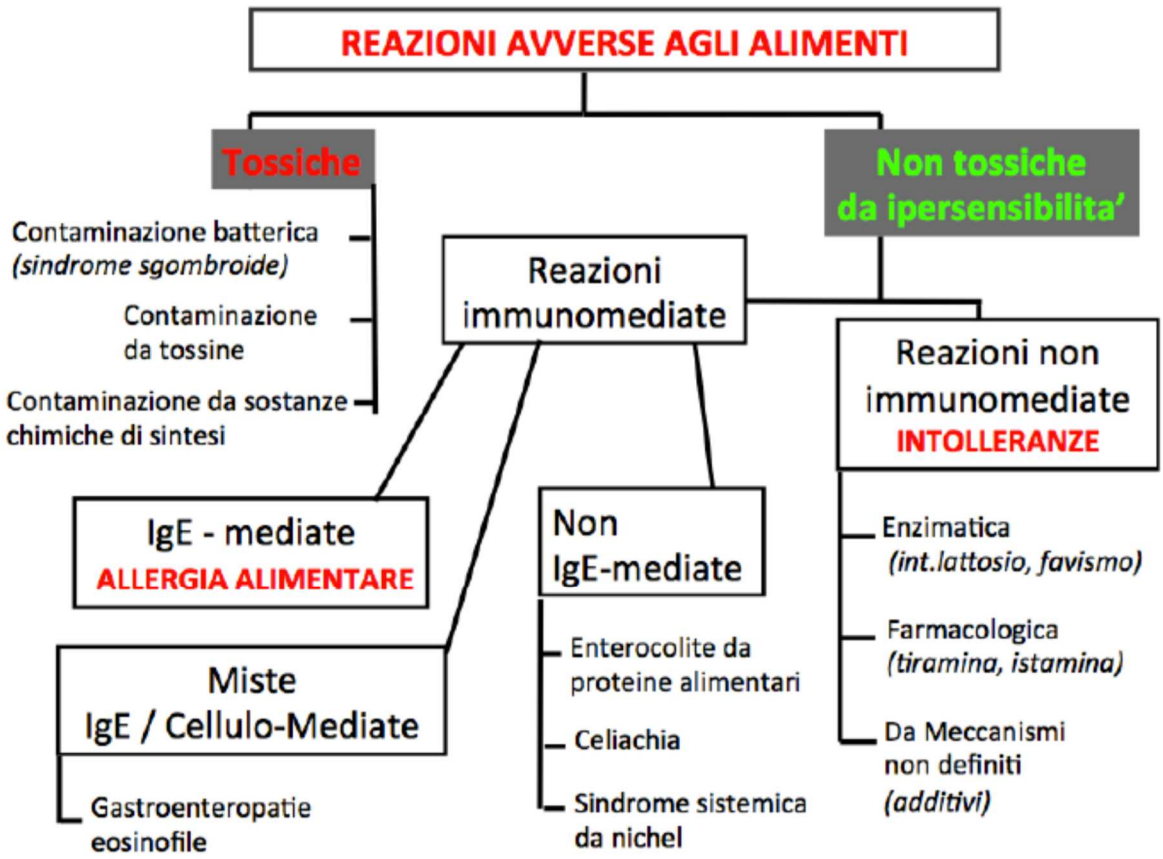


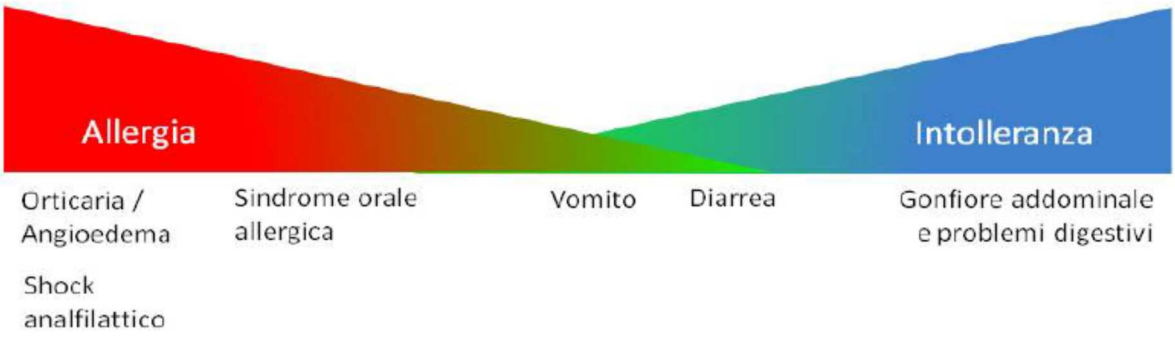

# INTOLLERANZE O ALLERGIE ALIMENTARI

La definizione di reazione avversa a un alimento comprende ogni manifestazione indesiderata e imprevista conseguente all'assunzione di un alimento.

La classificazione attualmente in uso, condivisa a livello internazionale, suddivide tali reazioni sulla base dei differenti meccanismi patologici che le determinano.



Tra le reazioni avverse ad alimenti, Allergia e Intolleranza alimentare sono le più frequenti.




**ALLERGIE ALIMENTARI**

L'Allergia Alimentare (AA) è una reazione avversa agli alimenti causata da una anomala reazione immunologica mediata da anticorpi della classe IgE, che reagiscono verso componenti alimentari di natura