecta*, e di questa famiglia fanno parte: granchio, aragosta, gamberetto ed astice.

Gli allergeni dei crostacei sono termostabili, idrosolubili e capaci di disperdersi nell'atmosfera mediante aerosol di vapore acqueo liberato durante il processo di cottura. Vi sono determinanti allergenici comuni fra diversi elementi del gruppo, responsabili delle reazioni IgE mediate che si verificano in soggetti allergici al gamberetto all'ingestione di altri crostacei.

Gli allergeni specie specifici del gamberetto sono il Pen a1 (*Penaeus atzecus*), il Pen i1 (*Penaeus indicus*) ed il Met e2 (*Metapenaeus ensis*), tutti rappresentati dalla miosina. La proteina di 36 kd presente nel gamberetto è responsabile della reattività crociata tra crostacei.

Molluschi. Il *phylum mollusca* comprende:

- *Lamellibranchiata*: vongole, mitili, ostriche e cardidi;
- *Gasteropoda*: lumache;
- *Cephalopoda*: calamari, seppie, polpi.

I molluschi sono anch'essi considerati alimenti altamente allergenici, (per quanto nettamente meno studiati dei precedenti rispetto alla loro composizione allergenica) e possono presentare reattività crociata. Come i crostacei, i molluschi possono dare origine ad allergia alimentare ed allergia respiratoria, particolarmente di tipo professionale ai vapori di cottura.

L'allergene meglio conosciuto è il Tod p 1 purificato dalla seppia (*Todarodes pacificus*) che ha struttura simile all'allergene del gamberetto ed ha una struttura omologa alla tropomiosina presente nelle lumache; questo allergene non dimostra reazioni crociate con altri cefalopodi o con i lamelli-branchi. Con la cottura della seppia si possono generare nuovi allergeni, il che spiegherebbe la maggiore reattività osservata con le seppie cotte.

La sensibilizzazione ad alcuni frutti e vegetali può essere significativamente associata alla sensibilizzazione ad altri alimenti appartenenti alla stessa famiglia botanica od anche alla sensibilizzazione con cibi non correlati. Dal punto di vista clinico questo fenomeno è stato definito come "cluster" di ipersensibilità.

Vari di questi cluster erano già stati descritti (Eriksson, 1984):

3.3. La cross-reattività tra allergeni inalanti ed alimentari

- nocciola, noce, noce brasiliana, mandorla tra di loro ed in combinazione con noci, e frutti con nocciolo;
- frutti con nocciolo tra loro e in combinazione con pera e mela;
- mela e pera;
- kiwi e avocado;
- patata e carota;
- prezzemolo e sedano.

In seguito si sono poi aggiunti vari clusters di ipersensibilità, alcuni dei quali anche tra frutti e vegetali appartenenti a famiglie differenti, come nell'associazione pomodoro-arachide. Molte di queste associazioni documentabili con test cutanei e RAST non sono poi state confermate da test di scatenamento in doppio cieco.

Altri alimenti, come dimostrato anche da studi con il RAST sono ugualmente in grado di cross-reagire quali vari tipi di

Tabella 3.4

Tavola delle cross-reattività tra alimenti e altri allergeni.

Alimenti	Cross-reattività documentata
Mela	Patata, carota, polline di betulla
Carota	Sedano, anice, mela, patata, segale, frumento, ananas, avocado, polline di betulla
Cereali	Frumento, segale, orzo, avena, granoturco, riso, polline di graminacee, corrispondenti pollini
Merluzzo	Anguilla, sgombro, salmone, trota, tonno
Latte di mucca	Latte d'asina, latte di capra, latte di altri animali simili
Uova	Albume, liozima, tuorlo, ovoalbumina, ovomucoide
Aglione	Cipolla, asparago
Miele	Contaminazione da polline di Compositae
Piselli	Lenticchie, liquerizia, semi di soia, fagioli bianchi, noccioline americane, finocchio
Pesca	Albicocca, prugna, banana, guava
Noce americana	Noccioline, noce, noce brasiliana
Riso	Cereali, granoturco, polline di segale
Gamberetto	Granchio comune, aragosta, calamaro, gambero, acari

Tabella 3.5

Cross-reattività tra allergeni inalatori ed alimentari.

Betulla con:	mela, pera, pesca, albicocca, prugna, ciliegia, banana, noce, nocciola, sedano, finocchio, carota
Nocciolo con:	mela, pesca, ciliegia, carota, limone
Parietaria con:	gelso, basilico, ciliegia, melone
Graminacee con:	pomodoro, melone, anguria, arancia, kiwi, frumento
Compositae con:	sedano, mela, melone, anguria
Ambrosie con:	melone, banana
Acari con:	gamberetto, lumaca

carni tra loro, il latte proveniente da mammiferi appartenenti a specie diverse, il latte e la carne bovina, le carni di vari uccelli, ecc. Nella Tabella 3.4 sono riassunte tutte le cross-reattività documentate con il RAST.

Fino al 70% dei pazienti pollinosici può presentare sintomi allergici alla ingestione di alimenti vegetali quali frutta, verdura e spezie ed in questo caso la cross-reattività si determina fra inalanti ed alimenti ed è un riscontro relativamente comune nei pazienti con sindrome orale allergica; ed anzi molti di questi pazienti contattano l'allergologo nel sospetto di una allergia essenzialmente di tipo alimentare. Nella Tabella 3.5 sono elencate le cross-reattività di più comune riscontro nella pratica allergologica.

Tali associazioni sono dovute alla presenza di allergeni cross-reattivi presenti nei pollini e negli alimenti, alcuni dei quali sono stati identificati e caratterizzati. Questi allergeni, per lo più proteine, ricoprono importanti funzioni biologiche e, di conseguenza, sono altamente conservati nella loro sequenza e/o struttura in specie di piante tassonomicamente correlate o no e in differenti tessuti delle piante.

Dal punto di vista clinico, gli allergeni cross-reattivi possono essere divisi in tre gruppi:

- **gruppo I** comprende gli allergeni che provocano degli evidenti sintomi clinici, la maggior parte dei quali sono tassonomicamente correlati e danno origine a manifestazioni cliniche in cui l'allergia alimentare e respiratoria sono correlate come nella sindrome "betulla-frutta" o "uccello-uovo";

- gruppo II comprende allergeni cross-reattivi che non sempre danno sintomi. Un esempio è rappresentato dalle profiline nell'associazione polline-alimenti vegetali; le cistein proteasi contenute nel kiwi, nella papaya e negli acari; gli allergeni cross reattivi nella sindrome "lattice-frutta";
- gruppo III comprende quegli allergeni cross-reattivi che non danno origine a sintomi che quindi sembrano rappresentare esclusivamente un fenomeno in vitro. Esempi ne sono i legumi, i cereali e parecchie differenti fonti di strutture molecolari cross-reattive che condividono un determinante comune di carboidrati (CCD).

Due dei più importanti epitopi responsabili delle cross-reattività inalanti-alimenti sono stati recentemente purificati e clonati. L'allergene maggiore del polline di betulla (*Bet v1*) e l'actina binding-protein profilina (*Bet v2* in quanto primitivamente descritta nel polline di betulla). Questi due allergeni ricombinanti sono stati altamente purificati e quindi possono essere usati per diagnostica sia in vivo che in vitro (*CAP System- Pharmacia Upjohn*). Il ***Bet v1*** è un allergene di 17 kd altamente omologo al gruppo delle *pathogenesis related protein* espresse in svariate specie vegetali (piselli, fagioli, prezzemolo, asparago) in occasione di attacchi microbici ed in culture cellulari e sono quindi coinvolte nella difesa della pianta verso le malattie. Queste proteine codificate dai geni della "*disease resistance response*" possono essere sovraespresse dalla pianta in condizioni ambientali stressanti ed influenzare quindi il tasso di sensibilizzazione al *Bet v1*. Finalisticamente, questa aumentata espressione di proteine allergizzanti potrebbe rappresentare una ipotesi per spiegare l'aumento di sensibilizzazioni a pollini verificatasi negli ultimi anni, periodo in cui l'impatto ambientale è stato molto elevato (piogge acide, cambiamenti climatici, inquinamento). La presenza di proteine omologhe al *Bet v1* è stata riscontrata in mele, pere, carote e noci in genere.

Il ***Bet v2*** è un panallergene di 14 kd identificato come profilina, proteina associata al citoscheletro. Circa il 20% dei pazienti allergici al polline sono sensibilizzati alle profiline, ma tra i pazienti che mostrano una sintomatologia associata a pollini ed alimenti tale percentuale sale fino al 75% specie se è dimostrabile anche una reazione cutanea. Il *Bet v2* è stato

clonato dai pollini di betulla e di graminacee, mentre proteine omologhe sono state identificate nel polline di olivo, nel girasole ed in alcuni alimenti vegetali quali pesche, pere, carote, patate, pomodori, noci e sedano.

Dal punto di vista pratico questi due allergeni ricombinanti hanno dimostrato di essere importanti strumenti diagnostici nel dimostrare la sensibilizzazione primaria ai pollini in quei pazienti che presentano una storia di sola allergia alimentare (particolarmente alla mela) o di allergia associata ad alimenti e inalanti. In effetti, mentre queste due proteine sono altamente espresse dai pollini specialmente nei periodi di pollinazione, sono solo riscontrabili in minima quantità nei tessuti somatici della pianta.

L'allergene maggiore del gamberetto, il **Pen a1**, è una proteina di 36 kD, riconosciuta dai sieri del 90% dei pazienti allergici al gamberetto, che cross-reagisce con altri crostacei quali aragosta, granchio e gamberi. La cross-reattività coinvolge anche altri tipi di alimenti ittici quali ostriche, conchiglie, seppie e calamari ed anche insetti e acari. La spiegazione di questa cross-reattività così allargata è data dalla dimostrazione che la molecola responsabile, rappresentata dal Pen a1 è la **tropomiosina**, una proteina ubiquitaria negli artropodi.

La tropomiosina, panallergene del regno animale, è coinvolta nell'attivazione dell'actina durante la contrazione muscolare; questa proteina è presente in tutti i crostacei e cross-reagisce con componenti omologhi di numerosi artropodi compresi gli insetti ed i dermatofagoidi. Questo spiega il riscontro clinico piuttosto frequente di pazienti allergici agli acari con sensibilizzazione anche ai gamberetti e viceversa. Comunque la tropomiosina negli acari è solo un allergene minore per cui la maggior parte dei pazienti allergici agli acari possono mangiare i crostacei senza problemi; tuttavia, quando la tropomiosina è l'agente sensibilizzante, possono presentarsi contemporaneamente allergie respiratorie ed alimentari.

È stata inoltre descritta cross-reattività tra le larve dei chironomidi (insetti non pungitori) ed i gamberetti e tra i gamberetti e lo scarafaggio: i componenti condivisi da questi allergeni possono essere parecchi, ma particolarmente nel campo della tropomiosina.

È inoltre descritta la sindrome **uccello-uovo** in soggetti divenuti allergici all'uovo in seguito al contatto con carni o derivati epidermici di uccelli (come in allevatori di uccelli) o viceversa. La sindrome uccello-uovo colpisce prevalentemente gli adulti, a differenza dell'allergia all'uovo che è prevalente nei bambini; questo è spiegato dal fatto che gli allergeni maggiori dell'uovo non sono coinvolti; l'allergene responsabile è rappresentato dall' α -livetina (e non dall'ovoalbumina), una proteina di 70 kd che cross-reagisce con l'albumina sierica aviaria.

Tabella 3.6

Tavola delle reattività multiple tra allergeni alimentari, allergeni inalanti ed altro.

Alimenti	Reattività multipla
Brassicaceae	All'interno della famiglia: cavolo (verza, cappuccio, rapa, Cruciferae fiore, broccolo di Bruxelles), rapa, colza, ravizzone e loro olii
Compositae, Asteraceae	All'interno della famiglia: camomilla, carciofo, cicoria, lattuga, girasole, (semi ed olio), dragoncello e con i corrispondenti pollini
Cucurbitaceae	All'interno della famiglia: zucchini, zucca, melone, anguria, cetriolo e con il polline di Gramineae e con il pomodoro (fam. Solanaceae)
Gramineae, Poaceae (fam. Solanaceae)	All'interno della famiglia: frumento, mais, segale, orzo, riso, avena, con il polline di Gramineae e con il pomodoro
Leguminoseae, Papilionaceae	All'interno della famiglia: fagioli, soia, arachidi, piselli, lenticchie, liquerizia, gomme
Liliaceae	All'interno della famiglia: asparago, porro, cipolla, aglio ecc.
Solanaceae	All'interno della famiglia: patata, melanzana, peperone, pomodoro e con le Gramineae
Rosaceae	All'interno della famiglia: mandorle, mela, albicocca, pesca, susina, ciliegia, prugna, fragola e con il polline di Betulla
Rutaceae	All'interno della famiglia: limone, mandarino, pompelmo, arancia, cedro e con il vischio (fam. Loranthaceae)
Umbelliferae, Apiaceae	All'interno della famiglia: anice, carota, finocchio, sedano, prezzemolo e con il polline di Artemisia

Grano, segale	Papaina, bromelina e polline di Betulla
Banana, castagna, kiwi, avocado	Tra di loro e con il lattice
Banana	Melone e polline di Compositae
Carota	Lattuga, sedano, anice, mela, patata, segale, frumento, ananas, avocado e polline di Betulla
Mela	Patata, carota, sedano e con il polline di Betulla
Semi e noci	Fra di loro (noce, noce americana, nocciola, mandorla) e con l'arachide (fam. Leguminosae)
Nocciole, sedano, carota, arancio, patata, ciliegia, kiwi	Polline di Betulla
Sedano	Carota, cumino, anice, finocchio, coriandolo, pepe, noce moscata, zenzero, cannella
Nocciole	Segale, semi di sesamo, kiwi, semi di papavero
Latte	Fra di loro (latte di mucca, latte di capra ecc.)
Uova	Singole proteine: ovoalbumina, ovomucoide e con le piume ed il siero di volatili
Carni	Fra di loro (carne di maiale, carne di bue, carne di coniglio ecc.) e fra carne di bovino e latte
Crustacea	All'interno della famiglia: gambero, aragosta, granchio, calamaro, ecc.
Gasteropodi	Acari
Molluschi	Tra di loro (mitili, vongole, ostriche, ecc.)
Pesci	Tra di loro (merluzzo, sgombro, salmone, trota, tonno, ecc.)
Surimi	Merluzzo

Frequentemente i pazienti allergici alle composite presentano reazioni anafilattiche ad alimenti quali miele, semi di girasole, camomilla, pistacchio, nocciole, birra, mandorle, arachidi ed altri alimenti vegetali. La causa sarebbe ravvisata in un allergene di 60 kd, del tutto distinto elettroforeticamente dall'allergene maggiore della betulla e delle profiline, ma molto simile e forse identico a quello dell'Artemisia (Art v1) che potrebbe essere un altro di quei panallergeni che sostengono l'allergia orale nei pollinosici.

Nella Tabella 3.6 sono infine riassunte le varie possibilità di reattività multiple fra vari tipi di allergeni.

Bibliografia

- Anibarro B, Seoane FJ, Villa C, Lombardero M. *Allergy to eggs from duck and goose without sensitization to hen egg proteins*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:834-6.
- Asero R, Mistrello G, Roncrolo D, de Vries SC, Gautier M, et al. *Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion*. Int Arch Allergy Immunol 2000;122:20-32.
- De Martino M, Novembre E, et al. *Sensitivity to tomato and peanut allergens in children monosensitized to grass pollen*. Allergy 1988;43:206.
- Diez-Gomez ML, Quirce S, Cuevas M, Sanchez-Fernandez C, Baz G, Moradiellos FJ, Martinez A. *Fruit-pollen-latex cross-reactivity: implication of profilin (Bet v2)*. Allergy 1999;54:951-61.
- Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, et al. *Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v1 and Bet v2 (birch profilin)*. J Allergy Clin Immunol 1997;95:962.
- Fiocchi A, Decet E, Bernardo L, Banderali G. *Allergeni alimentari emergenti e riemergenti*. Rivista Immunol Allergol Ped 1998.
- Franklin W, Pandolfo J. *Latex as food allergen*. N Engl J Med 1999;341:1858.
- Hanninen AR, Mikkola JH, Kalkkinen N, Turjanmaa K, Ylitalo L, Reunala T, Palosuo T. *Increased allergen production in turnip (Brassica rapa) by treatments activating defense mechanisms*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:194-201.
- Hansen TK, Bindsley-Jensen C, Stahl Skov P, Poulsen LK. *Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species*. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78:187.
- Helbling A, Haydel R Jr, McCants ML, Musmand JJ, El-Dahr J, Lehrer SB. *Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:517-23.
- James JM, Sixbey PJ, Helm RM et al. *Wheat α -amylase inhibitor: a second route of allergic sensitization*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:239.
- Kelso JM, Cockrell GE, Helm RM, Burks AW. *Common allergens in avian meats*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:202-4.
- Levy DA, Mounedji, Noiroit C, Leynadier F. *Allergic sensitization and clinical*

- reactions to latex, food and pollen in adult patients. *Clin Exp Allergy* 2000;30:270-5.
- Liccardi G, Russo M, Mistrello G, Falagiani P, D'Amato M, D'Amato G. *Sensitization to pistachio is common in Parietaria allergy*. *Allergy* 1999;54:643-5.
- Loza C, Brostoff J. *Peanut allergy*. *Clin Exper Allergy* 1995;25:494.
- Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, Ispano M, et al. *Hazelnut allergy: a double-blind placebo-controlled food challenge multicenter study*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:577-81.
- Ortolani C, Ispano M, Ansaloni R, Rotondo F, Incorvaia C, Pastorello EA. *Diagnostic problems due to cross reactions in food allergy*. *Allergy* 1998;53(Suppl. 46):58-61.
- Paino GB, Morabito L, Barberio G. *Allergy to dust house and snails: a model of cross-reaction between food and inhalant allergens with a clinical impact*. *Pediatr Pulmonol* 1999;18(Suppl.):163-4.
- Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. *The major allergen of peach (Prunus persica) is a lipid transfer protein*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:520-6.
- Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L, et al. *Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum and cherries in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study*. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:699.
- Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, et al. *Characterization of food allergens: recent advances*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997;10:S65.
- Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, et al. *Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1099-1116.
- Pastorello EA, Pravettoni V, Ispano M, et al. *Identification of the allergenic components of kiwi fruit and evaluation of their cross-reactivity with thimoty and birch pollen*. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:601.
- Pastorello EA, Purello D'Ambrosio F, Pravettoni V, Farioli L, et al. *Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:371-7.
- Pastorello EA, Robino AM, Calamari AM, Trambaioli C, Farioli L, Conti A, Pravettoni V. *Nuovi allergeni alimentari*. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2000;10(Suppl.1):114-6.
- Pauli J, Oster JP, Deviller P et al. *Skin testing with recombinant allergen rBet v1 and birch profilin rBet v2. Diagnostic value for birch pollen and associated allergies*. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1100.
- Perino A, Piglia P. *Allergopatie ed alimenti*. In: *Aggiornamenti in Nutrizione Clinica*. Il Pensiero Scientifico Editore 1998:163-89.
- Pravettoni V, Rivolta F, Farioli L et al. *Identificazione degli allergeni maggiori dell'ananas*. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1996;6:24.
- Rancé F, Dutau G. *Mustard allergy in children*. *Allergy* 2000;55:496-500.
- Rodriguez M, Vega F, Garcia MT, et al. *Hypersensitivity to latex, chestnut and banana*. *Ann Allergy* 1993;70:31.
- Sanchez-Monge R, Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, Carrillo T, Aragoncillo C, Salcedo G. *Isolation and characterization of major banana allergens: identification as fruit class I chitinases*. *Clin Exp Allergy* 1999;29:637-80.
- Sander I, Raulf-Heimsoth M, Van Kampen V, Baur X. *Is fungal alpha-amylase in bread an allergen?* *Clin Exp Allergy* 2000;30:560-5.

Scibola E, Pravettoni V, Farioli M, et al. *Identificazione degli allergeni maggiori dell'arancia*. Giorn It Allergol Immunol Clin 1997;7:166.

Senna G, Roncarolo D, Dama A, Mistrello G. *Anaphylaxis to pine nuts and immunological cross-reactivity with pine pollen proteins*. J Investig Allergol Clin Immunol 2000;10:44-6.

Seppala U, Alenius H, Turjanmaa K, Reunala T, Palosuo T, Kalkkinen N. *Identification of patatin as a novel allergen for children with positive skin prick test responses to raw potato*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:165-71.

Sicherer SH, Sampson HA, Burks AW. *Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic dilemma*. Allergy 2000;55:515-21.

Szefpalusi Z, Ebner C, Pandjaitian R et al. *Egg yolk-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the Bird-egg syndrome*. J Allergy Clin Immunol 1994;93:932.

Taylor AV, Swanson MC, Jones RT, Vives R, Rodriguez J, Yunginger JW, Crespo JF. *Detection and quantitation of raw fish allergens from an open-air fish market*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:166-9.

Valenta R, Duchene M, Ebner C, et al. *Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens*. J Exp Med 1992;2:377.

Valenta R, Duchene M, Pettemburger K, et al. *Identification of profilin as a novel pollen allergen: IgE autoreactivity in sensitized individuals*. Science 1991;253:557.

Valenta R, Ferreira F, Grote M, et al. *Identification of profilin as an actin binding protein in higher plants*. J Biol Chem 1993;286:22777.

Venuti A, Ricciuto GM, Romano A, Marsigli L, Stefanini GF, Gasbarrini G. *Cross-reactivity between pollens and food allergens: the importance of Bet v1 and Bet v2 epitopes*. Int J Immunopathol Pharmacol 1997;10:S71.

Werfel S, Cooke S, Sampson HA. *Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:293.

Yamada S, Nolte H, Zychlinsky E. *Identification and characterization of allergens in two species of tuna fish*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:395-400.

Allergeni alimentari II

Sono descritti in Letteratura decessi, particolarmente tra i giovani, in seguito ad ingestione accidentale di cibi ai quali erano notevolmente allergici. Questi decessi sono spesso dovuti ad ingredienti sensibilizzanti “nascosti” nell’alimento. Younginger ipotizza che negli Stati Uniti muoiano annualmente più bambini ed adolescenti per anafilassi indotta da cibo piuttosto che a causa di punture di insetto. La maggioranza di questi decessi è dovuta a severa allergia alle arachidi, alle noci in generale (secondo il termine “*nuts*”) e l’asma sembra rappresentare il più importante fattore di rischio in questa forma di allergia. La sensibilizzazione può essere determinata dall’ingestione di minime quantità dell’allergene alimentare e persino dall’inalazione di allergene alimentare trasportato nell’aria o presente nei fumi della cottura. L’associazione tra una reazione e l’alimento può inizialmente non apparire ovvia in quanto molti pazienti vanno incontro alla reazione anche alcune ore dopo. A differenza della reazione acuta alle arachidi che spesso si manifesta in forma drammatica, la sintomatologia dovuta a uova, latte, frumento e soia può passare attraverso segni “lievi” quali gastroenteropatia, asma e dermatite atopica. Ulteriori problemi diagnostici sono rappresentati dai pazienti che vanno incontro per la prima volta ad una reazione anafilattoide od in quelli con anafilassi da cibo indotta dallo sforzo fisico.

La popolazione pediatrica è particolarmente suscettibile sia perché è quella in cui l’incidenza di allergia alimentare è più elevata, sia perché rappresenta la categoria più esposta all’assunzione di cibi preparati commercialmente (gelati, merendine, ecc.), alimenti in cui più elevato è il rischio di trovare allergeni nascosti.

4.1. Allergene nascosto



La *Swedish National Food Administration* ha analizzato le proteine contenute in vari alimenti per una verifica delle contaminazioni o delle erronee etichettature in seguito alla comparsa di reazioni in pazienti con allergia nota; in tre anni sono state messe in evidenza 18 situazioni in cui vi erano discrepanze tra il contenuto e l'etichetta ed in tredici l'analisi era stata condotta in seguito alla comparsa di reazioni in pazienti con allergia conosciuta. Un piatto di salsiccia contenente l'equivalente di 60 mg di caseina di latte di mucca ha condotto ad anafilassi fatale. Una sorte analoga si è determinata in un bambino allergico all'arachide dopo aver mangiato un *burger* contenente proteine di soia per la cross-reattività tra i due legumi.

Nella Tabella 4.1 sono descritte le 18 situazioni di reazione avverse ad allergeni inaspettati nei prodotti alimentari. Le ragioni variano: contaminazione durante la preparazione, sostituzione di ingredienti, ingredienti non dichiarati, prodotti alimentari falsamente dichiarati come *allergen free*, etichette non chiare (ingredienti dichiarati ma non riconosciuti come rischio dai consumatori).

È quindi di primaria importanza educare il paziente allergico e la sua famiglia alla lettura ed alla comprensione delle etichette. Non tutti gli ingredienti presenti in un alimento vengono sempre dichiarati, sia per le diverse normative di legge vigenti nei diversi Paesi, sia, raramente, per malafede (sostituzione od aggiunta di un ingrediente con un altro di minor prezzo), sia attraverso i macchinari industriali di processazione di un certo preparato alimentare (ad esempio gelati e sorbetti privi di latte).

Le ragioni per cui viene ingerito l'allergene nascosto possono essere infatti molteplici e possono essere essenzialmente raggruppate nelle seguenti:

- contaminazione tra alimenti o cross-contaminazione;
- cross-reattività tra allergeni alimentari;
- uso di sostanze allergizzanti indicate con nome generico;
- scarsa chiarezza delle etichette;
- indicazione non corretta delle sostanze utilizzate;
- nomenclatura complessa e diversa nei vari Paesi.

La ragione più comune per cui i soggetti allergici ingeriscono l'allergene nascosto è rappresentata dalla contaminazione di un cibo ritenuto sicuro, come capita quando gli stessi

Tabella 4.1

Allergeni inaspettati nei prodotti alimentari (Swedish National Food Administration).

Alimento	Allergene scatenante	Concentr.	Informazioni
Dolce al cioccolato	Nocciola	0,2%	Non dichiarato
Polpette di carne	Uovo (ovoalbumina)	0,14%	Non dichiarato
	Uovo (ovoalbumina)	0,16%	Non dichiarato
	Uovo (ovoalbumina)	1,1%	Non dichiarato
Pasta	Uovo (ovoalbumina)	< 0,013%	Non dichiarato
Gelato di soia	Latte (caseina)	0,12%	Contaminazione del cucchiaino del gelato precedente
Cioccolato fondente	Latte (caseina)	0,8%	Contaminazione dei macchinari industriali
Lecca-lecca alla fragola	Latte (caseina)	0,2%	Non dichiarato
Salsiccia	Latte (caseina)	1,0%	Non dichiarato
Salsiccia	Latte (caseina)	0,06%	Contaminazione
Hot-dog	Latte (caseina)	0,04%	Contaminazione
Prosciutto	Latte (caseina)	2,6%	Non dichiarato
Meringa	Latte (lattosio)	2,5%	Non dichiarato
Farina di grano saraceno	Glutine di grano	1,3%	Dichiarata aggiunta del 15% di farina di grano
Pasta deglutinata	Glutine di grano	11,9%	Falsamente dichiarata come deglutinata
Pasta di granoturco deglutinata	Glutine di grano	0,3%	Contaminazione dei macchinari industriali
Hamburger	Soia	2,1%	Dichiarato ma non riconosciuto come rischio (allergia alle arachidi)
Kebab	Soia	7,0%	Dichiarato ma non riconosciuto come rischio (allergia alle arachidi)
Prod. a base di prosciutto		Prot. di pollo	Non dichiarata

utensili di servizio sono usati per differenti cibi come capita spesso in modo paradigmatico nelle gelaterie e negli snack bar o come può avvenire nelle gastronomie dove la stessa affettatrice è usata per più alimenti o quando per confezionare degli alimenti se ne usano altri già preconfezionati di cui non c'è l'obbligo di elencarli se sono in quantità inferiore al 2% di tutti gli ingredienti del nuovo prodotto (es. *maionnaise*) (Tab. 4.2). Si può avere contaminazione quando diversi alimenti sono cucinati nello stesso condimento, come avviene per le patatine fritte ed il pesce.

Allergeni nascosti possono essere presenti negli alimenti confezionati quando un ingrediente è aggiunto per applicazioni specifiche, come per l'uovo indicato genericamente come "*legante*", "*proteine od emulsionante*" o per la soia usata per le sue proprietà emulsificanti o rassodanti. Aromatizzanti naturali come ananas, caseina di latte o proteine idrolizzate di soia possono essere usate ed elencate come "*aromatizzanti*" o "*aromatizzanti naturali*".

Una serie di errori viene poi determinata dalla scarsa comprensione delle etichette da parte del consumatore: il quale può supporre che prodotti di una stessa marca con etichette simili per una varietà di prodotti contengano le stesse formulazioni, o dalla scarsa chiarezza delle etichette stesse che riportano nomi diversi per lo stesso prodotto che può poi essere indicato con termini inusuali per il consumatore (ad esempio "*caseinato di sodio*"). Scappatoie legislative nell'etichettatura fanno sì che un allergene possa essere inserito in un alimento senza essere elencato in quanto in bassa percentuale o che possa essere cambiata totalmente o parzialmente l'origine di un alimento con una di minor pregio (es. taglio di olio vegetale con oli tropicali, descrizione di margarina di mais 100% a cui è stato aggiunto latte magro senza indicarlo).

La preparazione dei cibi varia considerevolmente nei vari Paesi e l'importazione di alimenti è pratica sempre più comune, per cui è utile per l'allergico, in particolare il viaggiatore, conoscere le più svariate fonti di allergeni nascosti, come elencato nelle tabelle successive.

Si può poi avere cross-contaminazione tra cibi diversi, come si verifica nella cross-reattività nei pazienti pollinosici. Meno conosciuta è la cross-reattività tra arachide e soia, apparte-

Tabella 4.2

Esempi di alimenti che **possono** trovarsi come allergeni nascosti.

Allergene	Preparato alimentare
Gomma adragante, E413	Margarina, formaggi molli freschi, maionese, bibite analcoliche, hamburger, dentifricio, olio di fegato di merluzzo, olio minerale, gel lubrificanti, preparazioni solubili di vitamine
Noce di cocco, datteri	Prodotti di pasticceria, creme abbronzanti
Noce, noci brasiliane, nocciole, arachidi, mandorle, noci americane, anacardio	Gelati, prodotti di panetteria e pasticceria, dolciumi, liquori, prodotti a base di cioccolato, salse per paste o per carni, ricette a base di verdura, caramelle, torrone, marzapane, canditi, zuppe
Pollo, tacchino	Salsicce, würstel, mortadella, polpette, pasticcio di carne
Semi di soia	Hamburger, carne trita, succedanei della carne, salse, cereali, prodotti di panetteria, zuppe, gelati di crema, dessert surgelati, caramelle gommose, gelatine di frutta, per aumentare la consistenza nei pasticci di carne
Albume, tuorlo, ovoalbumina, ovoamucioide, lizozima	Condimenti per insalata, pasta, meringhe, zuppe commerciali, sorbetti, glasse per dolci, gelati, salsicce, carni inscatolate, ripieni di carne, maionese, cibi impanati, salse, prodotti di pasticceria, dolci, prodotti di panetteria, l'albume è usato anche come chiarificante, ad esempio nel vino bianco
Semi di papavero, semi di finocchio, semi di sesamo	Prodotti di panetteria, insalata mista
Grano	Prodotti contenenti cereali, prodotti di panetteria, salsicce, snack, dolci e merendine

nenti entrambe, a dispetto delle apparenze alimentari, alla famiglia delle leguminose ed entrambe in grado di scatenare reazioni allergiche anche gravi.

La **Soia** rappresenta una ottima fonte alimentare per cui è utilizzata in molte preparazioni di carne come ingrediente aggiuntivo o come stabilizzante nei prodotti a base di cereali. È un elemento determinante nelle diete vegetariane, è assunta sotto forma di lecitina come ipocolesterolemizzante, a scopo dietetico e salutistico. Il suo uso è praticamente illimitato e così ampiamente diffuso nei vari processi alimentari per cui la sua rimozione dalla dieta è estremamente complessa e di conseguenza è un allergene nascosto particolarmente insidioso (Tabb. 4.3, 4.4).

Della stessa famiglia botanica sono anche le gomme di origine vegetale ottenute da semi o baccelli od essudate dalle piante di legumi che vengono comunemente usate nell'industria alimentare come stabilizzanti od addensanti in preparati alimentari commerciali come i succhi di frutta, le marmellate, gli yogurt ecc. la cui reale portata di utilizzo non è conosciuta, ma che possono rappresentare un rischio per il paziente allergico. Nella Tabella 4.5 è riportata la descrizione dei più comuni preparati alimentari in cui possono essere presenti questi allergeni con il codice internazionale di identificazione. Anche la carruba che è usata comunemente come sostituto del cioccolato, può cross-reagire con la soia.

Una nota a parte è dedicata alla **Arachide**, uno degli alimenti più allergenici; l'allergia alla arachide è una delle più frequenti (la più frequente negli USA) e delle più gravi e talvolta può avere esiti anche mortali. Negli USA le arachidi sono probabilmente la più comune causa di morte per anafilassi. L'utilizzo delle arachidi e dei loro derivati è particolarmente vasto, tanto che il burro di arachidi è parte integrante della cucina orientale (Tab. 4.6).

Le arachidi possono essere aromatizzate, de-aromatizzate e pressate in altre forme come mandorle e noci, che però mantengono l'allergenicità delle arachidi. Lo stesso olio di arachidi pressato a freddo può contenere allergeni e mantenere la sua allergenicità, come è stato anche dimostrato da Moneret-Vautrin in formule di latte contenenti olio di arachidi.

Tabella 4.3

Alimenti che **possono** contenere proteine della soia.

Baby foods	Alimenti per bambini
Bakery goods*	Prodotti da forno*
Black pudding	Pudding
Bread (esp. high-protein bread)**	Pane**
Breakfast cereals (some)	Cereali
Burger patties	Burger vegetali
Butter substitutes	Sostitutivi del burro
Cakes	Dolci
Candy	Canditi
Canned meat or fish in sauces*	Carne in scatola o pesce cucinato con salsa*
Canned or packaged soups*	Zuppe in scatola*
Canned tuna	Tonno in scatola
Cheese (artificial) made from soybeans*	Formaggio di soia*
Chinese food	Cibo cinese
Chocolates (cream center)	Cioccolata
Cookies	Galette
Cooking oils	Oli da cucina
Crackers	Crackers
Desserts	Dessert
Gravy (sauce) powders	Polveri per salse
Hamburger patties	Pane per hamburger
Hot dog	Hot dog
Hydrolyzed vegetable protein (may be wheat)***	Proteine vegetali idrolizzate***
Ice cream	Gelati
Infant formula (including cow's milk formula)	Formule per l'infanzia (incluse quelle latte)
Liquid meal replacers	Pasti sostitutivi liquidi
Margarine	Margarina
Meat products (e.g., sausages, pastes, Vienna sausages (wieners))	Prodotti di macelleria
Muesli	Muesli
Pies (meat or other)*	Pasticci di carne o altro*
Powdered meal replacers	Pasti sostitutivi solidi
Salad dressing	Condimenti per insalate
Sauces (e.g., Worcestershire, sweet and sour, HP, Teryaki)	Salse varie
Seasoned salt	Sali di stagionatura
Shortenings	Grassi di pasticceria
Snack bars	Merendine
Soups	Minestre
Soy pasta products	Prodotti di pasta di soia
Soy sauce	Salsa di soia
Soy sprouts (Chinese restaurants)	Germogli di soia
Soybeans	Soia
Stew (commercial)	Stufati
Stock cubes (bouillon cubes)	Dadi per brodo
Tofu	Tofu
Tofutti	-
Tv dinners	Cene per TV

* = Vi può essere aggiunta di proteine di soia; ** = Specialmente nel pane ad alto contenuto di proteine; *** = Possono essere anche rappresentate dal grano.

Tabella 4.4

Altre fonti di contatto con la soia.

Adhesives	Adesivi
Blankets	Coperture
Body lotions and creams	Creme e lozioni per il corpo
Enamel paints	Smalti colorati
Fabric finishes	Appretti per tessuti
Fabrics	Tessuti
Fertilizers	Fertilizzanti
Flooring materials	Materiali per pavimenti
Lubricants	Lubrificanti
Nitroglycerine	Nitroglicerina
Paper	Carta
Printing inks	Inchiostro da stampa
Soap	Saponi

Parrebbe attualmente anche dimostrata una cross-reattività dell'arachide con vari tipi di frutta secca quali mandorle, noci, pecan oltre con gli altri legumi eccetto le lenticchie (Tab 4.7).

Semi, noci e nocciole (in inglese genericamente **nuts**) rappresentano un'altra fonte di confusione (a causa delle scarse conoscenze tassonomiche) e di pericolo per i pazienti allergici. Infatti i semi e le noci che appartengono a famiglie botaniche disparate anche se comunemente raggruppati sotto il termine di frutta secca, grazie alla loro versatilità nell'uso alimentare, sono utilizzate in svariate ricette: piatti di carne, dolci, bevande, cereali per la prima colazione, pane e paste, caramelle, prodotti a base di cioccolato, piatti di verdura, paste per panini, ecc. Spesso, inoltre, a causa del basso quantitativo utilizzato nel preparato alimentare non vengono dichiarati come ingredienti (Tab. 4.8).

Recentemente sono stati dimostrati episodi anafilattici al **pinolo** in pazienti allergici al polline di pino, tra i quali è stata dimostrata la cross-reattività. Come per gli altri semi, è possibile che il pinolo possa essere presente come allergene nascosto e quindi ingerito in modo accidentale, tanto più che nella nostra cucina è usato per diverse preparazioni anche di tipo domestico.

Tabella 4.5

Codici internazionali di identificazione di sostanze allergizzanti e loro comune utilizzazione.

Allergene	Numero additivo	Utilizzazione
Gomma arabica, gomma di acacia	E 414	Glasse per dolci Sorbetti Budini Gelati Caramelle Preparazioni per diabetici
Semi di carruba, gomma di robinia	E 410	Farina Conserve e succhi di frutta Liquori Cosmetici Sigarette Marmellate Yogurt Glasse per dolci Carni inscatolate Mostarde Dentifrici Sostitutivo del cioccolato, cacao o caffè
Gomma di guar	E 412	Formaggio Yogurt Condimenti per insalate Gelati Zuppe inscatolate Preparazioni alimentari dietetiche Composizioni per uso farmaceutico Creme cosmetiche Dentifrici
Gomma adragante	E 413	Margarina Formaggi molli freschi Maionese Bibite analcoliche Hamburger Dentifricio Olio di fegato di merluzzo Olio minerale Gel lubrificanti Preparazioni solubili di vitamine

Tabella 4.6

Alimenti che **possono** contenere arachide o olio di arachide.

Baked goods	Prodotti da forno
Baking mixes	Impasti di cottura
Battered foods	Cibi in pastella
Biscuits	Biscotti
Breakfast cereals	Cereali per colazione
Candy	Canditi
Cereal-based products	Prodotti con cereali
Chili	Chili
Chinese dishes	Piatti cinesi
Cookies	Dolci
Egg rolls	Panini all'uovo
Ice cream	Gelati
Margarine	Margarina
Marzipan	Marzapane
Milk formula	Formule latte
Pastry	Pasticceria
Peanut butter	Burro di arachidi
Satay sauce and dishes	Piatti indiani
Soups	Zuppe
Sweets	Dolciumi
Thai dishes	Piatti thailandesi
Vegetable fat	Grassi vegetali
Vegetable oil	Olii vegetali

In Francia, quale allergene nascosto riveste particolare importanza la **senape** ottenuta dall'insieme di due brassicacee, la *Sinapis alba* e la *Brassica juncea* e molto spesso indicata semplicemente come "spezie".

Il **Grano** è il più allergenico di tutti i cereali e sono state dimostrate IgE specifiche per parecchie componenti del chicco, comprese albumina, globulina, gliadina, agglutinina del germe di grano e a un inibitore della tripsina (Tab. 4.9). Il glutine di grano è spesso aggiunto in prodotti da forno derivati da altri cereali, inclusi quelli fatti con farina di soia. Proteine idrolizzate di grano possono essere presenti nei cibi trattati come aromatizzanti o come leganti nei burger vegetariani. Il frumento compare con vari nomi sulle etichette e può trovarsi in molti prodotti alimentari. Il grano saraceno non fa

Tabella 4.7

Membri della famiglia dei legumi*.

Fagioli	Azuki beans	
	Broadbeans	
	Black-turtle beans	
	Black-eyed beans	
	Cowpea	
	Garbanzo beans	
	Great Northern beans	
	Green beans	
	Kidney beans	
	Lima beans	
	Mung beans	
	Navy beans	
	Pinto beans	
	Snap beans	
	String beans	
	Wax beans	
Altri		
$\alpha\alpha$ (sprouts)		Germogli di $\alpha\text{-}\alpha$
Acacia (gum)		Gomma di acacia
Carob (chocolate substitute)		Carruba (sostituto del cioccolato)
Cassia or senna (in laxatives, curry, cinnamon)		Cassia o senna (in lassativi, curry, cannella)
Chick beans (used in curries, cinnamon, primary flavoring in imitation maple syrup)		Ceci (usati nel curry, cannella e come aromatizzanti primari)**
Fava beans		Fave
Fenugreek		Fieno greco
Lentils		Lenticchie
Masur beans		
Licorice		Liquerizia
Pea		Piselli
Green pea		Piselli freschi
Purple-hull pea		
Peanut		Arachidi
Soy beans		Soia
Tamarind		Tamarindo
Tragacanth (gum)		Gomma adragante

* = Si mantengono termini senza corrispondenti italiani ad uso dei viaggiatori; ** = Nella imitazione dello sciroppo d'acero.

Tabella 4.8

Varietà di frutta secca e famiglie di appartenenza.

Pinolo	Pinaceae
Castagna	Fagaceae
Nocciola	Corylaceae
Noce americana-Pecan	
Noce	Juglandaceae
Mandorla	Rosaceae
Arachide	Leguminosae
Pistacchio	Anarcadiaceae
Anarcadio	"
Noce di cocco	Palmae
Noce brasiliana	Lecythaceae

parte della famiglia delle graminacee (anche se sono descritti casi di reazioni allergiche da questo alimento) e quindi non è un vero cereale e può essere utilizzato in varie preparazioni alimentari; in Giappone il grano saraceno è usato come materiale di riempitura dei cuscini ed è soprattutto in questo Paese che sono riportati casi di allergia sia inalatoria che alimentare. Per i soggetti allergici al frumento i prodotti a base di avena, orzo, riso, segale o mais messi a punto per i pazienti con celiachia possono essere usati al posto del grano, per quanto siano state descritte inusuali reazioni crociate. Problemi analoghi a quelli del paziente con allergia IgE mediata agli alimenti possono presentarsi per i pazienti affetti da morbo celiaco nei confronti di alimenti in cui il glutine non figura come tale (Tab. 4.10).

Data l'importanza dell'argomento, la diffusione dei viaggi, la globalizzazione anche alimentare che si sta verificando, si elencano qui di seguito separatamente gli alimenti più importanti come allergeni nascosti, cercando di dare le notizie merceologiche più ampie possibili ed una chiave di lettura delle etichette.

Tra gli alimenti di origine animale, i più allergizzanti e quelli utilizzati più frequentemente per vari tipi di preparazioni sono sicuramente l'uovo, il latte ed il pesce.

L'Uovo è uno degli alimenti più allergenici, che può dare origine a reazioni anche gravi anche se assunto in modiche

Tabella 4.9

Alimenti che **possano** contenere frumento.

Alcoholic beverages (made from grain alcohol)	Bevande alcoliche (ottenute dal grano)
Ale	Birra
Beer	Birra
Wine	Vino
Bourbon	Bourbon
Whiskey	Whisky
Baked goods	Prodotti da forno
Biscuits	Biscotti
Breads (including rye bread)	Pane e pane di segale
Cakes	Dolci
Cookies	Galette
Baking mixes	Panetteria
Barley bread and drinks	Pane e bevande di orzo
Battered foods	Cibi in pastella
Bouillon cubes	Dadi per brodo
Breaded meats	Carni in crosta
Breakfast cereals	Cereali per colazione
Candy	Canditi
Chocolate candy	Dolciumi
Canned processed meat	Carne in scatola
Cereals grain	Cereali in grani
Couscous	Cous cous
Gravy	Sugo
Hot dogs	Hot dogs
Ice cream	Gelati
Ice cream cones	Coni per gelati
Luncheon meats	Spuntini di carne
Licorice	Liquerizia
Macaroni	Maccheroni
Malt	Malto
Malted milks	Latte al malto
Milks shacks	Frappé
Noodle products	Paste per brodo
Pasta	Varietà di paste
Pepper (compound or powdered flour filler)	Pepe macinato o Composto
Pies	Pasticci
Processed meats	Carni processate
Sausagers	Salsicce
Semolina	Semolino
Snack foods	Merendine
Soups	Minestre
Soy sauce	Salsa di soia
Spaghetti	Spaghetti
Tables	Pastiglie

Tabella 4.10

Il glutine come allergene nascosto.

Alimenti che contengono glutine	Alimenti che non contengono glutine
Amido Avena Cous cous Farina di avena Farina di grano e suoi prodotti Pasta Pane Biscotti Crackers Farina d'orzo Farro Grano Malto e i suoi prodotti Birra di tutti i tipi Whisky Olio di germe di grano Orzo Orzo perlato Zucchero d'orzo Orzo tostato Salsa di soia Segale Semolino Vitamina E	Burro Carne e pesce fresco Cornflakes Crostacei Farina di carrube Farina di castagne Farina di grano saraceno Farina di granoturco Farina di piselli Farina di sorgo Farina di tapioca Fecola Fiocchi di miglio Fiocchi di riso Formaggi Frutta disseccata Frutta secca Frutta e verdura fresca Granoturco Grasso vegetale e animale Latte Legumi
Alimenti che potrebbero contenere glutine	Pizzoccheri Polenta Albicocche Banane Arachidi Nocciole Noci Pop-corn Piselli Fagioli Lenticchie
Alimenti liofilizzati Concentrato per brodo Condimenti pronti Creme pronte Dadi Gelati Hamburgers surgelati Lievito in polvere Miscele pronte per il curry Omogeneizzati Salse pronte (maionese, ecc.) Senape Sughi pronti Zuppe in scatola liofilizzate	Miglio Olio Pasta di riso Patate Riso Semi di sesamo Spezie Tofu Yogurt Uova fresche Riso soffiato Riso integrale Sakè

quantità o se contattato per via non orale. Ovalbumina, ovomucide ed ovotransferrina sono stati identificati come allergeni maggiori dell'albume e presenti in minor quantità nel tuorlo, ma ne sono stati identificati altri dieci non tutti indicati con un nome. Componenti diverse dell'uovo possono essere usate per azioni specifiche quale il lisozima utilizzato come conservante, o come farmaco in alcuni Paesi (ed al quale i pazienti allergici all'uovo hanno presentato reazioni avverse).

Una grande varietà di denominazioni può indicare la presenza di proteine dell'uovo in svariati prodotti (Tab. 4.11), ma la presenza di uovo può essere indicata anche genericamente come funzione (*legante*, *emulsionante*, *coagulante*) sempre perché non è obbligatoria l'indicazione degli ingredienti al di sotto di una certa percentuale. Una situazione analoga si verifica quando l'uovo è utilizzato a fini "estetici" negli alimenti per dar loro lucentezza. In molti prodotti la lecitina deriva dalla soia, ma può anche essere ottenuta dall'uovo. La

Tabella 4.11

Alimenti che **possono** contenere proteine dell'uovo.

Baked goods	Prodotti da forno	Baking mixes	Impasti per cottura
Batters	Pastella	Bearnaise sauce	Salsa bearnese
Bouillon	Brodo (come chiarificante)	Breakfast cereals	Cereali per colazione
Cake flours	Farine per dolci	Sweets	Dolciumi
Cookies	Biscotti	Creamy fillings	Ripieni alla crema
Custard	Crema	Egg noodles	Tagliolini all'uovo
French toast	Pancarrè	Hollandaise souce	Salsa olandese
Ice cream	Gelati	Macaroni	Maccheroni
Malted cocoa drinks	Ovomaltina e simili	Marshmallows	Caramelle gombose
Lemon curd	Crema al limone	Mayonnaise	Maionese
Meringue	Meringa	Omelettes	Omelettes
Processed meat products	Polpette, polpettone, sugo di carne	Puddings	Budini
Salad dressing (creamy)	Condimenti per insalata (cremosi)	Sherbets	Sorbetti
Soufflés	Soufflés	Soups	Minestre
Spaghetti	Spaghetti	Tartar souce	Salsa tartara
Turkish delight	"Delizia turca"	Waffles	Cialde
Wines	Vini (se chiarificati con bianco d'uovo)		

stessa provitamina A (estratta dall'uovo) può essere usata e descritta come *colorante*, ma le sue proprietà antigeniche non sono conosciute. Derivati dell'uovo possono essere anche presenti in cosmetici, shampoo, ed in alcuni lassativi.