proteica. L'AA può manifestarsi già in età pediatrica oppure insorgere in età adulta: nel primo caso spesso regredisce (come ad esempio nel caso di latte e uovo), mentre se comparsa successivamente tende a persistere per tutta la vita.




Principali allergeni più frequentemente responsabili di allergia alimentare nell'adulto e nel bambino

Secondo le stime più recenti l'AA interessa il 5% dei bambini di età inferiore a 3 anni e circa il 4% della popolazione adulta.

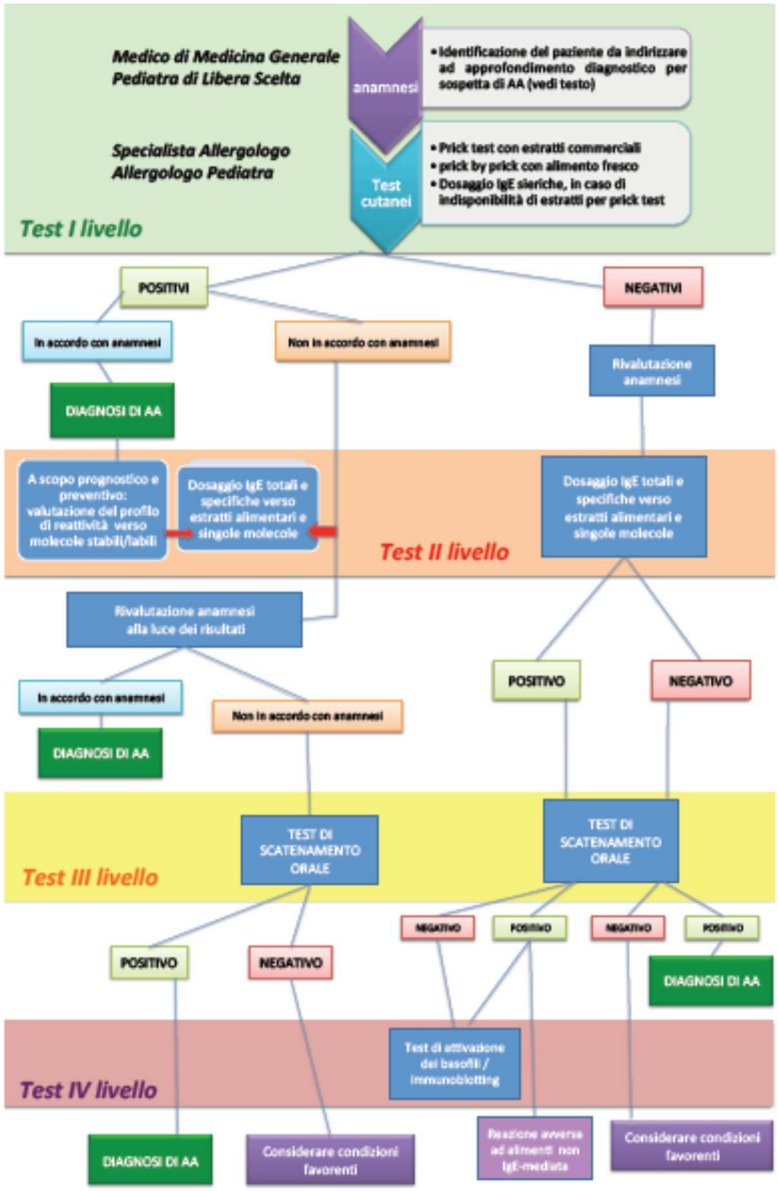
Tuttavia la percezione globale di "allergia alimentare" nella popolazione generale risulta molto più alta, intorno al 20%. Per questo è fondamentale che il Medico abbia gli strumenti per inquadrare correttamente i sintomi riferiti dal Paziente.







Sintesi delle metodiche standardizzate per la diagnosi di AA.




Gli alimenti responsabili della stragrande maggioranza delle reazioni allergiche sono: latte, uova, arachidi, pesci, frutta secca, soia nei bambini e, negli adulti, arachidi, noci, pesci, crostacei, soia, verdura e frutta.

**Allergeni vegetali**

**Cereali**

L'allergia al frumento può realizzarsi per la produzione di IgE specifiche nei confronti di diverse classi di proteine, dalle gliadine all'alfa-amilasi; alcune di queste proteine risultano stabili alla denaturazione termica, quindi ancora pericolose per il soggetto allergico dopo la cottura o i comuni

trattamenti tecnologici. E uno degli alimenti più frequentemente in causa nell'anafilassi da esercizio fisico.

**Arachide**

L'arachide è spesso responsabile di fenomeni allergici anche gravi come lo shock anafilattico. Dal punto di vista della stabilità, il potenziale allergenico dell'arachide persiste ai comuni trattamenti tecnologici, ovvero tostatura e lavorazione che porta alla produzione di derivati (burro e farina di arachide).

Risulterebbe invece tollerato dalla maggior parte dei soggetti allergici l'olio di arachide che è sottoposto a processi di rettifica, in grado di allontanare quasi totalmente la frazione proteica. Sono noti casi di cross-reattività che si osservano maggiormente con la frutta a guscio (nocciola, mandorla, noce brasiliana), piuttosto che con altri legumi (fagioli, carrube, ecc).

**Soia**

Spesso utilizzata nelle formule destinate all'allattamento dei soggetti allergici al latte vaccino, la soia si è dimostrata a sua volta in grado di indurre sensibilizzazione.

È noto che il 10-14% dei soggetti allergici al latte vaccino diventa allergico anche alla soia. Relativamente alla stabilità ai trattamenti tecnologici, la soia come l'arachide mantiene il suo potenziale antigenico, ovvero la capacità di legare le IgE circolanti, anche dopo trattamenti termici a varie temperature e per tempi diversi. L'olio di soia, in cui la rettifica determina l'allontanamento della frazione proteica, risulta tollerato dalla maggioranza dei soggetti allergici.

Per quanto riguarda le preparazioni contenenti fitosteroli/stanoli ottenuti a partire dalla soia è piuttosto improbabile che questi prodotti contengano residui di allergene in quantità tali da causare reazioni allergiche severe, nei soggetti allergici alla soia.

**Frutta a guscio**

I principali frutti a guscio coinvolti nelle reazioni allergiche sono la nocciola, la noce, l'anacardo o noce di Acajù, la noce di Pecan, la noce del Brasile, il pistacchio, la noce del Queensland o di Macadamia, la mandorla.