I pazienti allergici all'uovo dovrebbero evitare di comprare alimenti fritti dove esista la possibilità che venga usata la stessa piastra per la cottura di più tipi di alimenti, (precauzione valida anche per pazienti con allergia ad altri tipi di alimenti che possono essere cucinati su piastra o fritti.), mentre generalmente possono mangiare il pollo.

Il **Latte** può dare origine a reazioni anche molto gravi, persino con l'inalazione di latte in polvere e può essere presente in svariate preparazioni alimentari (alcune chiare altre no) incluse confetture, margarina e formaggi, che come la panna contengono proteine del latte e vanno di conseguenza evitati. Il latte può essere presente in moltissime formulazioni alimentari molto lontane dal prodotto originale per cui il paziente allergico a questo alimento deve prestare una attenzione particolare a quello che mangia (ad esempio, il prosciutto cotto può contenere latte), come vedremo meglio in capitoli successivi.

Il latte presenta varie diverse denominazioni e può essere presentato come caseinato o più semplicemente come "*emulsionante*" o "*proteine*". La *caseina* è usata in moltissime preparazioni come addensante e può trovarsi in alimenti molto distanti come ad esempio il tonno in scatola o il purè surgelato in fiocchi o in vari ripieni e può essere anche semplicemente citata come "*proteine idrolizzate*".

Spesso i prodotti di soia acquistati dai soggetti che specificamente evitano il latte di mucca, non corrispondono alle aspettative in quanto il formaggio "vegetariano" può contenere proteine di latte vaccino e solo il caglio utilizzato per produrlo è di origine vegetale oppure un prodotto vegetale può contenere caglio di origine animale (Tab. 4.12).

In passato, laboratori particolarmente attrezzati hanno rilevato la presenza di proteine del latte in formule ipoallergeniche il che confermava il sospetto clinico di episodi anafilattici riportati in Letteratura in seguito a somministrazione di formule ipoallergeniche. Il problema della ricerca delle cross-contaminazioni alimentari è anche dovuto al fatto che l'indi-

Tabella 4.12

Alimenti che **possono** contenere latte.

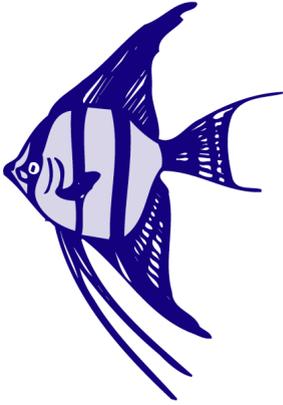
Batter fried foods	Cibi fritti in pastella	Bisquits	Biscotti
Bread	Pane	Breakfast cereals	Cereali da colazione
Cakes	Dolci	Chocolate	Cioccolato
Cream sauces	Salse con panna	Cream soups	Minestre con pane
Custard	Crema	Fish in batter	Pesce in pastella
Gravies	Sughi	Ice cream	Gelati
and gravy ixes	e intingoli	Muffins	Muffins
Instant mashed	Purè di patate	Packaged soups	Zuppe in scatola
potatoes	istantaneo	Puddings	Budini
Margarine	Margarina	Sausages	Insaccati
Muesli	Muesli	Soy cheese	Formaggio di soia
Baked goods	Prodotti da forno	Sweets	Dolciumi
Pies	Pasticci		
Rusks	Fette biscottate		
Sherbert	Sorbetti		
Soup mixes	Zuppe pronte		
Vegetarian cheese	Formaggio		

viduo può reagire a dosi molto basse dell'allergene che possono essere al di sotto dei livelli rilevabili dai metodi standard di *screening* dei laboratori. In un caso descritto, la reazione ad un ghiacciolo era dovuta all'uso dello stesso macchinario usato per preparare il gelato.

In un altro caso, caramelle con dicitura "prive di derivati del latte" hanno scatenato gravi reazioni in pazienti allergici al latte in quanto "fatte passare nella crema".

I casi aneddotici su questo argomento sono molto vari.

Il **Pesce** può trovarsi in alimenti variamente trattati sotto forma grezza, di polvere o di olio. Normalmente questa sostanza è chiaramente indicata sulle etichette, ma gli allergeni ittici possono non essere dichiarati se aggiunti come parte di un altro olio ed in genere non rappresentano allergeni nascosti, se non come condimento in alcune insalate o nella salsa Worcestershire (Tab. 12.10). Attualmente alcuni produttori aggiungono farina di pesce al pane come fonte di acidi grassi ω -3 ed è una prassi concessa dalla legge.



Nell'ambito dei prodotti ittici, un caso a sé rappresenta il **Surimi**, di cui sono descritti casi aneddotici di reazioni allergiche, ma il cui consumo è in ascesa precipitosa e che rappresenta un mosaico alimentare in cui non mancano gli allergeni nascosti. La sua nascita deriva dalla presa di coscienza durante l'ultima decade da parte degli americani dei pericoli insiti di una dieta ricca di grassi e di colesterolo e contemporaneamente dei benefici effetti del consumo di pesce, con ingente incremento della domanda. Domanda a cui si è supplito con utilizzazione di specie di pesce poco costose, prontamente disponibili da poter processare in vari modi. Il Surimi è un prodotto manifatturiero a base di pesce (il *Theragra chalcogramma*, merluzzo che si pesca fuori delle coste dell'Alaska), bianco d'uovo, amidi vegetali. Altri ingredienti quali proteine della carne, aromatizzanti di origine ittica, spezie e condimenti sono aggiunti al surimi greggio a cui è quindi data la forma dell'analogo prodotto venduto al pubblico. Il surimi è così usato come ingrediente nell'imitazione di granchio, gamberetti, molluschi e snack marinari ed in insaccati di varia natura ed è largamente usato in ristoranti e pizzerie come ingrediente, condimento e finizione. Inoltre sono in vendita prodotti ibridi di surimi e carne, come *hot dogs* "senza carne", prosciutto, salsicce ecc., il che rende sempre più complessa la situazione.

Allergeni inalanti contaminanti

Sono soprattutto gli acari ad esserne protagonisti. Nel 1992 è stata descritta per la prima volta una reazione anafilattica a bigné contaminati da *Dermatophagoides farinae* preparati in casa a partire da prodotti commerciali in una paziente di New Orleans allergica agli acari domestici ma non ad allergeni alimentari. L'osservazione è stata confermata e da allora sono stati effettuati studi prospettici e *challenge* in doppio cieco da cui si è potuto vedere che, almeno per i climi caldi, la contaminazione da acari può essere più frequente di quanto sospettato fino a divenire un vero problema di salute pubblica. Sono stati recentemente valutati trenta pazienti affetti da rinite od asma che avevano presentato reazioni anafilattiche in seguito ad ingestione di prodotti a base di farina di cereali: si è così messo in evidenza che tutti erano cutinegativi per farine di grano, avena e riso che avevano consu-

mato prima della reazione. Tutti invece presentavano IgE specifiche contro gli acari ed in prevalenza contro il *Dermatophagoides farinae* e questi acari vennero identificati in tutti i prodotti sospettati, che peraltro determinavano cutipositività al *prick test* con l'alimento fresco. Nemmeno la cottura a 100° era in grado di abolire la reazione cutanea. Finora sono stati pubblicati solo casi di reazioni gravi all'ingestione di acari, ma è possibile tuttavia che esacerbazioni meno severe di manifestazioni respiratorie o cutanee in pazienti allergici agli acari domestici debbano essere attribuite in realtà all'ingestione di alimenti contaminati da acari.

Anisakis simplex

Tra gli allergeni nascosti possiamo inserire l'*Anisakis simplex*, parassita di molti tipi di pesce, in grado di determinare gravi reazioni anafilattiche quando viene ingerito il pesce parassitato, evenienza da tener presente anche in dipartimenti di emergenza in caso di anafilassi di cui non è chiara la causa. L'*Anisakis simplex* è un nematode che appartiene insieme con il *Contraecum* e lo *Pseudoterranova* alla famiglia degli Anisakidi, superfamiglia degli Ascaridoidei e all'ordine degli Ascarididi. Il verme adulto è parassita di mammiferi marini quali balene, foche, delfini e leoni di mare, mentre durante i suoi stati larvali può avere svariati ospiti. Nel pesce marino o nei cefalopodi i vermi si sviluppano nel terzo stadio larvale. Gli umani possono essere infestati mangiando pesce o frutti di mare crudi o poco cotti che contengono il terzo stadio larvale del parassita. La gastrite acuta da Aniskis, descritta per la prima volta nel 1962 da Van Thiel è l'entità clinica più frequente dovuta alla penetrazione del nematode nella mucosa gastrica. In tal caso il paziente va incontro a dolori epigastrici, nausea e vomito tipicamente entro 12 ore dall'ingestione del pesce parassitato. Tale diagnosi è confermata dalla gastroscopia e dal fatto che i sintomi scompaiono dopo la rimozione del parassita mediante gastroscopia. La maggior parte dei casi è stata descritta in Giappone per l'abitudine di mangiare pesce crudo, ma ormai rapporti di anisakiasi gastrica sono descritti in tutto il mondo.

In anni recenti invece è stato riconosciuto il potenziale allergico del parassita. Nei casi tipici i pazienti presentano sintomi ricorrenti di ipersensibilità dopo l'assunzione di vari ti-

pi di pesce, ma presentano test cutanei negativi come pure non sono determinabili IgE specifiche verso gli alimenti incriminati. Il coinvolgimento di un meccanismo IgE mediato è stato provato invece mediante test cutanei e dosaggio delle IgE specifiche per l'*Anisakis simplex* e quindi l'allergia all'*A. simplex* è stata descritta come un'entità clinica a sé stante indipendente dal parassitismo.

La prevalenza di IgE specifiche verso l'*Anisakis* è di circa il 15% nella popolazione generale, mentre nei bambini allergici con sensibilizzazione ai crostacei e con orticaria la prevalenza può raggiungere l'81%.

L'anisakiasi gastroallergica è la conseguenza dell'ingestione di pesce crudo o poco cotto; in tal caso il paziente può presentare sintomi addominali insieme con sintomi di ipersensibilità, quali l'orticaria, l'angioedema e l'anafilassi. La sensibilizzazione può essere sospettata dalla storia del paziente e la gastroscopia può esser utile per confermare la diagnosi quando il nematode può essere visualizzato e rimosso. In questa situazione i test cutanei mostrano una risposta positiva per l'*Anisakis* ed ugualmente sono evidenziabili anticorpi IgE verso il parassita.

Il miglior trattamento per l'anisakiasi è la profilassi. Poiché le larve non possono sopravvivere ad una temperatura superiore ai 60°C per dieci minuti o al di sotto dei -20°C per 24 ore, i pazienti dovrebbero essere avvertiti di mangiare esclusivamente pesce ben cotto o surgelato a -20°. Tuttavia non si è sicuri che questa procedura, importante al fini di prevenire il parassitismo, sia valida anche per prevenire la reazione allergica.

Praticamente qualsiasi tipo di pesce marino può essere parassitato dall'*A. simplex*; inoltre differenti nazioni hanno le loro specialità di pesce crudo, ad esempio:

- sushi e sashimi che si ritrovano particolarmente in Giappone ma anche nei ristoranti giapponesi;
- acciughe in salsa di aceto (Spagna);
- acciughe marinate al limone (Italia);
- matjess-herring (Olanda);
- rollmpos (Germania);
- altri piatti a base di pesce crudo o affumicato (cibi facilmente reperibili ovunque).

In Europa il piatto di pesce più facilmente coinvolto in reazioni allergiche da *A. simplex* è rappresentato dalle acciughe in salsa d'aceto, ma spesso sono coinvolti altri tipi di preparazioni a base di pesce per cui si possono avere reazioni da *A. simplex* anche in quei Paesi in cui il pesce crudo non è un piatto frequente.

La reazione allergica da *A. simplex* si può presentare anche parecchie ore dopo l'ingestione di pesce tanto che il paziente se ne può essere dimenticato e questo è molto importante da ricordare anche in un pronto soccorso soprattutto in presenza di dolori addominali; il maggior numero di riscontri di questa allergia può essere quindi in parte dovuto all'introduzione di protocolli per i reparti d'emergenza stabiliti in alcuni Paesi d'Europa. La diagnosi può essere confermata dalla presenza di IgE specifiche per il parassita.

La reazione allergica da *A. simplex* rappresenta un'entità clinica distinta in cui predominano i sintomi di ipersensibilità ed in cui una corretta diagnosi non è solo importante nel trattamento della reazione acuta, ma anche nella prevenzione di ulteriori episodi allergici. L'anisakiasi gastroallergica può essere facilmente diagnosticata una volta che se ne conoscano la storia particolare e le caratteristiche cliniche.

Nella sindrome orale allergica o nelle allergie alimentari in generale, gli allergeni in alcuni casi provocano la reazione allergica solo quando l'alimento viene introdotto crudo, nella sua forma naturale. Può così capitare che l'ingestione di una mela determini invariabilmente una reazione allergica, mentre invece il succo di mele, la torta di mele o addirittura una mela scaldata brevemente in un forno a microonde risultano del tutto inoffensivi. In alcuni casi l'allergene non è più offensivo al solo contatto con il glicerolo, la sostanza conservante degli estratti alimentari per diagnostica allergologica cutanea (con conseguenti difficoltà diagnostiche, come si vedrà in seguito). Ciò indica che alcuni anticorpi riconoscono semplicemente una sequenza aminoacidica (cioè un epitope lineare), mentre per altri è necessario che la sequenza possieda una specifica conformazione tridimensionale (cioè un epitope conformazionale). Nel primo caso la sequenza aminoacidica in grado di scatenare una reazione allergica determina la reazione indipendentemente dal modo in cui l'ali-

4.2. Modificazioni dell'allergenicità degli alimenti

mento viene preparato, a meno che la preparazione non interrompa la sequenza. Nel secondo caso invece, una determinata sequenza aminoacidica non è in grado di scatenare la reazione allergica se il trattamento dell'alimento, come ad esempio il riscaldamento, ha determinato una modificazione conformazionale della molecola proteica.

Nel corso di studi di mappaggio di epitopi, è stato osservato (Sampson) che nei casi in cui l'allergia alimentare si mantiene anche dopo l'accrescimento del paziente, le IgE specifiche tendono a riconoscere epitopi lineari; si ipotizza di conseguenza che nei casi in cui l'allergia alimentare scompare con la crescita le IgE riconoscano epitopi conformazionali. La maturazione dell'intestino potrebbe comportare una modificazione della permeabilità tale per cui gli epitopi conformazionali non riuscirebbero a penetrare la parete intestinale mantenendo la conformazione necessaria per scatenare la reazione allergica. Tuttavia, come visto nel capitolo 2 molti aspetti dell'assorbimento intestinale degli antigeni sono ancora oscuri e solo la loro comprensione ci permetterà di capire meglio il delicato rapporto tra allergeni, intestino ed allergia alimentare.

Passando alle **modificazioni indotte dalla "processazione" degli alimenti**, il rischio di tali modificazioni indotte dalle tecnologie agro-alimentari è stato sottolineato da tempo. I rischi sono legati all'utilizzazione crescente di proteine alimentari come additivi o ausiliari di fabbricazione, alle modificazioni dell'allergenicità legata allo stoccaggio, al riscaldamento o ai procedimenti fisico-chimici di trattamento delle proteine, alla creazione di cibi transgenici ed infine all'introduzione nell'alimentazione umana di nuove proteine.

È attualmente certo che esistono dei rischi ben definiti di allergia alimentare ad **additivi ed ausiliari di fabbricazione**, legati ad esempio a proteine alimentari quali caseinati usati come agenti addensanti o lisozima d'uovo usato come agente battericida nella fabbricazione di formaggi, papaina, agente chiarificante della birra, α -amilasi fungina usata come lievificante, lattasi fungina aggiunta a certi latti, rosso carminio usato come colorante in pasticceria o negli aperitivi, ecc.

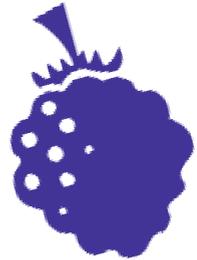
Le quantità ingerite sono minime, nell'ordine di qualche milligrammo ma potrebbero essere sufficienti a scatenare crisi

anche serie. Questi allergeni modificati sono una delle grandi caratteristiche dell'alimentazione moderna, ma solo qualche raro servizio di allergologia ha la possibilità di studiare (ed eventualmente dosare) queste sostanze. Per tali ragioni alcuni Autori pensano che la frequenza di allergia a questi allergeni possa essere molto sottostimata e spesso misconosciuta.

È viceversa una acquisizione recente che lo **stoccaggio** degli alimenti a temperatura ambiente o a 4°C possa modificare la loro allergenicità: il tasso di allergene maggiore della mela aumenta con la durata della conservazione, un neoallergene compare nella noce Pecan dopo qualche settimana. Un recente studio sull'allergene maggiore del merluzzo ha dimostrato che più lungo era lo stoccaggio (a +4°), più numerose erano le bande proteiche che reagivano con le IgE in studi di *Western blotting* e che la comparsa di una banda di 18 kd era presente solo nel pesce conservato più giorni.

Il ruolo del **riscaldamento** è stato dimostrato in reazioni cutanee in soggetti sensibili. Si è visto che il riscaldamento del latte può dare reazioni più intense del latte nativo, legate probabilmente alla formazione di complessi proteine-lattosio. Lo stesso fenomeno di aumentata reattività cutanea si presenta con le arachidi dopo riscaldamento; nella noce Pecan, il riscaldamento può determinare la comparsa di neo allergeni. È quindi possibile che anche il comune trattamento domestico degli alimenti come la cottura possa determinare la comparsa di neo allergeni. È interessante ricordare che lo stesso Kustner nella dimostrazione dell'anafilassi cutanea passiva era allergico solo al pesce cotto e non a quello crudo.

La comparsa di neo-allergeni in seguito a riscaldamento potrebbe essere importante per gli oli estratti da semi vari, data la necessità di alte temperature richieste per la loro fabbricazione. In effetti molte pubblicazioni hanno attirato l'attenzione sull'anafilassi o la dermatite atopica indotte da olio di sesamo, d'arachide o di altri. L'allergenicità all'olio di soia (in cui è stata dimostrata la presenza di minime quantità di allergeni) potrebbe essere dovuta a neo-allergeni creati dalle modificazioni strutturali dell'allergene nativo ad opera del riscaldamento.



È stata confermata la possibilità di sensibilizzazione ad un neo-allergene derivato dall'idrolisi alcalina del glutine, fabbricato come composto di caramelle gomose (*marshmallows*), in assenza di reattività crociata con il glutine naturale.

4.3. Cibi transgenici

La possibilità di trasferire stabilmente geni nelle piante è stata dimostrata più di 15 anni fa. Da allora la tecnologia del DNA ricombinante o degli organismi geneticamente modificato (OGM) è stata largamente usata in agricoltura e la varietà di modificazioni genetiche che possono essere introdotte è molto notevole. Con questa tecnologia si può migliorare la resistenza alle piante ad alcune malattie e a condizioni ambientali sfavorevoli, conferire tolleranza e protezione nei confronti di diversi erbicidi ed insetti, ritardare la maturazione dei frutti, indurre sterilità nelle infiorescenze maschili, modificare l'amido o gli oli, incrementare l'espressione di una o più proteine, migliorare le qualità nutrizionali.

Per tali ragioni, la tecnica del DNA ricombinante viene attualmente usata in varie importanti coltivazioni per migliorarne la resistenza a malattie, erbicidi, insetti o aggressioni ambientali, per ritardarne l'avvizzimento, per modificarne la fertilità, o per modificarne le qualità in generale. Allo stato attuale più di sessanta specie vegetali sono state sottoposte con successo ad ingegneria genetica (Tab. 4.13). Questo campo è in rapida espansione e si prevede che più di venti nuovi prodotti vegetali saranno introdotti sul mercato nei prossimi cinque anni. Poiché i tratti introdotti risultano dall'espressione di proteine che non erano necessariamente parte del genoma originale della cellula ricevente, c'è una giustificata apprensione da parte dei consumatori intorno alla sicurezza dei cibi transgenici introdotti sul mercato, soprattutto alla luce dei seguenti dati statistici:

- nel 1999 erano almeno 40 milioni gli ettari coltivati con OGM, di cui il 53% rappresentato dalla soia, il 28% dal mais, il 9% dalla colza ed il 9% dal cotone;
- l'aumento registrato negli ultimi anni della commercializzazione degli OGM è stato di 23 volte tra il 1996 ed il 1999;
- il fatturato delle biotecnologie è in continuo aumento e l'Assobiotech stima per il 2005 un volume di affari di almeno 150.000 miliardi di dollari in tutto il mondo (7.000



Tabella 4.13

Piante transgeniche presenti sul mercato.

Gene (funzione)	Coltura	Azienda
Ritardo nella maturazione del frutto	Pomodoro	Monsanto Zeneca DNA Plant Ted. Calgene
Resistenza agli insetti	Patata Cotone Cereali	Monsanto Monsanto Ciba-Geigy
Resistenza ai virus	Tabacco	China
Tolleranza agli erbicidi	Cotone Soia Cereali Lino	Calgene Monsanto AgroEco DNA Plant Ted.
Sterilità maschile	Rapa	Plant Genetic Syst.
Miglioramento qualità dell'olio	Rapa	Calgene
Miglioramento qualità nutrizionali	Soia	Non ancora in commercio

- in Italia), di cui il 46% per la cura della salute, il 20% per il settore agricolo, l'11% per la chimica e l'ambiente ecc.;
- nel 1998 1.100 imprese in Europa e 1.200 in USA erano implicate nelle biotecnologie impiegando quasi 200.000 persone.

Questo va a influire sulla garanzia della libertà di scelta che deve essere assicurata al sistema produttivo ed ai consumatori.

Da una parte la preoccupazione riguarda i problemi del **danno all'uomo e all'ecosistema**, anche se a questo proposito le Autorità Ministeriali competenti hanno elaborato delle normative che impongono alle aziende produttrici di fornire elementi che garantiscano l'assoluta innocuità per l'uomo e per l'ambiente delle piante transgeniche messe in commercio. A questo proposito tuttavia non si può dimenticare l'ecatombe di farfalla Monarca per aver ingerito le foglie impol-

verate di polline di mais geneticamente modificato con gene di *Bacillus thuringiensis* che rende inattaccabile le piante a diversi parassiti. Tali tecnologie possono avere effetti imprevedibili e determinare indirettamente la morte (inutile e non prevista) di organismi non responsabili del danno alla pianta stessa.

Inoltre si ricorda che la stragrande maggioranza delle superfici del mondo interessate da vegetali geneticamente modificati, sono coltivate da varietà (soprattutto di soia e mais) rese resistenti ad almeno uno dei seguenti erbicidi: *chloro-sulphuron*, *glifosato*, *glufosinato* o *bromoxynil*. Se si pensa che le ditte produttrici di fitofarmaci hanno volumi di affari enormi (ad esempio Novartis almeno 4.000 miliardi di dollari nel 1997), si capisce che gli interessi in gioco per la diffusione di varietà tolleranti a maggiori concentrazioni di erbicidi sono incalcolabili.

Accanto al rischio ecologico, l'altra principale preoccupazione riguarda il **potenziale allergenico** di queste proteine. Le piante esprimono almeno 100.000 differenti proteine, di conseguenza contengono numerosi allergeni potenziali: virtualmente tutti gli allergeni alimentari sono proteine, ma solo una piccola frazione delle molte proteine presenti negli alimenti sono allergeniche. Poiché le modificazioni genetiche hanno come risultato l'introduzione di nuove proteine nelle specie transgeniche, la potenziale allergenicità delle nuove proteine espresse nelle specie transgeniche deve essere uno dei più importanti componenti nel processo di valutazione di rischio.

La descrizione di un evento anafilattico da soia transgenica, un prodotto con aumentato contenuto di cisteina e di metionina per introduzione transgenica di un gene della noce del Brasile, contenente l'albumina 2S della noce del Brasile, permise nel 1995 di realizzare che il trasferimento preterintenzionale di geni allergenici è più di una possibilità teorica. La trasposizione di un gene codificante per una proteina può corrispondere ad una quantità importante della proteina dotata peraltro di caratteristiche allergeniche complete, come nel caso descritto, in cui l'*immunoblotting* aveva confermato che la proteina transgenica non aveva perso nessuno dei suoi epitopi allergenici e che era in grado di legarsi ad IgE specifiche per la noce del Brasile. Questo lavoro dimostra che la

determinazione del rischio non è possibile se non alla condizione di disporre di sieri di pazienti sensibilizzati alla proteina sospetta; infatti prima non era stato mai possibile identificare l'albumina S2 come l'allergene maggiore della noce del Brasile.

Per porre ordine in un campo così complesso, l'FDA a partire da 1992 attua un controllo protocollato, con l'obiettivo di escludere dalla commercializzazione prodotti che abbiano un rischio potenziale, sia di tipo allergico che di tipo tossico. Con questo tipo di sorveglianza si cerca di porre un punto di equilibrio tra biotecnologie e preoccupazioni da esse indotte. Recentemente l'*International Food Biotechnology Council* e l'*Allergy and Immunology Institute of the International Life Sciences Institute* hanno sviluppato un protocollo per la valutazione dell'allergenicità dei cibi geneticamente modificati (Metcalf, 1996). Questa strategia si basa su:

- valutazione dell'origine del gene;
- omologia delle sequenze della proteina introdotta con allergeni noti;
- reattività delle proteine introdotte con IgE di sieri di individui con allergie note per le fonti da cui è tratto il materiale;
- proprietà fisico-chimiche delle nuove proteine introdotte.

Questo tipo di approccio decisionale è già stato applicato nello stabilire l'allergenicità della soia transgenica descritta in precedenza, varietà che è stata quindi abbandonata.

Questo tipo di studio ha viceversa permesso di stabilire la non allergenicità di altre varietà di soia modificate (glyphosate-tolerant). L'enzima trasferito in questa soia transgenica non ha significative omologie con allergeni noti ed è anche rapidamente degradato in sistemi simulati di digestione dei mammiferi. Il vero problema è viceversa valutare il potenziale allergico delle proteine non conosciute come allergiche, per cui non c'è ancora un modo ben definito. Secondo alcuni Autori, questo approccio potrebbe essere corretto se i sistemi usati fossero di qualità sufficiente, un *requirement* raramente raggiunto con gli allergeni di origine vegetale.

Benché finora ci si sia focalizzati sui problemi che derivano dal trasferire allergeni noti o nel creare nuovi allergeni, è utile ricordare che le biotecnologie forniscono anche una eccezionale opportunità di creare varietà di piante ipoallergeni-

che, come è già stato fatto per il riso (Matsuda). L'introduzione di geni antisenso, ha permesso di ridurre l'espressione dell'allergene maggiore del riso, una proteina di 16 kd. Altri studi ad esempio suggeriscono che alterando gli epitopi di Ara h 2 dell'arachide si possa ridurre sostanzialmente l'allergenicità di questo alimento così diffuso. In questo modo le biotecnologie possono essere usate con successo per modificare il potenziale allergenico degli alimenti. Secondo una *review* dell'EAACI tuttavia, gli sforzi effettuati per ridurre il potenziale allergenico degli alimenti sono molto modesti e la stessa riduzione dell'allergenicità del riso dell'80% non sarebbe, analogamente a quanto accade per il latte, sufficiente per i pazienti allergici al riso.

Il calcolo del rischio potenziale derivante dall'introduzione di nuovi allergeni nel cibo non è possibile ma bisogna tenere presenti essenzialmente due fattori, la prevalenza della ipersensibilità clinica all'alimento (che varia a seconda delle abitudini alimentari delle popolazioni) e le caratteristiche delle proteine introdotte nell'alimento recipiente, come ad esempio il tentativo di introdurre proteine del pesce nelle patate a scopo di conservazione (le patate in tal modo sopportano meglio il freddo). Se viene così introdotto l'allergene maggiore del pesce nelle patate, diventa un allergene nascosto che può indurre nei pazienti allergici al pesce, sebbene relativamente pochi, gravi reazioni.

Finora la legislazione a proposito non richiede ricerche in vivo ed in vitro per stimare il potenziale allergenico di questi alimenti, per cui sarebbe ancora più importante una rigorosissima etichettatura dei prodotti contenenti proteine non sospettate di origine potenzialmente allergica che ne sottolineasse la presenza e la quantità.

Le normative nazionali tendono sempre più verso una riduzione dell'uso indiscriminato degli OGM negli alimenti. Nel 1998 è stato posto l'obbligo in Italia di etichettare gli alimenti che contengono OGM o loro derivati e ne è vietato l'utilizzo in alimenti per bambini inferiori a tre anni. Alcune Regioni hanno adottato regolamenti ancora più restrittivi. Tuttavia è molto difficile poter assicurare l'assenza di OGM per vari motivi:

- a livello mondiale non è assicurata la rintracciabilità di cose ed azioni: ad esempio i cereali dal momento della rac-

colta al momento dell'arrivo a destinazione possono essere mescolati almeno in una diecina di punti diversi senza che vi sia l'obbligo di individuare i lotti OGM. (Il 50% della soia coltivata negli USA è geneticamente modificata);

- la prevenzione basata solo sul controllo analitico finale è insufficiente, costosa ed impossibile in molti casi per mancanza di "marcatori";
- nei pochi casi in cui oggi è ipotizzabile un controllo di filiera, i costi al consumo dovranno essere aumentati almeno del 15%.

In base a questi dati, le associazioni dei consumatori chiedono giustamente che venga seguito il cammino dei prodotti che giungono apparentemente "non geneticamente modificati" ma che alla loro origine contengono elementi non dichiarati e di cui non si può conoscere la provenienza ed il tipo di trattamenti subiti, quindi in pratica una etichettatura a tutto campo.

In campo legislativo, le più recenti norme riguardo l'etichettatura dei prodotti alimentari e degli OGM, sono il regolamento CE N 49/2000 ed il decreto legislativo n. 259 del 10 agosto 2000, che modificano il regolamento CE 1139/98 ¹



¹ I dati statistici sono presi da Giuseppe Zicari, consulente di sistemi di qualità nel settore ortofrutticolo A&B 10-2000.

Bibliografia

- Bernstein GA, Kraut A, Bernstein DI, et al. *Occupational asthma induced by inhaled egg lysozyme*. Chest 1993;103:532.
- Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. *Hazards of unintentional/intentional introduction of allergens into foods*. EAACI/DSA Symposium Reviews. Allergy 1997;52:1184.
- Binkley KE. *Allergy to supplemental lactase enzyme*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:1414.
- Blanco C, Quiralte J, Castillo R, et al. *Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:308.
- Burks AV, King N, Bannon GA. *Modification of a major peanut allergen leads to loss of IgE binding*. Int Arch Allergy immunol 1999;118:313-4.
- Calamari AM, Robino AM, Pravettoni V, Farioli L, Scibilia J, Trmbaioli C, Pastorello EA. *La tostatura riduce l'allergenicità della nocciola*. Giorn It Allergol Immunol Clin 1999;9:165-71.
- Cantani A. *Hidden presence of cow's milk proteins in food*. J Investig Allergol Clin Immunol 1999;9:141-5.
- Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabaas R, et al. *Gastroallergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease – Clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by Anisakis simplex*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:178-81.
- De Corres LF, Ansotegui IJ. *Seminars of Santiago Apostol Hospital*. Allergy induced by parasites. Allergy 2000;55(Suppl.59):7-13.
- Dory D, Chopin C, Aimone Gastin I, et al. *Recognition of an extensive range of IgE reactive proteins in cod extract*. Allergy 1998;53:42.
- Erben AM, Rodriguez JL, et al. *Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with Dermatophagoides farinae*. J Allergy Clin Immunol 1993;92:846.
- Frémont S, Kanny G, Bieber S, Nicolas JP, Moneret Vautrin DA. *Identification of a masked allergen, alpha-lactalbumin, in baby-food cereal flour guaranteed free of cow's milk protein*. Allergy 1996;51:749.
- Friedman HM, Tortolani RE, Glick J, Burtis RT. *Spelt is wheat*. Allergy Proc 1994;15:217.
- Garcia-Labairu C, Alonso-Martinez JL, Martinez-Echeverria A, et al. *Asymptomatic gastroduodenal Anisakis as the cause of anaphylaxis*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:785-7.
- Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA. *Allergic reactions to milk contaminated "non dairy" products*. N Engl J Med 1991;324:976.
- Hamburger RN. *Misleading hazardous food labels*. Ann Allergy 1992;68:200.
- Heyman M. *Evaluation of the impact of food technology on the allergenicity of cow's milk proteins*. Proc Nutr Soc 1999;58:587-92.
- Jones RT, Squillace BA, Yunginger JW. *Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of milk-contaminated kosher-pareve-labelled "dairy free" dessert*. Ann Allergy 1992;68:223.
- Kagi MK, Wutrich B. *Falafel burger anaphylaxis due to sesame seed allergy*. Ann Allergy 1993;71:127.
- Kanny G, Moneret Vautrin DDA. *Alpha-amylase contained in bread can induce food allergy*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:132.
- Koppelman SI, Bruijnzeel-Koomen CA, Hessing M, de Jongh HH. *Heat-induced conformational changes of Ara 1, a major peanut allergen, do not affect its allergenic properties*. J Biol Chem 1999;274:4770-7.

- Koppelman SJ, Wensing M, de Jong GA, Knulst AC. *Anaphylaxis caused by the unexpected presence of casein in salmon*. Lancet 1999;354:2136.
- Leduc V, Demeulemester C, Polack B, Guizard C, Le Guern L, Peltre G. *Immunochemical detection of egg-white antigens and allergens in meat products*. Allergy 1999;54:464-72.
- Malanin K, Lundberg M, Johansson SGO. *Anaphylactic reaction caused by neoallergens in heated pecan nut*. Allergy 1995;50:988.
- Malmheden Yman I, Eriksson A, Karlsson T, Yman L. *Adverse reaction to food. Analysis of food proteins for verification of contamination or mislabeling*. J Allergy Clin Immunol 1993;91:345.
- Martinez San Ireneo M, Ibanez Sandin MD, Fernandez-Caldas E, et al. *Specific IgE levels to cicer arietinum (Chick pea) in tolerant and nontolerant children: evaluation of boiled and raw extracts*. Int Arch Allergy Immunol 2000;121:137-43.
- McCants M, Lehrer SB, Reese G, Tracey D. *Allergy assessment of high oleic acid transgenic soy beans (G94-1)*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S479.
- Moneret Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. *Risks of milk formulas containing peanut oil contaminated with peanut allergens in infants with atopic dermatitis*. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:184.
- Moneret Vautrin DA. *Les allergènes alimentaires et leurs modifications par les technologies agro-alimentaires*. Rev Fr Allergol 1997;37:21.
- Musman JJ, Helbling A, Lehrer SB. *Surimi: Something fishy*. J Allergy Clin Immunol 1996;98:697.
- Nestle M. *Allergies to transgenic foods. Question of policy*. N Engl J Med 1996;334:726.
- Nordlee GA, Taylo S, et al. *Identification of a Brazil nut allergen in transgenic soybeans*. N Engl J Med 1996;334.
- O'Neil C, Reese G, Lehrer SB. *Allergenic potential of recombinants food proteins*. ACI Int 1998;10:5.
- Pastorello EA. *Watch what you eat*. Allergy 1999;54:27-8.
- Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. *Fatal and near fatal induced anaphylaxis*. N Engl J Med 1992;327:380.
- Steinman HA. *"Hidden" allergens in food*. J Allergy Clin Immunol 1996;98:241.
- Taylor SL. *Assessment of the allergenicity of genetically modified foods*. Nutrition Abstracts and Reviews (Series A) 1997;67:1163.
- Urisu A, Ando H, Morita Y, et al. *Allergic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:171.
- Younginger JW. *Lethal food allergy in children*. N Engl J Med 1992;327:421.
- Younginger JW. *Food ingredient labelling: How many ways can wheat be spelt?* Allergy Proc 1994;15:219.

Sintomi

Gli alimenti, stimolando la produzione di IgE specifiche verso antigeni proteici determinano la comparsa di manifestazioni cliniche polimorfe che coinvolgono diversi organi. Vari studi controllati, basati su scatenamento in doppio cieco contro placebo, hanno permesso di riconoscere una varietà di sintomi dipendenti dalla risposta IgE mediata come elencato più oltre. Uovo, latte, arachidi, noci e soia sono i principali responsabili di allergia alimentare, mentre molto frequentemente il contatto con vegetali crudi come mela, pesca e pera determina la cosiddetta *Sindrome Orale Allergica*.

Le reazioni più frequenti coinvolgono il cavo orale, ma possono verificarsi sintomi anche a carico di altri organi bersaglio per cui essenzialmente distinguiamo sintomi orali (*Sindrome Orale Allergica*) e sintomi extraorali.

L'anafilassi è la più temibile conseguenza di allergia alimentare (per questo ne verrà dato ampio risalto in seguito) e può in alcuni casi essere scatenata anche da minime quantità di alimento. L'edema della glottide sembra essere la più frequente reazione grave da alimenti ed è scatenato più frequentemente da latte e nocciole.

In base ai distretti colpiti distinguiamo:

– **reazioni generalizzate:**

- anafilassi;
- anafilassi dipendente da esercizio fisico indotta da cibo.

– **reazioni cutanee:**

- orticaria/angioedema;
- orticaria/angioedema dipendente da esercizio fisico indotti da cibo;
- dermatite atopica.



- **reazioni a carico dell'apparato respiratorio:**
 - rinocongiuntivite;
 - edema laringeo;
 - asma.
- **reazioni gastrointestinali:**
 - anafilassi gastrointestinale (dolore addominale, nausea, vomito e diarrea);
 - coliche;
 - gastrite allergica eosinofila (non IgE mediata).

5.1. Sindrome orale allergica

La *Sindrome Orale Allergica (OAS)* è caratterizzata da manifestazioni che interessano prevalentemente il cavo orale, in associazione o meno a sintomi in altri distretti che insorgono entro pochi minuti o al massimo entro un'ora dal contatto orale con il cibo cui il soggetto è sensibile: questi sintomi sono rappresentati essenzialmente da prurito e pizzicore oro-faringei con comparsa di papule/vescicole della mucosa ed edema labiale. Tali sintomi sarebbero dovuti alla elevata concentrazione di mastociti a livello della mucosa oro-faringea. Questa condizione porta ad un più forte contatto tra gli allergeni prontamente liberati da frutti e vegetali e le IgE specifiche legate sulla superficie cellulare. Questa interazione a sua volta spiega la rapida comparsa dei sintomi. I sintomi locali orali sono inoltre spiegati dalla elevata concentrazione di allergeni a livello della mucosa, rapidamente liberati dai frutti o dai vegetali quando questi vengono a contatto con la saliva. Questo tipo di reazione ha dei punti di contatto con quanto accade con i pollini che reagiscono con la loro struttura intatta con le IgE legate ai mastociti delle vie aeree.

I sintomi orali immediati, pur non essendo specifici di un'allergia alimentare, spesso ne costituiscono il sintomo iniziale. In 5 su 6 pazienti con reazione fatale da alimento, la manifestazione clinica iniziale era stata una OAS.

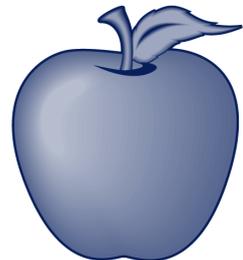
Se il paziente ingerisce l'alimento, a dispetto delle reazioni locali, possono apparire sintomi da contatto con la mucosa gastrointestinale quali diarrea e vomito o reazioni sistemiche dall'orticaria all'edema della glottide. Quest'ultima evenienza è particolarmente frequente. In un certo numero di pazienti si presentano anche sintomi tardivi extraorali che possono avere un andamento sistemico e rivestire caratteri di notevole gravità (edema della glottide, shock anafilattico). Tutti gli alimenti possono provocare questa sindrome, tuttavia più

frequentemente essa si verifica con frutta e verdure crude. Nella maggior parte dei pazienti è presente un quadro di pollinosi e particolarmente di pollinosi alla betulla. La correlazione tra allergia a vegetali e pollinosi è stata ampiamente studiata e le migliorate conoscenze sui determinanti antigenici degli alimenti hanno permesso di chiarirne i meccanismi biologici.

Sebbene l'allergia a qualunque alimento possa manifestarsi con una OAS, tale sindrome è tipica dei pazienti allergici a frutta e verdura per cui tale termine è in realtà utilizzato per descrivere i sintomi orali immediati da allergia a frutta e verdura, che tipicamente si manifestano in pazienti pollinosici. La pollinosi costituisce il principale fattore di rischio per lo sviluppo di una allergia a frutta e verdura; in particolare alla pollinosi da betulla si associa un'allergia alla mela. Il rischio è tanto più elevato quanto maggiore è il grado di allergia al polline di betulla.

LOAS da frutta e verdura è l'allergia alimentare più frequente nell'adulto con una prevalenza stimata del 2-4%, mentre è più rara nell'infanzia. Questa differenza dipende dalla diversa prevalenza della pollinosi nelle due fasce di età: l'OAS infatti compare alcuni anni dopo l'insorgenza della pollinosi, la quale raramente si manifesta nei primi anni di vita. La pollinosi ha probabilmente un ruolo patogenetico decisivo per l'OAS da frutta e verdura nei pollinosici, in quanto le IgE specifiche verso i pollini presenti nei mastociti del cavo orale sono in grado di riconoscere l'allergene altamente omologo del frutto cross-reattivo e dare origine alla sintomatologia. Spesso i pazienti hanno sintomi più intensi se mangiano ad esempio una mela nel periodo di pollinazione della betulla, proprio per l'aumento stagionale delle IgE specifiche e addirittura alcuni pazienti possono tollerare la mela se mangiata al di fuori del periodo di fioritura delle betulacee. Si può affermare che la sensibilizzazione alla mela avviene per via inalatoria e che l'OAS da mela sia un effetto collaterale della pollinosi da betulla.

Molti pazienti allergici a frutta e verdura hanno OAS con più di un alimento e talora con parecchi alimenti e la sensibilizzazione verso taluni frutti o verdure è spesso associata alla sensibilizzazione verso altri alimenti di origine vegetale, talora appartenenti alla stessa famiglia botanica, talora non correlati tassonomicamente, come si è già visto trattando delle cross-reattività.



5.2. Reazioni cutanee

Gli antigeni alimentari ingeriti, attraversano rapidamente la barriera gastrointestinale e raggiungono le cellule proinfiammatorie a livello cutaneo. La pelle è uno degli organi più frequentemente coinvolti nelle reazioni IgE mediate da alimenti e l'ingestione dell'alimento può rapidamente condurre alla comparsa di sintomi cutanei o aggravare condizioni croniche. Si dice che **orticaria acuta e angioedema** siano tra i sintomi più comuni delle reazioni ad alimenti. Come si è visto in esperimenti di cute sensibilizzata passivamente, gli allergeni alimentari ingeriti sono trasportati rapidamente alla cute dove giungono a contatto con le IgE specifiche legate ai mastociti cutanei. Tuttavia l'esatta prevalenza di questa reazione non è chiara poiché spesso per la stretta natura di causa-effetto, il paziente non consulta neppure il medico e forse all'osservazione giunge solo per lo più quella parte di pazienti orticariosi che non riescono a stabilire un preciso nesso di causa ed effetto ed in cui la diagnosi è più difficoltosa e spesso negativa. Gli alimenti maggiormente responsabili nell'adulto sono ritenuti pesci, molluschi, frutta secca in generale e arachidi e nei bambini anche latte e uova.

L'orticaria acuta secondaria al contatto con il cibo sembra anch'essa una evenienza comune, ma anche in questo caso nulla si sa intorno alla prevalenza.

Orticaria cronica (sintomi che durano da più di sei mesi) sono spesso attribuiti ad allergia alimentare. Vari studi concluderebbero per un coinvolgimento di allergia alimentare solo dell'1,4%, mentre altri Autori esortano ad una ricerca allergologica più approfondita per non lasciarsi sfuggire una probabile allergia alimentare.

La **dermatite atopica** riveste particolare interesse per la notevole diffusione tra i bambini piccoli, per i quadri anche seri di eczema che può presentare (Figg. 5.1, 5.2), per il grado di allergizzazione alimentare che sempre più frequentemente è dimostrabile in questi bambini (più frequentemente sono coinvolti latte, pesce, uova, soia, farina di grano) e per le conseguenti difficoltà nutrizionali a cui può dare origine anche nelle madri nutrici.

Bambini di pochi mesi possono presentare livelli anche molto elevati di IgE totali (spesso un *marker* di tale affezione) e specifiche a vari allergeni, in genere correlati alla gravità del quadro clinico e che migliorano con gli appositi aggiusta-



Orticaria gigante insorta immediatamente dopo l'ingestione di crostacei.

*Dermatite erpetiforme.
Dermatite vescicolosa caratteristica di pazienti con morbo celiaco.*



Rash cutaneo periorale provocato da succo di arancia.



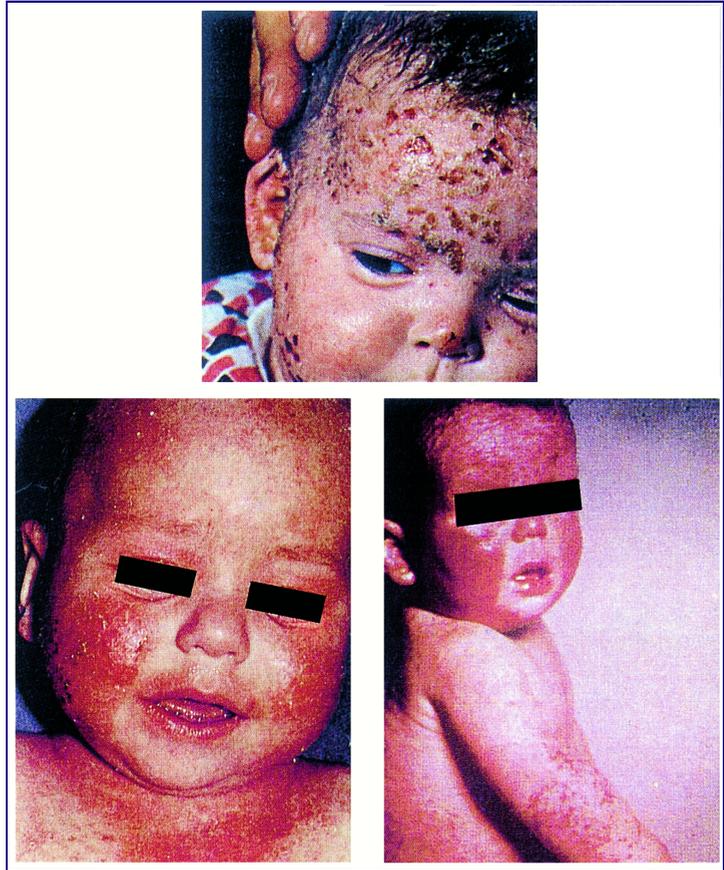
Figura 5.1

Quadri di patologia cutanea, correlabili ad alimenti.

menti dietetici, che comunque risultano molto spesso pesanti e difficoltosi. La sintomatologia può essere scatenata alla prima assunzione di un alimento specifico assunto dalla madre durante la gravidanza per l'effettiva possibilità di sensibilizzazione durante la vita fetale o può essere scatenata attraverso il latte materno dall'assunzione di alimenti a cui il piccolo allattato al seno è allergico. Si ricorda che il sistema immunitario fetale è competente a produrre IgE a partire dalla 11° settimana di gestazione ed è dimostrata dal riscontro nel sangue del cordone ombelicale di IgE specifiche assenti nella madre. Il neonato è in grado non solo di produrre IgE specifiche ma anche di fissarle ai mastociti, creando le condizioni necessarie per una risposta di ipersensibilità di tipo I; già entro il 39° giorno di vita il 100% dei neonati presenta IgE legate ai mastociti. È stato dimostrato che la produzione di IgE specifiche per alimenti precederebbe quella di reagine per inalanti che solo occasionalmente sarebbero sin-

Figura 5.2

Quadri di dermatite atopica (da Errigo).



tetizzate prima del secondo anno di vita. Il riscontro di eczema atopico in bambini sempre più grandi, in giovani ed in giovani adulti è attualmente un reperto frequente nella pratica allergologica.