Non tutti questi frutti hanno elevata diffusione nel nostro Paese. Un'allergia alimentare di comune riscontro nei nostri paesi è l'allergia alla Nocciola.

In questo caso, come per la Pesca, occorre individuare attentamente il profilo di sensibilizzazione del paziente : la Nocciola contiene infatti sia Profillina (correlata all'allergia al Nocciolo), ma anche LTP e Storage Protein, non denaturate dai trattamenti termici a cui questi frutti vengono comunemente sottoposti prima della commercializzazione.

Tali allergeni possono causare, nel soggetto sensibilizzato, reazioni gravi, fino anche ad anafilassi mortale se non diagnosticati correttamente.

Esistono casi documentati di cross-reattività sia tra i diversi frutti a guscio, sia con legumi anche se, come già detto in precedenza, gli eventi clinici non sempre vanno in parallelo con la co-sensibilizzazione valutata con test in vitro.

Vista quindi la variabilità immunologica e clinica di tali manifestazioni, si ribadisce l'importanza di una precisa valutazione allergologica fatta da specialisti esperti del settore, onde informare adeguatamente il paziente sul livello di rischio, ed evitargli situazioni che potrebbero mettere addirittura a repentaglio la vita stessa.

**Sedano, sesamo e senape**

L'allergia al sedano ha una certa diffusione in Italia, in particolare nei soggetti allergici al polline di betulla. Più rara l'ipersensibilità correlata alla sensibilizzazione all'artemisia; per quanto riguarda la sensibilizzazione a sesamo e senape, con l'avvento della cucina etnica e la diffusione del sesamo, quale ingrediente dei prodotti da forno (dolci e pane), il numero di soggetti allergici a questi due alimenti è andato aumentando progressivamente.

Il sedano viene consumato sia crudo sia cotto ed in entrambi i casi sono stati registrati casi di reazioni cliniche; queste segnalazioni indicano che gli allergeni del sedano sono almeno parzialmente termostabili.

In soggetti altamente allergici sono stati descritti casi di reazioni anafilattiche anche a seguito del consumo di olio di semi di sesamo.

**Allergeni di origine animale**

Latte e uova sono i principali responsabili di reazioni allergiche nei primi anni di vita, mentre i prodotti ittici (pesci, crostacei e molluschi) sono importanti sia nel bambino che nell'età adulta.

**Latte**

L'allergia al latte è sicuramente la più frequente e conosciuta allergia alimentare; la sua elevata prevalenza deriva dal fatto che i neonati che non possono essere allattati al seno, vengono alimentati con formule a base di latte vaccino.

L'immaturità funzionale dell'apparato gastro-intestinale e del sistema immunitario nei primi anni di vita, fanno sì che l'allergia al latte vaccino compaia in percentuali variabili tra il 2 e il 7% dei bambini.

L'allergia al latte vaccino ha normalmente un'evoluzione favorevole con l'insorgenza della tolleranza nella grande maggioranza dei casi entro i tre anni di vita.

Le proteine del latte sono classificate in caseine e sieroproteine, che costituiscono l'80 e il 20%, rispettivamente, delle proteine totali del latte.

Dal momento che la beta-lattoglobulina è assente nel latte di donna, si credeva in passato che questa proteina rappresentasse l'allergene maggiore del latte vaccino.

Con il tempo si è invece evidenziato che anche le caseine sono allergeni maggiori e che spesso si verificano co-sensibilizzazioni. In pratica, molti soggetti allergici al latte vaccino risultano reattivi a più di una proteina.

Relativamente alla stabilità ai processi tecnologici:

- le caseine sono stabili ai trattamenti termici, a cui viene comunemente sottoposto il latte vaccino (pastorizzazione, sterilizzazione, UHT),
- la beta-lattoglobulina e le altre proteine del siero vengono invece, almeno parzialmente, denaturate dai trattamenti termici.