Dal punto di vista patogenetico, la dermatite atopica presenta aspetti peculiari di reazione immediata e di reazione tardiva, con dimostrazione immunoistochimica di infiltrazione cellulare di linfociti, mastociti e cellule di Langherans. La cute potrebbe così rappresentare una “finestra” nella patogenesi delle malattie allergiche croniche, con una risposta immediata caratterizzata da attivazione mastocitaria e liberazione di mediatori e di citochine ed una fase tardiva.

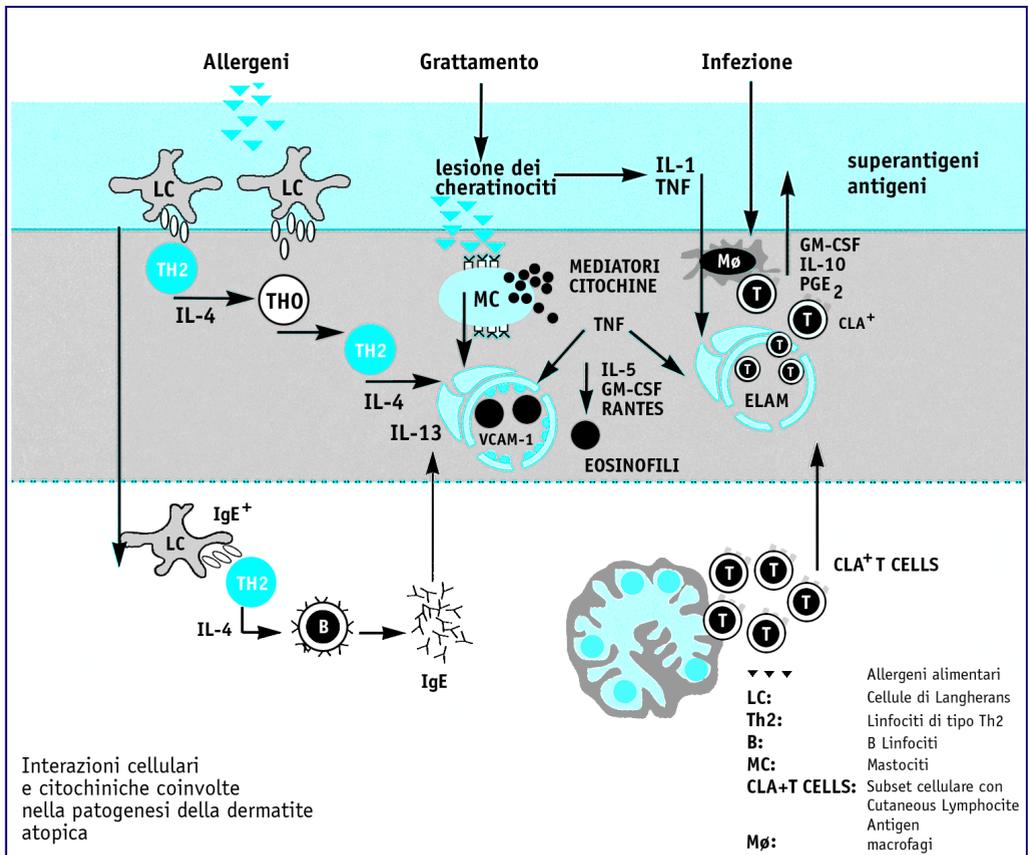
Gli allergeni inalatori o alimentari potrebbero giungere alla cute attraverso la circolazione generale. Varie osservazioni suggeriscono che le antigen presenting cells (APC) cariche di allergeni raccolti a livello del tratto gastroenterico e respira-

torio possano circolare ed infiltrare la cute atopica, dove possono attivare le cellule T locali. In questo scenario, gli allergeni provenienti dalla circolazione possono scatenare la degranolazione dei mastociti che rivestono le venule dermiche e quindi il rilascio di citochine del tipo Th2 che a loro volta potrebbero aumentare l'attivazione delle cellule Th2 da parte degli allergeni presentati dai macrofagi dermici e dalle cellule dendritiche.

Come schematizzato nella Figura 5.3, i pazienti con DA presentano una risposta sistemica di tipo Th2 con IgE elevate ed ipereosinofilia con bassi livelli di espressione delle citochine del tipo Th2 a livello della cute sana. Le lesioni cutanee acute si accompagnano ad una marcata infiltrazione cellulare di cellule del tipo Th2. Con il procedere della malattia verso la forma di DA cronica, insieme con l'infiltrazione di eosinofili e macrofagi si ha un aumento della espressione di IL-12 ed uno

Figura 5.3

Immunopatologia della dermatite atopica.



switch verso la produzione di risposte cellulari del tipo Th1. Questo *switch* bifasico Th2/Th1 nella risposta immune corrisponde ad un parallelo mutamento del quadro clinico ed istologico con comparsa di papulazione e spongiosi seguite dallo sviluppo di lichenificazione, iperplasia dell'epidermide e fibrosi dermica.

Si ipotizza che la DA sia un disordine allergico paragonabile all'asma. Entrambe hanno in comune l'infiltrazione locale di T linfociti di tipo Th2 in risposta all'allergene, una risposta di tipo IgE specifica al contatto con l'allergene, lo sviluppo di una flogosi cronica tissutale locale e la presenza di iperreattività organo-specifica (cutanea vs. bronchiale) dovuta probabilmente alla sottostante infiammazione tissutale.

I pazienti con DA presentano una aumentata tendenza allo sviluppo di infezioni cutanee batteriche e micotiche e lo *S. aureus* è presente più che nel 90% delle lesioni cutanee della DA. Si pensa quindi che la presenza di *S. aureus* possa rappresentare un momento patogenetico della DA. Studi recenti suggeriscono che lo *S. aureus* agisca mediante un gruppo di tossine (quali le enterotossine A e B e TSST-1) che agiscono come *superantigeni* e che stimolano direttamente e notevolmente l'attivazione di T linfociti e macrofagi. Secondo alcuni Autori i superantigeni sarebbero in grado di indurre un processo atopico a livello cutaneo. Si pensa che nella DA, i superantigeni dello stafilococco secreti a livello della superficie cutanea, possano penetrare nell'epidermide infiammata e stimolare i macrofagi cutanei o le cellule di Langherans a produrre IL-1, TNF e IL-12. In tal modo si ha un afflusso di cellule CLA+ effettrici e della memoria, in modo da amplificare l'infiammazione cutanea iniziale nella DA e che a loro volta creano le condizioni favorevoli la colonizzazione cutanea da parte dello stafilococco.

Le caratteristiche cliniche ed immunologiche della DA sono riassunte nella Tabella 5.1.

5.3. Reazioni a livello del tratto respiratorio

La ***rinite allergica perenne*** non è di norma causata da allergia alimentare e raramente è l'unica manifestazione di allergia alimentare. Viceversa l'allergia alimentare può dare origine anche a quadri molto gravi di ***edema laringeo***.

L'***asma*** da alimenti può essere causata da meccanismi immunologici e non immunologici e l'allergia IgE mediata è meno

Tabella 5.1

Caratteristiche diagnostiche della dermatite atopica.

Caratteristiche maggiori

- Prurito ed escoriazioni
- Aspetto e distribuzione tipici delle lesioni cutanee: interessamento facciale e alle zone estensorie nell'infanzia e nei primi anni di vita. Interessamento flessorio e lichenificazione nell'adolescenza
- Andamento cronico o con ricadute successive (durata maggiore di sei mesi)
- Storia familiare o personale di dermatite atopica, oculorinite allergica, allergia alimentare o asma

Caratteristiche minori

- Aumentata suscettibilità alle infezioni cutanee, particolarmente da *S. Aureus*
- Xerosi
- Insorgenza precoce
- Ittiosi, cheratosi pilare, iperlinearità delle palme
- Dermatiti non specifiche a mani e/o piedi
- Dermatite del cuoio capelluto
- Elevati livelli di IgE

Caratteristiche immunologiche

- Aumentata produzione di IgE
- Positività ai test cutanei ad allergeni multipli
- Diminuito numero e funzione dei CD8 soppressori/citotossici
- Aumentata espressione di CD23 sulle cellule mononucleate
- Attivazione macrofagica cronica con aumentata secrezione di GM-CSF, PGE₂, IL-10
- Espansione di cloni del tipo Th2 secernenti IL-4 e IL-5
- Diminuito numero di linfociti del tipo Th1 che producono IFN- γ

comune dell'intolleranza come causa scatenante di asma. La maggior parte dei casi di asma indotta da cibo, possono essere osservati nella prima infanzia e possono quindi essere spesso dovuti all'allergia al latte, anche se paiono in aumento i casi di bambini allergici a uovo, farina ed arachidi.

Non mancano tuttavia nella comune pratica allergologica casi di pazienti, particolarmente poliallergici, con manifestazioni di asma dopo ingestione di cibo, talvolta non definito, ma talvolta riferito con esattezza. Per lo più in questi ultimi

casi si ha la conferma diagnostica dell'allergia e la sospensione dell'alimento migliora la situazione asmatica.

L'asma può presentarsi anche in seguito all'inalazione di alcuni alimenti come farina, α -amilasi, soia, spezie, bianco d'uovo e crostacei che può rappresentare le caratteristiche dell'asma professionale nei pazienti addetti a queste lavorazioni. Nei pazienti sensibilizzati l'inalazione dei vapori di cottura di legumi, pesce e crostacei può dare origine a sintomi asmatici.

Sono stati fatti studi per studiare le particelle aerosolizzate di pesce in un mercato ittico, luogo che sarebbe da precludere a paziente fortemente allergico al pesce per il rischio di reazioni asmatiche.

5.4. Allergia gastrointestinale

Gli organi di shock della reazione allergica hanno in comune la caratteristica di formare una barriera tra l'ospite e l'ambiente. Le barriere mucose sono particolarmente rilevanti da questo punto di vista perché funzionano non solo come organo di shock, ma anche come siti di captazione dell'antigene e della risposta immunologica primaria. Tuttavia le reazioni allergiche del tratto GI sono state raramente studiate ed è sorprendente dato che il tratto GI per varie ragioni sembra rappresentare un luogo di elezione per le reazioni allergiche. In primo luogo il tratto GI forma una delle più vaste superfici dell'organismo (circa 44 m²), ed è stimolato quotidianamente da migliaia di antigeni esogeni quali proteine, additivi alimentari come pure pollini ed altri agenti inalanti deglutiti inconsciamente. Studi parassitologici hanno evidenziato pollini nelle feci, dove devono essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale con le uova di parassiti. In secondo luogo la mucosa intestinale è dotata di un esteso sistema immunitario (GALT), che comprende circa i due terzi di tutti i linfociti e contiene importanti cellule effettrici della flogosi allergica, che peraltro si trovano costitutamente nel tratto gastroenterico normale, quali gli eosinofili.

L'evidenza che il tratto GI è predestinato alle reazioni allergiche deriva anche da osservazioni cliniche, non solo nei bambini, in cui rappresenta un organo di shock di particolare importanza, ma anche negli adulti benché in misura minore e con prevalenza è del tutto ignota. I sintomi GI dovuti ad una

reazione allergica, particolarmente quelli a carico del tratto GI inferiore sono spesso ignorati dagli allergologi che non hanno metodiche diagnostiche idonee a confermare la diagnosi.

Il rischio di sottostimare l'allergia GI è evidente nel caso di sintomi e segni che non richiamano direttamente una forma allergica quali una anemia sideropenica da latte vaccino. Per tale motivo sono importanti:

- a) descrizione accurata dei sintomi e del decorso del primo episodio e dei successivi;
- b) intervallo temporale tra l'ingestione del cibo sospetto e l'insorgenza dei sintomi;
- c) quantità e tipo della preparazione della sostanza alimentare sospettata;
- d) ricerca anamnestica mirata di sintomi e segni atipici riconducibili ad allergia gastrointestinale.

Un approccio anamnestico di questo tipo produce i migliori risultati quando si ha a che fare con reazioni immediate, soprattutto se l'alimento viene ingerito sporadicamente. Per gli alimenti che vengono usati quotidianamente l'individuazione è più complessa e ancora più difficili da collegare al cibo sono le reazioni ritardate. La più alta percentuale di allergia alimentare si avrebbe nei pazienti con sintomi GI di sospetta genesi allergica (20%), seguita dai pazienti con dermatite (15%), con orticaria (9%), con sintomi respiratori (2%) ed infine all'1% in presenza di altri sintomi. Per quanto riguarda la prevalenza percentuale dei quadri clinici nella popolazione con accertata allergia alimentare, la sintomatologia GI è al primo posto con il 40% circa, seguita dalla dermatite (30%), dalla orticaria (2%), dai sintomi respiratori (4%) e da altri sintomi (1%).

Si può quindi sospettare una allergia GI in presenza di vomito, dolore addominale, meteorismo, diarrea, malassorbimento, sanguinamento intestinale occulto, enteropatia proteino-disperdente.

La diagnosi è spesso molto complessa e si avvale di tutte le tecniche di diagnostica allergologica associata a tecniche squisitamente gastroenterologiche. Recentemente è stata proposta una tecnica di stimolazione allergenica in corso di colonscopia che rappresenterebbe un utile complemento nello studio di casi particolarmente complessi di sospetta allergia alimentare con manifestazioni GI.

5.5. Anafilassi

L'anafilassi è una reazione sistemica di ipersensibilità immediata dovuta al rilascio di mediatori da parte di mastociti tissutali e basofili circolanti, generalmente di tipo IgE mediato. In genere si intende una reazione sistemica grave, un'emergenza medica in cui le manifestazioni cliniche possono avere un esito fatale senza un trattamento tempestivo ed urgente. La morte può avvenire per ostruzione respiratoria e/o per collasso cardiovascolare. Mentre il termine "anafilassi" connota un evento immunologicamente mediato, il termine "anafilattoide" indica una reazione clinica indistinguibile non immunologicamente mediata che probabilmente però coinvolge gli stessi mediatori, liberati in modo aspecifico. Vi è poi un tipo di anafilassi da cibo scatenata dallo sforzo fisico (entrambi gli stimoli sono indispensabili).

Clinicamente, la maggior parte di reazioni anafilattiche è scatenata da alimenti, punture di insetti, farmaci e prodotti farmaceutici vari. Riguardo agli aspetti clinico-diagnostici, si definisce idiopatica l'anafilassi in cui non viene riconosciuta una causa scatenante che può presentarsi come monofasica, difasica o protratta a seconda del decorso temporale. La seconda parte della reazione bifasica (che sembra in un primo tempo risolta) può essere molto grave e durare per parecchi giorni. Per tale motivo, è estremamente importante recarsi sempre al Pronto Soccorso anche se la sintomatologia è apparsa regredita dopo la somministrazione di adrenalina autoiniettabile e il periodo di osservazione deve prolungarsi per almeno quattro ore.

La reale incidenza dell'anafilassi in generale non è nota, addirittura si calcola una variabilità da 4/10.000 a 4/10 milioni di persone. Ancora più sconosciuta è l'epidemiologia della anafilassi da cibo che spesso viene riportata come caso isolato piuttosto che come studio epidemiologico e che può anche essere sottovalutata. Alla mancanza di dati scientifici può anche concorrere il fatto che i pazienti che sono andati incontro ad una reazione di media gravità di cui hanno riconosciuto l'origine, evitano *tout court* il cibo, senza comunicare con il medico. Risale al 1988 il primo lavoro di sorveglianza da parte di Yunginger che ha descritto sette casi di reazioni anafilattiche fatali indotte da cibo. Queste reazioni si erano presentate in pazienti adulti che avevano assunto l'alimento inavvertitamente mangiando fuori casa. Fattori

che potevano aver contribuito all'esito fatale possono includere la negazione dei sintomi da parte dei pazienti, l'uso esclusivo di antistaminici per il trattamento e la mancata somministrazione di adrenalina subito dopo l'insorgenza dei sintomi. Sampson et al. hanno descritto durante una osservazione durata 14 mesi sei casi di anafilassi "fatale" e sette "quasi fatale" riguardanti bambini ed adolescenti. Delle sei reazioni fatali, cinque erano avvenute fuori casa quattro a scuola ed una ad una festa locale. Viceversa tutte le sette reazioni quasi fatali si erano presentate in ambiente domestico. Tutti questi casi condividono dei tratti comuni: tutti i pazienti soffrivano di asma e l'asma appariva sufficientemente controllata dalla terapia, tutti i pazienti avevano già presentato in precedenza reazioni anafilattiche da cibo, tutti non si erano resi conto che stavano mangiando il cibo a cui erano sensibilizzati, il che indica come possano essere privi di successo i vari tentativi di evitare l'alimento. Nessuno dei pazienti in seguito deceduti aveva ricevuto adrenalina prima che fossero comparsi gravissimi sintomi respiratori mentre tutti i pazienti salvi avevano ricevuto il farmaco entro cinque minuti dalla comparsa di sintomi sistemici.

Da questa *review* scaturiscono alcune considerazioni sulla difficoltà di riconoscere la presenza del cibo scatenante, sulla scarsa conoscenza dei segni premonitori di anafilassi (Tab. 5.2), sui fattori di rischio di gravi reazioni anafilattiche (Tab. 5.3) come anche di tipo terapeutico, sulla scarsa capacità di affrontare reazioni sistemiche gravi al di fuori dell'ambiente domestico e particolarmente a scuola, sull'importanza dell'uso dell'adrenalina, fatto su cui negli USA sono state condotte campagne di sensibilizzazione e per cui il dr. Claude A. Frazier, strenuo difensore dell'uso, ha ricevuto l'*Award of appreciation* ed ha estesamente trattato l'argomento su un editoriale di *Annals of Allergy*.

Nella ricerca della causa di anafilassi e nella prevenzione delle recidive (v. oltre) un grosso problema è rappresentato dai cibi nascosti. Sono molteplici i motivi per cui il paziente a sua insaputa può ingerire alimenti pericolosi sia ingerendo prodotti confezionati che apparentemente naturali:

- l'etichetta può essere incompleta e non dichiarare tutti i costituenti dei cibi;
- nell'etichetta gli alimenti scatenanti possono essere men-

Tabella 5.2

Sintomi premonitori di anafilassi sistemica.

Calore cutaneo, formicolio e prurito localizzati al cuoio capelluto, meato acustico esterno, labbra, piante dei piedi e palme delle mani, zona genitale
 Eritema diffuso
 Prurito orale e/o faringeo
 Congestione nasale
 Sensazione di costrizione in gola
 Abbassamento della voce
 Sensazione di rigonfiamento delle labbra e della lingua

Tabella 5.3

Fattori di rischio di una grave reazione allergica indotta da cibo sono:

- Asma
- Estrema atopia
- Storia di una precedente reazione sistemica da qualsiasi cibo
- Trattamento con β -bloccanti
- Arachide quale cibo scatenante

- zionati con nomi che il paziente non conosce;
- contaminazioni involontarie con altri alimenti durante la preparazione;
 - alimenti “nascosti” frequentemente causa di anafilassi sono spezie e semi vari usati nella preparazione di salse e condimenti ampiamente usati in ristoranti orientali e *fast-food*;

talvolta esistono contaminazioni di cibi con microrganismi viventi quali l'*Anisakis simplex* un parassita di molte specie di pesci ed i Dermatofagoidi vivi, come ormai descritto con una certa frequenza in Letteratura.

I sintomi dell'anafilassi o delle reazioni anafilattiche compaiono usualmente nell'arco di pochi minuti e progrediscono velocemente verso il coinvolgimento di più organi; in linea generale, la rapidità dell'insorgenza di sintomi dopo l'elemento scatenante è proporzionale alla loro gravità.

L'anafilassi si può risolvere spontaneamente od in seguito a terapia e non ripresentarsi più oppure può ripresentarsi diverse ore dopo che la prima mandata di sintomi si è risolta

(anafilassi bifasica) o durare per più di 24 ore (anafilassi protratta).

I sintomi principali di anafilassi sono di tipo cutaneo, respiratorio, gastrointestinale e più raramente neurologici.

Sintomi cutanei sono l'orticaria e l'angioedema ed iniziano con prurito, senso di calore, eritema diffuso seguiti poi dalla comparsa di pomfi che tendono ad ingrandirsi.

Sintomi respiratori a carico sia delle alte che delle basse vie, progrediscono rapidamente verso l'ostruzione. L'edema laringeo può iniziare come un semplice vellichio o sensazione di nodo alla gola con disfagia, seguito rapidamente da difficoltà respiratorie, stridore, dispnea inspiratoria. Possono anche comparire bronco-ostruzione e cianosi con alterazione dei parametri emogasanalitici.

Sintomi gastroenterici sono legati all'azione contrattile dell'istamina e degli altri mediatori della flogosi sulla muscolatura liscia e sono caratterizzati da nausea, crampi, vomito, tenesmo, diarrea anche ematica. La contrazione della muscolatura uterina può determinare crampi in sede pelvica e può rappresentare un pericolo di aborto in donne gravide.

Sintomi cardio-vascolari sono caratterizzati soprattutto da ipotensione e collasso. A causa della scarsità di liquidi circolanti, il quadro può rapidamente progredire verso uno stato di shock e di ipossisemia tessutale conseguente.

Sintomi neurologici sono per lo più rappresentati da cefalea, convulsioni e senso di "morte imminente".

La **diagnosi** è abbastanza agevole quando i sintomi iniziano poco dopo l'assunzione del cibo o di altro evento scatenante (puntura di insetto, farmaco, ...) mentre è più difficoltosa se i sintomi sono atipici o ritardati o lo stimolo scatenante non è di facile riconoscimento (Tab. 5.4).

In particolare possono ingenerare confusione molte sindromi che possono comparire dopo pasti al ristorante e che possono essere quindi confuse con allergia vera e propria agli alimenti, quali la sindrome del ristorante cinese (dovuta al

Tabella 5.4

Diagnosi differenziale di anafilassi.

1. Reazioni vasodepressive**2. Sindromi con “flush”**

- A. Carcinoide
- B. Postmenopausale
- C. Clorpropamide-alcool
- D. Carcinoma della midollare della tiroide
- E. Epilessia automatica

3. “Sindromi da ristorante”

- A. Glutammato di sodio
- B. Solfiti
- S. Sgombroide

4. Altre forme di shock

- A. Emorragico
- B. Cardiogeno
- C. Endotossico
- D. In corso di gammopatia monoclonale
(ipersensibilità capillare parossistica)

5. Sindromi con eccessiva produzione endogena di istamina

- A. Mastocitosi sistemica
- B. Orticaria pigmentosa
- C. Leucemia basofila
- D. Leucemia acuta promielocitica
- E. Cisti idatidea

6. Sindromi non organiche

- A. Attacchi di panico
- B. Stridore di Munchausen
- C. Disfunzione delle corde vocali

7. Miscellanee

- A. Angioedema ereditario
- B. Anafilassi da progesterone
- C. Vasculite orticarioide
- D. Feocromocitoma
- E. Sindrome da iperIgE
- F. Patologie neurologiche
(convulsioni, ictus)
- G. Pseudoanafilassi
- H. Sindrome dell'uomo rosso
(vancomicina)

sodio glutammato), la presenza di solfiti o di taurina, anche per la stretta associazione con il pasto o la sindrome sgombroide o da cibi in ogni modo molto ricchi di istamina.

Il **trattamento** nei casi di anafilassi grave è rappresentato in prima istanza dall'adrenalina ed in seguito da antistaminici e corticosteroidi e da tutti gli altri presidi richiesti dal quadro clinico (Tab. 5.5) fino a quello di estrema gravità. Il paziente a rischio di anafilassi grave deve avere sempre con sé l'adrenalina autoiniezzabile e deve essere istruito (o i genitori o gli educatori) ad usarla.

Tabella 5.5

Trattamento dell'anafilassi.

Valutazioni:

Controllare le vie aeree e assicurarne la pervietà
Stabilire il livello di coscienza
Suscitare i segni vitali
Stimare il peso corporeo

Trattamento iniziale:

Adrenalina

Ulteriori trattamenti basati sulle condizioni cliniche:

Generali

Antistaminici anti H1
Corticosteroidi
O₂
Posizione di Trendelenburg

Cardiovascolari

Perfusione di liquidi
Colloidi
Elettroliti
Antistaminici H1 e H2
Agenti inotropi
Vasopressori
Glucagone (in caso di uso di β -bloccanti)
Ventilazione assistita

Sintomi respiratori

β -agonisti per nebulizzazione
Aminofillina
Adrenalina per nebulizzazione

Esistono poi preparati di adrenalina erogabile come aerosol predosato (*Dyspnè Hinal, Medihaler-EPI*) non in vendita in Italia, il cui utilizzo è raccomandato in caso di edema della glottide. Livelli sistemici di adrenalina paragonabili a quelli ottenuti con i preparati iniettabili si raggiungono con 10-20 puffs. Non esiste Letteratura sistematica intorno all'uso estensivo di questo tipo di somministrazione in caso di anafilassi sistemica, anche se sono riportati casi di successi terapeutici.

In campo di allergia alimentare non esiste una netta definizione clinica tra reazioni gravi e moderate come viceversa esiste per le reazioni generalizzate alle punture di insetto. Indicativamente si può considerare "moderata" una reazione con sola comparsa di orticaria, senza altri sintomi, in un paziente che non presenti alcuno dei fattori di rischio citati precedentemente, o alternativamente può essere considerata lieve quando si abbiano i sintomi della sindrome orale allergica sempre in assenza di fattori di rischio. In tali casi il trattamento può essere limitato ad antistaminici o a cortisonici per prevenire reazioni più serie.

È questione non risolta se questi pazienti debbano portare con sé l'adrenalina autoiniettabile, ma possono essere ritenuti validi i seguenti *statements* "tutti i pazienti con allergia alimentare IgE mediata dovrebbero essere messi al corrente intorno alla possibilità di sviluppare una reazione anafilattica severa e dovrebbero essere educati sulle opportune misure terapeutiche da utilizzare in caso in caso di ingestione accidentale, compreso quello dell'adrenalina autoiniettabile". In conclusione, potrebbe essere utile la prescrizione di adrenalina autoiniettabile a tutti i bambini e d adolescenti con allergia alimentare.

I pazienti con reazioni modeste potrebbero portare con sé l'adrenalina autoiniettabile ma riservarsene la somministrazione qualora si manifestino sintomi di maggiore intensità. Tutti gli individui dovrebbero essere istruiti intorno ai segni ed ai sintomi dell'anafilassi ed essere allertati all'uso dell'adrenalina immediatamente e sulla necessità di raggiungere al più presto un Pronto Soccorso.

Si ricorda per i non strettamente addetti ai lavori che in Italia l'adrenalina autoiniettabile è commercializzata dalla Ditta Bracco con il nome di Fasjekt (contenente 0,30mg) e di Fa-

sjekt junior (contenente 0,15 mg), che a temperatura ambiente ha una validità di 24 mesi.

La **prevenzione** si attua con una corretta e scrupolosa serie di avvertenze per i pazienti che devono essere in grado di conoscere esattamente la loro allergia ed i cibi che la scateneranno e che devono saper riconoscere i sintomi premonitori di una reazione potenzialmente grave, anche se in passato hanno presentato solo reazioni lievi. Tutti dovrebbero inoltre effettuare un esame minuzioso della loro dieta ed essere consigliati sui centri per il trattamento delle emergenze, qualora fuori della residenza abituale.

In sintesi:

- 1) alla base di tutto c'è la necessità di una corretta diagnosi dell'allergia alimentare;
- 2) i pazienti con allergia alimentare dovrebbero avere degli elementi di identificazione (es. braccialetti);
- 3) è utile che tutti i pazienti abbiano con sé adrenalina pronta, particolarmente quelli con pregressi episodi gravi, pazienti a rischio e pazienti fuori delle sedi abituali;
- 4) tutti i pazienti devono essere messi in grado di comprendere correttamente la loro patologia ed i rischi potenziali che comporta.

Nonostante la gravità dei sintomi, la prognosi *quoad vitam* è buona, mentre poco si conosce intorno alla possibilità di recidive dopo un lungo periodo intercorso dall'episodio, tanto più che non esistono tests per documentare la scomparsa del rischio di anafilassi.

Anafilassi da sforzo fisico

Forma particolare di emergenza medica in quanto deriva dall'associazione tra allergia e sforzo fisico, la EIA (*Exercise-Induced Anaphylaxis*) è una severa sindrome reattiva che può essere provocata da ogni tipo di sforzo. I sintomi iniziali sono rappresentati da senso di calore, astenia, prurito ed eritema generalizzato; se l'esercizio fisico continua, i sintomi possono estendersi alle vie respiratorie superiori ed inferiori (tosse, stridore laringeo, broncospasmo), al tratto gastrointestinale (nausea, crampi, vomito, diarrea) e cardiovascolare (ipotensione e collasso), sintomi che possono comparire da soli od in ogni tipo di combinazione. Tale forma clinica è ca-

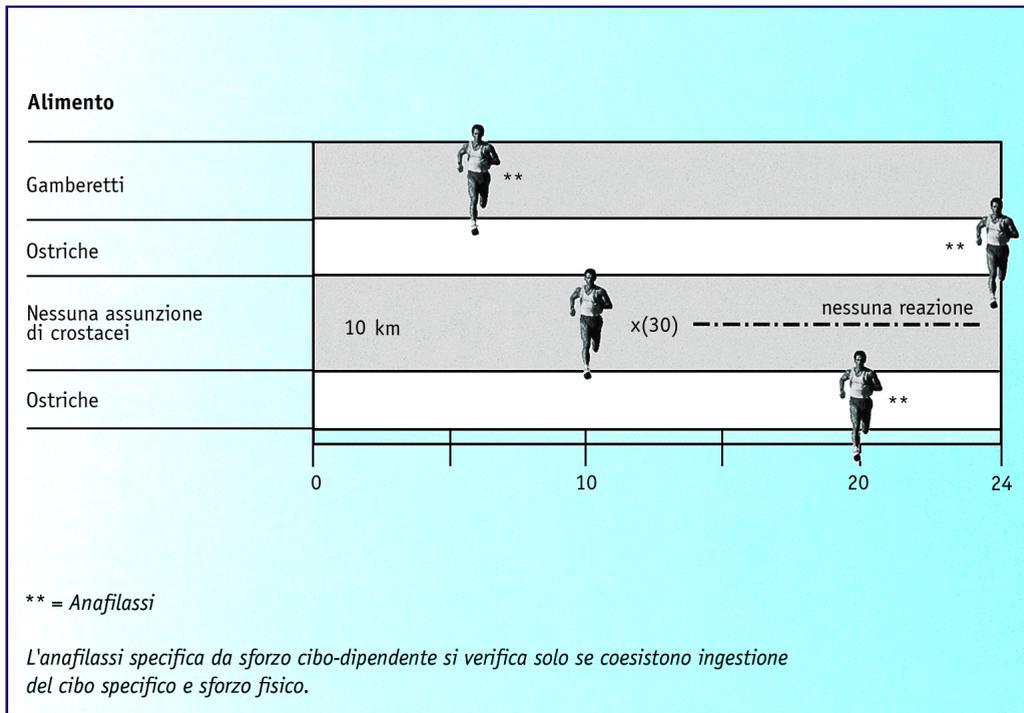


Figura 5.4
Anafilassi del podista.

ratterizzata da attacchi sporadici non prevedibili e può essere provocata da differenti livelli di sforzo fisico, spesso però preceduti dall'ingestione di cibo, a cui il paziente spesso risulta allergico, alimento che senza il successivo sforzo non provoca reazioni. Per tale ragione spesso il paziente non collega la comparsa dei sintomi all'alimento (Fig. 5.4).

Si distinguono forme diverse di EIAN: le anafilassi indotte da sforzo dopo l'ingestione di cibo (*food dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIAN*) nelle 4 ore precedenti lo sforzo. Se poi si riesce a stabilire un preciso nesso causale tra un particolare alimento e l'anafilassi da sforzo, si parla di SF-DEIAN (*Specific Food – Dependent EIAN*); l'assunzione dell'alimento a cui il paziente è allergico senza l'esercizio fisico non è sufficiente a scatenare la reazione anafilattica, ma il meccanismo con cui lo sforzo provoca la reazione è scarsamente conosciuto anche se vari sono stati ipotizzati. In caso non sia dimostrabile una relazione con un preciso alimento si parla di NSFDEIAN (*Non Specific Food-Dependent EIAN*). L'assunzione di farmaci quali antinfiammatori e caffeina prima dell'esercizio, come pure lo stress, il ciclo mestruale o condizioni

climatiche sfavorevoli sono stati individuati come fattori favorevoli.

La diagnosi deriva da una corretta storia clinica e si ottiene sottoponendo il paziente a test allergologici sia in vivo che in vitro per un pannello molto vasto di allergeni particolarmente alimentari ed in seguito a test di scatenamento (DBPCFC) seguito da sforzo fisico in ambiente protetto in presenza di équipe di rianimazione.

I pazienti con FDEIA n sono avvertiti di non assumere cibo o “quel” cibo nelle ore che precedono lo sforzo fisico e di evitare le eventuali concause scatenanti. La terapia consiste nella immediata sospensione dell'attività fisica alla comparsa dei primi sintomi e l'anafilassi va trattata acutamente come ogni altro tipo di anafilassi.

Sintomi non provati di allergia alimentare

L'allergia alimentare può scatenare quasi ogni tipo di sintomo: alcuni sono stati proposti con maggiore frequenza, anche se alla base raramente è stata dimostrata una genesi di questa natura:

- ***Emicrania***, in cui l'allergia era ritenuta una delle più importanti cause. Raramente è stata documentata da appositi test. Gli agenti più incriminati come causa di emicrania su base dietetica sono la tiramina, la fenietilendiamina, l'etanolo, i nitriti, la caffeina, il glutammato di sodio ed anche l'aspartame.
- ***Sindrome ipercinetica e sindrome tensione-fatica***. Talvolta alcuni cibi possono influenzare in senso negativo il comportamento, ma è improbabile che questo sia un fenomeno di natura allergica e mai l'allergia è la causa primaria di problemi comportamentali. È evidente che un bambino insonne per l'intenso prurito diventa molto più calmo e riposato dopo l'eliminazione del cibo scatenante con conseguente regressione dei sintomi. Tuttavia raramente sono state registrate alterazioni comportamentali durante challenge orali con l'allergene specifico. Alcuni effetti comportamentali possono essere dovuti agli effetti farmacologici degli alimenti tra cui in particolare la caffeina, ma pare anche la cioccolata od alimenti ricchi di mediatori vasoattivi.
- Una serie di ***sintomi gastrointestinali scarsamente ca-***

atterizzati, quali l'aftosi, la dispepsia, la sindrome del colon irritabile, il sanguinamento intestinale occulto, l'enteropatia proteino-disperdente.

- **Artrite reumatoide.** Una relazione tra l'alimentazione e le malattie reumatiche potrebbe determinarsi attraverso due possibili meccanismi che non necessariamente si escludono: fattori nutrizionali potrebbero alterare le risposte di tipo infiammatorio e quindi modificare le manifestazioni della malattia. Un secondo meccanismo invece potrebbe essere correlato più propriamente alla presenza di antigeni alimentari. Anche se sono riportati vari *reports* per lo più aneddotici, una stretta relazione tra le malattie reumatiche e l'allergia alimentare non è stata stabilita.

Bibliografia

- Audicana MT, de Corres LF, et al. *Recurrent anaphylaxis caused by Anisakis simplex parasiting fish.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:558.
- Bishoff SC, Herrmann A, Manns MP. *Prevalence of adverse reactios to food in patients with gastrointestinal disease.* Allergy 1996;51:811.
- Bishoff SC. *Coloscopic alleergen provocation (COLAP)-technique and results.* ACI Int 1997;9:101.
- Bruijnzal-Koomen C. *Food induced skin diseases.* Int J Immunopath Pharmacol 1997;10:S115.
- Burks WA, Sampson HA. *Diagnostic approaches to the patient with suspected food allergies.* The Journal of Pediatrics 1992;121:S64.
- Crowe SE, Perdue MH. *Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology.* Gastroenterology 1992;103:1075.
- Frazier CA. *Epinefrine for anaphylaxis.* Ann Allergy 1994;72:393.
- Graham-Brown R. *Atopic dermatitis: unapproved treatments or indications.* Clinics in Dermatology 2000;18:153-8.
- Ispano M, Ansaloni R, Rotondo F, Scibilia J, Vannucci L, Ortolani C. *La sindrome orale allergica.* Giom It Allergol Immunol Clin 2000;10(Suppl.1):121-4.
- Jarisch R, Beringer K, Hemmer W. *Role of food allergy and food intolerance in recurrent urticaria.* Curr Probl Dermatol 1999;28:64-73.
- Kaesler P, Revelly ML, Frei PC. *Prevalence of IgE antibodies specific for food allergens in patients with chronic urticaria of unexplained etiology.* Allergy 1994;49:626.
- Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. *Anaphylaxis. A review of 266 cases.* Arch Intern med 1995;155:1749.
- Leung DYM. *Pathogenesis and clinical aspects of atopic dermatitis.* Int J Immunopathol Pharmacol 1997;10:119.
- Leung DYM. *Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:302.
- Leung YM. *Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention.* J Allergy Clin Immunol 2000;105:860-76.

- Novembre E, Cianferoni A. *Anafilassi nel bambino: approccio diagnostico e terapeutico*. Riv Immunol Allergol Ped 1997;1-2:6.
- Novembre E, De Martino M, Vierucci A. *Foods and respiratory allergy*. J Allergy Clin Immunol 1988;81:1059.
- Novembre E, Veneruso G, Sabatini C, et al. *Incidence of asthma caused by food allergy in childhood*. Pediatr Med Chir 1987;9:399.
- Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA. *The oral allergy syndrome*. Annals of Allergy 1988;61:47.
- Ortolani C, Ispano M. *Foods and chronic urticaria*. Clinical Reviews in Allergy 1992;10:325.
- Pastorello EA, Ortolani C. *Oral Allergy syndrome*. In: Metcalfe, Sampson, Simon, eds. *Food Allergy*. II Edition. Oxford: Blackwell Science 1997:221-33.
- Patal I, Radiven FS, David TJ. *Management of anaphylactic reaction to food*. Arch Dis Child 1994;71:370.
- Purello D'Ambrosio F, Gangemi S, et al. *Difficoltà di inquadramento etiopatogenetico della sindrome orticaria-angioedema*. Giorn It Allergol Immunol Clin 1995;5:269.
- Romano A, Venuti A. *L'anafilassi da sforzo fisico postprandiale*. Not Allergol 1994;13:205.
- Sampson HA. *Mechanisms in adverse reaction to food. The skin*. Allergy 1995;50:46.
- Shadick NA, Liang MH, Prtridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, Sheffer AL. *The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1234-7.
- Sheffer AL, Austen F. *Exercise induced anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1993;92:846.
- Wahlgren CF. *Itch and atopic dermatitis: an overview*. J Dermatology 1999;26:770-9.
- Wollenberg A, Bieber T. *Atopic dermatitis: from thr genes to the skin lesions*. Allergy 2000;55:205-13.
- Yunginger JW. *Anaphylaxis*. Annals of Allergy 1992;69:87.

Diagnosi di allergia alimentare

I soli metodi validati per porre una corretta diagnosi di allergia alimentare sono i test in doppio cieco contro placebo ed i *challenge* controllati in aperto nei bambini. Di conseguenza poiché i test in doppio cieco sono la diagnosi ultima e le diete ristrette rappresentano la terapia finale per l'allergia alimentare, si potrebbe pensare che le altre metodiche diagnostiche (test cutanei e particolarmente test in vitro) debbano essere considerati opzionali piuttosto che essenziali. Tuttavia la diagnostica condotta con i test di scatenamento non permette di chiarire i meccanismi patogenetici che stanno alla base o non è in grado di guidare il medico alla comprensione della storia naturale della reazione, spesso non è attuabile e talvolta può essere evitata da una corretta esecuzione delle altre metodiche in vivo ed in vitro che sono quelle utilizzate anche nella pratica allergologica per la patologia da inalanti.

Negli ultimi anni molte società allergologiche hanno redatto opportune linee guida per effettuare la diagnosi di allergia alimentare, diagnosi che è basata sulla storia, l'esame obiettivo, i test allergologici in vivo ed in vitro, le diete di eliminazione e lo scatenamento in doppio cieco controllato contro placebo (DBPCFC), come riportato nella Tabella 6.1. Nella Tabella 6.2 è proposta una versione semplificata delle procedure diagnostiche in presenza di sospetta allergia alimentare proposta da Sampson.

La *storia* essenzialmente deve stabilire il periodo di latenza tra l'ingestione degli elementi e la comparsa dei sintomi, la natura e la gravità dei sintomi e la riproducibilità dei sintomi alla reingestione dell'alimento. La riproducibilità della reazione allergica è importante perché permette all'allergolo-



Tabella 6.1

Flow-chart diagnostico dell'allergia alimentare secondo il Position Paper dell'EAACI (1995).

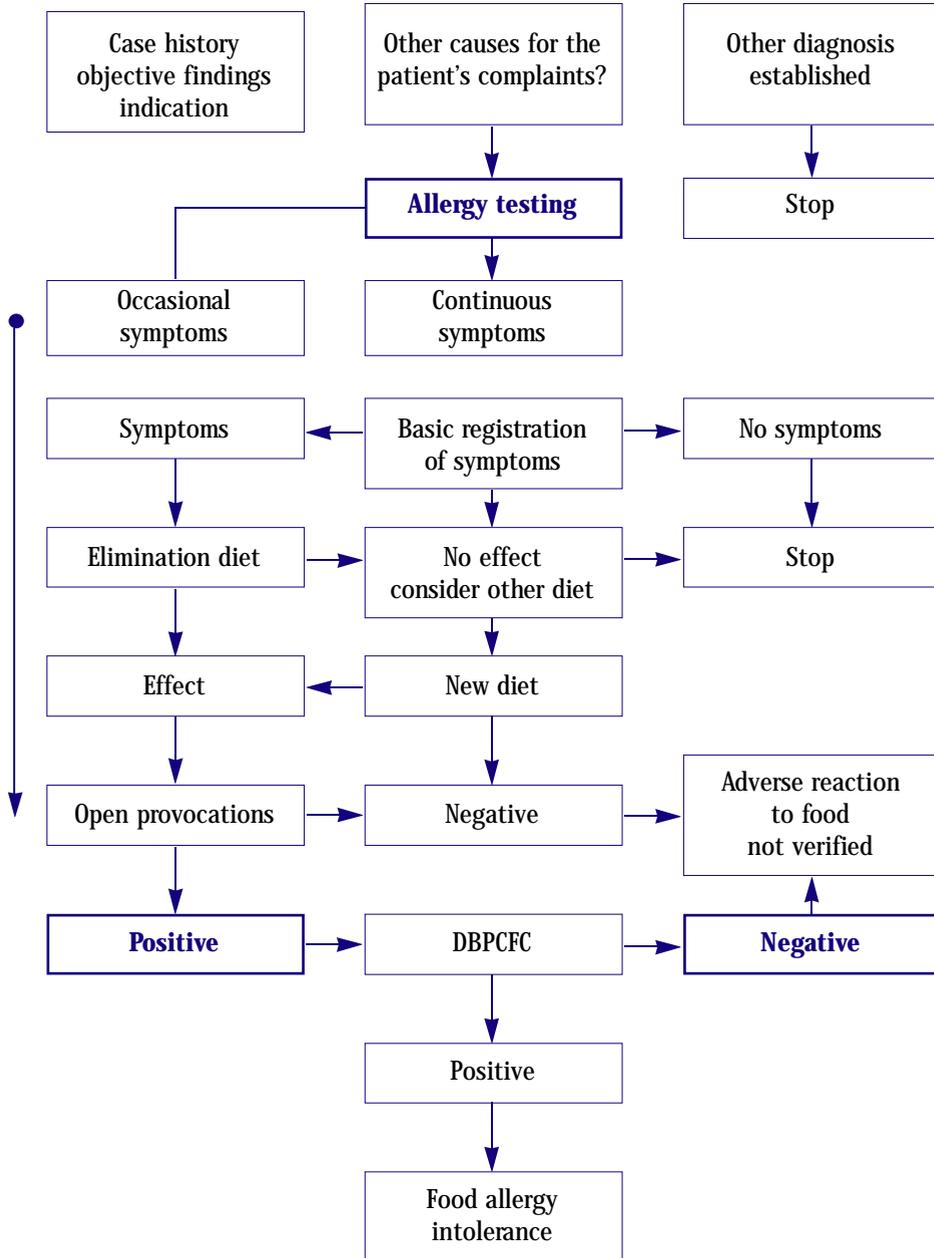


Tabella 6.2

Algoritmo per la valutazione dei pazienti con sospetta allergia alimentare.

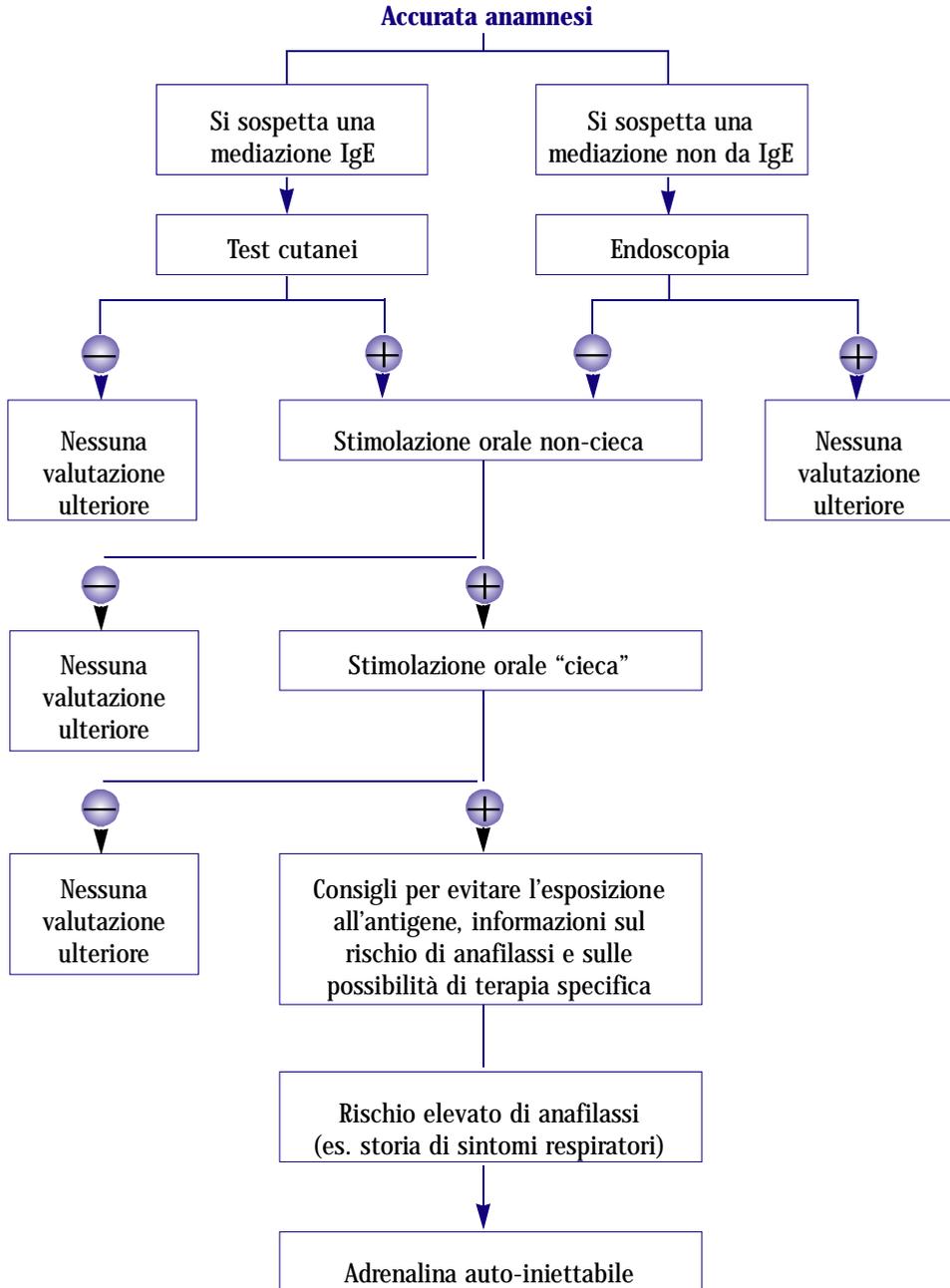


Tabella 6.3

Esempio di dieta di eliminazione.

Riso sotto ogni forma
 Pesche
 Lattuga
 Pere
 Olio extra vergine di oliva
 Pollo
 Zucchero preferibilmente di canna
 Asparagi
 Albicocche
 Carote
 Mele
 Sale
 Agnello

I frutti citati possono essere freschi o in scatola o sotto forma di succhi, purché non contengano additivi, conservanti o coloranti. Queste sostanze vanno comunque completamente eliminate dalla dieta. È anche da escludere tutto quanto non espressamente concesso, compresi tè, caffè, bevande colorate e chewing gum. Non si devono assumere farmaci che non siano stati prescritti. Normalmente sono sufficienti sette giorni di dieta.

go di farsi un'idea intorno al dosaggio che scatena i sintomi e per determinare l'evoluzione temporale delle manifestazioni cliniche, anche in vista di DBPCFC.

6.1. Test cutanei

Per molte ragioni i test cutanei continuano a rappresentare il test di scelta per dimostrare una sensibilizzazione ad un dato cibo. Per quanto gli allergeni alimentari del commercio siano stati usati per molti studi, non sono standardizzati e quindi presentano ampie variazioni tra prodotti di ditte diverse od anche tra lotto e lotto di stesse ditte e spesso gli allergeni alimentari sono difficili da allestire. Per tale ragione spesso è preferibile usare la tecnica del *prick by prick* che consiste nel pungere con la solita lancetta prima l'alimento in questione e quindi la cute del paziente. Questa tecnica è più sensibile e riproducibile e inoltre permette di testare alimenti non presenti tra i diagnostici, anche se pone evidenti limiti di praticità; inoltre questo tipo di metodica risulta più

attendibile nello studio dell'allergia alla frutta e alla verdura fresche.

Uno *skin test* positivo, se condotto e interpretato correttamente sulla base delle linee guida dell'EAACI, identifica l'alimento scatenante allo stesso modo della somministrazione dell'alimento durante un test in doppio cieco. Paragonando gli *skin test* con il DBPCFC, ci si può porre una domanda: qual è l'accuratezza predittiva positiva e negativa dello SPT agli alimenti? In linea di massima, gli studi effettuati hanno evidenziato una buona utilità per vari allergeni tra cui uovo, latte, arachide, grano, latte, nocciole e soia. Inoltre l'accuratezza predittiva negativa, eccetto per la soia (non si sa perché) si avvicina al 100%. Attualmente le ditte specializzate, quali la *Stallergenes* volgono sforzi molto interessanti per una migliore standardizzazione e conoscenza degli allergeni alimentari e rendere via via più attendibile la pratica dei test cutanei, che restano sempre di fondamentale importanza nella diagnostica allergologica.

Il dosaggio delle IgE specifiche sieriche completa o sostituisce gli SPT, con cui condivide i limiti diagnostici della difficoltà di avere a disposizione degli allergeni standardizzati. Se importanti componenti del cibo fresco sono assenti negli estratti usati per i test in vitro, risulteranno chiaramente dei falsi negativi, ragione per cui l'uso di materiale allergenico ottimale è di primaria importanza per la qualità del test e non accertabile per tutti gli alimenti. Inoltre il RAST può dare dei falsi positivi per la cross-reattività tra alimenti o per quella tra alimenti e pollini. Spesso pazienti pollinosici possono presentare IgE specifiche al grano a cui non corrisponde una importanza clinica all'ingestione. Il RAST va eseguito obbligatoriamente nei pazienti in cui non siano effettuabili test cutanei per uso di antistaminici, presenza di lesioni dermatologiche, dermatografismo o per la gravità dei sintomi riferiti e quindi pericolosità dei test in vivo che potrebbero scatenare una reazione anafilattica. Talvolta il dosaggio delle IgE specifiche per gli alimenti vegetali condotto con tecniche particolarmente raffinate (es. *CAP System - Upjohn Pharmacia*) può dare risultati migliori di quelli ottenibili con i test cutanei.

6.2. Dosaggio delle IgE specifiche

6.3. I challenge test orali

Consistono nella somministrazione per os dell'alimento/additivo sospettato. Sono particolarmente utili per definire il ruolo patogenetico di una sostanza (proteina alimentare o additivo) quando gli altri test disponibili sono negativi o poco significativi oppure, nel caso di polisensibilizzazioni, per stabilire che cosa è veramente causale nel determinismo dei sintomi.

Si possono eseguire con il cibo come tale, in aperto e dopo una accurata preparazione del paziente con la dieta di eliminazione, oppure in cieco/doppio cieco con capsule contenenti quantità note e crescenti di proteine alimentari o milligrammi di additivo liofilizzati. Quest'ultima metodica è preferibile in quanto espone il soggetto a quantità molto piccole e conosciute di sostanza ed evita uno scatenamento con quantità massive di allergene.

Sono test potenzialmente pericolosi, spesso difficili da interpretare e da eseguire e non danno informazioni sul meccanismo patogenetico delle reazioni: sono comunque gli unici test in grado di diagnosticare con certezza una allergia/intolleranza alimentare.

Le modalità pratiche di esecuzione sono diverse:

- **provocazione in aperto**: facile esecuzione ma soggetta a false risposte positive, se negative, viceversa, rendono superflui altri test; se positive possono scatenare reazioni imponenti per l'elevato quantitativo di allergene somministrato;
- **test in doppio cieco con cibo fresco**: richiede una grande quantità di materiale adeguatamente mascherato; ha il vantaggio di accertare la dose soglia di cibo fresco scatenante i sintomi e le reazioni da contatto con la mucosa orale ma è di difficile standardizzazione;
- **test in doppio cieco contro placebo (DBPCFC)** con materiale liofilizzato.

Il DBPCFC ha vari vantaggi ed è ritenuto il gold standard della diagnostica alimentare per la conferma o la negazione di ogni storia di reazione avversa a cibo od additivi. Si conosce la quantità di materiale somministrato (equivalente in mg di proteina allergenica e/o mg di additivo) in dosi gradualmente crescenti, presenta diminuito rischio di reazioni da dose massiva, facile disponibilità in commercio, ed è un test vali-

do per l'intolleranza ad additivi. Gli **svantaggi** sono: necessità di somministrare un gran numero di capsule, non si diagnosticano i sintomi allergici orali, non si è in grado di rapportare la dose soglia del liofilo al quantitativo di cibo fresco.

Anche se una corretta esecuzione impegna per molto tempo medici e pazienti e richiede personale esperto e strutture protette, nella pratica clinica il test preferibile è comunque quest'ultimo (e l'unico accettato dai *position paper* in campo di allergia alimentare). È il meglio standardizzato e permette di evocare i minimi sintomi diagnostici (riproduzione in scala ridotta e sotto controllo medico di quelli attribuiti alla sostanza sospettata) con ridotto rischio di superare la dose soglia di scatenamento dei sintomi nei casi di allergia/intolleranza.

In pratica si testano i pazienti in buone condizioni generali ed esenti da sintomi allergici in atto e/o da dermografismo, anche asintomatico ma indice di un terreno di iperreattività cutanea latente che può inficiare il test. Data l'indaginosità è in genere preceduto da un *challenge* in aperto per effettuare uno *screening* dei pazienti e delle sostanze da testare.

Come **procedura** si somministrano le capsule a giorni alterni a digiuno (od almeno a distanza di tre ore dai pasti), alternando alle varie sostanze il placebo e si tengono in osservazione i pazienti per non meno di un'ora annotando accuratamente il minimo sintomo riferito: nella maggioranza dei casi si riproducono, più lievemente, i sintomi tipici per cui il paziente è giunto alla osservazione. Ogni reazione tipica va trattata adeguatamente con antiallergici onde evitarne l'evoluzione verso l'anafilassi.

La positività del test impone di prolungare il periodo di osservazione del paziente fino ad una stabile e completa remissione dei sintomi: per prevenire reazioni difasiche si continuerà per qualche giorno la somministrazione dei farmaci e se necessario si procederà ad un ricovero cautelativo.

Nel caso di reazioni sistemiche gravi, oltre all'opportuno trattamento si interromperà qualsiasi tipo di *challenge*.

I test dubbi sono da ripetersi, ricominciando da una dose inferiore, dopo otto giorni, mentre nel caso di sintomi soggettivi od atipici il *challenge* va ripetuto almeno tre volte alternando il placebo. I pazienti che riferiscono sintomi atipici

sono da considerare allergici al cibo se il placebo è sempre negativo e se l'alimento sospetto risulta positivo tre volte. Nel dubbio di asma da alimenti, i challenge sono preceduti e seguiti a distanza di 20 minuti, 1 ora, 6 ore e 24 ore da spirometria: per questa prassi è spesso opportuno il ricovero ospedaliero.

Data la pericolosità e l'impegno del test sono doverose alcune **cautele**:

1) *Selezione accurata dei pazienti:*

– Solo un piccolo numero di soggetti ha delle vere allergie alimentari ed è pertanto superfluo e dannoso eseguire i test prima di aver escluso, con ragionevole certezza, altre cause etiologiche (secondo molti Autori meno del 10% dei test dà un esito positivo). Inoltre alcuni soggetti sono del tutto inaffidabili per questa serie di procedure e si deve prendere atto che sono poco interessati alle tecniche e alle relative informazioni della medicina scientifica.

– È controindicato nel caso di reazioni gravi (anamnestiche od oggettivate). Anche se non va incoraggiata la pratica regolare di DBPCFC in pazienti con anafilassi da cibo, questa può essere importante in due casi (1) per essere certi che sia stato identificato l'esatto alimento e (2) nei bambini che sembra abbiano "perso" le loro gravi reazioni al cibo. Tuttavia i pazienti con anche una remota possibilità di andare incontro a sintomi di elevata gravità non dovrebbero mai essere stimolati se non sotto la stretta sorveglianza di un medico con attrezzature per fronteggiare l'emergenza.

– Non è indispensabile nel bambino piccolo e nel caso di anafilassi immediatamente successiva alla ingestione di un solo alimento se positivo ad altri test.

– Nel caso di sindrome orale allergica è sufficiente la conferma in aperto.

– Il challenge è un passaggio "obbligatorio" nei sintomi cronici.

2) *Adeguate informazione orale e scritta su scopi, rischi e modalità di esecuzione:*

È necessario avere il consenso del paziente per procedere con il test. Il paziente deve essere istruito sull'autosomministrazione di antiallergici.

Le reazioni “diagnostiche” possono avvenire a qualsiasi dosaggio: rispettare la progressione delle dosi e gli intervalli di somministrazione.

3) *Si possono verificare delle reazioni tardive:*

- uno degli operatori deve essere reperibile anche oltre l'orario di usuale attività;
- i medici del Pronto Soccorso ed il Curante di fiducia devono essere informati che si stanno eseguendo dei challenge specifici.

Come si è visto, i *challenge test* ancorché esattamente eseguiti, sono a rischio di reazioni sistemiche gravi, non sono test facili da eseguire e certamente non hanno quelle caratteristiche di sicurezza di un test ideale.

La batteria dei liofilati, alimenti ed additivi, del commercio (Ditta Lofarma - Milano) sono dosati per evidenziare, di regola, la grande maggioranza dei casi di allergia od intolleranza e solo in pochi casi è opportuno somministrare dosi più elevate di quelle disponibili somministrando assieme più capsule.

Molti pazienti sottoposti a challenge con additivi riferiscono disturbi quali pirosi, gastralgie, eruttazioni, cefalea, malessere generale, sonnolenza, parestesie. Spesso tali sintomi sono riferiti anche dopo la somministrazione di placebo e talvolta possono essere mediati da un effetto farmacologico e/o psicologico.

Infine è bene sottolineare alcuni problemi intrinseci alla metodica. La prima e la più importante è l'impossibilità di eliminare i preconcetti del paziente e dell'osservatore. Questo problema scaturisce frequentemente quando il paziente giunge dal medico allo scopo esclusivo di confermare i propri sospetti. Il tentativo di ottenere un risultato oggettivo in questa circostanza è fatalmente destinato al fallimento nella vasta maggioranza dei casi ed è meglio che il medico soprasseda al test. Un altro problema è da riferire alla apparente conferma oggettiva di sintomi che sono stati raramente supportati dalla Letteratura.

Dal punto di vista generale i DBPCFC, hanno permesso di stabilire esattamente quali sono i sintomi dovuti alla allergia alimentare ed hanno consentito di formulare alcuni principi generali in campo di allergia alimentare:

- inaccuratezza della storia clinica;

- pochi tipi di alimenti causano la maggioranza delle reazioni;
- i pazienti raramente reagiscono a più di tre alimenti;
- i sintomi si manifestano per lo più a livello gastrointestinale, cutaneo e respiratorio;
- disordini comportamentali come unico sintomo sono molto inusuali;
- le reazioni ritardate al di fuori del tratto gastrointestinale sono difficilmente riproducibili.

6.4. Le diete di eliminazione/scatenamento

Le diete di eliminazione sono utilizzate per ridurre o abolire i sintomi in soggetti con sintomatologia cronica: sono ritenute efficaci se riducono i sintomi almeno dell'80%, spesso tuttavia i pazienti sono sottoposti a restrizioni dietetiche sproporzionate alla loro necessità.

Le diete troppo restrittive, oltre ad essere poco praticabili per tempi superiori a 10/15 giorni (soprattutto per chi viaggia e lavora fuori casa), possono indurre squilibri alimentari o peggio, esporre il soggetto (esasperato) a contatti occulti con gli allergeni causali ed ancora evocare sintomi (orticaria da stress) simili a quelli allergici.

Una dieta di eliminazione deve essere mirata il più possibile vagliando attentamente dati anamnestici e l'esito dei primi test cutanei od in vitro. L'allergia a tutti i cibi talvolta riferita dai pazienti non è documentata e dietro queste affermazioni può nascondersi un rifiuto psicologico del cibo e va vagliata l'esistenza di un terreno orticarioso da altra causa od un disequilibrio alimentare con intolleranza farmacologica ad alcuni cibi (eccesso di istamina, caffeina, ecc.) o per deficit enzimatico (es. lattasi).

Solo dopo aver escluso tutto ciò ha senso procedere con la dieta di eliminazione; se la storia punta su un solo o a pochi cibi ben precisi, allora la dieta sarà mirata a quei pochi, altrimenti la scelta cadrà su una delle tante proposte quale quella riportata nella Tabella 6.3, che comunque deve dare un significativo miglioramento clinico in circa 15 giorni, altrimenti la diagnosi di sospetta allergia va riconsiderata. La risoluzione dei sintomi in seguito alla eliminazione di un particolare alimento accompagnata da *prick test* positivo supporta un forte sospetto clinico di allergia all'alimento, ma

dovrebbe essere tuttavia confermato dal DBPCFC. Infatti vari studi hanno dimostrato che anche quando la correlazione è molto stretta meno del 50% delle storie viene confermata dal DBPCFC. Durante il periodo della dieta è fondamentale la tenuta di un diario sintomatologico che va adeguatamente valutato.

La reintroduzione dei cibi sospetti (**scatenamento**) va eseguita con gradualità ed a dosi crescenti proprio durante il periodo della dieta; è tuttavia ipotizzabile che il DBPCFC sia un metodo altrettanto se non più valido e comunque meno pericoloso.

Una corretta diagnosi di allergia IgE mediata ai componenti strutturali degli alimenti e/o di intolleranza agli additivi è di difficile esecuzione: richiede una accurata valutazione di tutti i dati anamnestico-clinici e di quelli forniti dai test diagnostici che devono correlare con i primi. D'altra parte la diagnosi di certezza è un obiettivo importante perché solo con quella si possono evitare al malato sia il rischio di reazioni sgradevoli, quando non pericolose, sia di fornire gli elementi per evitare solo l'allergene causale, unica terapia veramente efficace, senza determinare sofferenze fisiche e psichiche e squilibri nutrizionali da diete incongrue e inutili. Nell'allergia alimentare, ancora più che per la diagnostica agli inalanti, i test cutanei sono da interpretare rigorosamente, perché la difficoltà di avere estratti ben tarati non consente di avere una buona riproducibilità dei test.

A ciò si deve aggiungere la facilità di modificazione spontanea della positività dei test nelle varie età della vita.

La diagnostica di intolleranza agli additivi è ancora più complessa: oltre alle riportate difficoltà di esecuzione dei challenge è da considerare la frequente evidenza di sintomi specifici e comunque la difficoltà per il paziente di seguire una dieta rigorosamente senza additivi. Per questa diagnostica l'aiuto dei test cutanei è limitato alle sole rare eccezioni di *patch test* verso alcuni coloranti e conservanti (che comunque non escludono la necessità dei challenge), mentre i test in vitro non sono fattibili.

6.5. Interpretazione dei test

Bibliografia

- Bindslev-Jensen C. *Food allergy: a diagnostic challenge*. *Curr Probl Dermatol* 1999;28:74-80.
- Bock SA, Sampson AH, Atkins FM, et al. *Double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual*. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986.
- Kaila M, Isolauri E. *Diagnosis of cow's milk allergy: open or blinded?* *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:714.
- Metcalfe DD, Sampson HA. *Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to food and food additives*. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:421.
- Norgaarda A, Skov PS, Bindslev-Jensen C. *Egg and milk allergy in adults. Comparison between fresh food and commercial allergen extracts in skin prick tests and histamine release from basophils*. *Clin Exp Allergy* 1992;22:940.
- Novembre E, Bernardini R, Bertini G, Masai A, Vierucci A. *Skin prick test in induced anaphylaxis*. *Allergy* 1995;50:511.
- Ortolani C, Ispano M, Ansaloni R, Rotondo F, Scibilia J, Vannucci L. *Diagnostica delle allergie ed intolleranze alimentari*. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1998;8:441.
- Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al. *Comparison of results of skin prick test (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome*. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:683.
- Ortolani C, Ispano R, Ansaloni M, et al. *An orderly approach to the diagnosis of food allergy*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997;10:61.
- Pastorello EA, Stocchi L, Bigi A, et al. *Value and limits of diagnostic tests in food hypersensitivity*. *Allergy* 1989;44(Suppl.9):151.
- Rosen JP, Selcow LM, Mendelson MP, et al. *Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies. It is a necessity?* *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1068.
- Sampson HA, Ho DG. *Relationship between food specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents*. *Allergy Clin Immunol* 1997;100:444.
- Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. *Dose-response in double-blind, placebo controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582-6.
- Sicherer SH. *Food allergy: when and how to perform oral food challenges*. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
- Vierucci A, Novembre E, De Martino M et al. *Reliability of tests for specific IgE to food in atopic dermatitis*. *Allergy* 1989;44(Suppl.9):90.
- Werfel S, Cooke S, Sampson HA. *Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk*. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:293.

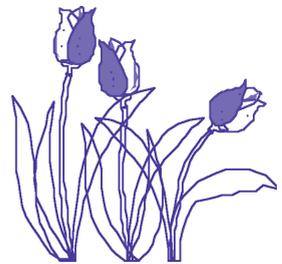
Reazioni immunologiche non IgE mediate

I meccanismi patogenetici coinvolti nelle reazioni avverse da alimenti risultano compresi tra una classica risposta immunitaria mediata dalle IgE fino ad altri che non prevedono alcun coinvolgimento di tale classe immunoglobulinica. Le sindromi che riguardano i tre ambiti (gastrointestinale, cutaneo, respiratorio), come riassunto nella Figura 7.1 comprendono tutto lo spettro dei possibili meccanismi. Le sindromi gastrointestinali tendono a non essere mediate dalle IgE, mentre le sindromi cutanee e respiratorie sono più spesso legate ad un meccanismo strettamente allergico.

Un certo numero di reazioni avverse a cibi che riconoscono una patogenesi di tipo immunologico non legata ad un meccanismo IgE mediato, sono meno ben definite sia dal punto di vista clinico che di quello immunologico. La celiachia è la reazione avversa a cibo paradigmatica di questo gruppo.

Esistono altre enteropatie cibo-indotte che interessano per lo più il bambino, il cui meccanismo immunologico sottostante non è chiarito.

In una lettura intitolata “*On the coeliac affection*” tenuta a Londra nel 1887, il dr. Samuel Gee per primo descrisse la condizione attualmente definita malattia celiaca o enteropatia da glutine. Con manifestazioni confinate al tratto gastroenterico o attribuibili al malassorbimento, era logico ipotizzare che la patogenesi della malattia fosse localizzata a livello dell'intestino, mentre in realtà essa ha uno spettro ben più vasto. Il trattamento della malattia celiaca rimase empirico fino al 1940-50, quando il pediatra olandese Willem Dicke notò gli effetti deleteri della farina di grano nei pazienti affetti da questa malattia. L'introduzione della biopsia del pic-



7.1. La malattia celiaca

	Mediate da IgE	Meccanismi misti	Non-mediate da IgE
Gastrointestinali	Ipersensibilità gastrointestinale immediata	Gastroenterite allergica eosinofila	Enterocolite, proctite o enteropatia da introduzione di proteine
Oro-faringee	Sindrome allergica orale		
Cutanee	Orticaria acuta e angioedema	Dermatite atopica	Dermatite erpetiforme
Respiratorie	Broncospasmo acuto (con aumento del rischio di anafilassi generalizzata)	Asma (con aumento del rischio di anafilassi generalizzata)	Emosiderosi polmonare da alimenti

■ Frequenti ■ Poco frequenti o rare

Figura 7.1

colo intestino negli anni 1950-60 confermò l'intestino come l'organo bersaglio della malattia celiaca. Tuttavia nel 1966 Marks ed altri descrissero un'enteropatia con le caratteristiche della malattia celiaca in pazienti con dermatite erpetiforme nei quali sia i sintomi intestinali che cutanei regredivano dopo sospensione del glutine. Questa scoperta spostò l'attenzione dall'intestino come unico bersaglio della malattia celiaca. Sempre nel 1966 Cooke e Thomas-Smith pubblicarono un lavoro sui disordini neurologici associati alla malattia celiaca, disordini che seguivano l'esordio clinico. Più recentemente è stato anche dimostrato che i disturbi neurologici possono essere anche l'unica manifestazione della malattia. In base a tali reperti, Marsh definisce questa entità "uno stato di aumentata iperresponsività immunologica al glutine in individui geneticamente suscettibili".

Eziopatogenesi

La malattia celiaca è una malattia mucosa dell'intestino tenue scatenata dalla gliadina e dalle corrispondenti prolamine (frazioni proteiche alcol solubili) di orzo, segale ed avena (anche se è dubbia la tossicità di quest'ultimo cereale) che si manifesta in individui geneticamente predisposti, caratteriz-

zata da alterazioni istopatologiche dell'intestino tenue che scompaiono quando il paziente è sottoposto a dieta priva di glutine e ricompaiono quando l'alimento è reintrodotta. L'effetto tra l'interazione del glutine ed il sistema immune può estrinsecarsi non solo a livello della mucosa intestinale, dando vita alla celiachia, ma anche della cute, della mucosa orale, del rene e delle articolazioni.

La gliadina rappresenta il 70% della frazione solubile in alcol del glutine ed è stata separata mediante gel-elettroforesi in quattro frazioni principali definite α , β , γ e ω in grado tutte e quattro di dare origine a lesioni del piccolo intestino in studi in vitro. Le gliadine sono polipeptidi a singola elica di peso molecolare compreso tra 30 e 75 kd con un contenuto particolarmente elevato di glutamina e prolina. Una delle maggiori responsabili della malattia è la gliadina A, principale componente della α -gliadina, la cui sintesi è codificata dal cromosoma 6 del genoma del grano. Tale genoma è esaploide e le diverse gliadine sono codificate da geni situati in cromosomi differenti. Questo rende difficile ottenere con l'ingegneria genetica varietà di grano prive delle gliadine responsabili del morbo celiaco e che possano così essere utilizzate nella alimentazione dei pazienti.

Numerose ricerche tendono ad attribuire ad una abnorme risposta immune alla gliadina la responsabilità del danno mucosale, tuttavia l'esatto meccanismo della malattia rimane da determinare. Per quanto la genesi immunologica sia ormai universalmente accettata, resta il dubbio su quale sia il reale meccanismo patogenetico, se cioè la malattia possa riconoscersi come autoimmune o se gli anticorpi presenti nella malattia rappresentino un semplice epifenomeno del danno mucosale dovuto all'induzione di ipersensibilità mucosale di tipo ritardato cellulo-mediato.

Per quanto il meccanismo patogenetico non sia ancora del tutto chiarito, due sono i determinanti della malattia, il glutine e la predisposizione genetica. La predisposizione genetica è dimostrata dalla maggiore prevalenza della celiachia nelle famiglie con un caso indice (prevalenza del 10% riscontrata nelle famiglie), dall'alta prevalenza nei gemelli omozigoti (75% di concordanza) e dall'associazione con alcuni antigeni di istocompatibilità di classe II del sottogruppo DQ e del sottogruppo DR.

I geni associati alla sensibilità al glutine mappano nella regione MHC D sul cromosoma 6. Gli aplotipi associati con la malattia celiaca sono DR3-DQ2 o DR5/7-DQ2. Il DQ2, l'aplotipo più importante in quanto è presente nel 90-95% dei pazienti (rispetto al 21% della popolazione generale) è un eterodimero α/β situato sulle superfici delle cellule coinvolte nella risposta immune codificato dagli alleli DQA1*0501 e DQB1*0201.

Nel Nord Europa l'HLA DQA1*0501 e B*0201 sono parte di un esteso aplotipo che comprende il D3, mentre nell'area mediterranea lo stesso gene è in linkage con il DR5 ed il DR7.

Una minoranza dei pazienti celiaci presenta l'aplotipo DR4-DQ8, ma è comunque possibile che altri geni al di fuori della regione HL-A siano coinvolti nella suscettibilità alla malattia. Un passo fondamentale nella comprensione della malattia è stato compiuto con la determinazione della sequenza aminoacidica completa della gliadina di tipo A. In studi in vitro ed in vivo sono poi stati identificati i peptidi della gliadina che inducono la malattia ed è stato dimostrato che linfociti T mucosali clonati rispondono ai peptidi del glutine mediante il rilascio di citochine, supportando così l'opinione corrente che la sensibilità al glutine è dovuta ad una risposta cellulo-mediata ai peptidi del glutine a livello mucoso. Le molecole di classe II sulle APC a livello della lamina propria, presentano alla cellule immunocompetenti i peptidi processati, dando così origine ai meccanismi della malattia. Cellule T helper isolate dalla mucosa di pazienti con malattia celiaca riconoscono i peptidi glutine-derivati in modo predominante se presentati dalla molecola DQ2.

La recente identificazione dell'antigene tissutale transglutaminasi (tTG) (che è l'antigene riconosciuto dagli anticorpi antiendomio) ha notevolmente contribuito a chiarire la patogenesi della malattia celiaca. La transglutaminasi tissutale è un enzima che catalizza legami con le frazioni proteiche; nella malattia celiaca la tTG presenta una aumentata attività mucosale su specifiche proteine legate alla glutamina e la gliadina è uno dei suoi pochi substrati.

È stato ipotizzato che il danno o l'iperpermeabilità dell'epitelio intestinale dovuto alla frazione tossica del glutine provocano un abbondante rilascio extra-cellulare di transglutaminasi citosolica, principalmente dalle cellule mononucleate

e mesenchimali della lamina propria. La transglutaminasi tessutale cross-interagisce con la gliadina creando dei nuovi complessi antigenici che scatenano la risposta immunologica nei soggetti predisposti geneticamente.

La gliadina agisce quindi come elemento scatenante e la malattia si automantiene fino a quando l'elemento scatenante non viene eliminato. Quando l'elemento scatenante è eliminato declina anche la produzione di anticorpi.

Le anomalie istologiche e funzionali a livello della mucosa intestinale sono rappresentate in genere da una mucosa piatta con aumentata densità di linfociti intraepiteliali nei villi che presentano tipicamente il T recettore di tipo γ/δ .

Nella definizione della malattia, atrofia dei villi, iperplasia delle cripte, sintomi gastrointestinali e malassorbimento caratterizzano la **celiachia attiva**, l'assenza di sintomi ed una mucosa piatta definiscono la **malattia silente**. Come **celiachia latente** invece, si intende quella situazione relativa a pazienti che hanno una mucosa normale mentre assumono una dieta con glutine ma hanno avuto o avranno in futuro una mucosa piatta che ritorna normale a dieta priva di glutine. Questi pazienti in generale hanno alterazioni della permeabilità intestinale e producono elevate quantità di anticorpi antigliadina, antireticolina e antiendomio.

Clinica

Dal punto di vista epidemiologico, la prevalenza della malattia varia da 1:300 a 1:1.000 nelle diverse aree geografiche in rapporto a fattori genetici e verosimilmente abitudini alimentari, ad esempio negli Stati Uniti l'incidenza è globalmente inferiore rispetto ai Paesi Europei, anche se attualmente anche in questo Paese sembra vi sia una prevalenza maggiore di quanto stimato in precedenza (1:250 rispetto a 1:2.000, valori che si avvicinano a quelli Europei).

In Italia i dati epidemiologici provenienti da studi di *screening* su popolazione scolastica (Cafassi), hanno dimostrato che l'incidenza è di 3,87 per mille abitanti. La prevalenza potrebbe tuttavia essere ancora maggiore considerando che il test di *screening* utilizzato (dosaggio degli anticorpi antigliadina) non ha un'accuratezza diagnostica del 100%. La malattia è più frequente nelle donne con un rap-

porto di 2 a 1.

Un chiaro aumento della incidenza cumulativa della malattia è stato notato in Germania, Polonia, Spagna e Portogallo, conseguenza dell'aumentato riconoscimento di casi dovuto alla maggiore attenzione nei confronti della malattia. Viceversa in Svezia (e non ad esempio in Danimarca e nei Paesi vicini), sempre a partire dagli anni '80, si è prodotto un aumento in assoluto dovuto verosimilmente al sostanziale aumento della quantità di glutine presente nella dieta dei bambini nel primo anno di vita.

La mortalità della malattia celiaca è variabile ed il rischio relativo di mortalità varia da 1 a 31 a seconda della metodologia di studio e della popolazione.

Negli ultimi decenni il quadro epidemiologico della malattia celiaca si è modificato ampiamente in rapporto al miglioramento delle tecniche diagnostiche che ha messo in luce un numero sempre maggiore di forme cliniche asintomatiche e paucisintomatiche.

Le modalità di presentazione della malattia celiaca variano in maniera considerevole e molto in dipendenza dell'età di esordio. La **presentazione "classica"** tipica dei bambini che vengono alla diagnosi nei primi due anni di vita, è caratterizzata dalla prevalenza dei sintomi intestinali: diarrea cronica, malassorbimento, arresto della crescita in peso e successiva distrofizzazione, anoressia, irritabilità, vomito. Tale quadro è sempre più raro, mentre più frequentemente si osservano forme caratterizzate da manifestazioni gastrointestinali più sfumate.

La maggiore attenzione clinica verso una possibile diagnosi di malattia celiaca e le migliorate possibilità diagnostiche, hanno contribuito alla identificazione di nuove modalità di presentazione della malattia, la cosiddetta **presentazione "atipica"**. Queste manifestazioni sono più frequenti nella seconda infanzia e nell'età adulta e sono caratterizzate da un più frequente interessamento delle sedi extra-intestinali. I sintomi ematologici (anemia sideropenica resistente al trattamento marziale) ed endocrinologici (ritardo puberale e bassa statura) erano noti da tempo. Meno chiare sono le ragioni alla base del coinvolgimento di articolazioni, fegato, SNC ed eventualmente malattie arti-

colari. L'espressione clinica tipica dei pazienti con ipersensibilità al glutine in cui sono presenti solo sintomi neurologici, è rappresentata da atassia cerebellare spesso accompagnata da neuropatia periferica, con modesti o nulli sintomi gastroenterici e con biopsia normale; in questi casi la sintomatologia neurologica scompare con la dieta come pure migliorano i parametri anticorpali.

La ipertransaminemia e l'epatite criptogenetica sono pure state riconosciute come presentazioni atipiche. A livello del cavo orale l'ipoplasia dello smalto e le afte ricorrenti sono due manifestazioni che possono essere espressione della malattia celiaca.

A livello cutaneo l'ipersensibilità al glutine può presentarsi come **dermatite erpetiforme**, caratterizzata da rash cutaneo simmetrico altamente pruriginoso con papule sottoepidermiche, che talvolta può venire diagnosticata come dermatite atopica. La malattia può presentarsi da sola o nel contesto di una enteropatia da glutine e presenta un pattern della risposta immune secretoria simile a quello di pazienti con celiachia conclamata. Una dieta priva di glutine provoca la risoluzione dei sintomi cutanei, oltre che la normalizzazione della mucosa intestinale.

La celiachia può essere associata ad altri tipi di patologie, il cui iter diagnostico ha portato alla identificazione di molti casi di malattia celiaca che altrimenti sarebbero stati misconosciuti. Le associazioni più frequenti sono il diabete mellito di tipo I, il deficit di IgA, le endocrinopatie autoimmuni. Parecchi studi inoltre avrebbero suggerito una maggiore possibilità di atopia nei pazienti celiaci rispetto alla popolazione normale ed un maggior grado di atopia nei membri delle loro famiglie. L'associazione dovrebbe essere sospettata particolarmente in quei pazienti in cui una dieta priva di glutine non porta ad un miglioramento clinico della enteropatia nel giro di un mese. Talvolta, data l'insorgenza tardiva della malattia, il primo contatto diagnostico di celiachia avviene attraverso l'allergologo a cui il paziente è giunto col sospetto clinico di allergia alimentare eventualmente associato ad una sospetta dermatite atopica con cui può essere confusa la dermatite erpetiforme (Fig. 5.1).

Diagnosi

Secondo la ESPGAN (Società Europea di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica), i due elementi necessari per la diagnosi di celiachia sono attualmente:

1) un prelievo biotico con le classiche alterazioni istopatologiche di atrofia dei villi con iperplasia delle cripte mentre il paziente è a dieta con un adeguato apporto di glutine (Fig. 7.2);

2) positività agli anticorpi antigliadina ed antiendomisio. Il miglioramento delle condizioni cliniche e la riduzione dei titoli anticorpali dopo l'introduzione della dieta confermano la diagnosi.

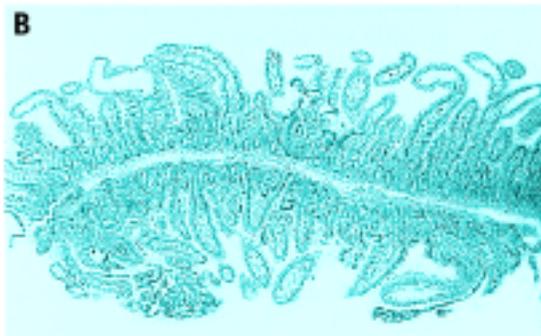
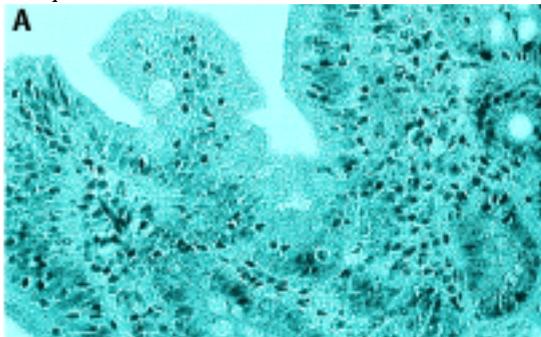
Gli anticorpi antigliadina e antiendomisio sono stati valutati prospetticamente con il riscontro di una accuratezza diagnostica di circa 80% e 90% rispettivamente.

Figura 7.2

Alterazioni istologiche dei villi intestinali nella malattia celiaca.

Confronto tra la mucosa dell'intestino tenue in un paziente con morbo celiaco non trattato (A) e la mucosa normale (B).

È evidente l'atrofia dei villi, l'iperplasia delle cripte e un incremento del numero dei linfociti intraepiteliali. Le alterazioni si risolvono con l'eliminazione del glutine dalla dieta.



Biopsia dell'intestino tenue

Normale

Malattia celiaca



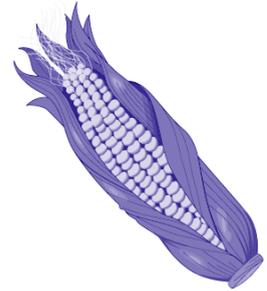
La diagnosi è ulteriormente nettamente migliorata dal dosaggio degli anticorpi (IgA) diretti verso la transglutaminasi tissutale, anche nei pazienti asintomatici con solo rischio genetico.

Il *challenge* con glutine non è considerato necessario se non nel caso che ci siano dei dubbi sulla diagnosi iniziale (mancata effettuazione della biopsia, pezzo biotico non idoneo, o non chiaramente suggestivo della malattia).

Terapia

Da quando il glutine è stato riconosciuto come il fattore responsabile, la terapia della celiachia consiste nella eliminazione assoluta del glutine dalla dieta, che esclude le proteine di grano, orzo, segale e avena. Da vari studi pare che l'avena possa essere somministrata ai pazienti celiaci con buoni risultati. Al confronto con i prodotti privi di glutine preparati con farine di riso, patate e tapioca, l'aggiunta di avena aggiunge consistenza, sapore e fibra ai prodotti da forno e contemporaneamente permette di ottenere degli alimenti più consistenti e meno friabili, con miglioramento della compliance da parte dei pazienti. Infatti l'esclusione degli alimenti contenenti glutine deve essere assoluta e proseguire per tutta la vita e non solo per evitare i rischi a lungo termine associati alla malattia (decadimento delle condizioni generali, malassorbimento, infertilità, malattie ossee), ma ancora più in considerazione del rischio di sviluppare neoplasie. Nei celiaci a dieta libera infatti esiste un rischio significativamente più alto di sviluppare linfomi intestinali a cellule T nonché neoplasie a livello orale, faringeo ed esofageo. In un recente studio Cottone ha dimostrato che l'incidenza di mortalità per celiachia in Sicilia è più alta nonostante il trattamento dietetico, rispetto alla popolazione generale, soprattutto nei primi 4 anni dopo la diagnosi: questo aumento di mortalità, causato principalmente da tumori, sarebbe dovuto ad un ritardo nella diagnosi, il che sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce al fine di ridurre il rischio di neoplasie intestinali.

La dieta senza glutine per un periodo di almeno cinque anni, riporta ad un rischio di neoplasie sovrapponibile a quello della popolazione normale.



7.2. Gastroenterite eosinofila

È una rara entità clinico patologica che può in realtà combinare almeno tre distinte condizioni cliniche con il coinvolgimento degli eosinofili come unico denominatore comune. Le più comuni manifestazioni della malattia sono: vomito, dolori addominali, diarrea, anemia ferropiva, perdita di peso o difetto di crescita, ostruzione intestinale, enteropatia proteino disperdente, ascite o una combinazione di questi sintomi. La diagnosi di gastroenterite eosinofila dovrebbe essere sospettata quando una elevata conta periferica di eosinofili (fino all'80%) si accompagna ad uno o più dei sintomi descritti.

La presenza di una eosinofilia tissutale deve essere ricercata per suffragare la diagnosi. Generalmente vengono distinte tre forme di malattia in accordo con l'infiltrazione eosinofila della mucosa, dello strato muscolare o della sierosa.

La causa della GE non è nota, ma è stata ipotizzata una ipersensibilità al cibo sulla base del riscontro che alcuni pazienti con la forma mucosa della malattia presentano una storia familiare di atopia ed elevati livelli di IgE che possono aumentare con l'esposizione a cibi specifici; in altri pazienti possono dimostrarsi elevati livelli di IgE specifiche o test cutanei positivi ad allergeni alimentari multipli. Tuttavia pochi pazienti rispondono alla eliminazione di alimenti sospetti, il che rinforza il concetto che la gastrite eosinofila è un'entità morbosa eterogenea. La maggioranza dei pazienti non presenta storia personale o familiare di allergia, non reazioni avverse da alimenti, non positività ai test cutanei agli alimenti né elevati livelli di IgE e neppure si sa quali siano i fattori che conducono ad un accumulo di eosinofili nel tratto gastrointestinale.

Per quanto ipotizzate, non sono state neppure confermate reazioni immunomEDIATE scatenate da cibo legate ad immunocomplessi o cellule-mediate.

La diagnosi di GE è fondamentalmente basata sulla dimostrazione di un infiltrato eosinofilo della parete gastrointestinale. Poiché le lesioni sono *patchy*, sono necessarie biopsie multiple, mediamente otto. I cibi ritenuti responsabili possono essere individuati dalla storia clinica, dai test cutanei e dal RAST. L'eliminazione dei cibi sospettati per 6-12 settimane dovrebbe portare alla risoluzione del quadro clinico. Purtroppo, sia il trattamento dietetico che quello steroideo possono non essere soddisfacenti.

Si ritrova nei bambini con background atopico, ma probabilmente è legata ad ipersensibilità cellulo mediata. Essa è dovuta ad ipersensibilità alle proteine del latte vaccino e alle proteine della soia. Le due reazioni possono essere associate o l'intolleranza alla soia può seguire quella al latte vaccino. Il danno della mucosa intestinale e il malassorbimento sono dovuti all'assunzione del latte, ma possono essere anche legati ad intolleranza alle proteine di soia, pollo, riso, pesce e uova.

l'inizio della malattia può essere acuto ma più frequentemente è insidioso con un quadro clinico di cronica e persistente diarrea e di mancata crescita. Qualche paziente presenta eczema e ricorrenti infezioni respiratorie. Indagini gastrointestinali mostrano un malassorbimento e la biopsia intestinale evidenzia un aspetto della mucosa che va da una moderata atrofia dei villi fino ad una atrofia subtotale non sempre distinguibile dalle altre cause di diarrea cronica con lo stesso aspetto macroscopico ed istologico, quale la malattia celiaca. L'esatto meccanismo che determina la perdita di superficie epiteliale e che conduce alla atrofia dei villi non è attualmente chiaro, ma pare che vi sia un importante coinvolgimento degli eosinofili e delle molecole di adesione. Infatti, in biopsie di bambini affetti dalla malattia è stato dimostrato un grado elevato di degranolazione degli eosinofili con localizzazione extra-cellulare di proteina basica maggiore (MBP) ed aumento delle molecole di adesione VCAM-1. In questi bambini la gravità dell'atrofia villosa correla positivamente con la deposizione di MBP.

Il trattamento con una dieta priva di latte induce una rapida remissione. La diagnosi può essere confermata con un test di provocazione. Molti bambini tollerano il latte verso l'anno di età anche se nella mucosa duodenale possono persistere minime anomalie.

Appare nei primi mesi di vita ed è caratterizzata da diarrea ematica, differisce però dalla colite ulcerosa classica per aspetti peculiari clinici ed anatomopatologici. C'è infatti una conservazione a livello del retto dell'architettura delle cripte mucose e non ci sono né ascessi criptici né deplezione delle *goblet cells*; è presente un elevato numero di eosinofili e plasmacellule nell'infiltrato della lamina propria. I bambini ri-

7.3. Enteropatia indotta da cibo (Food Sensitive Enteropathy)

7.4. Colite indotta da cibo (Food Sensitive Colitis)

spondono bene all'eliminazione del latte (e latte di soia) dalla loro dieta o da quella della madre, se ancora allattati al seno. Il bambino tollera il latte intorno ai due anni di età.

Per quanto concerne la colite ulcerosa classica, a tutt'oggi non ci sono dati disponibili che suffragano un ruolo maggiore di una reazione allergica ai cibi, anche se l'evitare cibi come il latte può essere una utile aggiunta alla terapia.

7.5. Sindrome di Heiner

Nel 1962 Heiner descrisse un gruppo di infanti in cui vi era una associazione tra alto titolo di precipitine verso le proteine del latte nel siero e polmonite cronica. I sintomi includevano vomito, dispnea, tosse, disfagia e perdita di sangue con le feci. Questa rara sindrome è spesso associata ad una ipersensibilità non IgE mediata al latte vaccino, la cui rimozione dalla dieta porta ad una risoluzione dei sintomi.

Bibliografia

- Businco L, Benincori N, Cantani A, Tacconi L, Picarazzi A. *Chronic diarrhea due to cow's milk allergy. A 4 to 10 years follow-up study.* Ann Allergy 1985;55:844.
- Cardi E, Lucarelli S, Frediani T, et al. *Role of food allergy-intolerance in coeliac patients with persistence of symptoms after a gluten-free diet.* Int J Immunopathol Pharmacol 1997;10:87.
- Chung HL, Hwang JB, Dae Kwon Y, et al. *Deposition of eosinophil-granule major basic protein and expression of intercellular adhesion molecule-1 in the mucosa of the small intestine in infants with cow's milk-sensitive enteropathy.* J Allergy Clin Immunol 1999;103:1995-201.
- Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. *Coeliac disease – associated disorders and survival.* Gut 1994;35:1215.
- Cottone M, Patti R. *La malattia celiaca.* Giorn It Allergol Immunol Clin 2000;10(Suppl. 1):117-8.
- Cottone M, Termini A, Marrone C, Oliva L, Rosselli M, Orlando A, Di Mitri R, Rizzo R, Pagliaro L. *Mortality and cause of death of celiac disease in a Mediterranean area.* Dig Dis Sc 1999:44.
- Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken E, Shuppan D. *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of the celiac disease.* Nature Medicine 1997;3:797-801.
- Dupont C, Heyman M. *Food protein-induced enterocolitis syndrome: laboratory perspectives.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(Suppl.):S50-7.
- Feighery C. *Celiac disease.* BMJ 1999;319:236-9.
- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. *Clinical and pathological spectrum of coeliac disease: active, silent, latent, potential.* Gut 1993;34:150.
- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. *Spectrum of expression of intestinal cellular immunity; proposal for a change in diagnostic criteria of celiac disease.* Ann Allergy 1993;71:29.
- Gallo G, Vighi G, Schroeder J, et al. *Modelli di allergia non IgE mediata.* In: *Allergia ed intolleranza alimentare*, Lezioni Corso SIAIC 1994:51.
- Hadjivassiliou M, Grinewald RA, Davies-Jones GAB. *Gluten sensitivity: a many headed hydra.* BMJ 1999;318:1710-1.
- Heiner DC. *Respiratory diseases and food allergy.* Ann Allergy 1984;53:657.
- Hoffenberg EJ, Bao F, Eisenbarth GS, Uthorn C, et al. *Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease.* J Pediatr 2000;137:356-60.
- Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A, Barnhus R, et al. *A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease.* J Pediatr 2000;137:361-6.
- Lake AM. *Food-induced proctocolitis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(Suppl.):S58-60.
- Maki M. *Coeliac disease and autoimmunity due to unmasking of cryptic epitopes?* Lancet 1996;348:1046.
- Maki M. *Immunopathogenesis of coeliac disease.* Int J Immunopathol Pharmacol 1997;10:81.
- Marsh MN. *Why coeliac disease is neither autoimmune nor allergic.* In: *Progress in Allergy and Clinical Immunology.* Hogrefe and Huber 1997:241-4.
- Sollid L, Thorsby E. *HLA susceptibility genes in coeliac disease: genetic mapping and role in pathogenesis.* Gastroenterology 1993;105:910.
- Sturgess R, Day P, Ellis HJ, et al. *Wheat peptide challenge in coeliac disease.* Lancet 1994;343:758.

Intolleranze alimentari

Il termine intolleranza alimentare enzimatica definisce una reazione ad alimenti o additivi alimentari che si verifica in conseguenza di un difetto enzimatico e diventa clinicamente evidente dopo la somministrazione degli alimenti contenenti il substrato dell'enzima mancante. Numerosi deficit enzimatici hanno origine da errori congeniti del metabolismo e presentano sintomatologia differente a seconda dell'enzima mancante: ad esempio nel favismo (deficit di Glucoso-6-fosfatodeidrogenasi) si ha una anemia emolitica, nella galattosemia si hanno cataratta, alterazioni epatiche e renali. Queste malattie in genere rare, anche se classificabili nella intolleranza alimentare enzimatica, rientrano nelle competenze dell'allergologo come diagnostica differenziale.

Sia da un punto di vista fisiopatologico che clinico, le intolleranze alimentari da deficit enzimatici accertati riguardano essenzialmente gli enzimi lattasi, sucralasi-isomaltasi e trealasi. Si tratta cioè per la maggior parte di alterazioni di un singolo enzima del *brush border* degli enterociti, indispensabile per l'assorbimento intestinale dei carboidrati lattosio, saccarosio e trealosio. Tra queste, l'intolleranza al lattosio è di gran lunga la più frequente (Tab. 8.1).