Nettamente superiore è la tolleranza alle proteine del latte sottoposte a digestione enzimatica ed è proprio su questo principio che sono state ideate le formule a base di proteine idrolizzate, destinate all'allattamento dei neonati allergici al latte vaccino.

La gran parte degli allergici alle proteine del latte vaccino non sono in grado di tollerare nemmeno il latte di altri mammiferi, in particolare quello di capra o di pecora, per la elevata omologia tra le proteine, in particolare le caseine.

Diffidare quindi dei messaggi pubblicitari confondenti che sostengono la tolleranza a latte di altra specie senza comprovata sperimentazione clinica (caso tipico è il latte di capra).

Meno somiglianti invece sono il latte di asina, cavalla e cammella, la cui tolleranza va comunque verificata caso per caso. Studi recenti hanno dimostrato che circa la metà dei bambini con allergia alle proteine del latte vaccino è in grado di tollerare il latte vaccino contenuto in alimenti contenenti grano e cotti al forno ad elevate temperature (oltre 150 gradi) e per lungo tempo (oltre 30 minuti), come ad esempio i biscotti o i ciambelloni.

Tuttavia i rimanenti possono sviluppare reazioni gravi anche di tipo anafilattico. Quindi la eventuale tolleranza per tali alimenti deve essere valutata caso per caso e sempre con un test di provocazione orale condotto in ambiente protetto.

**Uova**

Anche le uova sono frequentemente coinvolte nelle forme allergiche infantili e, come per il latte, si osserva una tendenza all'acquisizione della tolleranza nei primi anni di vita.

I principali allergeni dell'uovo sono tutte proteine dell'albume, in particolare ovoalbumina e ovomucoide.

Il lisozima sembrerebbe responsabile della sensibilizzazione solo in un limitato numero di soggetti.

Nel tuorlo sono presenti le 18 stesse proteine allergeniche dell'albume, seppure in quantità inferiore (circa ¼). Solo nel caso della livetina si può parlare di un allergene vero e proprio del tuorlo.

La stabilità degli allergeni dell'uovo è elevata e le reazioni cliniche si evidenziano sia dopo il consumo di uovo crudo che di uovo cotto.

Come per il latte è stato di recente dimostrato che circa la metà dei bambini allergici all'uovo sono in gradi di tollerare l'uovo cotto estensivamente al forno con il grano (a es. biscotti o ciambellone).

Anche in questi casi tuttavia, la eventuale tolleranza per tali alimenti deve essere valutata caso per caso e sempre con un test di provocazione orale condotto in ambiente protetto per la possibilità di verificarsi di reazioni gravi, anche di tipo anafilattico Essendo l'uovo un ingrediente molto diffuso nel settore alimentare, la dieta dei soggetti portatori di questa allergia deve necessariamente avvalersi di un'attenta lettura delle etichette.

**Pesci**

I pesci rappresentano una complessa classe di alimenti, con relazioni filogenetiche molto diversificate.

L'allergia al pesce è ben conosciuta e si manifesta sia in età pediatrica che in età adulta.

Nonostante il numero molto elevato di pesci inclusi nella dieta mondiale, solo alcuni allergeni di origine ittica sono stati identificati dal punto di vista molecolare; tra questi, quello meglio caratterizzato è la parvalbumina del merluzzo, nota come Allergene M. Anche nel caso del salmone la proteina coinvolta nella sintomatologia allergica è la parvalbumina.

L'Allergene M è stabile al calore e alla digestione; un caso di anafilassi è stato registrato in seguito al consumo di patatine fritte in un olio usato in precedenza per friggere merluzzo. La cross-reattività, pur frequentemente osservata nei test in vitro, trova solo parziale riscontro nella co-sensibilizzazione in vivo.

**Crostacei e molluschi**

Anche crostacei e molluschi includono un elevato numero di specie, più o meno vicine dal punto di vista filogenetico. Tra le diverse specie sicuramente il gambero è quello più frequentemente responsabile di reazioni cliniche negli adulti.