L'intolleranza ai carboidrati è caratterizzata da un numero abbastanza limitato di sintomi, cioè diarrea, distensione addominale, dolori addominali generalmente di tipo crampiforme, flatulenza (Fig. 8.1).

La sintomatologia clinica dell'intolleranza ai carboidrati spesso si sovrappone e si confonde con il più complesso quadro clinico della sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Molto si è discusso circa il ruolo delle intolleranze alimentari nel determinismo di tale sindrome, difficile da quantificare data la na-

8.1. Le intolleranze alimentari enzimatiche

Tabella 8.1

Disordini dell'assorbimento dei carboidrati.

Deficit di lattasi

- A. Transitorio in neonati prematuri
- B. Costituzionale (deficit isolato di lattasi)
 - 1. Congenito - presente alla nascita
 - 2. Acquisito - a sviluppo in età adulta
 - Fenotipo I alterazione pre-trascrizionale
 - Fenotipo II alterazione post-trascrizionale
- C. Secondario a malattie intestinali

Deficit di sucralasi-isomaltasi

- A. Congenito (deficit isolato di sucralasi-isomaltasi)
- B. Secondario a malattie intestinali

Deficit di trealasi**Malassorbimento di glucosio-galattosio**

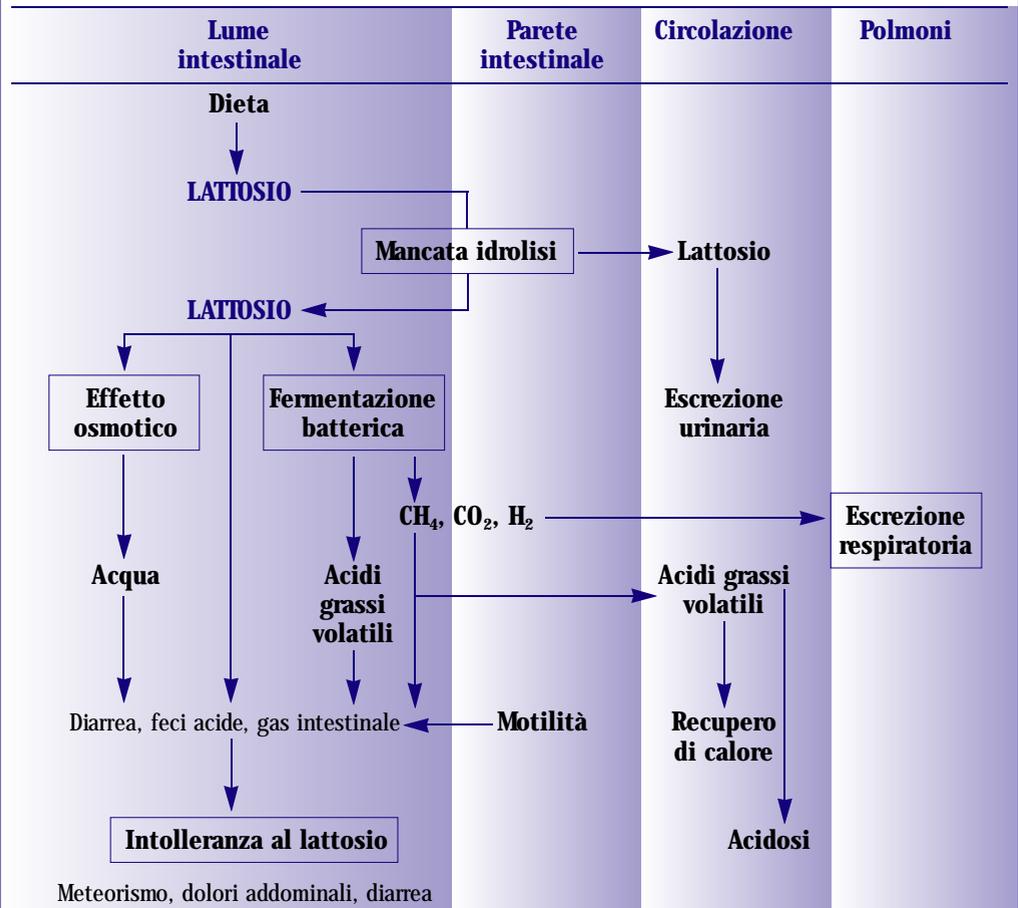
tura soggettiva del disordine, l'assenza o la povertà di dati oggettivi e la difficoltà nella valutazione degli effetti terapeutici. L'origine spesso multifattoriale e l'importanza dei fattori psicologici complicano ulteriormente il tentativo di verificare il ruolo dei fattori dietetici nella eziologia della IBS.

Il deficit di sucralasi-isomaltasi è congenito, trasmesso in maniera autosomica recessiva e raro con una prevalenza dello 0,2% nella popolazione infantile nord-americana. La sintomatologia caratterizzata dall'insorgenza di diarrea può iniziare fin dai primi mesi di vita e migliorare nell'età adulta in quanto l'enzima è inducibile dall'aumento di sucrosio nella dieta.

Il deficit dell'enzima trealasi è considerato un disordine ereditario con trasmissione autosomica dominante. L'enzima idrolizza il trealosio in glucosio ed è perciò necessario per l'assorbimento di questo zucchero, che comunque è presente e in scarsa quantità solo nei funghi freschi. Si pensa comunque che le frequenti reazioni avverse in seguito all'ingestione di funghi non possano essere con sicurezza attribuite al deficit di trealasi ma piuttosto ad altri meccanismi patogenetici, quali una allergia al Nichel (v. cap. 10).

Figura 8.1

Fisiopatologia dell'intolleranza ai carboidrati.



L'arrivo dei carboidrati nel colon, determina due maggiori cambiamenti a livello del contenuto cecale:

a) aumento della concentrazione dei carboidrati e, pertanto, aumento del carico osmotico, che viene ulteriormente aumentato dall'idrolisi di tali carboidrati da parte degli enzimi batterici;

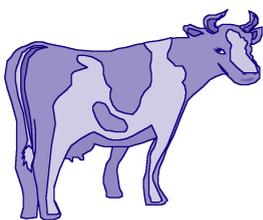
b) aumento di volume, circa 1,51 per 50 g di carboidrati maleassorbiti. A ciò consegue aumento della motilità intestinale e riduzione del tempo di transito intestinale. L'insieme di questi fattori costituisce il meccanismo patogenetico della diarrea, classicamente di tipo osmotico, dovuto ad intolleranza di carboidrati. La fermentazione da parte dei batteri colonici dei prodotti di idrolisi di carboidrati complessi o di monosaccaridi come tali maleassorbiti, produce come metaboliti acidi grassi a catena corta (SCFA), prevalentemente acetato, butirato, propionato, iso-valerato e iso-butilato, acqua e gas, cioè idrogeno (H₂), anidride carbonica (CO₂) e a volte metano (CH₄). È stato dimostrato che vengono prodotte circa 75 mmol di SCFA per 10 g di carboidrati completamente fermentati. Gli SCFA sono rapidamente assorbiti dai colonniti, per i quali costituiscono un substrato energetico che sembra avere anche importanti funzioni regolatorie sull'attività mitotica cellulare. L'assorbimento degli SCFA incrementa a sua volta l'assorbimento di Na⁺ e di acqua con il risultato finale di riduzione del carico osmotico ed effetto protettivo nei confronti della diarrea.

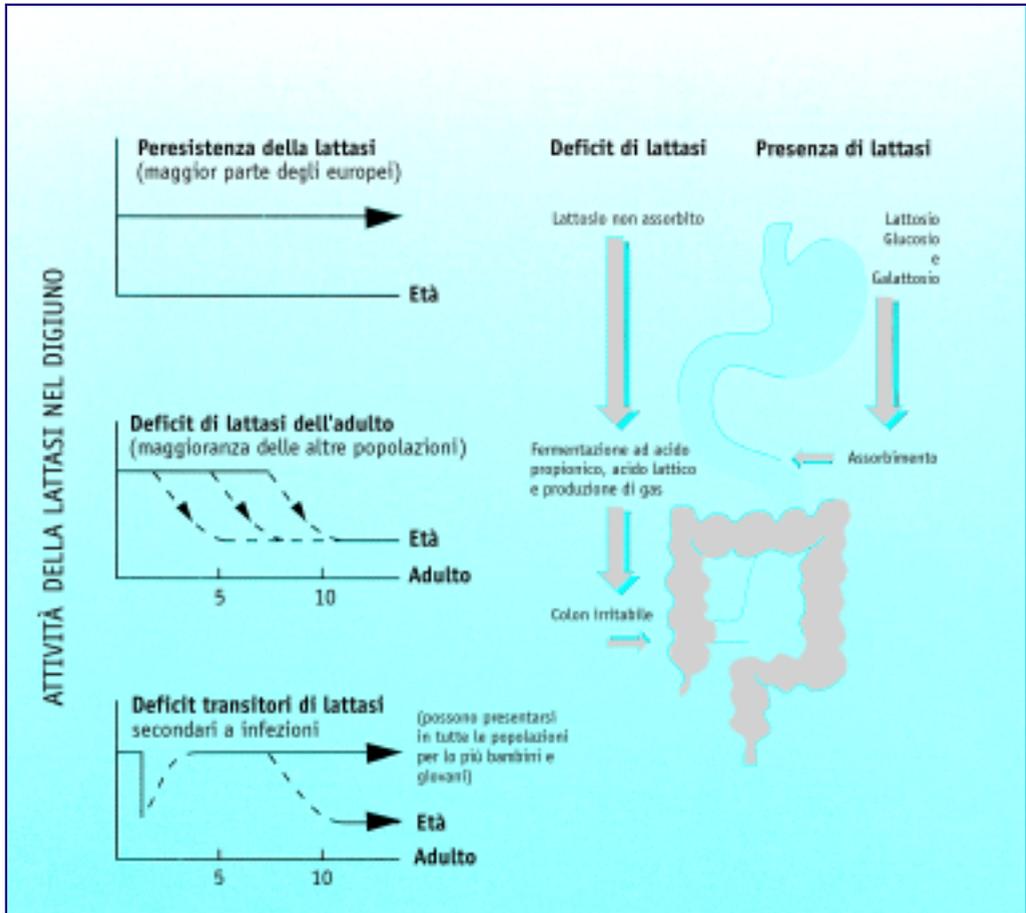
Intolleranze da malassorbimento si possono avere anche con le ingestioni di **altri carboidrati**. È ampiamente dimostrato che una frazione elevata dell'amido assunto con la dieta viene fisiologicamente malassorbita. Nella pratica clinica inoltre è opportuno porre attenzione alle possibilità che forme di intolleranza dipendano da carboidrati presenti negli alimenti con proprietà dolcificanti. Il sempre più frequente impiego di **fruttosio e di sorbitolo (E 420)** trova il suo razionale nel loro basso potere calorico, a sua volta legato allo scarso assorbimento, prerogativa che costituisce in ultima analisi la base fisiopatologica della loro intolleranza.

8.2. Deficit di lattasi

La lattasi, come visto è uno dei molti enzimi del *brush border* delle cellule epiteliali intestinali, è un enzima bifunzionale coinvolto nell'idrolisi del lattosio e delle glicosilceramidi contenute nel latte umano. Nella specie umana, l'attività della lattasi a livello dell'intestino fetale è determinabile precocemente a partire dalla ottava settimana di gestazione. Fra gli enzimi del *brush border* è l'unico che mostra un declino precipitoso della sua attività a partire dall'età dello svezzamento e nella maggior parte delle razze l'attività della lattasi termina precocemente durante l'infanzia (Fig. 8.2). La prevalenza del deficit primitivo acquisito di lattasi è in generale molto elevata fino a raggiungere quasi il 90% in Orientali, Neri ed Indiani d'America, mentre nella maggior parte dei Caucasici Europei bianchi la lattasi persiste anche nella vita adulta; nelle popolazioni del Nord Europa raggiunge solo il 5%. I dati sulla prevalenza del malassorbimento del lattosio nella popolazione italiana sana, adulta sono molto variabili con un range compreso tra il 4 ed il 78%.

Studi familiari suggeriscono che la capacità di esprimere la lattasi nell'età adulta è ereditata come un singolo locus genico. Studi sulla distribuzione quantitativa degli enzimi degli enterociti lungo i villi e le cripte dell'intestino hanno dimostrato vari quadri di distribuzione. Nel caso della lattasi l'attività dell'enzima è virtualmente assente negli enterociti delle cripte ed aumenta notevolmente nella parte media del villo per raggiungere la sua massima intensità all'apice. Di conseguenza si può avere un deficit acquisito dell'enzima in malattie dell'intestino tenue che determinano danneggiamenti dei villi, quali malattie infiammatorie, celiachia non trattata,





oppure l'alcolismo cronico o la chemioterapia antineoplastica. Il deficit transitorio di lattasi e la conseguente intolleranza al lattosio sono molto importanti nelle malattie diarroiche e nelle infezioni degli infanti. Viceversa l'intestino dell'adulto è relativamente resistente al danneggiamenti e l'intolleranza al lattosio secondaria ad infezione o in associazione alla celiachia è di più difficile riscontro nell'adulto. L'attività della lattasi può essere determinata attraverso la capacità dell'assorbimento del disaccaride in modo non invasivo con il *breath test*. Il dosaggio dell' H_2 nell'aria espirata dopo ingestione di lattosio in realtà evidenzia il quantitativo che non è assorbito ed è una tecnica che se adeguatamente eseguita raggiunge una accuratezza del 100%. D'altra parte, l'intolleranza al lattosio è un fenomeno clinico per lo più associato a malassorbimento del lattosio con con-

Figura 8.2
Deficit fisiologico e patologico di lattasi.

seguito arrivo di carboidrati non assorbiti a livello del colon, per cui quando una dose orale di lattosio determina i sintomi clinici che la somministrazione di un altro carboidrato non determina, si può concludere per un probabile deficit di lattasi.

Gli effetti clinici sono strettamente correlati alla dose e vi è una ampia variabilità individuale. Di conseguenza potrà essere necessaria solo una riduzione della quantità di lattosio per ridurre al minimo i sintomi o potrà essere necessario l'uso di latte preidrolizzato oppure la somministrazione di elevati quantitativi di lattasi esogene prima del consumo del latte. Formaggi e yogurt possono essere utilizzati.

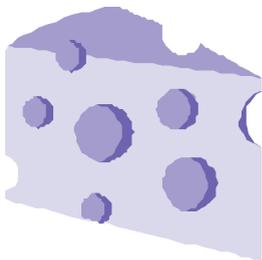
8.3. Intolleranza alimentare farmacologica

Comprende le forme di intolleranza alimentare conseguenti all'effetto farmacologico di alcune sostanze presenti negli alimenti che, assunte in dosi elevate, possono provocare sintomi in alcuni individui intolleranti. Alcuni di questi quadri sono stati attribuiti alla presenza di amine vasoattive, che instillate in volontari in duodeno si sono dimostrate in grado di scatenare quadri sintomatologici sistemici simili a quelli spontanei.

Gli aspetti clinici sono rappresentati più frequentemente da reazioni dermatologiche a tipo orticaria/angioedema, mentre sono rare le reazioni anafilattiche. A carico dell'apparato digerente si possono avere dispepsia, dolori addominali od epigastrici, diarrea che possono essere confusi con la sindrome dell'intestino irritabile. Si può anche avere emicrania legata essenzialmente alla presenza di tiramina o feniletilamina.

Sono stati proposti alcuni meccanismi d'azione per questi tipi di reazioni, anche se molto resta ancora da chiarire intorno a queste evenienze. È interessante ricordare al proposito che diete povere di istamina consigliate empiricamente a pazienti con orticaria cronica sono in grado di dare buoni risultati (vedi nell'appendice diete). I meccanismi proposti sono i seguenti:

- **Diminuita soglia alla suscettibilità all'istamina** legata forse a deficit dei sistemi enzimatici. In alcuni individui è stata riscontrata una diminuzione delle diaminossidasi (DAO).
- **Effetti anomali delle amine biogeniche.** Le amine biogeniche che derivano per lo più dalla decarbossilazione degli



aminoacidi, possono anche essere prodotte dalla scomposizione dei fosfolipidi o dalla decomposizione termica degli aminoacidi, il che renderebbe conto della formazione di queste sostanze mediante i normali procedimenti di cottura. Esse sono costituenti normali dei cibi o possono essere sintetizzate localmente da vari organismi a livello intestinale o possono derivare da processi metabolici legati agli enzimi tissutali. L'istamina deriva dall'istidina e la tiramina dalla tirosina. I cibi più ricchi di istamina e tiramina sono rappresentati dai cibi fermentati, quali formaggi, alcol, pesce inscatolato, pesce affumicato, crauti, tonno, carne di maiale e insaccati. In presenza di cibi ricchi di carboidrati può essere sintetizzata istamina in eccesso da parte della normale flora del colon. Una eccessiva introduzione di cibi ricchi di istidina favorisce la sintesi endogena di istamina, che pare essere più reattiva. La tiramina può scatenare emicrania od orticaria cronica nei soggetti intolleranti specie se trattati con un inibitore delle MAO. Gli effetti sistemici di queste sostanze sono stati dimostrati mediante instillazione duodenale su volontari sani.

- **Alcuni alimenti vengono considerati istamino-liberatori.** Tra i più importanti si ricordano: uovo, crostacei, fragole, pomodori, pesce, cioccolato, carne di maiale, ananas e papaya. Tutti i tentativi di dimostrare una allergia falliscono, mentre buoni risultati ottengono le diete di eliminazione. Anche in questo caso l'evidenza sperimentale a sostegno di questa ipotesi è scarsamente documentabile, per cui anche questo argomento necessita di ulteriori approfondimenti.

Come già accennato, molto spesso una dieta povera di istamina è in grado di migliorare notevolmente sintomatologie non attribuibili ad allergia alimentare, ma strettamente correlate ai cibi. La dieta va protratta per varie settimane; nel contempo vanno eliminate contemporanee terapie grado di bloccare le DAO, e cioè isoniazide, prometazina, verapamil e metoclopramide.

Per quanto non siano ancora chiariti i meccanismi responsabili della diminuita degradazione dell'istamina a livello della mucosa intestinale, l'induzione dell'espressione delle DAO potrebbe essere una utile arma futura per il trattamento di queste forme.

Nel caso non infrequente di **intolleranza all'alcol** si possono ipotizzare vari meccanismi d'azione, tra cui la presenza di biosolfiti, una intolleranza all'acido benzoico, o ad una aumentata permeabilità vascolare dovuta agli effetti dell'alcol stesso. Le bevande alcoliche sono considerate un notevole elemento scatenante di crisi asmatiche: l'unico studio dedicato specificamente alla prevalenza di asma indotta da bevande alcoliche riporta che il 31% dei pazienti asmatici riferisce un peggioramento dell'asma dopo assunzione di alcol ed in particolare di vino, sia bianco che rosso. Per quanto l'alcol stesso sembri associato con risposte di tipo asmatico in alcuni individui, si pensa tuttavia che nella maggior parte dei pazienti le componenti non alcoliche siano la causa più importante di queste reazioni. La maggioranza delle reazioni descritte al vino sono in genere da moderate a lievi, ma dati aneddotici riferiscono anche reazioni gravi. Sembra che solfiti (ed in minore estensione i salicilati) rappresentino la causa più importante di questo tipo di reazioni, anche se sono necessarie ulteriori conferme.

Infine un errore congenito del metabolismo, un *deficit di aldeidideidrogenasi* causa una intolleranza all'alcol che si manifesta con vampate al volto, palpitazioni, debolezza muscolare, sintomi determinati dall'aumentato livello ematico di acetaldeide. I Giapponesi sono particolarmente a rischio di questo deficit enzimatico, tra i quali la prevalenza di intolleranza all'alcol è piuttosto frequente.

La **birra**, una delle bevande alcoliche più popolari al mondo, è stata raramente causa di reazioni allergiche di tipo I. Tuttavia sono sporadicamente riportati episodi anafilattici da questo tipo di alcolico. La *birra* contiene essenzialmente malto, luppolo, lievito di birra ed acqua; per preparazioni di tipi di birra particolare possono essere aggiunti altri cereali quali grano, riso e mais ed enzimi. In genere la causa dell'allergia alla birra è causata dall'orzo/malto. In un caso descritto, il paziente allergico all'orzo era anche allergico al mais per cui la sua sintomatologia era particolarmente violenta quando aggiungeva alla bevanda anche i pop corn.

Il cosiddetto **avvelenamento da sgombroidi** riconosce più precisamente una genesi tossica ed è particolarmente dovuta alla assunzione di tonno, sgombro, e bonito della famiglia

delle *Scombridae*, ma può anche essere causata di formaggi. La causa di questa sindrome è rappresentata dalla spellatura del pesce che permette la crescita di batteri dotati di istidina decarbossilasi che determina la produzione di istamina dall'istidina che è contenuta in alte concentrazioni a livello del tessuto muscolare. Il rischio di avvelenamento da istamina inizia quando il contenuto della stessa eccede i 50 mg per 100 g di pesce. Questi eventi di avvelenamento da pesce possono essere considerati modelli sperimentali dell'intolleranza all'istamina, in quanto ne presentano gli stessi sintomi clinici. I sintomi indotti dall'ingestione del pesce compaiono in meno di un'ora e comprendono sensazione di bruciore orale, vampate, vomito, diarrea, tachicardia, cefalea e raramente ipotensione e broncospasmo. In casi recenti è stato documentato che il contenuto di istamina nel cibo ingerito era 500 volte il normale.

Sintomatologia da avvelenamento di istamina con le manifestazioni quindi della sindrome sgombroide è comunque dovuta più frequentemente all'assunzione di formaggi fermentati che al pesce.

Negli anni recenti, è diventata molto popolare l'autodiagnosi di "allergia" agli additivi chimici, fenomeno in parte incoraggiato da sensazionali *reportages* dei media o dai precetti di una dottrina medica alternativa definita "ecologia clinica". Tutti i servizi di allergologia vengono a contatto con una presenza sempre più notevole di pazienti che riferiscono molteplici sintomi. Questi includono disordini comportamentali che essi attribuiscono ad una allergia a fattori ambientali e particolarmente ad additivi chimici. In molti di questi pazienti sono stati dimostrati numerosi disturbi psicosomatici, tra cui neurosi ed anche psicosi. Solo in un terzo dei casi è documentabile una vera allergia o una pseudoallergia mediante diagnostica clinica tradizionale, in cui peraltro è frequentemente presente una diatesi allergica.

Molto spesso la diagnosi è condotta in strutture esterne con metodi non convenzionali ed è spesso molto complesso convincere il paziente che le metodiche (e i rimedi) attuabili in un servizio di allergologia non sono sovrapponibili a quanto già eseguito in altri tipi di ambulatori e laboratori (e di cui vorrebbe una conferma "ufficiale").

8.4. Clinical ecology syndrome



Chiaramente questi pazienti pongono una serie di problemi dovuti al rischio di sovrastimare o sottostimare il loro potenziale allergico e di conseguenza condurre diagnosi complesse senza capire la natura psicosomatica del disturbo o non inquadrare correttamente dei soggetti allergici in cui magari è presente una quota di ansia e di somatizzazione notevole a cui le metodiche alternative possono dare indubbiamente una certa tranquillità psicologica.

Questi pazienti rappresentano comunque una spia di un certo disagio dovuto in parte ad erronee e sensazionalistiche notizie dei media, ma anche alla diffusa sensazione che miglioramenti dietetici possano migliorare la cenestesi generale, sentimenti associati ad una certa diffidenza verso fonti di cibo non genuine od inquinate. Da un lato una corretta informazione sottolinea come gli stili di vita e soprattutto una dieta corretta possano migliorare il benessere personale, dall'altra episodi come quello recente della "mucca pazza" per lo più gestito molto male dalle fonti ufficiali generano una certa confusione nelle persone (nonché panico) le quali probabilmente "somatizzano" questo disagio e lo esprimono come allergia alimentare.

Ad una grande quantità di cibo a disposizione ed a prezzi contenuti, si accompagna chiaramente uno scadimento della qualità dovuto alle coltivazioni intensive, all'uso smodato di pesticidi, all'uso di mangimi incongrui, al completo stravolgimento di un certo ordine naturale degli allevamenti animali, all'introduzione di cibi transgenici non ancora conosciuti nelle loro potenzialità patogene; tutto questo indubbiamente genera ansia, sia conscia che inconscia.

Secondo economisti autorevoli, il cibo, che una volta rappresentava la spesa più elevata nella gestione familiare, è diventato una voce secondaria e l'aumento dei prezzi degli alimenti in questi anni è rimasto molto contenuto, proprio per l'introduzione di tutte queste tecniche. Forse la soluzione migliore per tutti allergici e non, può essere riassunto in quello che può sembrare un paradosso che per stare bene bisogna mangiare poco e spendere molto, il che però implica un certo cambiamento di mentalità ed una certa ribellione ai sistemi di produzione attuale.

Bibliografia

- Amon U, Bangha E, Küstner T, Menne A, Vollrath IB, Gibbs BF. *Enterol histaminosis: clinical implications*. Inflamm Res 1999;47:291-295.
- Banov OH, Ring J. *Clinical ecology syndrome*. ACI Int 1996;8:158.
- Bindslev-Jensen C, Skov PS, et al. *Food allergy and food intolerance – what is the difference?* Ann Allergy 1994;72:317.
- Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, Senna GE, Mistrello G, Passalacqua G. *Beer-induced anaphylaxis due to barley sensitization: two case reports*. J Invest Allergol Clin Immunol 1999;9:268-70.
- Buller HA, Grand RJ. *Lactose intolerance*. Annu Rev Med 1990;41:141.
- Corazza GR, Benati G, Strocchi A, Sorge M, Gasbarrini G. *Feeding with Bacillus Subtilis reduces intestinal hydrogen production in patients with gaseous symptoms*. Curr Ther Res 1992;52:100.
- De Weck AL. *Pathophysiologic mechanisms of allergic and pseudoallergic reactions to food, food additives and drugs*. Ann Allergy 53:583.
- Figueredo B, Quirce S, del Amo A, Cuesta J, Arrieta I, Lahoz C, Sastre J. *Beer-induced anaaphylaxis: identification of allergens*.
- Forum. *Clinical ecology syndrome: a debate*. ACI Int 1997;9:188.
- Grimble G. *Fibre, fermentation, flora and flatus*. Gut 1989;21:793.
- MacLean J. *Allergy to grapes*. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:265-6.
- Mangge H, Hermann J, Schauenstein K. *Diet and rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol 28:201-9.
- Raithel M, Küfner M, Ulrich P, Hahn EG. *The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies*. Inflamm Res 1999;48(Suppl.):S75-6.
- Rumessen JJ. *Functional bowel disease: the role of dietary carbohydrate*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5:999.
- Strocchi A, Levitt MD. *Factors affectin hydrogen production and consumption by human fecal flora: the critical role of hydrogen tension and methanogenesis*. J Clin Invest 1992;98:1304.
- Thewes M, Rakoski J, Ring J. *Histamine intolerance imitated a fish allergy*. Acta Derm Venereol 1999;79:89-91.
- Turk E, Zabel B, Mudlos S, Dyer J, Wright Em. *Glucose-galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺-glucose transporter*. Nature 1991;6:350.
- Vally H, Carr A, El-Saleh J, Thompson P. *Wine-induced asthma: a placebo-controlled assessment of its pathogenesis*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:41-6.
- Vally H, de Klerk N, Thompson PJ. *Alcoholic drinks: important triggers for asthma*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:462-7.
- Vierucci A, Monterisi N. *Le pseudoallergie alimentari*. Medico e bambino 1985;9:701.
- Wantke F, Gotz M, Jarish R. *Histmine free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronicl headaches*. Clin Exp Allergy 1993;23:982.
- Woessner KM, Simon Ra, Stevenson DD. *Monosodium glutamate sensitivity in asthma*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:305-10.

Allergia ed intolleranza ad additivi

Gli alimenti sono fondamentalmente composti da proteine, carboidrati, lipidi, sostanze vitaminiche, sali minerali, in quantità e proporzioni ben definite.

L'alimento può essere sottoposto ad una serie di lavorazioni per la conservazione, la preparazione, lo stoccaggio e la vendita tali da poter, a volte, alterarne la originaria composizione, sia distruggendo componenti naturali come le vitamine (per es. durante le varie fasi di conservazione), sia introducendo sostanze di interesse merceologico ma non nutrizionale, che potrebbero risultare particolarmente dannose per l'organismo cui sono destinate.

Tra i contaminanti alimentari devono essere considerate sia le sostanze destinate al miglioramento della produzione agricola e zootecnica (concimi, farmaci, diserbanti, ecc.), sia micotossine, o altri tossici, generate da tecnologia non corretta: impiego di additivi pur consentiti, "cessione" di sostanze da imballaggi e/o cottura, inquinamento dell'aria, acqua e/o suolo da attività casalinghe e/o industriali.

"Contaminante", quindi, è ogni sostanza non aggiunta intenzionalmente all'alimento considerato, in cui appare quale risultato della produzione, fabbricazione, lavorazione, preparazione, confezionamento ed imballaggio, trasporto e/o stoccaggio, o dell'inquinamento ambientale.

Il termine non comprende frammenti d'insetti, o peli di roditori ed altri materiali estranei. Pesticidi e loro residui sono invece inclusi nella definizione di "contaminante".

Una trascurata conservazione dei raccolti determina la crescita di muffe che contaminano gli alimenti con le loro micotossine caratterizzate, oltre che dalla tossicità per l'uomo, dalla capacità di causare epidemie mortali tra gli animali da allevamento. Sono ben note, ad esempio, le morie di suini,

9.1. Contaminanti ambientali ed industriali



tacchini e polli alimentati con mangimi contaminati dall'*A. spergillus flavus* produttore di aflatossina.

Istamina e tiramina sono amine vasoattive che possono raggiungere concentrazioni molto elevate negli alimenti stramaturi (per es. formaggi fermentati): lo scorretto impiego di coadiuvanti tecnologici, in grado di sottrarre queste amine dal prodotto finale, o la stagionatura mal eseguita sono responsabili della persistenza di livelli sufficientemente elevati da determinare manifestazioni cliniche, anche gravi, nel consumatore.

Alcuni farmaci usati per la cura delle zoonosi e per la prevenzione della mastite bovina, quali tetracicline e β -lattamine, e gli estrogeni (utilizzati per l'ingrasso fraudolento) sono reperibili nel latte e nelle carni macellate. Escreti con le urine possono inquinare le acque d'irrigazione in cui sono spesso scaricati (abusivamente) i liquami delle stalle.

Nitriti e nitrati sono "additivi consentiti" usati come antiossidanti in piccole quantità; inducono la formazione, nel tubo gastroenterico, di N-alchil-nitrosamine dotate di notevole tossicità e potenziale cancerogenicità e prodotte dalla reazione fra le amine naturali dell'alimento ed il nitrato aggiunto: è interessante sottolineare come i nitriti possano essere, in molte preparazioni alimentari, sostituiti da altri antiossidanti quali la ben più innocua Vit. C.

9.2. Additivi

Gli additivi volontari o intenzionali (per distinguerli da quelli non intenzionali come pesticidi, insetticidi, diserbanti, ecc. che si trovano già nella materia prima), sono considerati, secondo la normativa italiana:

Tutte quelle sostanze, sprovviste di valore nutritivo, non consumate come alimento di per sé e non normalmente usate come ingrediente tipico dell'alimento, aggiunte intenzionalmente per uno scopo tecnologico (anche organolettico) nel corso della fabbricazione, lavorazione, preparazione, confezione, imballaggio, che si ritrovano nell'alimento o nei suoi sottoprodotti divenendone una componente a tutti gli effetti.

(D. M. 31/3/1965)

Gli additivi volontari devono possedere alcuni requisiti indispensabili (D.M. 31.3.65):

1) devono essere necessari, nel senso che senza di essi non è

possibile ottenere l'alimento od evitare grossi scarti, oppure che l'additivo sostituisce una tecnologia inesistente o non soddisfacente;

- 2) l'assunzione dell'additivo a livelli leciti non deve comportare per l'uomo alcun rischio di tossicità, anche se l'additivo è assunto per tutta la vita;
- 3) la dose massima pro die (DGA) deve essere preliminarmente stabilita;
- 4) l'additivo non deve reagire con l'alimento stesso o con uno dei suoi costituenti ed originare un composto tossico;
- 5) l'additivo non deve mascherare alterazioni dell'alimento né frodi commerciali;
- 6) l'additivo deve rispondere a standard di purezza ben definiti e devono essere disponibili metodi analitici idonei al suo riconoscimento ed alla sua determinazione quantitativa;
- 7) l'additivo deve figurare in liste positive predisposte dall'Amministrazione Sanitaria competente in collaborazione con le altre amministrazioni interessate.

Dal **punto di vista epidemiologico**, per quanto riguarda le reazioni agli additivi, vi è stata una sovrastima della loro reale incidenza. La maggioranza delle reazioni non sono di tipo allergico ma sono intolleranza, per lo più a patogenesi indefinita e comunque meno frequenti delle reazioni ed intolleranze ad alimenti.

Nel 1987 Young ha dimostrato che il 7% dei soggetti da lui indagati dichiarava una intolleranza agli additivi, mentre il test di scatenamento era positivo solo nello 0,023%. Probabilmente questa situazione clinica riveste un ruolo più importante in età pediatrica. Infatti, la prevalenza dell'intolleranza agli additivi in 4.274 bambini olandesi in età scolare, veniva riportata nel 6,6% dei soggetti, mentre il test di provocazione era positivo nell'1-2% dei casi.

La Commissione della Comunità Europea, controllando i dati ottenibili fino al 1981, suggeriva una prevalenza di intolleranza ad additivi alimentari dello 0,03%-0,15%.

Gli altri studi sulla intolleranza ad additivi alimentari sono stati effettuati su gruppi selezionati di pazienti con asma, rinite ed orticaria cronica, spesso associate con intolleranza all'aspirina o in pazienti (sia bambini che adulti) con derma-

tite atopica. C'è quindi ancora una considerevole controversia intorno alla prevalenza e al significato clinico di questa intolleranza, anche quando la diagnosi è stata effettuata per mezzo di scatenamento in doppio cieco.

In particolare, la prevalenza di reazioni asmatiche ad additivi è sconosciuta. In due studi Danesi effettuati su bambini in età scolare tra i 5 e i 16 anni, su 606 bambini stimolati in aperto con additivi, solo due hanno evidenziato asma (con una percentuale totale di reazioni dell'1-2%). Più elevata è la percentuale di intolleranza agli additivi in pazienti asmatici sottoposti a test di scatenamento, anche se tutti gli studi concludono che reazioni significative agli additivi sono rare. In uno studio su intolleranza ai solfiti in una popolazione asmatica, solo il 5% di tutti gli asmatici sono stimati intolleranti ai solfiti. In uno studio su 200 pazienti asmatici selezionati (Spector 1979) è stata messa in evidenza una prevalenza di circa il 4%.

Benché altri ricercatori abbiano suggerito che alcuni *subsets* di asmatici possano presentare più probabilmente sensibilità a uno o ad un altro additivo alimentare, non ci sono dati che possano provarlo.

In pazienti con orticaria cronica, diete di eliminazione e test in doppio cieco con *panels* di quattro additivi (Volonakis, 1992) tartrazina, sodiobenzoato, nitrati, acido sorbico ed in più aspirina, hanno evidenziato una incidenza complessiva di reazioni del 2,6% (6 bambini su 226). Di questi 6 pazienti, tre erano reattivi all'aspirina (noto scatenante di orticaria cronica) e gli altri tre alla tartrazina, mentre gli altri additivi testati non avevano scatenato reazioni.

Esistono rapporti di casi aneddotici di reazioni anafilattiche a sodio benzoato, annatto (un colorante giallo arancio estratto dai semi di *Bixa orellana*) e al carminio (un colorante rosso derivato dall'insetto *coccus cactus* che conferisce al Campari il suo colore caratteristico, con sigla E120).

È riportato inoltre un caso di orticaria-vasculite scatenata da sodio bisolfito.

9.3. Classificazione

Gli additivi vengono attualmente classificati in base alla loro funzione. Ogni additivo ha una sigla, di solito un numero preceduto dalla lettera E, secondo la classificazione europea. In generale i conservanti sono compresi tra il numero 200 e

il numero 299, i coloranti tra il 100 e il 199, gli antiossidanti tra 300 e 321, gli emulsionanti e stabilizzanti tra 322 e 494, gli aromi non hanno sigle particolari (Tab. 9.1).

In funzione della loro destinazione nell'alimento, gli additivi si distinguono quindi in:

- a) composti contro le alterazioni di natura microbica (antisetici, fungistatici, antifermentativi);
- b) composti contro l'irrancidimento e l'imbrunimento dei grassi (antiossidanti, antiossidanti-sequestranti);
- c) composti per il controllo della quantità reologica (addensanti, emulsionanti);
- d) additivi ad azione varia (es. esaltatori di sapidità, antiagglomeranti, antischiumogeni);
- e) coloranti (naturali e sintetici);
- f) aromatizzanti (naturali, naturalidentici, artificiali);
- g) nutrienti (aminoacidi, vitamine, elementi minerali);
- h) sostituenti dello zucchero (zuccheri ed affini, dolcificanti ad alto potere nutritivo).

1) Additivi antimicrobici (conservanti)

Attività microbiologiche possono causare con facilità alterazioni, fino alla degradazione totale delle derrate agricole grezze, dei semilavorati e degli alimenti finiti.

L'applicazione corretta delle regole igieniche è la prima via capace di evitare le enormi perdite di alimenti a seguito di attacchi microbici, tuttavia, le esigenze di produzione, il trasporto delle derrate attraverso grandi distanze e la necessità di differenziare i confezionamenti, rendono insufficienti tali precauzioni e quindi necessaria l'integrazione con l'uso di particolari sostanze, gli "additivi antimicrobici" appunto, capaci di bloccare ogni attività indesiderata dei microrganismi, ovviamente senza intaccare il valore biologico dell'alimento. Sono composti ritenuti "innocui", o "accettati" in base alla relazione rischio-beneficio con l'esclusione di sostanze carenti di tali requisiti e pertanto inaccettabili sul piano tossicologico-sanitario.

In questo gruppo sono compresi i derivati dell'ac. benzoico ed il benzoato di sodio (*benzoati*) e gli esteri dell'ac. paraidrossibenzoico (*parabens*). Sono utilizzati, fin da prima del 1900, sia come conservanti in un certo numero di cibi (latti-

cini, pesci affumicati, succhi di frutta, ecc.) sia nell'industria farmaceutica e cosmetica. Sono in grado di dare reazioni di intolleranza e da sensibilizzazione di IV tipo.

Altro antimicrobico antifungino che ha notevole importanza nella genesi di manifestazioni di intolleranza è il bisolfito di sodio (*solfiti*) la cui capacità asmogena è conosciuta da più di 20 anni.

I solfiti sono prodotti in piccole quantità durante la fermentazione del mosto d'uva (anidride solforosa) e sono talora aggiunti al vino stesso. Inoltre si possono trovare in succhi di frutta, aceto, amidi e fecole, birra, baccalà, ecc.

Sulle etichette possono essere segnalati come: diossido di zolfo, solfito di sodio, bisolfito di sodio e/o potassio, metabisolfito.

2) Additivi contro gli irrancidimenti e gli imbrunimenti

Irrancidimento ed imbrunimento possono alterare alimenti e bevande, fino a renderli non commestibili.

Le derrate alimentari più facilmente colpite sono quelle che contengono oli e grassi in diversa percentuale. Nelle varie forme note, irrancidimento ed imbrunimento, possono avere origine chimica, per azione dell'ossigeno, della luce, della temperatura, di tracce metalliche, oppure enzimatica (polifenossidasi, ascorbato ossidasi, lipossigenasi, periossidasi). I processi di raffinazione degli oli, che comportano neutralizzazione, decolorazione e/o deodorazione, sottraggono all'olio ed al grasso i loro stabilizzanti naturali, gli inibitori; la loro conservabilità richiede, a questo punto, una protezione con additivi. Inibitori naturali sono i tocoferoli, le lecitine, il gossipolo, lo squalene.

Anche i processi di imbrunimento, interessanti in modo particolare i succhi di frutta, bevande a base di succo vegetale, vino e birra, possono alterare totalmente i caratteri organolettici, rendendo colore, odore e sapore inaccettabili inducendo perdita, specie nei succhi di frutta, di valore biologico con la scomparsa di vitamine e la formazione di composti di degradazione, fino alle melanoidine, potenzialmente pericolosi.

L'imbrunimento chimico può essere causato dall'ossigeno, da tracce metalliche (ferro, rame) e dalla luce.

Tabella 9.1

Classificazione dei più comuni additivi.

<p>Conservanti (antimicrobici)</p> <p>Sodio benzoato E211 Acido benzoico E210 Esteri dei parabeni E214-E219 Potassio sorbato E202 Sodio sorbato E201 Sodio metabisolfito E223 Acido sorbinico</p>	<p>Emulsionanti</p> <p>Lecitine E322</p> <hr/> <p>Addensanti</p> <p>Sodio alginato E400 Agar agar E406 Carragenine E407</p>
<p>Antiossidanti</p> <p>Acido l-ascorbico E300 Sodio l-ascorbato E301 Tocoferoli E306-E309 Gallati E310-E312 Sacarina E954 Butil-idrossi-anisolo (BHA) E320 Butil-idrossitoluene (BHT) E321</p>	<p>Dolcificanti</p> <p>Sorbitolo E420 Mannitolo E421 Xilitolo E967</p> <p>Aspartame E951</p>
<p>Emulsificanti/stabilizzanti</p> <p>Etilendiminotetracetato (EDTA) Gomma arabica E414</p>	<p>Aromi/esaltatori di aromi</p> <p>Naturali Natural-identici Sintetici Glutammato E620</p>
<p>Fillers</p> <p>Gomma adragante, Guar E407-E416 Propilene-glicol, alginato E400-E405</p>	
<p>Coloranti Naturali</p> <p>Curcumina E100 Cocciniglia E120 Clorofille E140 Carotenoidi E160 Xantofille E161 Rosso di bietola E162 Caramello E150 Antociani E163</p>	<p>Coloranti Sintetici</p> <p>Tartrazina E102 Giallo di chinolina E104 Giallo arancio E110 Azorubina E122 Eritrosina E127 Rosso cocciniglia E124 Blu patent E131 Nero brillante E151 Indigotina E132</p>

Tracce di rame, per esempio, che passano dalla poltiglia bordeaux (a base di solfato di rame) usata come antiparassitario nei vigneti, al mosto e al vino, sono responsabili di ingenti danni al prodotto finito; tubazioni di ferro possono cedere tracce determinando una catena di reazioni che si conclude con l'incurimento intenso del prodotto (succo di mela o pera, di albicocca o di fragola), definito imbrunimento chimico o reazione di Maillard.

Si prevengono queste alterazioni in modo naturale operando in assenza di luce ed aria, per quanto possibile, ed avendo cura di conservare i prodotti confezionati a temperature moderate. Le reazioni enzimatiche da polifenossidasi (imbrunimento di avocado, patate sbucciate, macchie nere sui gamberi, insalata, uva da tavola, funghi freschi) sono efficacemente controllate dall'uso dei solfiti che agiscono anche sull'imbrunimento chimico di aceto, succo d'uva, vegetali deidratati.

3) Addensanti, gelificanti, umettanti, intorbidanti

Addensanti, gelificanti, umettanti, intorbidanti sono un gruppo di sostanze che assicurano nel tempo una determinata caratteristica di aspetto e di consistenza all'alimento: a volte sono indispensabili per la realizzazione dello stesso. Questi additivi ad azione fisica interessano molti alimenti di largo consumo: i formaggi freschi ed i dessert a base di latte, la carne in scatola ed i preparati per i budini, le salse e certi sciropi, oltre a molti prodotti dell'industria dolciaria. Sebbene, nella maggior parte dei casi, siano sostanze estranee alla comune razione alimentare dell'uomo, esse pongono solo raramente qualche problema di natura tossicologica ed entro certi limiti possono venire assunte senza difficoltà alcuna.

Gli stabilizzanti sono sostanze che consentono di ottenere o di mantenere la dispersione uniforme di due fasi non miscibili (caratteristica tipica più degli emulsionanti); gli addensanti sono sostanze che incrementano la viscosità; mentre i gelificanti conferiscono la consistenza del gel.

4) Coloranti

L'uso di coloranti nelle preparazioni industriali alimentari deve tenere in considerazione oltre all'aspetto prettamente vi-

sivo, l'innocuità della sostanza che viene introdotta.

Negli anni '70, infatti, furono proibiti alcuni coloranti sintetici, in particolare quelli della serie alcolica, a cui fu attribuita attività cancerogena. Il loro impiego era dettato dalla loro eccezionale stabilità alla luce, al calore e alle varie condizioni di pH e di potenziale redox, ma il Rosso scarlatto, il Sudan III (tra i più famosi), risultarono essere responsabili di tumori epatici.

Seppur permessi in alcuni Paesi, con limitazioni all'uso, la maggior parte dei coloranti non sono ritenuti innocui e sono ancora in corso di valutazione.

Infatti la Dose Giornaliera Accettabile (DGA) non è ancora definitiva anche per quelli di più comune uso, quali: Giallo Tartrazina, Rosso Eritrosina, Indigotina, Oriana Annatto, che sono tra i più frequenti responsabili di reazioni da idiosincrasia di tipo anafilattoide.

5) Salicilati ed acido acetilsalicilico

È noto come l'assunzione di ac. acetilsalicilico e di tutti gli altri FANS è in grado di accentuare o di scatenare, in alcuni soggetti, reazioni imprevedibili (asma, orticaria, shock) clinicamente rilevanti.

Tuttavia, anche se l'ac. acetilsalicilico è stato considerato un additivo alimentare, ed alcuni alimenti contengono salicilati naturali (che estraggono dal terreno), solo in ben pochi soggetti con manifestazioni orticarioidi croniche è stata riscontrata una contemporanea intolleranza verso ac. salicilico e ac. acetilsalicilico. In questi casi una alimentazione povera di salicilati può determinare un miglioramento dei sintomi clinici. Va precisato che si tratta di soggetti che hanno una manifesta idiosincrasia verso ASA con una dose soglia di tollerabilità molto bassa (< 200 mg) compatibile con la possibilità di assunzione giornaliera di tali sostanze con gli alimenti.

Negli altri casi, e sono la stragrande maggioranza, l'ASA e i FANS determinano un peggioramento dei sintomi cutanei in quanto sono in grado di sostenere e di mantenere il "terreno orticarioso" in soggetti predisposti. L'"intolleranza ad alta dose" verso l'ASA può essere un fenomeno temporaneo mediato da situazioni particolari (quali micropolicistosi ovarica, stato di stress) in grado di accentuare l'effetto farmacologi-

co di inibizione degli Arachinodati e la conseguente liberazione a cascata di mediatori chimici.

L'intolleranza all'ASA non è indice di potenziale intolleranza crociata verso altri additivi coloranti o conservanti (Tartrazina, Bisolfiti).

In caso di sintomatologia respiratoria severa da intolleranza all'ASA, può essere utile escludere alcuni alimenti dalla dieta oppure effettuare diete ristrette, che talvolta migliorano nettamente tali situazioni (vedi appendice).

9.4. Additivi responsabili di reazioni avverse

Molte sostanze differenti sono aggiunte agli alimenti che consumiamo abitualmente: si calcola che il numero degli additivi vari da 200 a 20.000. Queste sostanze includono coloranti, conservanti, stabilizzanti, aromatizzanti ecc.: in contrasto con l'elevato numero di additivi conosciuti, solo numero sorprendentemente piccolo è stato associato con reazioni di ipersensibilità. Vari ricercatori hanno suggerito che una significativa popolazione di pazienti con orticaria cronica e angioedema debbano attribuire i loro sintomi all'ingestione di additivi, ma solo raramente questa relazione è stata rigorosamente documentata, per cui la reale incidenza delle reazioni ad additivi nell'orticaria cronica è sconosciuta. Gli additivi che più frequentemente sono coinvolti in reazioni avverse sono coloranti, solfiti, benzoati e parabeni, glutammato e nitrati (Tab. 9.2).

Oltre ad orticaria ed angioedema, gli additivi possono determinare asma e reazioni anafilattiche od anafilattoidi.

1) Coloranti (Tartrazina E 102)

I coloranti possono essere distinti in inorganici ed organici, a loro volta distinti in naturali e sintetici, di cui molti sono permessi in Italia. La tartrazina è il più conosciuto ed è il capostipite degli azo-coloranti a cui appartiene anche il giallo tramonto. Tra i non azo-coloranti sono compresi il blu brillante, l'eritrosina e l'indigotina. In particolare la tartrazina è considerata responsabile di orticaria ed asma nonché di reazioni anafilattoidi determinate da vari tipi di meccanismi che includono liberazione di mediatori, inibizione dell'aggregazione piastrinica, inibizione della cicloossigenasi. Durante test di scatenamento con la tartrazina sono stati dimostrati aumento dei livelli di istamina plasmatica, aumentata escre-

Tabella 9.2

Additivi in sospetta associazione con reazioni avverse.

Azo-coloranti

Tartrazina	E102	(FD&C yellow n. 5)
Giallo tramonto	E110	(FD&C yellow n. 6)
Ponceau 4R, Rosso cocciniglia A	E124	(FD&C red n. 4)
Amaranto	E123	(FD&C red n. 5)

(divieto di vendita diretta al consumatore)

Non azo-coloranti

Blu brillante	E133	(FD&C blu n. 1)
Eritrosina	E127	(FD&C red n. 3)
Indigotina, Carminio, Indaco		(FD&C blu n. 2)

Parabeni

Acido paraidrossibenzoico	E210	
Metilparabene (para-idrossibenzoato di metile)	E218	
Etilparabene (para-idrossibenzoato di etile)	E214	
Propilparabene (para-idrossibenzoato di propile)	E216	
Benzoato di sodio	E211	
Butilidrossianisolo (BHA)	E320	
Butilidrossitoulene (BHT)	E321	
Nitrati	E251	E252
Nitriti	E249	E250
Glutammato monosodico (MSG)	E620	E623

Solfiti

Anidride solforosa (SO ₂)	E220
Solfito di sodio	E221
Sodio bisolfito	E222
Sodio metabisolfito	E223
Potassio metabisolfito	E224

Per i coloranti approvati dalla Food Dye and Coloring Act (FD&C) si riportano le sigle relative.

zione urinaria di metil-istamina come pure aumento urinario di prostaglandina E2, trombossano B2 e prostaglandina 6-cheto F1 α .

Autorizzati in numerosi alimenti, i coloranti naturali ed artificiali sono per lo più inutili, volti solo a migliorare l'aspetto estetico dell'alimento e di conseguenza superflui.

La Legge Europea ha permesso l'uso di tartrazina, per cui è

stato concesso anche in nazioni in cui da tempo era stato bandito, come la Svezia e l'Olanda.

2) Solfiti

Sono additivi ampiamente usati, anche se il loro uso è spesso posto sotto accusa ed in grado di dare reazioni anche gravi.

I solfiti includono il solfuro diossido (SO₂), l'acido solforoso (H₂SO₃) ed ogni tipo dei vari solfiti inorganici in grado di liberare SO₂ durante l'uso. I sali inorganici dei solfiti includono il sodio ed il potassio metabisolfito ed il sodio ed il potassio solfito. I solfiti hanno una lunga storia di uso in campo alimentare, benché il potassio solfito e l'acido solforoso non siano permessi. I solfiti possono trovarsi naturalmente in molti tipi di alimenti, specialmente fermentati quali il vino. Inoltre sono stati abbondantemente usati in preparazioni farmaceutiche e lo sono tuttora, come risulta nella Tabella in cui sono elencati prodotti farmaceutici per uso orale nell'infanzia (Tab. 9.3).

Si ricorda che il sodio metabisolfito è presente anche nelle preparazioni di adrenalina iniettabile o autoiniettabile (Epi-pen, non in vendita in Italia), anche se non ha dato reazioni avverse sotto questa forma, in steroidi (Decadron) ed in altre preparazioni antiasmatiche.

In anni recenti sono state poste delle riserve sulla loro innocuità, in seguito alle osservazioni di Stevenson e Simon che hanno sottolineato il ruolo dei solfiti nello scatenare crisi asmatiche in individui sensibili. Nonostante sia ormai dimostrato che la sensibilità ai solfiti è presente solo in un picco-

Tabella 9.3

Prodotti farmaceutici per uso orale contenenti sodio metabisolfito (da Vierucci).

Farmaco	Confezione	Categoria
Clopan	Gocce	Procinetici
Fluifort	Sciroppo	Mucolitici
Plasil	Gocce	Antiemetici
Rifadin	Sciroppo	Antibiotici
Rifapiam	Sciroppo	Antibiotici
Tachipirina	Gocce	Antipiretici

lo sottogruppo di pazienti asmatici, la preoccupazione rimane in quanto l'asma da solfiti può essere anche molto grave ed anche a rischio di vita negli individui sensibili. Di conseguenza l'uso dei solfiti è nettamente diminuito negli ultimi dieci anni e la ricerca di prodotti alternativi continua. Tuttavia gli individui sensibili devono porre molta attenzione per evitarne l'esposizione accidentale.

Per quanto riguarda la legislazione italiana, li contempla ancora in una grande varietà di prodotti (DM 27 febbraio 1996, n. 209 (1)).

3) *Benzoati e Parabeni*

I parabeni sono esteri alifatici dell'acido para-idrossi benzoico e includono il metil-, etil-, propil- e butilparabene. Il sodio benzoato è una sostanza strettamente correlata, comunemente considerata cross-reattiva con i precedenti. Queste sostanze usate ampiamente come conservanti sia in alimenti che in formulazioni farmaceutiche o cosmetiche, sono in genere causa di severe dermatiti da contatto, ma si pensa che possano anche determinare reazioni anafilattiche od asmatiche, nonché la rara sindrome di Melkersson-Rosenthal, caratterizzata da granulomatosi oro-facciale cronica, paralisi facciale periferica e glossite. In studi recenti è stata evidenziata una aumentata liberazione di istamina e di 6-cheto-PGF1 α dalla mucosa gastrica di pazienti sofferenti di asma, dermatite atopica o orticaria cronica che presentavano *challenge* orale positivo rispetto ai controlli normali. Il *challenge* era anche in grado di stimolare il rilascio di angiotensina I e II nelle urine.

4) *Glutammato (monosodioglutammato MSG).*

L'acido glutammico è un aminoacido dicarbossilico non essenziale che costituisce circa il 20% delle proteine normalmente consumate. Il glutammato si trova naturalmente in alcuni alimenti anche in quantità notevoli: ad esempio 100 g di Camembert contengono fino ad 1 g della sostanza. Tuttavia la più importante fonte del glutammato è dovuta al suo uso come aromatizzante o esaltatore di sapidità e come tale è aggiunto ad una larga varietà di cibi sia dai produttori che dai ristoratori. Grandi quantità di MSG sono frequentemente presenti nella cucina cinese giapponese e sud-est asiatica.

L'ingestione di elevate dosi di MSG è in grado di provocare la cosiddetta "sindrome del ristorante cinese", che compare entro poche ore dall'ingestione e che è caratterizzata da cefalea, sensazione di bruciore alla parte posteriore del collo, senso di oppressione toracica, nausea e sudorazione. Il MSG è in grado anche di determinare una caduta della funzionalità polmonare che si manifesta da sei ad otto ore dall'ingestione e che non è associata con la sindrome del ristorante cinese.

Secondo le associazioni di consumatori l'uso di questa sostanza non è correttamente e sufficientemente stabilito e spesso si trova in quantità superiori rispetto a quanto consentito e aggiunto ai prodotti alimentari per mascherare l'uso di ingredienti di scarsa qualità o senza gusto.

Secondo l'OMS la dose massima giornaliera accettabile per l'uomo è stabilita in 120 mg pro kg, dose che non è difficile raggiungere ed anche superare, tanto più che molti alimenti ne sono naturalmente molto ricchi. L'uso eccessivo di tale sostanza potrebbe essere implicato in malattie di degenerazione cerebrali quali il Parkinson e l'Alzheimer.

5) Butil-idrossi-anisolo e butil-idrossi-toluene

Sono antiossidanti fenolici che si trovano in una grande varietà di alimenti, ma soprattutto in quelli che contengono elevate quantità di grassi o oli che possono irrancidire. Sono anche aggiunti a prodotti plastici o a carta che possono venire a contatto con gli alimenti come a cosmetici e a medicinali che possono venire a contatto con la pelle o le mucose. Si continuano ad usare nonostante le preoccupazioni destinate da studi di tossicità negli animali. Le reazioni avverse nell'uomo sono per lo più evidenziabili a livello cutaneo e particolarmente come dermatite da contatto sia di tipo occupazionale che per l'uso di medicinali. La reale incidenza della sensibilizzazione a queste sostanze nell'orticaria cronica non è nota. Finora non vi sono dimostrazioni convincenti nell'uomo di un loro coinvolgimento in risposte avverse a livello respiratorio.

I quadri clinici con cui possono manifestarsi le intolleranze agli additivi sono vari e per lo più sovrapponibili ai quadri classici di allergia alimentare. I casi di reazioni gravi tipo shock anafilattico sono rari e per lo più attribuibili all'azione dei metabisolfiti.

L'aspetto clinico prevalente dell'intolleranza agli additivi è la sindrome orticaria-angioedema. Talvolta si possono avere disturbi a livello gastrointestinale quali dispepsia, dolori epigastrici, dolori addominali, meteorismo e diarrea, ma a causa della loro indeterminatezza e delle varie possibilità eziologiche, non vengono per lo più presi in considerazione nella patologia da intolleranza agli additivi. In alcuni casi il nesso causale tra disturbi gastroenterici ed intolleranza agli additivi è stato dimostrato. Con frequenza minore si possono avere disturbi a carico delle vie aeree superiori ed inferiori quali la rinite vasomotoria, isolata o associata a poliposi nasale, e l'asma.

Se per queste manifestazioni un rapporto eziopatogenetico con gli additivi è stato stabilito con certezza, per altri quadri clinici tale relazione è solo ipotetica. Raramente sono stati riportati casi di porpora ricorrente, dermatiti con eczema, disturbi del comportamento, cefalea e sindrome ipercinetica. Per quanto concerne l'asma, questa è stata messa in relazione piuttosto all'azione di farmaci quali l'ASA che agli additivi. Fanno eccezione la tartrazina e i bisolfiti; mentre la tartrazina non è usata come eccipiente di farmaci, i bisolfiti sono reperibili in una grande varietà di preparazioni farmacologiche. Anche i benzoati potrebbero esser coinvolti in reazioni asmatiche e data la loro frequente presenza anche in preparati farmaceutici, dovrebbe essere approfondita il loro potenziale asmogeno. I benzoati si trovano in notevole quantità anche in bibite alla frutta e la dose accettabile giornaliera non deve superare i 5 mg/kg.

L'orticaria acuta e l'orticaria/angioedema sono state frequentemente osservate dopo l'assunzione di farmaci contenenti additivi; in questo caso è dubbia l'origine stessa della orticaria che potrebbe essere in relazione a vari agenti eziologici come il principio attivo contenuto nel farmaco, l'additivo presente nel farmaco, le infezioni per le quali è stato somministrato il farmaco o anche a fattori psicologici.

Non è stata finora dimostrata una relazione tra dermatite

9.5. Quadri clinici

atopica ed additivi presenti in farmaci od alimenti, mentre sicuramente alcuni additivi ed in special modo i parabeni, ampiamente usati sia in farmaci che alimenti sono ben noti come causa di severa dermatite da contatto.

9.6. Meccanismi patogenetici

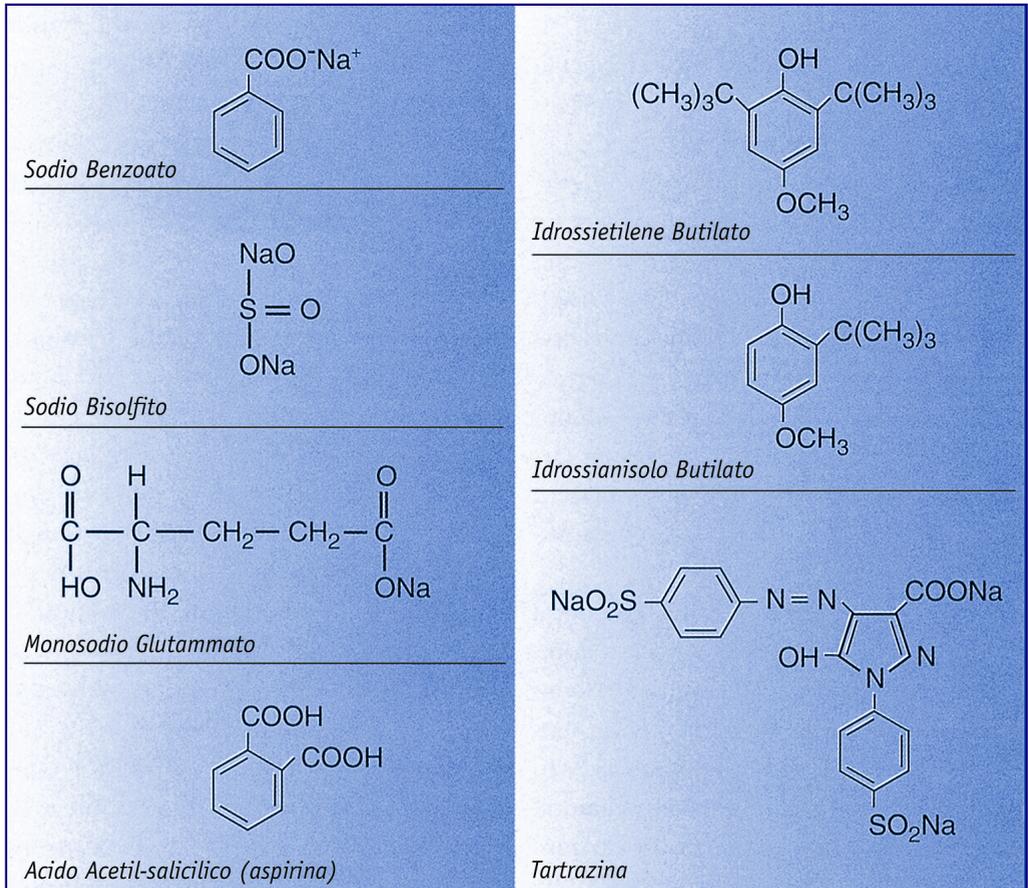
Allo stato attuale delle nostre conoscenze, poco è noto intorno ai meccanismi patogenetici che stanno alla base delle reazioni ad additivi, anche se è ragionevole ipotizzare che possano essere molteplici, anche in reazione alla eterogeneità della struttura chimica di queste sostanze.

Gli additivi potrebbero comportarsi come apteni e dare origine ad una risposta di tipo IgE mediato, particolarmente solfiti e parabeni, ma la grande maggioranza delle reazioni non è attribuibile a meccanismi di ipersensibilità immediata. Sono stati descritti almeno tre casi di reazione apparentemente IgE mediata, indotta da parabeni, tutti attribuibili ai benzoiati presenti in preparazioni farmacologiche come conservanti. In alcuni casi è stata rilevata la presenza di IgE specifiche contro la tartrazina.

Tra i meccanismi immuno-allergici sono stati ipotizzati l'attivazione della via classica del complemento o reazioni di ipersensibilità ritardata, particolarmente per tartrazina e parabeni. Nonostante la dimostrazione di test positivi di trasformazione linfocitaria dopo stimolazione con additivi in vitro in pazienti sintomatici (non seguiti però da test in vivo) non è possibile concludere sulla base di questi dati per un meccanismo di ipersensibilità ritardata nelle reazioni ad additivi. Sembra tuttavia che vari meccanismi di tipo farmacologico piuttosto che immuno-allergici siano quelli più comunemente implicati nelle reazioni avverse ad additivi.

È stato ipotizzato che alcuni additivi quali la tartrazina ed altri coloranti interferiscano con il metabolismo dell'acido arachidonico, in modo analogo a quanto ipotizzato per le reazioni all'ASA con inibizione della ciclo-ossigenasi. Non sono state tuttavia ottenute prove convincenti che la tartrazina inibisca la cicloossigenasi nella cascata dell'acido arachidonico, tanto più che presenta una struttura chimica molto diversa dall'acidoacetilsalicilico, per cui il meccanismo d'azione della tartrazina rimane ancora sconosciuto (Fig. 9.1).

Molti altri meccanismi di tipo farmacologico sono stati pro-



posti nella patogenesi delle reazioni da additivi. I vari meccanismi considerati possono essere riassunti come segue:

1) **meccanismi immuno-allergici**

- allergia IgE mediata (solfiti, parabeni);
- attivazione della via classica del complemento \rightarrow anafilotossine;
- reazioni di ipersensibilità ritardata (tartrazina, parabeni).

2) **meccanismi farmacologici**

- inibizione della cicloossigenasi \rightarrow sbilanciamento del metabolismo dell'acido arachidonico (ASA, tartrazina);
- alterazione della permeabilità neuronale \rightarrow interferenza sulla conduzione neuronale (eritrosina);
- attivazione di mastociti e basofili \rightarrow liberazione di istamina ed altri mediatori (tartrazina, solfiti);

Figura 9.1

Formule chimiche di alcuni fra i più importanti additivi.

- attivazione aspecifica delle piastrine \rightarrow liberazione di serotonina;
- anossia cellulare \rightarrow inibizione di attività enzimatiche protettive \rightarrow aumento di permeabilità della mucosa intestinale (nitrito di sodio);
- azione a livello di neuromodulatori (sodio glutammato, butil-idrossi-toluene, butil-idrossi-anisolo, aspartame).

Particolarmente interessante è il meccanismo patogenetico che sarebbe alla base dell'asma da bisolfiti e metabisolfiti. Queste sostanze largamente usate come conservanti, poste in ambiente liquido hanno comportamenti diversi a seconda del grado di acidità dell'ambiente stesso. Si può avere una broncocostrizione per via riflessa dovuta alla formazione di anidride solforosa a livello gastrico, un potente irritante dell'albero bronchiale, che quindi agisce sui recettori irritativi. In ambiente debolmente acido si origina ione solfito che si trasforma per mezzo della solfito-ossidasi in solfati inattivi che vengono rapidamente eliminati: la carenza di questo enzima rende possibile la riutilizzazione dei solfiti per la formazione di anidride solforosa. Va tuttavia rilevato che la maggior fonte di solfito-ossidasi nell'uomo è localizzata nel fegato. Questo meccanismo patogenetico rende anche ragione del fatto che il test di provocazione con capsule di metabisolfiti è spesso responsabile di falsa negatività.

La broncocostrizione riflessa può spiegare comunque l'attacco acuto di asma, ma non può rendere conto delle reazioni anafilattoidi, incluse l'orticaria e l'angioedema, per cui devono essere coinvolti anche meccanismi di attivazione mastocitaria e certamente anche alcuni casi di ipersensibilità IgE mediata.

9.7. Diagnosi di intolleranza agli additivi alimentari

A causa della mancanza di test attendibili in vivo o in vitro con l'eccezione dei rari casi descritti di allergia IgE mediata, la diagnosi di intolleranza agli additivi è ancora basata sui test di scatenamento orale in doppio cieco sia mediante capsule che soluzioni di singoli additivi o di misture. Tali test vengono eseguiti dopo una dieta di eliminazione appropriata (vedi diete) e in ambiente ospedaliero, analogamente a quanto descritto per lo studio dell'allergia alimentare.

Un test in singolo cieco con risultato negativo può essere utile per escludere l'intolleranza all'additivo, una positività

in un test in singolo cieco può a sua volta in alcuni casi essere attendibile per la diagnosi di pazienti sensibili ad additivi nella pratica allergologica quotidiana. La diagnosi di allergia ai solfiti deve essere sospettata dopo una storia di reazioni avverse in seguito ad ingestione di vino o di alimenti preconfezionati, ma non può essere basata sulla sola storia. Poiché i test di scatenamento ai solfiti possono presentare importanti rischi nei soggetti sensibili, l'esame deve essere eseguito con particolare cautela, in ambiente dotato di tutte le misure di emergenza necessarie per affrontare reazioni broncospastiche o anafilattiche severe.

In Letteratura sono pubblicati molti tipi di protocollo sia con additivi singoli che con misture. Farmaci come l'aspirina e i FANS, tartrazina, acido benzoico, glutammato, annato e solfiti dovrebbero essere testati individualmente a causa dell'elevato rischio di severe reazioni anafilattiche o anafilattoidi. Per altri composti è possibile testare mix di conservanti, ossidanti, come pure di coloranti.

Attualmente si preferisce un test orale con additivi e alimenti essiccati ed incorporati in capsule gelatinose. Tuttavia questi test presentano dei rischi potenziali e vanno quindi riservati ad allergologi e a personale medico esperto ed eseguiti esclusivamente in ambiente con accesso ad unità di terapia intensiva.

Additivi reperibili in capsule (test dose - Lofarma)

Tartrazina (E 102)	mg	5	10
Metilidrosibenzoato (E218)	mg	50	200
Sodio benzoato (E 211)	mg	50	200
Eritrosina (E 127)	mg	5	10
Sodio glutammato monoidrato	mg	100	200
Annatto (E169b)	mg	5	10
Lattosio monoidrato	mg	100	
Sodio metabisolfito (E223)	mg	5 10 25	50
Talco (placebo)	mg	210	

Anche se tutti i requisiti indispensabili che devono caratterizzare gli additivi elencati in precedenza sono soddisfatti, le sostanze attualmente usate come additivi intenzionali possono conservare potenzialmente un certo grado di pericolo-

9.8. Pericolosità degli additivi

sità; infatti gli effetti a lungo termine non sono realmente noti, non è nota la possibilità di interferenza tra additivi, farmaci ed alimenti ed eventuali patologie intercorrenti nell'uomo e, infine, reazioni di tipo allergico e pseudo-allergico sono state dimostrate per alcuni conservanti e coloranti. Per queste ragioni e dato che l'attuale sviluppo delle tecnologie permetterebbe (anche se probabilmente a costi superiori o ad un'immagine del prodotto meno accattivante) di limitare l'uso degli additivi solo a pochi e ben specifici casi. Un atteggiamento di maggiore prudenza nei riguardi di queste sostanze sembra essere ampiamente giustificato.

Si può ridurre l'uso degli additivi alimentari estendendo l'applicazione di quelle tecnologie che preservano per lungo tempo le caratteristiche organolettiche dei cibi, quali la termica (ad alte e basse temperature), la sterilizzazione, la concentrazione, la conservazione con il vuoto e la disidratazione.

Tuttavia oltre ai maggiori costi di produzione, vi sono alcune preparazioni alimentari che richiedono l'associazione tra tecnologia avanzate ed uso oculato degli additivi chimici.

Poiché non sono noti gli effetti a lungo termine e l'interferenza tra additivi, farmaci, alimenti ed eventuali patologie intercorrenti nell'uomo, sono state definite alcune indicazioni generali che regolano l'uso di tali sostanze.

L'additivo deve essere necessario, non deve essere a rischio per teratogenesi e mutagenesi, non deve reagire con l'alimento o con alcuno dei suoi costituenti originando composti tossici, non deve mascherare alterazioni dell'alimento (frodi commerciali), deve essere riconoscibile per mezzo di metodiche analitiche quali-quantitative, ed essere inserito nelle apposite liste approvate dalla Amministrazione Sanitaria.

L'impiego di additivi nel nostro Paese è regolato da una serie di decreti legislativi che hanno subito numerose variazioni negli ultimi 30 anni con il fine di adeguarsi alla situazione europea. La legge definisce una lista di additivi il cui impiego è autorizzato. Sono ammessi solo gli additivi che compaiono nella lista stabilita dalla legge, quelli non citati sono vietati. Nella lista sono inoltre indicate le dosi massime che il produttore non deve superare quando utilizza gli additivi. Gli additivi devono essere indicati nell'etichetta con il nome della loro categoria (ad esempio, conservanti) seguito dal lo-

ro nome specifico (ad esempio, acido ascorbico) e/o con la sigla europea.

Nel nostro Paese vige il Decreto Ministeriale del 31.3.1965, a cui sono stata apportate successive modifiche, di cui l'ultima risale al 15.5.1995 (Decreto Ministero della Sanità n. 283). Nell'ultima modifica, eseguita anch'essa per adeguarsi alle norme comunitarie, vengono aumentate le dosi di additivi utilizzabili e allargata la lista dei prodotti per cui i quali è indicato l'impiego di alcuni additivi. Il 20.2.1995 è stata emanata una nuova direttiva comunitaria (92/2/CE) che è stata recepita in Italia con il D.M. n. 209 del 27.2.1997.

Secondo il parere delle associazioni di consumatori, nei vari decreti sarebbero stati fatti passi indietro dal punto di vista legislativo.

È stato calcolato che in Europa ogni cittadino ingerisce 2 kg di additivi all'anno e gli effetti sulla salute sono tutti da scoprire. Si ricorda ancora, che allo stato attuale i test di tossicità sono ancora giudicati insufficienti per varie ragioni:

- il test di tossicità si esegue su animali, in particolare su roditori;
- nessun animale di laboratorio vive quanto un uomo (è quindi impossibile studiare gli effetti a lungo termine);
- alcune manifestazioni tossiche sono difficili da rilevare sugli animali (es. emicrania, depressione);
- gli studi sulla tossicità degli additivi non prendono in considerazione l'effetto combinato di più additivi assorbiti simultaneamente;
- la dose massima giornaliera accettabile per l'uomo dovrebbe corrispondere alla centesima parte che è risultata non tossica per gli animali di laboratorio (quindi non l'uomo) ma non tiene conto dei soggetti suscettibili.

Si può concludere che spesso questi prodotti, ma soprattutto i coloranti, sono perfettamente inutili (ma forse rispondono a criteri di accettabilità da parte dei consumatori). Sarebbe quindi utile cambiare mentalità e non accettare questa massiva presenza di additivi aggiunti spesso ingiustificatamente in molti alimenti e spesso nei farmaci.

Bibliografia

- Allen DH, Delohery J, Baker G. *Monosodium L-glutamate-induced asthma*. J Allergy Clin Immunol 1987;86:530.
- Boner AL, Guarise A, Fornari A, Vallene G, Piagentini F, Sette L. *Methabi-sulphite oral challenge: incidence of adverse responses in chronic childhood asthma and relationship with bronchial hyperreactivity*. J Allergy Clin Immunol 1990;85:497.
- Bush RK, Zoratti E, Taylo SL. *Diagnosis of sulfite and aspirin sensitivity*. Clin Reviews in Allergy 1990;8:159.
- Cerutti G. *Il rischio alimentare: tossici, contaminanti, residui, additivi*. Seconda Edizione. Milano: Tecniche Nuove 1993.
- Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, et al. *Urinary LYE4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects*. Am Rev Respir Dis 1991;143:1025.
- Collins-Williams C. *Clinical spectrum of adverse reactions to tartrazine*. J Asthma 1985;22:139.
- Erbetta M, Galimberti M, Cantone R, Parachini F. *Manifestazioni avverse da ingestione di cibo*. Not Allergol 1994;13:141.
- Fuglsang G, Madsen C, Halcken S, et al. *Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms*. Allergy 1994;49:31.
- Fugsang C, Madsen C, Saval P, Osterballe O. *Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children*. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:123.
- Galimberti M, Cantone R, Parachini F. *Utilizzo pratico del test dose*. Not Allergol 1989;8:212.
- Goodman DL, McDonnel JT, Nelson HS, et al. *Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives BHA and BHT*. J Allergy Clin Immunol 1990;86:570.
- Hannuksela M, Haahntela T. *Hypersensitivity reactions to food additives*. Allergy 1987;42:561.
- Malanin G, Kalimo K. *The results of skin testing with food additives and the effect of an elimination diet in chronic and recurrent urticaria and recurrent angioedema*. Clin Exp Allergy 1989;19:539.
- Michils A, Vandermaten D, Duchateau J. *Anaphylaxis with sodium benzoate*. Lancet 1991;337:1424.
- Moneret-Vautrin DA. *Food antigens and additives*. J Allergy Clin Immunology 1986;78:1039.
- Peruzzi M, De Martino A, Vierucci A. *Intolleranza agli additivi alimentari: una causa emergente di patologia in età pediatrica*. Riv Ital Pediatr 1991;17:526.
- Simon RA. *Sulfite sensitivity*. Ann Allergy 1986;56:281.
- Vieluf D, Wieben A, Ring J. *Oral provocation tests with food additives in atopic eczema*. Int Arch Allergy Immunol 1999;118:232-3.
- Vierucci a, Novembre E, Bertini G, Mariani E. *Additivi nei farmaci per uso orale in pediatria*. Salerno: Momento Medico Ed. 1995.
- Weber RW. *Food additives and allergy*. Ann Allergy 1993;70:183.
- Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. *Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis*. Clin Exp Allergy 2000;30:407-14.
- Wutrich B. *Adverse reactions to food additives*. Ann Allergy 1993;71:379.
- Young E, Patel S, Stoneham M, et al. *The prevalence of reaction to food additives in a survey population*. J R Coll Physicians Lond 1987;21:241.

Dermatite da contatto endogeno ai metalli di origine alimentare

Con tale denominazione o con quella anglosassone di *systemic contact-type dermatitis* vengono indicate eruzioni a morfologia e topografia varia che si osservano dopo somministrazione sistemica (per lo più orale, ma anche inalatoria o parenterale) di un allergene che aveva già indotto manifestazioni cutanee mediate da contatto esogeno. La sintomatologia, comunque, può essere pure indotta da sostanze immunochimicamente correlate. La morfologia delle lesioni è quasi sempre eczematiforme e le sedi elettivamente coinvolte sono le pieghe ascellari e inguinali, le regioni latero-cervicali, le palpebre, i cavi antecubitali e poplitei, i genitali esterni, la regione anale (Fig. 10.1).

Non è raro però riscontrare dermatiti da contatto disidrosiformi delle mani e dei piedi, disidrosi, dermatiti nummulari, eruzioni maculo-papulo-vescicolari diffuse, polimorfosimili, orticarioidi e purpuriche.

La dermatite da contatto endogeno può essere causata dai principi attivi e da alcuni conservanti dei medicinali, dagli alimenti come tali, dai loro additivi e contaminanti. Tra questi ultimi possono essere citati i residui di fertilizzanti e di pesticidi usati in agricoltura, gli antibiotici i sulfamidici e gli ormoni somministrati agli animali, ma soprattutto le tracce di metalli.

Tra i metalli di origine alimentare, quello che riveste maggior importanza, che è studiato da più tempo e che presenta la storia clinica più ripetitiva è il **nichel**.

Il nichel è un metallo a diffusione pressoché ubiquitaria ed è tra quelli più utilizzati nell'industria insieme al ferro, al piombo ed al cromo. La prevalenza della sensibilizzazione verso il nichel si aggira in Italia intorno al 20%; negli ultimi

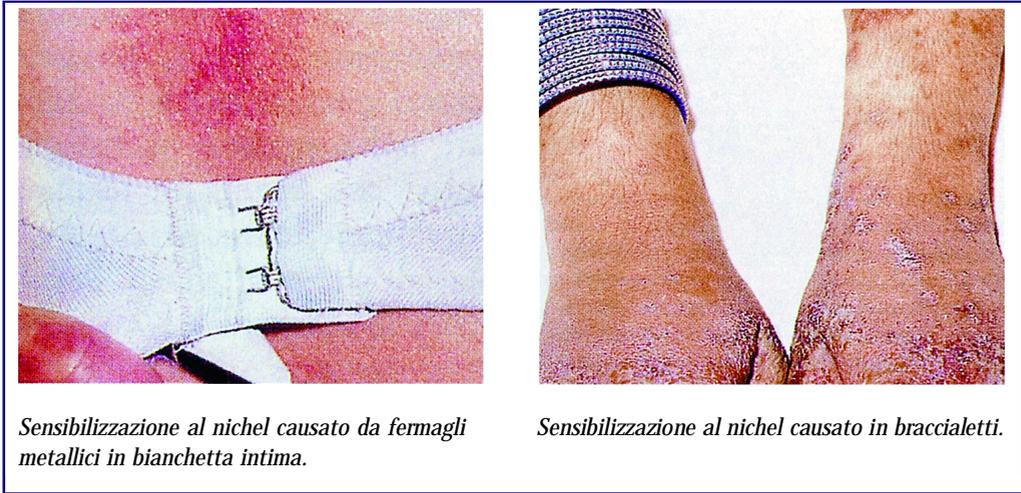


Figura 10.1
Quadri di dermatite da contatto.

anni è in continuo aumento e presenta una netta predominanza nel sesso femminile (F/M 10/1) con una età media di sensibilizzazione relativamente bassa. L'induzione di uno stato di sensibilizzazione richiede generalmente un contatto cutaneo prolungato e a tal proposito una delle cause più note è la pratica di forare i lobi dell'orecchio o più recentemente il *piercing*. Durante il processo di riepitelizzazione si verifica un contatto continuo e duraturo con gli orecchini formati per lo più da un substrato di nichel rivestito da un sottile strato d'oro.

La storia che presentano questi pazienti spesso fin dall'adolescenza, depone per un'origine sia endogena che esogena della dermatite da contatto il cui decorso clinico è verosimilmente condizionato anche dalla quantità di nichel presente negli alimenti e, di conseguenza, dalle diverse abitudini nutrizionali.

Il nichel è presente in numerosi alimenti (Tab. 10.1) e soprattutto in quelli vegetali; la sua concentrazione nei prodotti di origine animale e in particolare nelle carni, nel latte e nelle uova, è infatti scarsa o nulla. I vegetali rappresentano la maggior fonte di nichel con la dieta in quanto essi assorbono questo metallo dal terreno. L'assunzione giornaliera di nichel varia da Paese a Paese in relazione alla sua concentrazione nel sottosuolo ed in base alle abitudini alimentari (in Italia non supera in genere i 300 microgrammi). Inoltre le procedure di conservazione, di lavorazione e di cottura degli

alimenti possono determinare un aumento del contenuto del metallo, come ad esempio l'utilizzo del nichel nella idrogenazione della margarina o la cottura in ambiente acido che ne favorisce il rilascio dalle pentole utilizzate, anche se a questo proposito pare che il rilascio sia trascurabile.

Il nichel ingerito, nei soggetti allergici, determina vari quadri clinici, di cui il più importante è quello visto di dermatite da contatto endogeno, ma può anche dare origine ad orticaria cronica, prurito sine materia ed a quadri più rari di vasculite, disidrosi ed eritema polimorfo. Non è inoltre da sottovalutare la capacità del nichel di dare quadri squisitamente enterici che mimano (o determinano?) talvolta il quadro clinico del colon irritabile. In genere la sintomatologia, che può essere anche notevole, scompare dopo una corretta dieta.

Il nichel può anche essere introdotto per altre vie, quali quella inalatoria come si verifica in alcuni casi di *air born dermatitis*, rinite, asma bronchiale ed orticaria.

In base a queste osservazioni, si può raccomandare una ricerca estesa della allergia al nichel in quei pazienti con sintomi cutanei o gastroenterici non ben determinati; in caso di orticaria è più frequente osservare una sensibilizzazione al nichel, piuttosto che una reazione IgE mediata ad allergeni alimentari. In ogni modo, l'intervento dietetico, può spesso risolvere sintomatologie mal definibili al modico prezzo di qualche sacrificio alimentare.

Tabella 10.1

Alimenti ad elevato contenuto di metalli.

Nichel

Conservate in scatola, burro, margarina, pomodori, fagioli, piselli, farina di grano integrale, aringhe, ostriche, pere, cacao, cioccolato, birra, vino, tè, noccioline

Cromo

Cipolle, crescione, funghi, patate, piselli surgelati, cereali in scatola, farina di grano integrale, pane, mele, prugne, susine, uva secca, uova, cacao, cioccolato, birra, vino, spezie, tè

Cobalto

Barbabietole, cavoli, fagioli, albicocche, noci, fegato, pettine di mare, pane, cacao, cioccolato, chiodi di garofano, birra, vino, tè

I pazienti che presentano positività al nichel dovrebbero pertanto evitare di ingerire asparagi, carote, cipolle, funghi, granturco, lattuga, pomodori, spinaci, buccia e succo di limone (vedi appendice diete). Molto spesso la reintroduzione degli alimenti ricchi di nichel (o molto spesso un solo alimento) determina una rapida ricomparsa delle lesioni il che rende la dieta più accettabile ai pazienti.

Nei pazienti con dermatite cronica delle mani e sensibilizzati al **bicromato di potassio**, non è raro osservare recidive vescicolari apparentemente idiopatiche che, almeno in alcuni casi sembrerebbero riconducibili alla ingestione di alimenti ricchi in sali di cromo quali vegetali, frutta, cacao e cioccolato. Nonostante ciò, il ruolo del cromo alimentare è molto controverso.

Anche il **cobalto** può essere introdotto nel nostro organismo con alimenti e il suo assorbimento nel tratto gastro-intestinale sembrerebbe essere particolarmente rapido, come risulta documentato dalle repentine recidive della sintomatologia osservate dopo test di scatenamento orale.

Casi di dermatite da contatto endogeno possono anche essere osservate in pazienti sensibili al **Balsamo del Perù**, usato come profumante e aromatizzante in prodotti cosmetici e alimentari (sciroppi, *chewing gum*) ed in pazienti con reazioni ritardate ai componenti dei profumi all'ingestione di prodotti contenenti vaniglia, chiodi di garofano, cannella o agrumi. A titolo esemplificativo, si ricorda il caso di una paziente con ripetuti episodi orticaria all'ingestione di un dolce alla vaniglia, risultata poi allergica al Balsamo del Perù con i *patch tests*.

Come già visto per il nichel, la reintroduzione dei cibi incriminati può determinare una rapida ricomparsa delle lesioni, anche se in seguito ad una dieta corretta, si è visto empiricamente che il grado di sensibilizzazione può diminuire e concedere quindi al paziente una maggiore elasticità dietetica.

Un regime alimentare privo di alimenti contenenti nichel od altri agenti sensibilizzanti quali cromo, cobalto o Balsamo del Perù deve essere proseguito per almeno due o tre mesi o comunque per un periodo sufficientemente prolungato di completo benessere. Raggiunto tale scopo è possibile reintrodurre gradualmente gli alimenti, con modalità che variano da individuo ad individuo.

Il trattamento farmacologico consiste di corticosteroidi topici in caso di lesioni poco estese, mentre possono essere necessari steroidi sistemici in caso di lesioni gravi ed estese; l'uso di antistaminici può essere utile nel ridurre il prurito e le conseguenti lesioni da grattamento.

In conclusione, l'esecuzione di *patch test* al nichel in pazienti con sintomatologia cutanea talvolta mal definibile ed estesa o con sintomatologia addominale di non chiara origine, può mettere in evidenza una sensibilizzazione al nichel non sempre ipotizzabile, ma statisticamente frequente come causa dei disturbi, che possono essere infine ben dominati da semplici regole dietetiche.

Büdinge L, Hertl M. *Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview*. Allergy 2000;55:108-15.

Christensen JM, Kristiansen J, Nielsen NH, Menne T, Byrialsen K. *Nichel concentrations in serum and urine of patients with nickel eczema*. Toxicol lett 1999;108:185-9.

Flint GN, Packirisamy S. *Systemic Nickel: the contribution made by stainless steel cooking utensils*. Contact Dermatitis 1995;32:218.

Lisi P. *Dermatite da contatto endogeno ai metalli di origine alimentare*. Giorn It Allergol Immunol Clin 1993;3:215.

Manetti R, Giannò V, Cresci C. *Ruolo del nichel nelle reazioni avverse agli alimenti*. Notiziario Allergologico 1999;18:77-83.

Purello D'Ambrosio F, Levanti C. *Nichel ed alimenti*. In: Atti del Meeting Annuale SIAIC, Giardini Naxos 1996:208.

Purello D'Ambrosio F, Gangemi S, Levanti C, Ricciardi L, Cuzzocrea S. *Dermatite da Nickel introdotto con gli alimenti*. Giorn It Allergol Immunol Clin 1996;6:4-9.

Veien NK, Attel-Koomen CT, Laurberg G. *Low nickel diet: an open prospective trial*. J Am Acad Dermatol 1993;29:1002.

Bibliografia

Trattamento delle allergie alimentari

La terapia dell'allergia alimentare comporta l'adozione di *diete di eliminazione mirate*, basate su una corretta diagnosi in vivo ed in vitro e cioè la completa esclusione dell'alimento/i responsabili dello scatenamento della sintomatologia. In effetti l'unico trattamento universalmente accettato per le allergie alimentari consiste nell'evitare il cibo scatenante, previa educazione del paziente (e dei suoi familiari) e attenta considerazione delle fonti occulte di alimenti. Tale procedura può risultare semplice e priva di gravi conseguenze quando l'allergene è un cibo solo occasionalmente assunto e di valore nutrizionale modesto e/o facilmente compensabile da altri alimenti. Spesso però l'esclusione riguarda alimenti molto comuni e di elevato valore nutrizionale presenti in una serie molto ampia di cibi. La loro esclusione dalla dieta può quindi determinare carenze nutrizionali multiple specie in soggetti a rischio quali bambini e gestanti e non sempre compensabili tramite opportune supplementazioni. Inoltre le limitazioni poste da tali diete possono interferire con la normale vita di relazione sociale e alle volte facilitano l'insorgenza di problemi psicologici per cui può essere necessario un supporto psicologico per i pazienti e/o per i familiari in tutti i casi di diete di eliminazione molto estensive. Pertanto una dieta di eliminazione dovrebbe essere prescritta solo se realmente necessaria sulla base di una allergia sicuramente accertata.

Nel condurre una dieta di eliminazione, vanno quindi tenuti presenti alcuni punti fermi:

- corretta identificazione dell'allergene scatenante;
- conoscenza delle fonti potenziali di allergeni nascosti;
- consapevolezza della possibile cross-reattività tra alimenti ed inalanti;

11.1. Terapia dietetica



- eliminazione delle possibili cross-reattività tra alimenti ed inalanti;
- appropriata supervisione delle diete di eliminazione con riguardo alle necessità nutrizionali, particolarmente nei bambini in fase di crescita.

L'eliminazione del cibo scatenante dovrebbe condurre alla scomparsa delle manifestazioni cliniche. Se non si verifica un netto miglioramento nell'arco di 10 giorni o non si determina la remissione totale in un mese, la diagnosi dovrebbe nuovamente essere considerata (o controllata la compliance alla dieta).

Le modalità pratiche per effettuare una completa esclusione di alcuni alimenti dalla dieta, anche quando presenti nei diversi cibi, sono elencate nell'appendice.

Nello stabilire il piano dietetico deve essere inoltre indagata la possibilità di esistenza di reazioni crociate tra alimenti in causa ed altri, spesso appartenenti alla stessa famiglia botanica, anche se il riscontro diagnostico di cross-reattività spesso non corrisponde alla comparsa di manifestazioni cliniche. A scopo esemplificativo, nella Tabella 11.1 vengono riportate le famiglie di appartenenza dei più importanti alimenti vegetali.

Tabella 11.1

Famiglie di appartenenza dei più importanti alimenti vegetali.

Pomacee:	mela, mela cotogna, pera, nespola
Rutacee:	agrumi (limoni, arancia, mandarino, pompelmo, cedro ecc.)
Chenopodiacee:	barbabietola, spinaci, cardi
Prunacee:	albicocca, prugna, ciliegia
Cucurbitacee:	cetriolo, zucca, zucchina, melone, cocomero
Graminacee:	cereali (frumento, mais, avena, orzo, ecc.)
Liliacee:	asparago, porro, aglio, cipolla
Labiatae:	basilico, maggiorana, menta, origano, salvia, timo
Crucifere:	broccoli, cavolo, cavolfiore, cavoli di Bruxelles, senape, rafano, ravanello, rapa
Solanacee:	patata, pomodoro, melanzana
Apiacee:	anice, carota, sedano, comino, finocchio, prezzemolo
Leguminose:	fagioli (inclusa soia), lenticchie, piselli, arachidi, liquerizia, tamarindo
Amigdalacee:	mandorla, albicocca, pesca, susina, ciliegia
Rosacee:	mora, lampone, fragola
Compositae:	carciofo, camomilla, cicoria, indivia, lattuga, girasole, dragoncello

Poco si sa intorno alla durata della dieta di esclusione: in una percentuale significativa di casi di pazienti sia adulti che bambini con allergia alimentare, è stata osservata la comparsa di tolleranza nei confronti dei cibi dopo un periodo adeguato (almeno 1 o 2 anni) di completa esclusione degli stessi dalla dieta. Tale fenomeno sembra dipendere dall'età dei pazienti (nei bambini la tolleranza compare più precocemente e facilmente), dalla gravità della sintomatologia iniziale (maggiore la gravità più lenta la comparsa di tolleranza) e dal tipo di alimento in causa (la sensibilizzazione verso i semi e le arachidi appare di tipo permanente). Poiché comunque la maggioranza dei piccoli bambini possono perdere la loro allergia alimentare, si dovrebbe riconsiderare la diagnosi ogni anno; se il paziente ha tollerato senza problemi un'ingestione accidentale dell'alimento, allora questo potrà essere consumato tranquillamente in futuro. Viceversa se questo non è avvenuto la diminuzione del pomfo e la scomparsa di IgE specifiche staranno ad indicare un viraggio verso la tolleranza. La reintroduzione dell'alimento comunque dovrebbe essere preceduta da uno scatenamento negativo o da una sicura storia di introduzione accidentale.

Nei pazienti con accertata diagnosi di intolleranza al glutine, viceversa, la dieta va protratta per tutta la vita.

È da tener presente che bambini allergici agli alimenti potranno sviluppare in seguito allergie respiratorie, per cui sarà utile rendere edotti di questa possibilità i genitori e consigliarli di adottare alcune misure di profilassi ambientale e particolarmente l'astensione dal fumo.

Nei bambini allattati al seno, l'eliminazione degli alimenti allergizzanti può presentare particolari problemi, in quanto nel latte possono trovarsi le proteine introdotte dalla madre, che quindi dovrà ridurre la quantità di alimenti scatenanti quali latte o uovo in presenza di provata allergia alimentare nel bambino. La pratica dell'allattamento al seno va comunque continuata per i risvolti positivi sul piano nutrizionale, immunologico e psicologico che essa presenta.

Quando nel bambino allergico al latte l'allattamento al seno non è possibile o non è sufficiente, esistono vari tipi di idrolisati delle proteine del latte utilizzabili quali sostituti. In questi prodotti le proteine del latte sono state sottoposte a gradi variabili di denaturazione sia con idrolisi che con de-

gradazione enzimatica che con ultrafiltrazione.

Queste *formule ipoallergeniche* variano per quanto riguarda la residua antigenicità. La Società Europea di Allergologia e Immunologia Pediatrica suggerisce di eseguire *prick test* e provocazione orale, sotto appropriato controllo, con il materiale da utilizzare per l'alimentazione.

Le formule a base di soia sono spesso considerate sostituti delle formule a base di latte vaccino, anche a causa del minor costo. Il loro uso è limitato dal fatto che i bambini allergici al latte molto spesso (30-40%) sviluppano anche una allergia alla soia se alimentati con queste formule. Per cui, per evitare anche un'allergizzazione a questo alimento nel bambino, è preferibile utilizzare un idrolisato.

Secondo alcuni Autori la gestione dell'allergia alimentare si dovrebbe basare su misure che annullino la disfunzione immunologica a livello della barriera intestinale, quali l'uso di *probiotici*. Un **probiotico** è stato definito come un supplemento alimentare microbico vivo che condiziona in modo vantaggioso la salute dell'ospite. La terapia probiotica si propone quindi di agire su quelle condizioni cliniche associate a danno della funzione di barriera della mucosa intestinale. I batteri probiotici dovrebbero rinforzare le diverse linee di difesa dell'intestino: esclusione immune, eliminazione immune e regolazione immune. Studi effettuati su bambini con dermatite atopica in trattamento con idrolisati di latte di soia più *Lactobacillus* GG, hanno dimostrato un netto miglioramento dei parametri di flogosi intestinale (dosaggio di α 1-antitripsina, TNF- α e proteina cationica nelle feci) rispetto al gruppo di controllo trattato con soli idrolisati. Tale miglioramento è determinato dalla capacità da parte di proteasi contenute nel *Lactobacillus* di idrolizzare la caseina dando origine a molecole dotate di attività soppressiva sulla produzione di IL-4 da parte di linfociti T in cultura.