Anche in questo caso solo pochi allergeni sono stati studiati dal punto di vista molecolare e tra questi, la tropomiosina è l'allergene più conosciuto.

La tropomiosina è stabile al calore e quindi può determinare reazioni cliniche dopo il consumo di crostacei (e molluschi) sia crudi che cotti.

Fenomeni di cross-reattività sono stati osservati non solo tra i diversi crostacei (aragosta, granchio, ecc.) e molluschi (seppie, ecc), ma anche con aracnidi (acari della polvere) ed alcuni insetti (scarafaggi).

## MALATTIA CELIACA

La celiachia è una patologia cronica sistemica immuno-mediata, indotta dalle prolamine, il principale complesso proteico strutturale del frumento, orzo e segale, in individui geneticamente suscettibili e caratterizzata da livelli variabili di enteropatia (cioè di danno istologico della mucosa intestinale), dalla presenza nel siero, a dieta libera, di anticorpi specifici e da una combinazione variabile di sintomi intestinali ed extra-intestinali.

La predisposizione genetica è legata agli aplotipi HLA DQ2/DQ8, in assenza dei quali la diagnosi è virtualmente esclusa o almeno altamente improbabile.

L'apparato gastroenterico e' sempre interessato dall'evento infiammatorio, in particolare a livello duodeno-digiunale dove, a seguito dell'ingestione del glutine, si attiva una risposta immune mediata da linfociti T che porta da un lato alla produzione di anticorpi IgA ed IgG diretti contro l'enzima transglutaminasi tissutale e contro i peptidi della gliadina deamidati dalla transglutaminasi, e dall'altro lato a un danno citotossico della mucosa con atrofia dei villi.
Da cio' deriva un malassorbimento, la cui entità correla con la severità e l'estensione del danno, di sostanze fondamentali fra i quali i cosiddetti micronutrienti quali vitamine, ferro, calcio, ed un deficit di enzimi digestivi in particolare per gli zuccheri, localizzati sull'orletto a spazzola ("brush border") delle cellule epiteliali di rivestimento dell'intestino tenue.
Il processo infiammatorio è cronicamente sostenuto dalla ingestione di glutine ed al momento la sola terapia è rappresentata dalla dieta aglutinata rigida e permanente; la dose massima giornaliera tollerata è di 10 mg.
La diagnosi di certezza precoce è un obiettivo fondamentale per i pazienti affetti da celiachia, in grado di curare le manifestazioni cliniche e di prevenire le complicanze.

La Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS), aneddoticamente descritta in passato e dal 2010 riconosciuta come una nuova entità clinica, si riferisce a quei pazienti che, senza essere affetti da celiachia né da allergia al frumento IgE mediata, presentano una serie di manifestazioni cliniche intestinali ed extraintestinali, che insorgono tempestivamente dopo ingestione di alimenti contenenti glutine e altrettanto rapidamente scompaiono a dieta aglutinata.
Nonostante la consapevolezza del dato clinico è una condizione a patogenesi ignota (si ipotizza un ruolo dell'immunità innata) e in cui, in assenza di markers genetici, sierologici e istologi, la diagnosi è largamente ipotetica, posta su base clinica e in base a criteri di esclusione Nei pochi studi presenti in letteratura condotti in cieco vs placebo per verificare la reale risposta all'ingestione di glutine, possono essere sollevate obiezioni metodologiche, i risultati sono controversi, è emerso il ruolo dell'effetto nocebo, e l'effetto glutinespecifico sembra molto limitato.
Da segnalare inoltre recenti evidenze riguardanti molecole, spesso presenti negli stessi alimenti contenenti glutine e in grado di scatenare disturbi sovrapponibili e in comune con la s. dell'intestino irritabile (FODMAPs, fermentable, oligo-, di- and mono-saccharides and polyols; ATIs, amylase trypsin inhibitors).