11.2. Terapia medica

Nonostante le diete di eliminazione, molto spesso la storia naturale della malattia risulta scarsamente influenzata poiché per molti alimenti anche se non per tutti, il paziente dovrà perseverare nella pratica della più totale astensione. In casi molto frequenti è da un lato causa di difficile accettazione e di mancato reinserimento sociale, dall'altro evidenza come non vi siano alternative sul piano terapeutico capaci di

prevenire l'evento clinico sintomatologico. Come visto, se gli allergeni sono pochi o scarsamente rappresentati, la razionalità dell'evitare l'esposizione consente un adeguato risultato in termini di costo/beneficio; nel caso dell'allergia alimentare spesso il paziente propende per l'esposizione, con tutte le conseguenze in termini di comparsa di sintomi. Un esempio paradigmatico può essere rappresentato dai giovani atleti che presentano episodi di EIA scatenata da cibo, per i quali la dieta può rappresentare un serio disturbo in vista di gare o di allenamenti importanti.

Dal punto di vista sintomatologico vanno attuate tutte le terapie necessarie a seconda del quadro clinico determinato dall'alimento, tra cui, come si sa, gli **antistaminici** ricoprono un ruolo estremamente importante nel prurito e nella sindrome orticaria/angioedema non grave.

Dal punto di vista preventivo i farmaci a disposizione non sono molti.

Disodiocromoglicato: il disodiocromoglicato per via orale è stato provato in parecchi studi, molti dei quali non controllati correttamente. La terapia è costosa e dovrebbe essere presa in considerazione soltanto in quei pazienti con documentata allergia alimentare multipla in cui la dieta di esclusione è complessa o impossibile.

Chetotifene: è stato anch'esso provato come terapia preventiva dell'allergia alimentare, ma la scarsità di studi controllati e di risultati conclusivi non permettono di stabilirne l'efficacia.

Cetirizina: è un antistaminico selettivo e potente, in grado di inibire il reclutamento degli eosinofili a livello cutaneo, nasale e polmonare. La terapia prolungata con il farmaco si è rivelata estremamente efficace nel modificare la storia naturale dell'allergia nel bambino atopico.

Immunoterapia specifica: non è un metodo generalmente accettato nel trattamento della allergia alimentare propriamente detta.

Tuttavia, pazienti pollinosici con sindrome orale allergica trarrebbero una buona riduzione anche dei sintomi orali con immunoterapia specifica agli allergeni inalanti.

Non esistendo alcun trattamento sicuro dell'allergia alimentare, forse eccettuata la dieta, vari Autori si sono posti il problema della iposensibilizzazione specifica nei pazienti con

manifestazioni cliniche gravi, la cui storia naturale non mostra tendenza alla scomparsa dei sintomi con il passare degli anni. È questo il caso ad esempio dell'allergia alle arachidi, molto diffusa negli USA ed in progressivo aumento. Poiché l'eliminazione con la dieta non si è dimostrata più efficace del tentativo di trattare con lo stesso sistema l'allergia al veleno di imenotteri (cioè cercando di evitarne la puntura), si è pensato alla necessità di procedere a studi controllati sull'efficacia della immunoterapia specifica (Nelson). Sono descritti casi di riuscita desensibilizzazione all'arachide sia mediante trattamento tradizionale che orale, tuttavia in studi non controllati. In un solo studio controllato si è concluso che in realtà con gli estratti attuali la terapia ed il mantenimento comportano una percentuale di rischio inaccettabile. L'utilità della iposensibilizzazione orale anche per altri tipi di alimenti non è stata documentata in studi in doppio cieco. Si spera, come vedremo in seguito, che potere associare anticorpi anti-IgE ad una immunoterapia tradizionale possa essere la via del futuro anche nel trattamento delle allergie alimentari.

Desensibilizzazione orale al latte. È un tipo di trattamento propugnato di alcuni Autori in quanto l'eliminazione totale del latte e dei suoi derivati dalla dieta risulta particolarmente gravosa, talvolta difficilmente proponibile ed ancor più difficilmente attuabile e molte volte anche inefficace. Wutrich riporta una casistica di 17 pazienti trattati con un successo complessivo del 75% dei pazienti con completa tolleranza dell'alimento, scomparsa delle IgE specifiche verso le proteine del latte e negativizzazione delle prove cutanee. Tuttavia come già detto si tratta di studi in aperto senza controllo in doppio cieco.

11.3. Prevenzione

La prevenzione dell'allergia può essere effettuata a tre stadi potenziali: 1) prevenzione primaria, che inibisce le IgE e le altre sensibilizzazioni immunologiche, 2) prevenzione secondaria, che elimina le espressioni della malattia successive alla sensibilizzazione immunologica e 3) prevenzione terziaria che sopprime i sintomi dopo e a dispetto dell'espressione della malattia.

Per quanto la prevenzione primaria sia la migliore, quella secondaria può essere necessaria sia in aggiunta alla preceden-

te, sia come opzione in quelle famiglie disinteressate alla prevenzione primaria (o non informate) finché non si manifestano i *marker* di atopia. La prevenzione terziaria, la più praticata da allergologi e pediatri viene generalmente istituita dopo le manifestazioni dell'allergia e talvolta anche parecchio tempo dopo.

Chiaramente la prevenzione primaria dell'allergia è attuabile soltanto nella prima infanzia. Un prolungato allattamento al seno ed una ritardata esposizione al latte vaccino ed ai cibi solidi sono considerati elementi protettivi nei riguardi dell'allergia alimentare, anche se intorno a queste affermazioni il consenso non è unanime.

Le misure preventive che comunque sono ritenute utili, anche se alcune con dei distinguo sono:

- allattamento al seno;
- formule ipoallergeniche;
- diete di eliminazione da parte della madre nutrice in presenza di bambini allergici ad alimenti che possono passare nel latte;
- ritardata introduzione di cibi solidi (oltre i sei mesi di vita);
- astensione assoluta dal fumo durante la gravidanza, l'allattamento e comunque in presenza del bambino atopico (e non).

Allattamento al seno

I neonati dei mammiferi sono relativamente immaturi alla nascita nella loro capacità di produrre citochine e fattori di crescita. Di conseguenza le fonti alternative di citochine fornite dalla placenta e dal liquido amniotico prima della nascita e dal latte materno dopo la nascita controbilanciano il rischio potenziale negativo. A questo proposito, la ghiandola mammaria precede dal punto di vista evolutivo la placenta, in quanto la prima è ben sviluppata nei mammiferi aplacentati quali i monotremi (echidna) ed i marsupiali (Canguro e Koala). Di conseguenza l'allattamento al seno può essere anche di grande importanza per i neonati mammiferi.

Il latte umano possiede numerosi fattori di difesa verso l'intestino in crescita in quanto contiene agenti antimicrobici, quali la lattoferrina che contribuiscono alla protezione senza determinare infiammazione. Il trasporto passivo di immuno-



globuline preferenzialmente IgA, opera una ulteriore protezione particolarmente a livello della superficie mucosa intestinale. Inoltre il latte rappresenta una fonte di fattori che favoriscono la crescita di microrganismi commensali utili come i lattobacilli ed i bifidobatteri.

La popolazione leucocitaria del latte è rappresentata essenzialmente da neutrofili e da macrofagi, i quali ultimi presentano un fenotipo attivato. I linfociti sono essenzialmente CD45RO+ (linfociti della memoria) e CD8+, che probabilmente rappresentano il fenotipo necessario a livello dell'intestino del neonato in sviluppo.

Tra le citochine prevalgono quelle considerate di tipo antinfiammatorio come IL-10, che si pensa abbiano un ruolo importante nel regolare le risposte alle elevate dosi di antigeni a cui è esposto l'intestino neonatale. Nel latte sono inoltre contenuti inibitori delle proteasi α 1- antitripsina e α 1-antichimotripsina accompagnate da un pH gastrico più elevato che nell'adulto. Queste condizioni a livello intestinale favorirebbero la presenza e l'assorbimento di polipeptidi intatti che potrebbero quindi trasmettere segnali immunomodulatori.

Oltre a IL-10, le citochine identificate nel latte includono IL-6, TNF α , TGF β 1, TGF β 2, M-CSF e IL-8.

Le concentrazioni di citochine sono più elevate nei primi giorni di lattazione e via via diminuiscono con l'aumentare della dose di latte somministrato giornalmente, in modo che la quantità ricevuta dai neonati sia costante fino allo svezzamento. Le citochine presenti nel latte non sono di origine sistemica, ma vengono prodotte localmente a livello della ghiandola mammaria dai linfociti presenti o dalle cellule epiteliali. Non è ancora chiarito se nel latte di madri allergiche siano più elevati i livelli di citochine proinfiammatorie quali IL-4. Di conseguenza, l'allattamento al seno rappresenta per il neonato l'"ambiente" ideale dal punto di vista nutrizionale, immunologico, fisiologico e psicologico e quindi presenta indubbi vantaggi rispetto alle formule ipoallergeniche. Per tali ragioni, l'allattamento al seno andrebbe incoraggiato in tutti i neonati, compresi quelli con rischio atopico, anche se modeste quantità di allergeni alimentari possono essere presenti nel latte.

La disputa, nata più di 60 anni fa, tuttavia rimane tuttora e riguarda quanto l'allattamento al seno possa prevenire, ridur-

re, ritardare o aumentare lo sviluppo della malattia allergica. Le differenze nei tipi di studi, la qualità, la durata dell'allattamento con risultati quindi discordanti rendono conto di queste disparità di vedute.

C'è comunque un consenso quasi unanime sul fatto che i migliori risultati si ottengano mediante l'astensione da molti cibi comprese le uova, i succhi di frutta ed cibi solidi per almeno i primi sei mesi di vita, come dimostrato da Sampson le cui conclusioni sono riportate nel Capitolo 1.

Ad ogni modo la *America Academy of Pediatrics* in un documento del 1998 ha fermamente ribadito che l'allattamento al seno è la miglior forma di nutrizione per il neonato, compresi i prematuri ed i bambini con malattie. Sostiene inoltre che per quanto vi siano argomenti socio-economici che possono ingenerare confusione e che possono giocare un ruolo sulla decisione della madre di allattare, l'allattamento al seno offre il miglior risultato medico e psicosociale per i bambini.

Secondo alcune revisioni critiche, tuttavia, nel campo della prevenzione dell'allergia, anche nelle migliori circostanze l'effetto dell'allattamento al seno sarebbe in grado solo di ritardare piuttosto che di prevenire la comparsa dell'allergia alimentare.

Le manipolazioni dietetiche nelle madri durante gli ultimi tre mesi di gravidanza, considerate come un possibile meccanismo di riduzione del tasso di allergie respiratorie nella prole, non si sono dimostrate in realtà in grado di modificare né lo sviluppo di allergie alimentari che respiratorie né i livelli di IgE specifiche. Di conseguenza, le manipolazioni dietetiche durante la gravidanza non sono state in grado di modificare in alcun modo la prevalenza dell'allergia alimentare nell'infanzia. In contrasto con la mancanza di effetti di una dieta durante la gravidanza, una dieta di eliminazione può essere utile (e talvolta indispensabile) durante l'allattamento in bambini con importante storia familiare di allergia. Dati i problemi posti da questo tipo di limitazioni dietetiche, questa soluzione è da proporre solo in famiglie ad alto rischio di atopìa, in madri fortemente motivate e naturalmente in presenza di bambini sintomatici allergici ai comuni allergeni alimentari ingeriti dalla madre. Una dieta povera di grassi saturi da parte della nutrice, sarebbe indispensabile nella prevenzione dell'atopia.

Astensione dal fumo

Tra le misure preventive, viceversa è da inserire l'importanza estrema dell'astensione dal fumo della madre durante la gravidanza ed in particolare in presenza di alto rischio di atopia, in quanto il fumo materno in gravidanza aumenta il rischio di manifestazioni allergiche nel bambino ed è associato con la comparsa di *wheezing* durante i primi tre anni di vita e ridotta funzionalità respiratoria nei bambini al di sotto dei sei anni.

Conclusioni

Un corretto programma di prevenzione deve, in primo luogo, considerare attentamente la necessità di selezionare attentamente i bambini che, sulla base di un aumentato rischio di sviluppare una patologia allergica, rappresentino i destinatari più idonei delle misure di profilassi ed inoltre deve individuare il momento ed i tipi di alimenti più adatti fra quelli ipotizzabili ai fini preventivi.

Attualmente in assenza di sicuri *markers* predittivi del rischio individuale di allergia, il criterio più affidabile di selezione dei soggetti sembra essere rappresentato da una attenta indagine anamnestica familiare, individuando nei figli di genitori entrambi atopici con la stessa manifestazione allergica i principali destinatari di un programma di prevenzione. Per quanto riguarda il momento più idoneo per effettuare un razionale intervento di prevenzione, si ritiene che esso sia rappresentato dai primi mesi di vita e cioè dai periodi di alimentazione lattea e di svezzamento.

Gli interventi di manipolazione dietetica durante la gravidanza non si sarebbero invece dimostrati efficaci ai fini di prevenire lo sviluppo di sensibilizzazione nel nascituro.

Infine la necessità di individuare una valida alternativa al latte materno nei casi in cui l'alimentazione al seno (comunque consigliabile) non sia possibile e ci si trovi in presenza di un neonato ad elevato rischio atopico, sono attualmente disponibili diversi preparati alternativi, concepiti con lo scopo di minimizzare il rischio allergico. Mentre il ruolo protettivo della soia è oggi passato in secondo piano anche per il rischio di allergia, i più recenti preparati derivati dall'idrolisi parziale delle proteine del latte vaccino rappresentano un approccio praticabile e utile nella prevenzione dell'allergia ali-

mentare nei neonati a rischio, anche se a questo proposito sono necessari ulteriori studi.

Alcune misure preventive consigliabili nelle famiglie ad alto rischio di atopia sono riassunte nella Tabella 11.2, ma non si può dimenticare che queste misure hanno un costo personale e familiare non indifferente (Tab. 11.3).

Prevenzione farmacologica

Come abbiamo visto, c'è una progressione comune detta "marcia allergica" che porta dalla dermatite atopica all'asma. Si è visto che circa il 40% di bambini con sensibilizzazione

Tabella 11.2

Raccomandazioni per le famiglie di neonati ad alto rischio di allergia e malattie atopiche.

Prima della gravidanza

- Non fumare
- Profilassi ambientale
- Non sono raccomandati gli acaricidi

Durante la gravidanza

- Non fumare
- Profilassi ambientale
- Promuovere l'allattamento al seno
- Istruzioni ed informazioni ad entrambi i genitori

Nel reparto maternità

- Non fumare
- Non usare formule a base di latte vaccino, neppure occasionalmente la notte
- Promuovere l'allattamento al seno
- Informare intorno a sostituti alternativi del latte materno con provata ipoallergenicità

A casa

- Ottimizzazione delle condizioni igieniche
- Non fumare
- Promuovere l'allattamento al seno per almeno 4-6 mesi
- Istruzioni ed informazioni ad entrambi i genitori
- Informazioni intorno alle reali alternative ipoallergeniche al latte vaccino
- Evitare altri tipi di alimenti prima dei quattro mesi di vita
- Introdurre i cibi altamente allergenici (uova, pesce, frutta secca, arachidi) solo dopo il primo anno di vita
- Dilazionare il più possibile l'ingresso ai nidi (almeno fino dopo i 18 mesi)

Nota: le restrizioni dietetiche devono essere supportate da un dietologo.

Tabella 11.3

Rischi associati alle misure antiallergeniche preventive.

Malnutrizione
 Costo elevato per la famiglia e la società
 Ansietà nella famiglia
 Iperprotezione del bambino
 Relazioni familiari disturbate
 Isolamento sociale della famiglia
 Delusione/rabbia quando i sintomi si manifestano
 Scarsa compliance (ad esempio l'assunzione intermittente di formule di latte vaccino è probabilmente peggiore dell'assunzione regolare delle stesse)

allergica precoce e dermatite atopica nella prima infanzia sviluppa asma all'età di tre o quattro anni.

In passato si era già tentato di intervenire farmacologicamente su questa progressione al fine di impedire la comparsa di asma nei bambini con dermatite atopica o con familiarità di allergia ma gli studi erano stati condotti su campioni esigui e senza un preciso disegno.

È ormai riconosciuto che nell'asma, l'infiammazione delle vie aeree è caratterizzata dal reclutamento degli eosinofili ed associata ad una sovraespressione della molecola di adesione ICAM-1 a livello dell'epitelio respiratorio, dell'endotelio e di molte cellule infiammatorie.

La **Cetirizina** è un antistaminico selettivo e potente in grado di inibire il reclutamento degli eosinofili a livello cutaneo, nasale e polmonare, la loro degranolazione, l'espressione e l'adesione intercellulare in vivo di ICAM-1 sulle cellule epiteliali nasali e congiuntivali durante l'episodio infiammatorio su base allergica.

È stato così condotto lo studio **ETAC** (*Early Treatment of the Atopic Child*) al fine di stabilire se un trattamento prolungato (18 mesi) con Cetirizina fosse in grado di prevenire la comparsa di asma in piccoli bambini con dermatite atopica. Questo studio multicentrico prospettico, randomizzato, in doppio cieco contro placebo è stato condotto su 830 bambini di età tra i 12 e i 24 mesi, caratterizzati dall'aver dermatite atopica, un parente di primo grado allergico e che potevano essere allergici essi stessi. Dai dati ottenuti è risultato che la Cetirizina è in grado di ridurre la comparsa di asma

nella metà dei bambini studiati rispetto ai soggetti di controllo trattati con placebo.

Si può quindi vedere che un trattamento farmacologico ben condotto è in grado di operare una prevenzione terziaria efficace evitando il progredire della storia naturale della malattia allergica ed in particolare le manifestazioni più gravi rappresentate dall'asma, dando inoltre una diminuzione dei sintomi allergici durante il trattamento.

Come si è visto all'inizio, il sistema immune mucosale contiene complesse vie di regolazione che sono basate su un sistema immune cellulare non danneggiato o alterato. Lo sviluppo dell'allergia è dovuto ad una ancora poco chiarita "rottura" di questi meccanismi regolatori. Attualmente la via maestra nella terapia dell'allergia è la dieta di eliminazione difficilmente accettabile.

In un prossimo futuro potrebbero diventare disponibili interventi di immunoterapia anche per le allergie alimentari mediante somministrazione di allergeni mutati ricombinanti che non presentano il rischio di indurre reazioni anafilattiche, oppure mediante protocolli di immunizzazione basati sul DNA.

Attualmente una strategia più globale che può essere utile anche nel trattare le allergie alimentari IgE mediate è rappresentato la **terapia con anticorpi anti-IgE** "umanizzati". Questa forma di terapia (che ha già raggiunto la fase di studio clinico e fra poco sarà commercializzata anche in Italia) presenta il vantaggio di poter trattare le allergie alimentari multiple indipendentemente dalla specificità allergenica.

Mediante l'uso di anticorpi "umanizzati" specifici per il domain Cε3 delle IgE (la porzione della regione Fc delle IgE che si lega al recettore Fcε) è stata dimostrata una diminuzione dose dipendente del livello delle IgE circolanti.

Poiché le IgE circolanti e le IgE adese la mastocita sono in continuo interscambio dinamico tra loro e poiché gli anticorpi anti-IgE vanno a legarsi con le IgE circolanti formando degli immunocomplessi che vengono eliminati dalla circolazione, entro un periodo di 4 mesi si ottiene una percentuale di IgE circolanti di meno del 5% con diminuzione anche delle IgE legate ai mastociti. A loro volta i mastociti, privi di IgE con il tempo perdono anche i recettori che sono espressi in

11.4. Prospettive future

maniera proporzionale rispetto ai livelli di IgE circolanti. Per quanto sia probabile che questa terapia, che consiste in una iniezione al mese, sia molto costosa e protratta per un lungo periodo di tempo, è possibile che l'uso delle anti IgE possa essere finalizzato a diminuire temporaneamente la reattività allergica dell'individuo; in tal modo si può attuare una desensibilizzazione allergene-specifica con allergeni tradizionali anche nel campo dell'allergia alimentare senza il rischio di indurre gravi effetti collaterali. A sua volta, come si sa, la desensibilizzazione "tradizionale" è in grado di sostituire il milieu citochinico di tipo Th2 tipico dell'allergico con il fenotipo "normale" Th1 e quindi diminuire i livelli di IgE oltre che la reattività dell'ospite. In tal modo, il trattamento anti-IgE potrebbe essere interrotto al termine dell'intervento di desensibilizzazione e l'allergia potrebbe essere considerata curata.

Una migliore conoscenza dell'immunità mucosale, può fornire la base per nuove modalità terapeutiche per il trattamento delle malattie allergiche. Sono attualmente allo studio i meccanismi inibitori endogeni della reazione allergica: tra questi **IL-10** è un fattore regolatorio, la cui efficacia terapeutica è già stata dimostrata nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino. Nel morbo di Crohn il trattamento con IL-10 riduce l'attività infiammatoria intestinale ed il 50% dei pazienti trattati con IL-10 ha mostrato una completa remissione dei sintomi dopo tre settimane di trattamento. Questi studi sono promettenti e fanno sperare che un certo numero di terapie immunologiche, che agiscono sui vari momenti della reazione allergica ed in grado di regolare il rilascio di citochine, possano essere attuabili in un futuro non lontano:

- sfruttamento della tolleranza orale;
- blocco della produzione delle citochine o dei recettori per le citochine;
- uso di citochine antinfiammatorie quali IL-10 e TGF- β ;
- blocco dell'interazione integrine adressine;
- blocco di molecole accessorie nell'interazione T linfocita/APC.

Bibliografia

- Bellanti AJ, Wallerstedt DB, MacDowell-Carneiro AL. *Therapeutic perspectives in food allergy*. Allergy 1999;54(Suppl.58):46-9.
- Bucher C, Wütrich B. *Oral desensitization in cow's milk allergy*. Giorn It Allergol Immunol Clin 2000;10(Suppl.1):119-20.
- Chandra RK, Puri S, Suraiya C, Cheema PS. *Influence on maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants*. Clinical Allergy 1986;16:563.
- Collins-Williams C. *The role of pharmacologic agents in the prevention or treatment of allergic food disorders*. Ann Allergy 1986;57:53.
- Dean TP, Adler BR, Ruge F, Warner JO. *In vitro allergenicity of cow's milk substitutes*. Clin Exp Allergy 1993;23:205.
- ESPGAN Committee on Nutrition. *Comment on antigen-reduced infant formulae*. Acta Paediatr 1993;82:314.
- ETAC study group. *Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC*. Pediatr Allergy Immunol 1998;9:116-24.
- Groux H, Powrie F. *Regulatory T cells and inflammatory bowel disease*. Immunol Today 1999;20:442-5.
- Haller CA, Simpser E. *Breastfeeding: 1999 perspective*. Curr Opin Pediatr 1999;11:379-83.
- Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. *Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age*. Acta Paediatr 1999;88:7-12.
- Hide DW, Matthews S, Matthews L et al. *Effect on allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age of two years*. J Allergy Clin Immunol 1994;93:842.
- Hide DW. *The role of hypoallergenic formulas in cow's milk allergy and allergy prevention: report of a workshop held in march 1995 at St Mary's Hospital NHS Trust, Newport, Isle of Wight, UK*. Clin Exp Allergy 1995;25:1260.
- Host A. *Importance of the first meal on the development of cow's milk allergy and intolerance*. Allergy Proc 1991;12:227.
- Isolauri E, Salminen S, Mattila-Sandholm T. *New functional foods in the treatment of food allergy*. Ann Med 1999;31:299-302.
- Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. *Breast-feeding of allergic infants*. J Pediatr 1999;134:27-32.
- Jones CA, Warner JO. *Breast milk as an alternative source of cytokines for offspring*. Clin Exp Allergy 2000;30:599-661.
- Kelson JM, Jones RT, Tellez R, Yunginger JW. *Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy*. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;74:391.
- Kirjavainen PV, Apostolu E, Salminen SJ, Isolauri E. *New aspects of probiotics - a novel approach in the management of food allergy*. Allergy 1999;54:909-15.
- Koulis A, Robinson DS. *The anti-inflammatory effects of interleukin-10 in allergic*. Clin Exp Allergy 2000;30:747-50.
- Majamaa H, Isolauri E. *Probiotics: a novel approach in the management of food allergy*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:179.
- Nelson HS. *Immunotherapy with foods*. Int J Immunopathol Pharmacol 1997;10:77.

Nilsson C, Oman H, Hallden G, Lilja G, Lundberg M, Harfast B. *A case of allergy to cow's milk hydrolysate*. Allergy 1999;54:1322-6.

Nucera E, Schiavino D, D'Ambrosio C, Stabile A, Rumi C, Gasbarrini G, Patriarca G. *Immunological aspects of oral desensitization in food allergy*. Dig Dis Sciences 2000;43:637-41.

Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, et al. *Evaluation of the presence of bovine proteins in human milk as a possible cause of allergic symptoms in breast-fed children*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;84:353-60.

Saarinén U, Kajosaari M. *Breast feeding as prophylaxis against atopic disease. Prospective follow-up until 17 years*. Lancet 1995;346:1069.

Sampson HA. *Food allergy and the role of immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 1992;90:151.

Vierucci A, et al. *La dieta nella prevenzione e nella terapia della dermatite atopica*. Riv Ital Pediat 1994;20:343.

Zeiger RS, Heller S. *The development and prediction of atopy in high risk children: Follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1179.

Zeiger RS. *Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children*. J Ped Gastroenterol Nutr 2000;30:S77-S86.

Problemi pratici

Il miglior approccio strategico nel trattamento della allergia alimentare consiste nell'evitare completamente l'allergene. Questa raccomandazione così categorica ha come premessa che sia stata posta una corretta diagnosi e che siano stati identificati nel modo più corretto possibile l'allergene o gli allergeni che hanno determinato la sintomatologia. È cruciale provvedere ad una adeguata informazione intorno all'allergene, inclusi i tipi di alimenti in cui può essere rinvenuto ed i vari termini utilizzati nelle etichette per identificarli.

Abbiamo già visto nel paragrafo "l'allergene nascosto" quali sono alcuni dei problemi, vedremo qui di seguito come interpretare correttamente una etichetta e quali comportamenti pratici assumere.

I cibi più comunemente causa nel determinare una reazione allergica sono uova, latte, grano, pesce, molluschi e frutta secca, anche se, in senso stretto, qualsiasi alimento è potenzialmente in grado di scatenare una reazione allergica. Alcuni alimenti come uova e arachidi sono allergizzanti sia in forma cotta che cruda, mentre altri come la frutta ed i vegetali possono perdere tutta od in parte la loro allergenicità con la cottura.

Apparentemente, è ragionevolmente possibile eliminare l'alimento scatenante con una accurata preparazione e pianificazione dei cibi e con l'attenta lettura delle etichette. Tuttavia la Letteratura è densa di rapporti di contatti incidentali di pazienti allergici con il preciso alimento a cui sono allergici e che tentano con ogni mezzo di evitare. Anche modeste quantità dell'alimento possono scatenare reazioni gravi in pazienti molto sensibili, per cui si cercano di evidenziare le aree di potenziali problemi e di fornire alcuni suggerimenti per migliorare la vigilanza.



12.1. Lettura delle etichette

I pazienti allergici agli alimenti devono essere avvertiti di **leggere attentamente gli ingredienti** elencati sulle etichette di tutti gli alimenti e questo deve essere ripetuto in occasione di ogni acquisto in quanto gli ingredienti possono essere variati senza avviso. Inoltre devono imparare a conoscere i termini tecnici o meno consueti per gli alimenti elencati sulle etichette (Tabb. 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8).

Associazioni specializzate negli USA mettono a disposizione delle tessere “*How to read a label*” via via aggiornate in cui vengono elencati i sinonimi ed i numeri di codice con cui possono essere mascherati latte, uova, ecc.

Anche la comprensione delle regole di alimentazione *kosher* può essere utile a rendere più semplice l'interpretazione del-

Tabella 12.1

Etichette che **possono** indicare la presenza di proteine del latte.

Artificial butter flavor	Aroma artificiale di burro	Butter	Burro
Butter fat	Grassi animali	Butter milk solids	Solidi del burro
Caramel color	Colorante caramello	Casein	Caseina
Caramel flavoring	Aromatizzante caramello	Caseinate	Caseinato
Cheese	Formaggio	Cream	Panna (crema)
Curds	Caglio	“De-lactosated whey”	Siero delattosato
Demineralized whey	Siero demineralizzato	Dried milk	Latte in polvere
Fully cream milk powder	Latte in polvere intero	Lactalbumin	Lattalbumina
High protein flavor	Aromi da proteine nobili	Lactose	Lattosio
Lactalbumine phosphate	Fosfato di lattalbumina	Milk derivative	Derivati del latte
Milk protein	Proteine del latte	Natural flavoring	Aromi naturali
Pasteurized milk	Latte pastorizzato	Rennet casein	Caseina di caglio
Skim milk powder	Latte scremato in polvere	Solids	Solidi
Sour cream	Panna acida	Sour milk solids	Solidi di latte acido
Whey	Siero	Whey powder	Siero in polvere
Whey protein concentrate	Proteine del siero concentrate	Yoghurt	Yogurt

Tab. 12.2

Etichette che **possono** indicare la presenza di proteine dell'uovo.

Albumin	Albumina
Binder	Agglomerante
Coagulant	Coagulante
Egg white	Bianco d'uovo
Egg yolk or yellow	Rosso d'uovo
Emulsifier	Emulsificante
Globulin	Globulina
Lecithin	Lecitina
Livetin	Livetina
Lysozyme	Lisozima
Ovalbumin	Ovalbumina
Ovamucin	Ovomucina
Ovamucoïd	Ovomucoide
Ovovitellin	Ovovitellina
Powdered egg	Uovo in polvere
Vitellin	Vitellina
Whole egg	Uovo intero

Tabella 12.3

Etichette che **indicano** la presenza di proteine della soia.

Miso	
Shoyo sauce	
Soy flour, soy grits	Farina di soia
Soy milk	Latte di soia
Soy sprouts	Germogli di soia
Soy protein concentrate	Proteine concentrate di soia
Soy protein isolate	Proteine isolate di soia
Soy sauce	Salsa di soia
Tempeh	
Tofu	Formaggio di soia
Textured vegetable protein (TVP)	Proteine vegetali strutturate

Tabella 12.4

Etichette che **possono** indicare la presenza di proteine di arachide.

Peanut	Arachidi
Peanut butter	Burro di arachidi
Emulsifier	Emulsionanti (non comune)
Flavoring	Aromatizzanti
Oriental sauce	Salsa orientale

Tabella 12.5

Etichette che **possono** indicare la presenza di proteine di soia.

Gum arabic	Gomma arabica	Or concentrate	O concentrate di soia
Bulkin agent	Volumizzanti	Soy sauce	Salsa di soia
Carob	Carruba	Soy bean	Fagioli di soia
Emulsifier	Emulsionanti	Soy bean oil	Olio di soia
Guar gum	Gomma di guar	Stabilizer	Stabilizzanti
(HVP) Hydrolyzed vegetable protein	Proteine vegetali idrolizzate	Starch	Amido
Lechitin*	Lecitina	(TVP) Textured vegetable protein	Proteine vegetali strutturate
Miso	Miso	Thickener	Addensanti
MSG	Glutammato	Tofu	Tofu
(monosodium glutamate**)		Vegetable broth	Brodo vegetale
Protein	Proteine	Vegetable gum	Addesante vegetale
Protein extender	Riempitivi	Vegetable starch	Amido vegetale
Soy flour	Farina di soia		
Soy nuts	Noci di soia		
Soy panthenol	Pantenolo di soia		
Soy protein	Proteine di soia		
Soy protein isolate	Proteine isolate		

* = Per lo più derivata dalla soia, ma può anche essere prodotta dalle uova; ** = Talvolta prodotto dalla soia o dal grano, ma attualmente per lo più ottenuto per sintesi.

Tabella 12.6

Etichette **indicanti** la presenza di frutta secca (nuts).

Almonds	Mandorle
Brazil nut	Noce brasiliana
Cashew	Anacardio
Chestnut	Castagna
Filbert/hazelnut	Nocciola
Gianduja	Gianduja
<i>(mixture of chocolate and chopped, toasted nuts)</i>	
Hickory nut	Noce americana
Macadamia	Noce macadamia
Marzipan/almond past	Marzapane, pasta di mandorle
Nougar	torrone
Nut butters, nut oil, nut paste	Burro, olio, pasta di noci
Pecan	Noce americana
Pine nut (pignolia, pinion)	Pinolo
Pistachio	Pistacchio
Walnut	Noce

Tabella 12.7

Etichette **indicanti** la presenza di proteine del mais.

Baking powder	Lievitanti
Caramel flavoring	Aroma caramello
Corn, corn alcohol	Mais, alcol di mais
Corn flour, cornstarch	Farina di mais, amido di mais
Corn sweetener	Dolcificante al mais
Corn syrup solids	Sciroppo di mais
Dextranes, dextrans	Destrani, destrine
Grits	Fiocchi di mais
Hominy	Farina grossa di mais
Maize	Granoturco
Maltodextrins	Maltodestrine
Marshmallow	Caramelle gommose
Powdered sugar	Zucchero a velo
Food starch	Amido alimentare
Modified food starch	Amido alimentare modificato
Vegetable gum	Addensante
Vegetable starch	Amido vegetale

Tabella 12.8

Etichette che **possono** indicare la presenza di proteine del grano.

All-purpose flour	Pangrattato	Modified starch	Amido modificato
Bleached flour	Farina sbiancata	MSG (monosodium glutammate)	Glutammato
Bulgur (cracked wheat)	Grano spezzato	Bran	Crusca
Protein	Proteine	Semolina	Semolino
Cornstarch	Amido di mais	Spelt	Farro
Couscous	Cous cous	Starch	Amido
Durum wheat	Grano durum	Unbleached flour	Farina non sbiancata
Enriched flour	Farina arricchita	Vegetable gum	Addensante vegetale
Farina	Farina	Vegetable starch	Amido vegetale
Gelatinized starch (or pre gelatinized)	Amido gelatinizzato	Vital gluten	Glutine essenziale
Gluten	Glutine	Wheat bran	Crusca di grano
Graham flour	Farina di graham	Wheat germ	Germe di grano
High gluten flour	Farina con alto contenuto di glutine	Wheat starch	Amido di grado
High protein flour	Farina iperproteica	White flour	Farina bianca
Hydrolyzed vegetable protein	Proteine vegetali idrolizzate	Whole wheat	Farina intera
Modified food starch	Amido modificato	Whole wheat flour	Farina intera di grano

le etichette nei Paesi in cui vengono adottate queste regole. La lettera “D” indica la presenza di prodotti del latte (*dairy*), anche se la loro presenza non è indicata nell’indicazione degli ingredienti. Si ricorda che il termine *dairy* indica tutti i prodotti caseari e quindi derivati dal latte. I prodotti contrassegnati con la lettera “D” che però possono non elencare latte nella lista degli ingredienti includono tonno, pane affettato, dolci, aromi che imitano il burro e tanti altri. La sigla “DE” (*dairy equipment*) indica che l’alimento è prodotto con macchinari impiegati anche per la preparazione di prodotti caseari, che quindi possono rimanerne contaminati.

Il termine *Pareve* o *parve* indica una serie di prodotti che una associazione rabbinica ha giudicato del tutto priva di latte e quindi sicura. Dalla attuale legislazione la caseina od i caseinati sono considerati additivi anche se in realtà sono proteine del latte e quindi non sono sottoposti alla dicitura *dairy*. Gli ingredienti inseriti nella categoria degli aromi sono spesso usati in modiche quantità nei cibi preparati commercialmente e ne sono approvati più di 2.000 per uso alimentare. Molti produttori di cibi comprano aromi da venditori che considerano il contenuto dei loro aromi dei segreti di fabbrica (vedi Coca Cola), molti aromatizzanti non necessitano di essere indicati singolarmente, ma in cambio spesso gli aromi naturali sono derivati da altri alimenti quali latte, grano e soia. La legge attualmente richiede che sia indicata l’origine degli idrolisati proteici, ma può ancora esistere confusione intorno alla dicitura *modified food starch* (addensanti modificati) che possono indicare mais, tapioca, patate o riso. Di conseguenza una dicitura ancora ambigua può mascherare la presenza di allergeni (Tabb. 12.9, 12.10).

Le proteine dell’uovo possono essere presenti in un prodotto alimentare sotto almeno 17 denominazioni, alcune delle quali decisamente ermetiche ed ingannevoli; la soia spesso nelle etichette è indicata come *strutturante*, *emulsificante*, *protein filler*, *lecitina*, *proteina idrolizzata*.

Alcuni alimenti possono sembrare così semplici che il paziente non si sofferma a consultare l’etichetta, altri al contrario possono sembrare così complessi per cui l’etichetta è scarsamente considerata, altri ancora sono così comuni da non essere ritenuti assolutamente allergenici (Tab. 12.11).

Qualunque sia la ragione a cui attribuire la reazione allergica

Tabella 12.9

Termini selezionati che **possono** indicare la presenza di allergeni alimentari nascosti.

Proteine del latte

Caramel color	Colorante caramello
Natural flavoring	Aromi naturali
Caramel flavoring	Aroma caramello
High protein flavor	Aroma da proteine "nobili"

Proteine della soia

Vegetable broth	Brodo vegetale
Vegetable starch	Amido vegetale
Vegetable gum	Addensante vegetale

Proteine del frumento

Gelatinized starch	Amido gelificato
Modified starch	Amido modificato
Vegetable gum	Addensante vegetale
Modified food starch	Amido alimentare modificato
Starch	Amido vegetale

Proteine del mais

Food starch	Amido alimentare
Vegetable gum	Addensante vegetale
Modified food starch	Amido alimentare modificato
Vegetable starch	Amido vegetale

Tabella 12.10

Etichettatura approvata dalla FDA per il Glutammato Monosodico (MSG).

- MSG
- Hydrolized vegetable protein Proteine vegetali idrolizzate
- Hydrolized plant protein Proteine vegetali idrolizzate
- Kombu extract
- Natural flavoring Aromatizzante naturale
- Flavor Aromatizzante

(o anafilattica): non lettura delle etichette, mancata comprensione delle stesse, dicitura ingannevole, contaminazione accidentale di un cibo con una proteina estranea, tocca all'allergologo istruire i pazienti in modo di metterli in guardia dai pericoli nascosti a cui possono andare incontro.

Tabella 12.11

Alimenti le cui etichette evidenziano allergeni, ma sono così comuni per cui le etichette non vengono consultate.

Alimento	Ingredienti
Salsa worchestershire	Acciughe, sardine
Salsa per barbecue, salsa piccante	Noci, pecan
Gusto burro	Proteine del latte
Prosciutto cotto	Latte e soia
Salsa agro-dolce	Grano e soia
Sostituti dell'uovo	Albume
Burro di arachidi magro	Soia
Alimenti per animali domestici*	Uova, grano, latte, soia

* = I bambini possono raccoglierlo da terra.

Inoltre gli allergologi dovrebbero educare sia i pazienti che i produttori e far pressione sugli organi competenti in modo da proteggere al massimo sia i nostri pazienti che i consumatori in generale.

In Italia e nella Comunità Europea l'etichettatura, come l'uso di additivi è regolata dal D.M. n. 209 del 27.2.1996, che comunque ribadiscono il D.M. 27.1.1992, n. 109.

Attualmente una circolare ministeriale del 31 marzo 2000 n. 165 modifica le precedenti direttive:

Linee guida relative al principio della dichiarazione della quantità degli ingredienti (art 8 del decreto legislativo n. 109/1992) nonché ulteriori informazioni per la corretta applicazione delle disposizioni riguardanti l'etichettatura dei prodotti alimentari.

In questa legge vi sono le indicazioni di quando l'indicazione del QUID (quantità degli ingredienti) è obbligatoria, tuttavia rimane invariato quanto già stabilito in precedenza dall'art. 5 comma 12 dei precedenti decreti riguardo agli alimenti composti.

Si ricorda a tale proposito che la *enumerazione degli ingredienti non è obbligatoria se l'ingrediente composto rappresenta meno del 25% del prodotto finito**.

* Durante la stampa del libro, è stata cambiata per decisione comunitaria la legge intorno all'etichettatura degli alimenti: attualmente la enumerazione degli ingredienti per gli alimenti composti diventa obbligatoria se l'ingrediente composto rappresenta fino all'1%, anziché il 25%, con un evidente notevole miglioramento.

La legge è attualmente in corso di pubblicazione.

Figura 12.1

Etichettatura di panino di largo consumo.

Deli Express

TURKEY CLUB SANDWICH

QUALITY GUARANTEED OR YOUR MONEY BACK

KEEP REFRIGERATED AT 35-40°F

Nutrition Facts	
Serving Size 4.4 oz (125g)	
Servings 1 Sandwich	
Amount Per Serving	
Calories 270	Fat Cal 60
	Calories from Fat 54
Total Fat 9g	14%
Sat Fat 4g	21%
Cholest 40mg	13%
Sodium 1070mg	44%
Total Carb 28g	9%
Fiber 2g	8%
Sugars 5g	
Protein 20g	
Vitamin A 4%	Vitamin C 0%
Calcium 15%	Iron 10%

INGREDIENTS: WHITE BREAD • [Unbleached Wheat Flour, Water, High Fructose Corn Syrup, Yeast, Soy Oil, Salt, Whey Solids, Monocalcium Phosphate, Calcium Sulfate, Ammonium Sulfate, Monoglycerides, Sodium Stearoyl Lactylate, Malted Barley Flour, Calcium Propionate (to retard spoilage), Ferrous Sulfate (Iron), Nicotin, Thiamine Hydrochloride (Vitamin B1), Riboflavin (Vitamin B2), Folic Acid), OVEN ROASTED TURKEY BREAST & WHITE TURKEY (Poultry Ingredients (Turkey Breast, White Turkey), Water, Contains 2% or less of Celery Juice, Dextrose, Salt, Modified Food Starch, Sodium Lactate, Sodium Phosphate, Seasoned Salt (Salt, Sodium Diacetate), Flavorings), SMOKED HAM - Water Added (Cured with Water, Salt, Food Starch Modified, Corn Syrup Solids, Sugar, Dextrose, Sodium Phosphate, Sodium Erythorbate, Sodium Nitrite), PASTEURIZED PROCESS AMERICAN CHEESE (American Cheese (Milk, Cheese Cultures, Salt, Enzymes), Milkfat, Sodium Citrate, Sodium Phosphate, Salt, Sorbic Acid (Preservative), Color Added).

DELI EXPRESS, EDEN PRAIRIE, MN 55344 1-800-328-6184

NET WT. 4.4 OZ. (125g)

0 41433 00157 8

Figura 12.2

Note merceologiche approfondite dei prodotti serviti al "Burger King".

NUTRITIONAL INFORMATION

We are proud to offer a wide variety of high quality food products and especially proud to be able to serve these products the way you like them. We have the nutritional information you need here to help you make selections that meet your individual needs and preferences.

BURGER KING

BURGERS

SANDWICHES/SIDE ORDERS

DRINKS

BREAKFAST

COMMENTS

INGREDIENTS

BURGER KING

Negli USA, in questi anni anche in questo campo si stanno facendo notevoli progressi. Nelle Figure 12.1 e 12.2 sono riportati esempi di come viene attualmente attuata l'etichettatura degli alimenti confezionati: nel panino di largo consumo in vendita in luoghi da ampio passaggio sono elencati tutti gli ingredienti qualunque sia la loro percentuale; nei famosi e diffusissimi Burger King, un apposito poster indica tutto quanto può interessare sugli alimenti in vendita cercando di dare anche una chiave di lettura. Per i viaggiatori che si recano all'estero è disponibile un libretto dal titolo: *"Travel guide: tips for traveling with food allergy"*, che include informazioni e consigli sui comportamenti alimentari da adottare in quei Paesi, come l'Europa, in cui non c'è l'obbligo di riportare tutti ingredienti.

È impressione personale che in Italia il problema delle allergie alimentari non sia ancora molto sentito dalle associazioni consumatori (di cui si allegano indirizzi e numeri di telefono) che (come parere personale) sembrano più preoccupate da problemi di natura più strettamente "tossicologica". Presso le associazioni di consumatori è quindi particolarmente sentito il problema degli additivi, la cui pericolosità è riconosciuta ed enfatizzata, mentre poco è conosciuto e poco si è fatto per i pazienti allergici in senso stretto. Viceversa una posizione netta andrebbe presa da allergologi, pazienti ed unioni di consumatori al fine di rendere obbligatoria una etichettatura più accurata in cui sia chiaramente dichiarata la presenza di **tutti** gli ingredienti di un alimento preconfezionato ed in particolare una etichettatura estremamente precisa andrebbe richiesta per i cibi transgenici.

È utile che i consumatori si orientino verso una più rigorosa sorveglianza del contenuto dei cibi per quanto riguarda gli additivi con una più attenta lettura delle etichette, con scelte di alimenti meno ricchi di conservanti evitando i prodotti dai colori troppo sgargianti e cercando contemporaneamente di riacquistare il gusto per gli alimenti semplici e per quanto possibile non confezionati.

È comunque altrettanto utile che questa *sorveglianza* venga comunque applicata regolarmente nell'acquisto dei cibi ed in particolare da quei soggetti allergici, la cui salute anche immediata è strettamente legata ad un continuo controllo di quanto ingeriscono.

In conclusione, il paziente affetto da reazioni allergiche a componenti alimentari (qualunque sia il meccanismo immunologico sottostante) deve:

- saper esattamente a che cosa è allergico;
- essere a conoscenza delle cross-reattività esistenti tra l'allergene scatenante e preparati ritenuti innocui;
- essere in grado di conoscere esattamente la composizione degli alimenti onde evitare quelli a cui è sensibilizzato.

Quando si consuma un alimento non preparato di persona e servito in casa d'altri, i rischi di incontrare un allergene nascosto aumentano e la casistica a questo proposito è assai vasta e spesso riportata dalla stampa locale, per cui è necessario che i pazienti allergici agli alimenti osservino una politica di educata fermezza quando pranzano fuori.

Essenziale è informarsi con assoluta pignoleria intorno a tutti gli ingredienti utilizzati nella preparazione dei vari cibi e non limitarsi a domande generiche. Ormai è generalmente accettato che ci si informi intorno al valore calorico e al contenuto di grassi di un alimento, ma si è meno preparati al concetto di allergia o intolleranza alimentari anche gravi e le risposte quando si cerca di indagare sul reale contenuto degli alimenti possono essere date con una certa faciloneria, (come documentato in casi di reazioni anafilattiche gravi), per cui bisogna insistere con molta fermezza. Ricordare che arachidi, soia e frutta secca in generale sono di vario consumo in vari tipi di cucine e che ne possono essere usati anche gli oli. Proteine del latte sono usate come aromatizzanti o, il bianco d'uovo come legante o a fini estetici e così via.

In secondo luogo bisogna informarsi intorno ai metodi di preparazione, per esempio se la griglia è stata unta con burro o se nello stesso olio sono cotti più tipi di alimenti o se sulla stessa griglia vengono cucinati più alimenti.

In ogni caso i pazienti allergici al pesce dovrebbero evitare ristoranti di pesce anche se ordinano piatti diversi in quanto è sempre possibile una cross-contaminazione di proteine ittiche anche eventualmente presenti nei vapori di cottura.

Le ricette di ristoranti orientali spesso contengono frutta secca, pesce, molluschi.

I buffet familiari sono spesso esempi lampanti di cross-contaminazione per l'uso di posate di servizio per più tipi di piatti.

12.2. Mangiare fuori casa

Si ricorda, in caso di bambini, l'utilità di una stretta collaborazione con il personale scolastico.

Non è detto che ristoranti di una stessa catena abbiano esattamente gli stessi metodi di preparazione e che quindi sia tutti sicuri alla stessa stregua. Benché le preparazioni alimentari in catene di ristoranti siano per lo più standardizzate, possono essere presenti delle differenze regionali sia nel modo di preparazione che degli ingredienti usati.

I soggetti con allergia alimentare possono pranzare al ristorante o fuori casa se tengono bene in mente le linee guida riassunte nella Tabella 12.12.

Forse queste raccomandazioni di stile più propriamente americano, a cui si rifà comunque la maggior parte della letteratura disponibile, possono essere eccessive nel nostro paese, dove forse le allergie alimentari non sono così diffuse o così sentite. Poiché comunque è sentimento comune con l'occidentalizzazione, quanto avviene negli USA è destinato a presentarsi fatalmente anche nel vecchio mondo, a scopo preventivo è utile anche già avere a disposizione l'apposito sito internet!

Tabella 12.12

Pranzare fuori casa.