Nella NCGS l'esclusione del glutine dalla dieta risolve la sintomatologia entro pochi giorni; nei pazienti che lamentano disturbi dopo ingestione di alimenti contenenti frumento è pertanto necessario escludere sia la celiachia che l'allergia al grano, e quindi confermare la diagnosi attraverso il monitoraggio clinico dopo introduzione di una dieta di esclusione seguita dalla reintroduzione della dieta libera; in assenza di markers specifici e per la verosimile influenza di effetto placebo/nocebo, il percorso diagnostico dovrebbe essere condotto presso le strutture e dalle stesse figure professionali dei Centri di Riferimento e Presidi di Rete per la MC (gastroenterologo dell'adulto o pediatrico, allergo immunologo, specialisti del settore nutrizione).

## INTOLLERANZA ALIMENTARE

Le intolleranze alimentari provocano sintomi spesso simili a quelli delle allergie, ma non sono dovute a una reazione del sistema immunitario, e variano in relazione alla quantità ingerita dell'alimento non tollerato.

Una dieta scorretta o alterazioni gastrointestinali come sindrome da intestino irritabile, gastrite, reflusso gastroesofageo, diverticolite, calcolosi colecistica determinano una sintomatologia attribuita, spesso erroneamente, all'intolleranza alimentare.

Le intolleranze alimentari non immunomediate sono spesso secondarie quindi ad altre condizioni internistiche la cui ricerca è il vero momento diagnostico: le intolleranze alimentari si suddividono, secondo la classificazione delle Reazioni Avverse ad Alimenti già riportata, in intolleranze da difetti enzimatici, da sostanze farmacologicamente attive e da meccanismi sconosciuti come le intolleranze da additivi.

L'intolleranza al lattosio, la più diffusa tra le intolleranze da difetti enzimatici nella popolazione generale, è causata dalla mancanza di un enzima chiamato Lattasi, che consente la digestione del lattosio, uno zucchero contenuto nel latte, scindendolo in glucosio e galattosio.

Interessa circa il 3-5% di tutti i bambini di età inferiore ai 2 anni. Nel periodo dell'allattamento i casi di intolleranza sono quasi sempre secondari a patologie intestinali e si manifestano con diarrea, flatulenza e dolori addominali.

Anche nell'individuo adulto si può manifestare tale intolleranza, ed è dovuta principalmente al cambiamento delle abitudini alimentari e alla diminuzione dell'attività lattasica.

Non tutti i soggetti con deficit di lattasi avvertono sintomi quando assumono un alimento contenente lattosio, perché esistono diversi gradi di deficit dell'enzima specifico.

E' stato dimostrato che la presenza e disponibilità della lattasi aumenta in relazione alla quantità di latte consumato.

Le intolleranze farmacologiche sono determinate dall'effetto farmacologico di sostanze contenute in alcuni alimenti, quali l'Istamina (vino, spinaci, pomodori, alimenti in scatola, sardine, filetti d'acciuga, formaggi stagionati), la Tiramina (formaggi stagionati, vino, birra, lievito di birra, aringa), la Caffeina, l'Alcool, la Solanina (patate), la Teobromina (tè, cioccolato), la Triptamina (pomodori, prugne), la Feniletilamina (cioccolato), la Serotonina (banane, pomodori). Mirtilli, albicocche, banane, mele, prugne, patate, piselli, possono contenere sostanze con un'azione simile a quelle dell'acido acetilsalicilico e quindi essere responsabili di reazioni pseudo-allergiche.

La loro effettiva importanza clinica è probabilmente sovrastimata.

Le intolleranze da meccanismi non definiti riguardano reazioni avverse provocate da additivi quali nitriti, benzoati, solfiti, per i quali non è stato ancora possibile dimostrare scientificamente un meccanismo immunologico. La loro effettiva importanza clinica va attentamente valutata, con diete di esclusione e reintroduzione, prima della prescrizione di una dieta definitiva di eliminazione.