- 1) Ordinare piatti normali ed evitare cibi misti o piatti elaborati, che possono essere preparati con un potenziale allergene ed in grado quindi di determinare reazioni.
- 2) Chiedere in anticipo, specificare la propria allergia ed informarsi se i cibi possono essere preparati appositamente in modo speciale.
- 3) Chiedere quali specifici alimenti sono contenuti nel cibo.
- 4) Scegliere cibi "sicuri" in luogo di cibi che possano contenere l'allergene.
- 5) Si devono prendere degli accordi quando i bambini pranzano fuori casa. La scuola o altri assistenti devono essere avvertiti dell'allergia del bambino e devono essere istruiti correttamente intorno all'allergia del bambino. Una comunicazione efficace con la scuola o chi si prende cura del bambino intorno alle sue allergie è estremamente importante per una alimentazione "sicura".
- 6) I soggetti allergici devono essere allertati intorno alla possibilità che l'allergene può essere un ingrediente nascosto oppure essere presente come cross-contaminante e che può essere necessario portare con sé l'adrenalina per affrontare le reazioni dovute all'ingestione accidentale.

SI RICORDA LA "FOOD ALLERGY NETWORK" SITO AMERICANO RIVOLTO SIA A SPECIALISTI CHE AL PUBBLICO CON INFORMAZIONI RELATIVE ALLO SVILUPPO DI ALLERGIE ALIMENTARI. CONTIENE INFORMAZIONI PER IL CONSUMATORE, DATI SULLA NORMATIVA CHE REGOLA LA REGISTRAZIONE DEI PRODOTTI ALIMENTARI, NONCHÉ INFORMAZIONI DIRETTE AL MEDICO PIÙ SPECIFICAMENTE DEDICATE AD AFFRONTARE GLI ASPETTI MEDICI DI QUESTE PATOLOGIE.

<http://www.foodallergy.org>

- Bernstein GA, Kraut A, Bernstein DI, et al. *Occupational asthma induced by inhaled egg lysozyme*. Chest 1993;103:532.
- Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. *Hazards of unintentional/intentional introduction of allergens into foods*. EAACI/DSA Symposium Reviews. Allergy 1997;52:1184.
- Binkley KE. *Allergy to supplemental lactase enzyme*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:1414.
- Blanco C, Quiralte J, Castillo R, et al. *Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:308.
- Dory D, Chopin C, Aimone Gastin I, et al. *Recognition of an extensive range of IgE reactive proteins in cod extract*. Allergy 1998;53:42.
- Erben AM, Rodriguez JL, et al. *Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with Dermatophagoides farinae*. J Allergy Clin Immunol 1993;92:846.
- Friedman HM, Tortolani RE, Glick J, Burtis RT. *Spelt is wheat*. Allergy Proc 1994;15:217.
- Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA. *Allergic reactions to milk contaminated "non dairy" products*. N Engl J Med 1991;324:976.
- Hamburger RN. *Misleading hazardous food labels*. Ann Allergy 1992;68:200.
- Jones RT, Squillace BA, Yunginger JW. *Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of milk-contaminated kosher-pareve-labelled "dairy free" dessert*. Ann Allergy 1992;68:223.
- Kagi MK, Wutrich B. *Falafel burger anaphylaxis due to sesame seed allergy*. Ann Allergy 1993;71:127.
- Kanny G, Moneret Vautrin dDA. *Alpha-amylase contained in bread can induce food allergy*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:132.
- Malanin K, Lundberg M, Johansson SGO. *Anaphylactic reaction caused by neoallergens in heated pecan nut*. Allergy 1995;50:988.
- Malmheden Yman I, Eriksson A, Karlsson T, Yman L. *Adverse reaction to food. Analysis of food proteins for verification of contamination or mislabeling*. J Allergy Clin Immunol 1993;91(1pt 2):345.
- McCants M, Lehrer SB, Reese G, Tracey D. *Allergy assessment of high oleic acid transgenic soy beans (G94-1)*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S479.
- Moneret Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. *Risks of milk formulas containing peanut oil contaminated with peanut allergens in infants with atopic dermatitis*. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:184.

Bibliografia

- Moneret Vautrin DA. *Les allergènes alimentaires et leurs modifications par les technologies agro-alimentaires*. Rev Fr Allergol 1997;37(1):21.
- Frémont S, Kanny G, Bieber S, Nicolas JP, Moneret Vautrin DA. *Identification of a masked allergen, alpha-lactalbumin, in baby-food cereal flour guaranteed free of cow's milk protein*. Allergy 1996;51:749.
- Musman JJ, Helbling A, Lehrer SB. *Surimi: something fishy*. J Allergy Clin Immunol 1996;98:697.
- Nestle M. *Allergies to transgenic foods. Question of policy*. N Engl J Med 1996;334:726.
- Nordlee GA, Taylo S, et al. *Identification of a Brazil nut allergen in transgenic soy-beans*. N Engl J Med 1996;334.
- O'Neil C, Reese G, Lehrer SB. *Allergenic potential of recombinant food proteins*. ACI Int 1998;10:5.
- Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. *Fatal and near fatal induced anaphylaxis*. N Engl J Med 1992;327:380.
- Steinman HA. *"Hidden" allergens in food*. J Allergy Clin Immunol 1996;98:241.
- Taylor SL. *Assessment of the allergenicity of genetically modified foods*. Nutrition Abstracts and Reviews (Series A) 1997;67:1163.
- Urisu A, Ando H, Morita Y, et al. *Allergic activity of heated and ovomucoid depleted egg white*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:171.
- Younginger JW. *Lethal food allergy in children*. N Engl J Med 1992;327:421.
- Younginger JW. *Food ingredient labelling: how many ways can wheat be spelt?* Allergy Proc 1994;15:219.

Dieta priva di uova

Tutte le uova e derivati vengono eliminati da regime dietetico.

È bene leggere attentamente tutte le etichette sulle scatole dei prodotti contenenti uova liofilizzate, polveri di uova o albumina.

Leggere ogni etichetta poiché è impossibile elencare tutte le fonti da cui provengono le uova; gli ingredienti di qualsiasi prodotto possono essere cambiati senza dare avviso.

Vanno comunque evitati tutti gli alimenti che contengono le seguenti diciture:

Polvere di uova o uova essiccate	Albumina
Bianco d'uovo, rosso d'uovo	Ovalbumina
Solidi di bianco d'uovo	Ovomucina
Ovomucoide	Vitellina
Ovovitellina	Livetina
Globulina	Ovoglobulina, albumina d'uovo



Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Zuppe a piacere	Brodo o creme preparate con ingredienti permessi	Zuppa di tartaruga e uova, qualsiasi zuppa in brodo con uova, es.: consommé, ecc.
Carne o surrogati 2-3 portate (5 oz. totale)	Carne, pollame, formaggio, pesce cucinato senza uova. Carne impanata senza uova	Qualsiasi preparato con salsicce, uova, es.: polpettone, hamburger, crocchette o sformato, cibi e pesci impanati con uova o pastella da friggersi, soufflé di formaggio, fonduta di formaggio, bigné al formaggio
Uova	Nessuno	Uova in qualsiasi modo, es.: in camicia, strapazzate, al forno, alla panna, fritte speziate, bollite, alla coque, frittate, soufflé, insalata con uova, panini con uova, salse con uova, meringhe Uova liofilizzate o congelate Surrogati delle uova
Patate e surrogati 1 o più portate (1/4 tazza)	Patate bianche o dolci, maccheroni, riso, spaghetti	Patate alla duchessa, torte di patate, bigné di patate, tagliatelle all'uovo
Verdure 2 o più portate (1/4 tazza)	Tutte le verdure fresche, surgelate, secche o in scatola (includere 1 portata al giorno di verdure verdi o giallo scuro quale apporto di vitamina A)	Verdure cucinate con salse alle uova, come salsa olandese, crema di cereali, soufflé di spinaci
Pane 3 o più portate	Pane bianco, di segale, di cereali interi. Pane tipo hamburger e panini viennesi, biscotti preparati con farine senza uova (alcune contengono bianco d'uovo o albumina, leggere l'etichetta), qualsiasi tipo di pane cucinato in casa secondo ricette senza uova (molte qualità di pane in commercio contengono uova, uova liofilizzate o in polvere o sono spennellati con bianco d'uovo), crackers semplici	Focacce in commercio, pancakes, toast francesi, panini soffici molto lievitati, ciambelle, cialde, preparati per pancakes, focacce, cialde ecc.

Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Cereali 1 o più portate (1/2-3/4 tazza)	Tutti	Nessuno
Grassi 3 o più portate (1 cucchiaino da tè)	Burro, margarina, panna, sale, olio vegetale, grassi per pasticceria, olio e aceto per insalata, maionese senza uova, french dressing, pancetta	Maionese, condimenti per insalata in commercio. Thousand Island dressing, salsa tartara o qualsiasi salsa a base di uova
Frutta e succhi di frutta 2 o più portate (1/4 tazza di frutta cad.)	Tutti (includere 1 agrume tutti i giorni, in frutta o succo, quale supporto di vitamina C)	Frutta servita con salsa alla crema, frullati di frutta
Dessert con moderazione	Glasse preparata in casa, torte, biscotti, paste, pudding, gelati, sorbetti preparati senza uova. Gelatina, frutta frita, gelato di frutta	Glasse in commercio, torte, biscotti, paste, pudding, gelati, sorbetti (Controllare gli ingredienti sulle etichette. Alcuni possono non contenere uova), pasta per dolci spennellata con uova, creme, caramelle gommo-se, meringhe
Latte 4 o più portate	Tutti	Eggnog (bevanda calda a base di uova), bevande con malto o cacao, qualsiasi bevanda con uova o derivati
Bevande	Acqua a piacere Bevande alla frutta, tè leggero, bevande gassate	Caffè o vino filtrato con bianco d'uovo o guscio d'uovo Birra di radice a cui è stato aggiunto l'uovo per produrre schiuma
Varie	Sale (iodato), zucchero, miele, melassa, sciroppi da tavola, marmellata, gelatina, marmellata di agrumi, caramelle alla frutta, gocce di gomma, noci, pop-corn, cocco, aceto, pepe, lievito, olive, sottaceti, ketchup, salsa, chili, erbe, spezie, aromi	Polveri da forno con bianco d'uovo o albumina, dolce di cioccolato, nougat, caramelle gommo-se (molte caramelle in commercio senza uova sono poi pennellate con albume per dare lucentezza), tutti i preparati, surgelati ecc., a meno che sull'etichetta sia chiaramente indicato che non contengono uova.

Nella preparazione di prodotti da forno, si può sostituire un uovo miscelando i seguenti ingredienti:

2 cucchiaini da tavola di farina integrale di grano, 1/2 cucchiaino di olio, 1/2 cucchiaino di lievito, 2 cucchiaini di liquidi (latte, acqua o succo di frutta).

Si possono anche utilizzare sostituti privi di uova ai quali è meglio aggiungere per problemi di consistenza, 1 cucchiaino di lievito per ogni uovo non utilizzato.

Bisogna controllare perché alcuni lieviti da cucina possono contenere derivati delle uova.

Nei negozi o nei supermercati di alimenti naturali si possono trovare prodotti da forno palatabili privi sia di latte che di uovo.

L'aumentato numero di persone, che seguono diete vegetariane strette o diete salutistiche, fa sì che il numero di prodotti genuini e adatti alle più svariate diete, siano ormai facilmente reperibili e di gusto accettabile.

Dieta priva di soia

Tutti i semi di soia e i prodotti derivati devono essere eliminati dalle diete. Si devono leggere tutte le etichette apposte sulle confezioni dei cibi che contengono soia o prodotti che possono contenere soia. La soia viene utilizzata anche nei ripieni: ciò non è sempre indicato sulle confezioni. È possibile trovare la soia nei cibi che contengono proteine vegetali, lecitina, farina, olio vegetale. Leggere tutte le etichette, poiché è impossibile elencare tutti i prodotti che contengono soia. La composizione dei cibi può essere variata senza comunicazione. Nel caso si leggano ingredienti sospetti, quali "proteine vegetali", è consigliato mettersi in contatto con il produttore per sapere se l'alimento contiene soia o i suoi derivati.



Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Zuppe a piacere	Zuppe preparate senza soia e senza prodotti contenenti soia	Zuppe contenenti soia o prodotti derivati
Carne e surrogati 2-3 portate	Manzo, pollo, prosciutto, rene, agnello, fegato, maiale, tacchino, vitello, carni in scatola a fette senza ripieno di soia, uova, burro di arachidi, formaggio, ricotta	Piatti freddi misti o salumi contenenti additivi a base di soia, hamburger con proteine di soia, prodotti fritti in olio di soia, pesce sott'olio di soia
Patate e surrogati 2-3 o più portate (1/4 tazza cad.)	Patate bianche e dolci, maccheroni, spaghetti, riso	Spaghetti fatti con farina di soia. Prodotti preparati con olio di soia o margarina di soia
Verdure 2 o più portate (1/4 tazza cad.)	Qualsiasi in scatola, cotta, congelata o cruda (includere una portata al giorno di verdura verde-scura o giallo-intenso per l'apporto di vitamina A)	Soia, germogli di soia, verdure preparate con salsa di soia
Pane 3 o più portate	Pane preparato senza farina di soia	Pane di soia "pane di farina di grano", pane con olio di soia
Cereali 1 o più portate (1 tazza cad.)	Cotti o già pronti, senza soia	Cereali con farina di soia, olio di soia, proteine vegetali
Grassi 3 o più portate (1 cucchiaino da tè cad.)	Burro, panna, bacon, margarina, grassi per pasticceria o olii privi di soia	Olio di semi di soia, margarina o grassi per pasticceria, condimenti per insalata a base di olio di semi di soia

Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Frutta e succhi di frutta 2 o più portate (1/2 tazza da frutta cad.)	Tutta (includere 1 agrume in frutto al giorno o succo come supporto di vitamina C)	Nessuno
Dessert con moderazione	Glutine, budino di crema, pudding con amido di grano Gelato fatto in casa, sorbetto, torta, biscotti, pasticcini	Gelato in commercio Maggioranza dei prodotti da forno in commercio (la farina di semi di soia è spesso aggiunta ai prodotti da forno per mantenerli umidi)
Latte 3 o più portate	Latte, latte al 2%, latte scremato, latte liofilizzato non grasso	Nursay, Soyalac, Milkshakes in commercio
Bevande	Acqua a piacere, tè, bevande	Eccessivo consumo di bevande zuccherate e contenenti caffeina
Varie	Sale (iodato), zucchero, miele, gelatina, sciroppi, cioccolato, cacao, ketchup, mostarda, olive, sottaceti, aceto, pepe, erbe, spezie	Lecitina (derivato della soia, spesso usato come ingrediente delle caramelle), salsa di soia, salsa Worcestershire, salse per bistecche, semi di soia tostati, caramello, uso eccessivo di sale o zucchero

Dieta priva di mais

Il mais e tutti i prodotti derivati devono essere eliminati dalla dieta. È bene leggere attentamente tutte le etichette apposte sui prodotti che contengono mais o derivati. I prodotti qui sotto elencati sono solo alcuni:

Sciroppo di mais	Pop-corn	Polvere lievitante	Amido vegetale modificato
Olio di mais	Chicchi d'avena	(a meno che si priva di mais)	Amido vegetale
Farina di mais	Farina grossa di granturco	Destrosio	Proteine idrolizzate vegetali
Amido di mais	Zuccheri di mais	Fruttosio	Alcol
Olio vegetale	(destrosio, glucosio)	Destrine	Acido lattico
Mais	Margarina	Maltodestrine	Sorbitolo
Malto di mais		Gomma vegetale	Aceto

Leggere attentamente ogni etichetta poiché è impossibile elencare tutte le fonti di mais. La composizione di qualsiasi cibo può essere variata senza preavviso. I contenitori di carta (scatole, tazze, piatti, cartoni del latte) possono essere fatti anche con mais e la parte interna delle carte di plastica alimentare può essere ricoperta con amido di mais; altri articoli che possono contenere mais includono spray respiratori, gocce, molti chewing gum, colla di francobolli, colle ed etichette. Inoltre il mais può trovarsi in vitamine e farmaci sia in gocce sia tavolette o capsule, come pure in dentifrici, medicine per la tosse, polveri per bambini, lacche per capelli e amidi da stiro.



Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Zuppe a piacere	Brodo, zuppe fatte in casa senza mais	Zuppe vegetali, zuppe in commercio
Carne e surrogati 2-3 portate	Manzo, agnello, fegato, maiale, vitello, pollo, tacchino Pesce, formaggio, uova, fagioli o piselli secchi	Burro di arachidi*, piatti freddi*, prosciutto*, viennesi*, salicce* Cibi impanati o fritti*, formaggio*, chili*, formaggi da spalmare*, bastoncini di pesce*
Patate e surrogati 1 o più portate (1/4 tazza cad.)	Patate bianche e dolci, maccheroni, spaghetti, riso	Riso rivestito, patate o riso fritti in olio di mais
Verdure 2 o più portate (1/4 tazza cad.)	Tutte tranne il mais (includere 1 portata di verdure verdi o giallo scuro quale apporto giornaliero di vitamina A)	Mais, farina di granturco, piselli in scatola, verdure congelate*, maiale e fagioli*, verdure alla panna*
Pane 3 o più portate	Pane bianco o integrale, se non si utilizza la farina di mais nel processo di lavorazione, salatini con cracker	Qualsiasi pane con prodotti di mais o spolverati con farina di mais, biscotti con polvere da forno, preparati da forno, frittelle di mais, pancakes*, focacce, tacos, tortillas

* Alcuni possono essere utilizzati dopo essersi accertati che sono privi di mais

Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Cereali 1 o più portate (1/2 tazza cad.)	Cereali cotti o pronti di frumento, segale, avena, orzo, riso	Fiocchi di mais, cereali di mais, chicchi d'avena, farina di granturco, cereali zuccherati*, polenta
Grassi 3 o più portate (1 cucchiaino da tè cad.)	Burro, panna, olio di soia, olio di zafferano, olio di arachidi	Olio di grano, olio vegetale*, salse*, grassi per pasticceria*, margarina*, bacon*, condimenti per insalata*
Frutta e succhi di frutta 2 o più portate (1 oz. di succo o 1/4 di tazza di frutta cad.)	Frutta fresca o succhi non zuccherati (includere 1 agrume al giorno quale apporto di vitamina C)	Succhi di frutta, datteri Gelato*, sorbetto*, gelatina*, torte*, biscotti*, paste*, pudding*, glassa*
Dessert con moderazione	Torte fatte in casa, biscotti gelatina dolcificata artificialmente	Cioccolata*, milk shakes*, latte di soia*, eggnog (bevanda calda a base di latte e uova)*
Latte 3 o più portate (8 oz. cad.)	Omogeneizzato, scremato, con pochi grassi, farina lattearia liofilizzata non grassa, latticello	Vini americani*, whisky, gin, bevande gassate, 7-up, coca-cola, birra chiara, caffè istantaneo*, limonata*
Bevande	Acqua a piacere, tè, caffè, soda dietetica	Zucchero di mais, glucosio, destrosio, sciroppo di mais, zucchero in polvere, zucchero a velo, sciroppo per pancake, gelatina, marmellata, caramelle* Sale*, aceto chiaro distillato, glutammato sodico, acido di mais, polvere da forno, lievito per dolci*, vanillina, farina candeggiata*, gomma da masticare*, ketchup, pop-corn, sfogliatine di patate*, riccioli di mais*
Varie	Zucchero o zucchero di canna, lattosio, saccarosio, fruttosio, miele, sciroppo d'acero puro, cioccolato dolce tedesco, spezie, erbe, pepe, soda da forno, estratti puri, farina non candeggiata, lievito puro, lievito da forno	Sottaceti*, salse, cibi cinesi*, mais, capsule di gelatina, adesivi (buste, francobolli, collanti). Dentifrici*, preparazioni vitaminiche*, farmaci* in compresse, capsule o liquidi, amido per tintorie

* Alcuni possono essere utilizzati dopo essersi accertati che sono privi di mais

Per quanto il mais di per sé non contribuisca con nessuno specifico nutriente, è ampiamente usato in una vasta serie di prodotti, solitamente in forma di dolcificanti di mais o di amido di mais.

È possibile che l'assunzione di nutrienti possa venire alterata se si eliminano i prodotti contenenti mais senza rimpiazzarli con fonti alternative degli stessi.

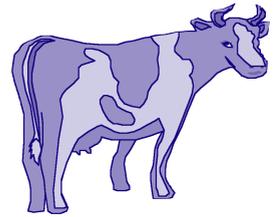
Dieta priva di latte di mucca

Il latte di mucca e i prodotti derivati vengono eliminati dal regime dietetico. Nonostante il latte di mucca e di capra siano simili antigenicamente, talvolta i pazienti allergici al latte di mucca tollerano quello di capra.

È bene leggere attentamente le etichette dei cibi che contengono latte di mucca:

Farina lattea istantanea non grassa
Prodotti solidi derivati dal latte
Burro
Siero di latte
Caglio
Lattosio
Lattalbumina
Simplese (derivato del burro)
Crema

Margarina
Caseina
Caseina idrolisato
Gelato
Formaggi
Panna
Lattoglobulina
Cioccolato



Leggere attentamente tutte le etichette poiché è impossibile elencare tutti i derivati del latte. Gli ingredienti di qualsiasi cibo possono essere variati senza avviso.

Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Zuppe a piacere	Bollito, brodo, consommé liscio o con cibi permessi	Creme e tutte le zuppe contenenti latte o derivati
Carne e surrogati 2-3 portate	Manzo, pollo, prosciutto, vitello, fegato, maiale, tacchino, pesce, uova, burro di arachidi Salumi e carne in scatola prodotti senza derivati del latte	Formaggi, ricotta Salumi tipo wurstel o bologna contenenti i derivati del latte, prosciutto cotto, pesce o polle impanati o con creme, uova cotte con latte o derivati del latte, surrogati delle uova
Patate e surrogati 1 o più portate (1/4 tazza cad.)	Patate bianche e dolci, maccheroni, spaghetti, riso Tutte (includere 1 portata di verdure verdi o giallo scuro quale apporto giornaliero di vitamina A)	Qualsiasi piatto cucinato con latte o derivati, come pure o maccheroni ai formaggi Qualsiasi piatto cucinato con latte o derivati (es.: spinaci alla panna)
Pane 3 o più portate	Francese, Italiano o Viennese: pane senza latte (la maggior parte contiene latte liofilizzato non grasso)	Qualsiasi tipo fatto con latte o derivati, ciambelle, frittelle, cialde, pane caldo, biscotti, cracker, rollini, fette biscottate, biscotti per la dentizione

Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Cereali 1 o più portate (1/2 tazza)	Cereali cucinati senza latte o derivati, cereali pronti da servire	Tutti quelli precotti e preparati con derivati solidi del latte
Grassi 3 o più portate (1 cucchiaino da tè cad.)	Margarina cascer, margarina senza latticini solidi aggiunti, olio vegetale, grassi per pasticceria, condimento per insalata come olio e aceto, grassi di carni, lardo, pancetta, intingoli senza latte	Cereali ad alto valore proteico Burro, crema margarine contenenti latticini solidi Condimenti per insalata e maionese a base di latte o latticini Creme latte
Frutta e succhi di frutta 2 o più portate (1/2 di tazza di frutta cad.)	Tutti i generi preparati o serviti senza latte o panna (includere 1 agrume in frutto o in succo al giorno quale fonte di vitamina C)	Nessuno
Dessert con moderazione	Angel Cake, gelati alla frutta, frullati, gelatine, meringhe, dolci cucinati in casa con ingredienti permessi, come torte, biscotti, budini	Qualsiasi se preparati con alimenti non permessi Torte in commercio, biscotti, budini, gelati, sorbetti, yogurt, misture pronte
Latte 2 o più portate	Formule a base di soia: Isomil Isomil SF Nursoy ProSobee RCF Soyalac Latte di riso, latte di mandorle	Latte di mucca, latte scremato, latte liofilizzato non grasso, latte evaporato, latte condensato, yogurt, preparati standard per bambini, cioccolata a base di latte di mucca, ovomaltina
Bevande	Acqua a piacere Tè leggero, bevande gassate, bevande a base di frutta	Bevande con latte, come eggnog (bevanda calda a base di uova), cioccolata, milkshake, malto

Quando si abolisce o si riduce drasticamente il latte dalla dieta, si eliminano molte eccellenti sorgenti di nutrienti, in quanto il latte rappresenta la fonte più importante di proteine, calcio, riboflavina, vitamina A e vitamina D. Può essere quindi necessario un supplemento di calcio e vit. D qualora non sia possibile raggiungere una sufficiente assunzione di questi nutrienti attraverso altre fonti alimentari. Premesso che nei casi di particolare gravità è necessaria la consulenza del dietologo, può essere utile monitorare e supplementare l'assunzione di calcio e vitamina D come necessario per raggiungere le RDA (Recommended Dietary Allowances).

Fonti alternative di calcio non derivate dal latte includono: tofu (formaggio di soia) o quaglio di soia, succo di arancia arricchito di calcio, broccoli, cavolo riccio, salmone e sardine (e tutti i pesci in scatola con lo scheletro), purché non trattati con latte (leggere le etichette), piselli e fagioli secchi, frutta essiccata e frutta secca (particolarmente semi di sesamo).

Gli altri maggiori nutrienti presenti nel latte possono essere ottenuti da fonti alternative quali carne, cereali integrali, cereali arricchiti e vegetali a foglia verde scuro. La vitamina D può essere infine sintetizzata dal nostro organismo con una corretta esposizione al sole.

Una ricca fonte alternativa di calcio è rappresentata da alcuni tipi particolari di acque minerali quali l'acqua Sangemini.

Secondo la medicina alternativa ed alcune correnti di pensiero medico, il latte è un alimento dedicato esclusivamente all'infanzia (e quindi il deficit di lattasi rappresenterebbe nell'adulto la norma e non una evenienza temibile) per cui vari sostituti del latte sono reperibili nei vari negozi di alimenti naturali, anche in catene distributive ormai ampie, che stanno sorgendo anche in Italia. Questo tipo di discorso non si applica soltanto alle persone con allergia al latte ma anche a tutte quelle (e sono numerose) che per età o per predisposizione familiare presentano problemi di ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

Nelle ricette che richiedono latte, possono essere usati quali sostituti, succhi di frutta, tè verde o tè di erbe, premesso che non vi siano cross-reattività con altre allergie. Questi prodotti danno un gusto speziato a pane, dolci e torte. Possono essere anche utilizzati latte di soia, latte di mandorle o latte di riso qualora non vi siano allergie anche a questi alimenti. Un buon sostituto della panna da cucina è rappresentato dalla panna di soia.

Dieta priva di glutine

Questa dieta esclude tutti i prodotti contenenti glutine: il glutine è presente in frumento, segale, avena e orzo. Queste granaglie, e i prodotti che le contengono, debbono essere escluse dalla dieta. Il glutine, inoltre, può essere presente anche quale ingrediente casuale. È importante leggere tutte le etichette. Evitare qualsiasi cibo che contiene i seguenti ingredienti: proteine vegetali, malto ed aromi al malto e amidi, a meno che non sia specificato amido di mais o altro amido permesso. Aromi, gomme, vegetali emulsionanti e stabilizzanti possono derivare dal frumento, segale, avena o orzo. I cibi di cui non si conosce la composizione dovrebbero essere evitati oppure è bene contattare il produttore per avere informazioni dettagliate sul prodotto. Quando si cena fuori casa, scegliere cibi semplici, come carni bollite o arrosto, verdure ed insalate crude. Poiché la farina e i cereali vengono spesso utilizzati per cucinare, è importante conoscere bene sia il cibo che il modo in cui è stato cucinato. Per questo motivo, tutti i cibi impanati, alla panna, le scaloppine, i polpettoni e i grassi da pasticceria devono essere esclusi. Se questi cibi vengono cucinati in casa con ingredienti permessi, naturalmente possono essere mangiati tranquillamente.

Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Zuppe a piacere	Brodo preparato in casa e zuppe vegetali non addensate	Zuppe con pasta, zuppe in scatola*, brodo, preparati per zuppe
Carne e surrogati 2-3 portate	Carne fresca, pollame, pesci, carne surgelata non impanata, pesce in scatola, sotto olio o salamoia, formaggio svizzero, crema di formaggio, cheddar, parmigiano, burro di arachidi, fagioli o piselli secchi, uova	Carni preparate che contengono frumento, segale, avena o orzo, come salsicce*, viennesi*, bologna, carni in scatola a fette*, chili*, polpettone*, hamburger ripieno con cereali*, salse per sandwich*, creme di formaggio pastorizzate*, fagioli cotti in scatola*, soufflé a meno che siano preparati con le farine permesse
Patate e surrogati 1 o più portate	Patate bianche, dolci, patata americana, riso, farina grossa di granoturco	Patate alla panna o infarinate, a meno che cucinate con le farine permesse, maccheroni, spaghetti, lasagne, vermicelli, insalate di patate in commercio*, riso confezionato misto*

* Alcune possono essere utilizzate dopo aver controllato la composizione del prodotto con il produttore e aver accertato che sono prive di glutine.

Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Verdure 1 o più portate	Tutte, semplici, fresche, in scatola (includere 1 porzione di verdure verdi o giallo scuro quale apporto giornaliero di vitamina A)	Verdure impanate, alla panna o infarinate a meno che cucinate con le farine permesse, insalate o verdure preparate in commercio*
Pane 3 o più portate	Pane o focacce fatte con farina di tapioca, di patate, di soia, wafer o bastoncini di riso (da acquistarsi presso i negozi di generi alimentari orientali), tortillas di pura farina di mais, pane senza glutine	Tutti i generi di pane e di prodotti simili contenenti frumento, segale, orzo, avena, crusca o farina integrale di frumento, germe di grano, malto, miglio bulgaro, tutti i craker, e le fette biscottate, briciole di pane e craker, amido di frumento
Cereali 1 o più portate (1/2 tazza)	Riso soffiato, riso, crema di riso, preparati di solo mais	Snack con cereali, crusca di cereali, crema di frumento, farina, farina di avena, briciole di farina, frumento soffiato, germe di grano, grano saraceno, Rice Krispies, Corn Flakes*, cereali con aggiunta di malto
Grassi a piacere	Burro, panna, margarina, olio vegetale, grassi per pasticceria, grassi animali, maionese pura, condimenti per insalata fatti in casa e salse preparate con ingredienti permessi Bacon	Condimenti per insalate in commercio e salse contenenti stabilizzanti di glutine o farine con glutine*
Frutta 2 o più portate	Fresca, surgelata in scatola, o disidratata, succhi di frutta (includere 1 agrume in frutto o in succo quale apporto giornaliero di vitamina C)	Frutta preparata con frumento, segale, avena o orzo
Dessert a piacere	Torte fatte in casa, biscotti, paste, pudding (amido di mais, riso, tapioca) preparati con ingredienti permessi Dessert con gelatina, meringhe, budino di crema, gelati di frutta, frullati	Torte in commercio, biscotti, ciambelle, pasticcini, pudding, crostate, con di gelato, preparati contenenti frumento, segale, avena o orzo, gelati misti, gelati alla crema, sorbetti contenenti stabilizzanti al glutine*
Latte 2 o più tazze	Fresco, liofilizzato, o condensato, panna dolce o acida	Latte con malto, alcune bevande al cioccolato in commercio, yogurt*, ovomaltina

Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Bevande a piacere	Caffè istantaneo puro, caffè, the, bevande gassate, succhi di frutta (freschi o congelati), cacao puro in polvere, concentrato di limone congelato	Polveri per punch alla frutta, polveri di cacao, birra chiara, birra, gin, whisky, birra rossa, caffè istantaneo
Varie a piacere	Sale (iodato), zucchero, miele, gelatina, marmellata, melassa, cacao puro, noce di cocco, olive, sciroppo di frutta puro, erbe, estratti, coloranti alimentari, chiodi di garofano, ginger, gheriglio di noce, cannella, amido di mais, lievito, bicarbonato di sodio, salsa tartara, noci, mostarda secca, monosodio glutammato, aceto di sidro, aceto di vino, pepe di Chili* puro	Condimenti misti al chili, estratti di salse, amido*, malto, aromi naturali (molti contengono malto), proteine vegetali, idrolizzate*, gomma da masticare, Ketchup*, mostarda, salsa di soia, curry in polvere*, barbaforte, gomma vegetale, emulsionanti e stabilizzanti (possono contenere o derivare da frumento, segale, avena o orzo), aceto*, aceto distillato, aceto di malto, sottaceti*, polvere di Chili*

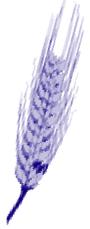
* Alcune possono essere utilizzate dopo aver controllato la composizione del prodotto con il produttore e aver accertato che sono prive di glutine.

Dieta priva di frumento

Dalla dieta vengono eliminati il frumento e tutti i prodotti a base di frumento. Questo comprende qualsiasi farina, farina integrale di frumento, germe di grano, farina di crusca, mollica di pane, crackers, o farina utilizzata quale agente addensante. È bene leggere attentamente tutte le etichette dei prodotti che contengono frumento o derivati.

I seguenti ingredienti indicano la presenza di frumento:

crusca di frumento	crusca	germe di grano	“all bran”
semolino	glutine	malto o estratto di cereali	
amido vegetale modificato	amidi vegetali	gomme vegetali	



Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Zuppe a piacere	Brodo, consommé, creme preparate con ingredienti permessi e addensante con amido di granoturco o farina di riso	Zuppe con pasta o pastina, gnocchi, spaghetti, o addensante con farina di frumento
Carne o surrogati 2-3 portate	Manzo, prosciutto, agnello, fegato, maiale, vitello, pollo, tacchino, pesce, formaggi, burro di arachidi, cotolette o carne in scatola, fagioli secchi o piselli, uova, patate bianche o dolci, riso	Carne o pollame impanati Carne con ripieno, come polpettone, bologna, carni in scatola
Patate e surrogati 2 o più portate (1/4 tazza cad.)	Tutte	Spaghetti, maccheroni, pasta Patate o riso cucinati con farina, come patate infarinate
Verdure 2 o più portate (1/4 tazza cad.)	Qualsiasi cucinata con gli ingredienti permessi (includere 1 portata di verdure verdi o giallo scuro quale apporto giornaliero di vitamina A)	Qualsiasi impanata o preparata con farina di frumento
Pane 3 o più portate (1/4 tazza cad.)	Pane di maranta, cereali, riso, segale, patate, orzo, o farina di avena, crocchette di riso	Pane o briciole di pane di farina di frumento, cracker di frumento, ciambelle, focacce, biscotti, rollè, gnocchi, pancakes, french toasts, pane d'orzo o pane di cereali con farina di frumento
Cereali 1 o più portate (1 tazza cad.)	Cereali di mais, avena o riso ai quali non è stata aggiunta farina di frumento	Cereali che contengono frumento
Grassi 3 o più portate (1 cucchiaino da tè cad.)	Burro, margarina, panna, olio vegetale, grassi per pasticceria, lardo, maionese pura, salse con amido di granoturco	Condimenti per insalata in commercio, con addensanti con farina di frumento, salse in commercio, salse con farina di frumento

Generi e quantità di cibo	Includere	Evitare
Frutta e succhi di frutta 2 o più portate (1/4 tazza cad.)	Frutta fresca, congelata o in scatola, succhi di frutta (includere 1 agrume in frutta o succo quale apporto giornaliero di vitamina C)	Frutti filtrati con aggiunta di cereali
Dessert con moderazione	Budino di crema, gelato di frutta, pudding di riso o amido di cereali, torte fatte in casa e dolci preparati con ingredienti permessi, gelato fatto in casa, sorbetto	Tutti i prodotti preparati con farina di frumento: torte, biscotti, paste, con gelato, gelati in commercio, sorbetti, glassa, miscele preparate, budini pronti
Latte 3 o più portate	Latte omogeneizzato, scremato, parz. scremato, latte in polvere liofilizzato, latticello	Nessuno
Bevande	Acqua a piacere, tè leggero, bevande gassate, bevande di frutta	Birra, whisky
Varie	Sale (iodato), zucchero, miele, gelatina, sciroppo, caramelle alla frutta, cioccolato, cacao, ketchup, mostarda, pepe, spezie, erbe, sottaceti, olive, pop-corn, aceto, amido di cereali	Salse addensate con farina di frumento, molte caramelle in commercio contengono prodotti derivati dal frumento: caramelle ripiene di crema, cioccolatini, alcuni tipi di lievito, salsa di soia (leggere l'etichetta)

Sostitutivi per 1 cucchiaino**da the di farina di frumento:**

- 1/2 cucchiaino da tè di amido di cereali
- 1/2 cucchiaino da tè di farina di amido di patate
- 1/2 cucchiaino da tè di amido di maranta
- 1/2 cucchiaino da tè di farina di riso
- 1/2 cucchiaino da tè di tapioca istantanea

Sostitutivi per 1 tazza di farina di frumento:

- 1/2 tazza di farina d'orzo
- 1 tazza di farina di cereali
- 1 tazza di farina d'avena (grana grossa)
- 1 tazza scarsa di farina gialla (fine)
- 5/8 tazza di farina di patate
- 7/8 tazza di farina di riso
- 1/3 tazza fiocchi d'avena

La combinazione di 2 qualsiasi prodotti qui sotto elencati possono sostituire una tazza di farina di frumento:

1. 1/2 tazza di farina di segale più 1/2 tazza di farina di patate
2. 2/3 di tazza di farina di segale più 1/3 tazza di farina di patate
3. 5/8 di tazza (10 cucchiaini da tè) farina di riso più 1/3 di tazza farina di segale
4. 1 tazza di farina di soia più 3/4 di tazza di farina d'amido di patate.

Dovendo sostituire la farina di frumento, ricordate che un misto di farine diverse rende un prodotto più appetibile. I prodotti ottenuti con farina di riso e farina di grano sono di composizione granulosa. Per una composizione meno granulosa, alla farina di riso o di grano si aggiunge il liquido indicato nella ricetta, la si porta ad ebollizione e poi la si lascia raffreddare prima di aggiungere altri ingredienti. La farina di soia non può essere usata da sola, ma deve essere mischiata ad un'altra. I prodotti da forno preparati con farine diverse da quella di frumento richiedono una cottura lunga e lenta, soprattutto se preparati senza uova e latte. Le farine grezze o un misto di farine diverse, non hanno bisogno di essere setacciate prima di pesarle. Il misto di farine deve essere aggiunto con attenzione agli altri ingredienti. Le farine grezze lasciano più scarti della farina di grano. Si devono aggiungere 2 1/2 cucchiaini da tè di polvere da forno per ogni tazza di farina grezza. Le pastelle a base di farine diverse da quella di frumento spesso sono di migliore consistenza, se preparate soprattutto in porzioni singole, ad esempio focacce e biscotti piuttosto che fatte di pane. Le torte a base di farine diverse da quelle di frumento tendono a diventare dure. Per preservare l'umidità ritrarle in contenitori o tenerli al fresco. I cereali secchi, come i fiocchi di riso o di grano, se schiacciati, sono un pasto eccellente per polli o pesci.

L'uso di sostituti della farina di grano può alterare la consistenza e il sapore degli alimenti per cui può essere necessario un certo numero di prove e di ricette per ottenere un prodotto accettabile. Sono in vendita nei negozi specializzati prodotti privi di grano (particolarmente ideati per celiaci) anche prodotti da forno freschi, abbastanza vari ed appetibili.

Dieta povera di nichel



Cibi permessi

Tutte le carni, pollame, pesce (eccetto le aringhe), uova, latte e derivati (burro, formaggi, yogurt), una patata di media grandezza al giorno.

Piccole quantità di cavolfiore, cavoli, carote, cetrioli, lattuga, riso brillato, farina 00 (non integrale), frutta fresca (eccetto le pere), marmellata, caffè, vino, birra.

Cibi non permessi

Cibi conservati in scatola e cibi acidi cucinati in pentole di acciaio inossidabile.

Aringhe, ostriche, asparagi, fagioli, funghi, cipolle, spinaci, pomodori, farina integrale, farina di mais (polenta), pere fresche e cotte, rabarbaro, tè, cacao, cioccolato, margarina, lievito artificiale, noccioline.

Dieta povera di additivi



	Cibi permessi	Cibi proibiti
Cibi di base	Cereali e pane fresco, patate, riso cereali al naturale, farina (non autolievitante) dolci di riso, pasta non all'uovo	Tutti gli altri (es. pasta all'uovo, torte, biscotti, patatine, cereali con BHA e BHT)
Grassi	Burro, olio di oliva pressato a freddo	Tutti gli altri (margarina, maionese)
Prodotti caseari	Latte fresco, panna senza stabilizzanti, formaggi bianchi, formaggi freschi	Tutti gli altri
Cibi di origine animale	Tutti i tipi di carne fresca, uova fresche (?)	Tutti gli altri, compresi pesci e carni affumicate
Vegetali	Tutti eccetto quelli elencati come proibiti (es. lattuga, carote, zucchini, cavoli, broccoli, asparagi)	Carciofi, piselli, funghi, spinaci, rabarbaro, pomodori e derivati*, olive, pepe dolce, spinaci
Condimenti	Sale, pepe, altri quali foglie essiccate	Aceto (se non senza conservanti), maionnaise, condimenti preparati
Dolci	Dolci fatti in casa senza additivi (?) con zucchero di canna (?)	Tutti, incluso il chewing gum
Frutti	Nessuno	Tutti inclusi, inclusa frutta essiccata e succhi di frutta
Bevande	Acqua minerale, latte fresco, tè, caffè nero	Tutti gli altri, incluso vino, birra, alcolici, tè di erbe, bevande colorate

Note: (?) indica che secondo alcuni autori l'alimento è permesso, mentre per altri è completamente proibito

* indica che secondo alcuni autori ne è concesso un uso moderato.

Tutti gli alimenti che contengono conservanti, coloranti o antiossidanti sono strettamente proibiti, tutti gli alimenti di origine industriale vanno accuratamente controllati per quanto riguarda gli additivi che sono anch'essi strettamente proibiti.

La dieta va condotta per sei settimane.

Dati gli scopi prefissi è preferibile una dieta molto restrittiva.

Dieta istamino priva

Alimenti ricchi in Istamina:

Vino, birra
salumi, wurstel
crauti, cavoli, spinaci, pomodori
conserven
aringhe e salmone (anche affumicati)
tonno, alici, sardine, frutti di mare
crostacei, lumache
formaggi stagionati (gorgonzola, gruviera, provolone, parmigiano, ecc.)
fragole, banane
cioccolato

È necessaria la sospensione totale di questi alimenti per almeno venti giorni.

In caso di miglioramento dei sintomi, nelle settimane successive è sufficiente ridurre l'assunzione.

In ogni caso è opportuno non assumere cibi preparati con più alimenti della lista.

Contemporaneamente non vanno assunti alcuni farmaci, quali in particolare la metoclopramide (Plasil).

Precauzioni dietetiche generali per i soggetti intolleranti all'acido acetilsalicilico

Particolare attenzione deve essere posta da parte dei soggetti ASA intolleranti agli alimenti o altri prodotti che contengono l'ASA come conservante in quanto è possibile che talora possano scatenare una reazione analoga a quella indotta dal farmaco. Tra questi:

- Alimenti: gelati preconfezionati, dolci preconfezionati, gomma da masticare, menta, gelatine, wurstel, prosciutto cotto, chiodi di garofano, marmellate e conserve, uva sultanina
- Bevande: tutti i distillati (ad eccezione della vodka), vini, birre, aceto, bevande dietetiche, bevande gassate
- Altri: dentifrici alla menta, collutori, profumi e saponi

Dieta per i soggetti con intolleranza all'acido acetilsalicilico

Dieta base:

The, caffè con zucchero
Pane tostato
Pasta o riso bolliti in acqua e conditi con olio extra vergine di oliva
Carne di manzo o vitello lessata (in acqua e sale) o ai ferri
Uova alla coque o sode
Patate lesse o fritte in olio extra vergine di oliva
Pere
Formaggio parmigiano
Acqua minerale naturale

Alimenti per integrazione della dieta base (da aggiungere singolarmente e almeno tre giorni consecutivi)

Semolino
Coniglio, tacchino, agnello, prosciutto crudo (non conservato)
Carote, zucchine, insalata, carciofi, radicchio
Latte fresco, formaggi freschi non conservati e non fermentati
Ananas fresco, mandarini, mele sbucciate
Zucchero di canna

Evitare: pomodori, salse e sugo

Porre particolare attenzione ai cibi serviti nei ristoranti

Evitare comunque tutti i cibi che contengano additivi, coloranti, conservanti

Sostanze comuni che contengono o possono contenere solfiti* (E220, E221, E222, E223, E22)

Cibi

Insalate al ristorante (lattuga, pomodori, carote, pepe e condimenti)
Frutta fresca
Frutta secca
Vino, birra e coridale, sottaceti
Alcool (succhi di pompelmo frizzante anche analcolico)
Succhi di frutta e bibite (soprattutto al di fuori degli USA)
Succo di limone e lime in bottiglia
Confezioni di limoni (plastica)
Gelatina
Glucosio, sciroppo e solido
Pane di grano o miscele per focacce

Patate (es. French fries, patatine)
Polpettone (soprattutto al di fuori degli USA)
Sidro e aceto
Sottaceti
Verdure disidratate
Formaggio e miscele di formaggio
Pepe forte (in vasetto)
Salse per pesce e carni
Gamberetti ed altri crostacei
Molluschi in scatola o in vasetto
Zuppa di molluschi
Zuppe (in scatola o polvere)
Creme di avocado (guacamele)

Soluzioni di broncodilatatori**

Cloruro di adrenalina 1:1000
Soluzione di Alupent
Bronkosol
Metaprel soluzione

Soluzione di Isuprel idrocloruro
Mironefrin soluzione
Vapo-iso soluzione
Vaponefrina soluzione

Altri agenti per via parenterale

Amikacina
Betametasona fosfato
Demerol
Dexametasona fosfato
Garamycin
Gentamyn fiale iniettabili
Lidocaina con epinefrina
Mepivacaina
Metarminolo
Metaclopramide

Dopamina
Etiocaina idrocloruro con epinefrina
Colliri (Damerol Sulfacetamide, Prednisol, Dexamethasone)
Morfina solfato
Norepinefrina
Procaina idrocloruro
Proclorperzina
Prometazina
Tetrocaina
Tobramicina

* Il contenuto in solfato nei cibi e farmaci varia in base alle regolamentazioni dell'EDA.

** Non contenuti negli inalatori monodose.

Cibi che spesso contengono tartrazina (colorante) - E102

Alcuni cereali da colazione
Aproten
(prodotti con pasta a basso contenuto proteico)
Panini congelati e pane impastato con lievito istantaneo
Miscele per torte
Torte in commercio
Panpepato in commercio
Cioccolato in scaglie
Sfogliatine a base di burro

Surgelati in commercio
Budini pronti confezionati
Alcuni gelati e sorbetti
Alcuni rivestimenti di caramelle
Caramelle con ripieno liquido o caramelle alla frutta
Caramelle gommosse colorate
Bevande gassate con aromi
Alcuni aromi in miscele per bevande.

Associazioni di Consumatori

Adiconsum Cisl	00161 Roma - Via Lancisi, 25	tel. 064417021 fax 06/44170230
Adoe	00187 Roma - Via Lucullo, 6	tel. 064825849 fax 064818632
Adusbef	00185 Roma - Via Farini, 62	tel. 064818632 fax 064818632
Altroconsumo	20152 Milano - Via Valassina, 22	tel. 02668901 fax 0266890288
Arco	65121 Pescara - Via Puglie, 2	tel. 08528212 fax 08535142
Associazione Consumatori Utenti	20131 Milano - Via Bazzini, 4	tel. 0270630668 fax 0226680664
Associazione Nazionale Cooperative Consumatori - Coop	00199 Roma - Via Panaro, 4	tel. 068610171 fax 0686320033
Assoutenti	00184 Roma - Via Celimontana, 38	tel. 06704550594 fax 064820399
Codacons	00195 Roma - Via Mazzini, 73	tel. 063725809 fax 0637352450
Comitato Difesa Consumatori	20159 Milano - Via Vallassina, 22	tel. 02668901 fax 0266890288
Federconsumatori	00185 Roma - Via Goito, 39	tel. 064466680 fax 06490089
Lega Consumatori Acli	20147 Milano - Via delle Orchidee, 4/A	tel. 0248303659
Legambiente	00199 Roma - Via Salaria, 403	tel. 06862681 fax 0686218474
Movimento Consumatori	20135 Milano - Via Adige, 11	tel. 025456551 - 0258300433 fax 025466500
Movimento Federativo Democratico	00192 Roma - Via Pompeo Magno, 10/B	tel. 063225318 fax 063230162
Unione Nazionale Consumatori	00192 Roma - Via Andrea Doria, 48	tel. 0639737022 fax 0639733329

Finito di stampare nel mese di Marzo 2001
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
Internet: <http://www.pacineditore.it>



