

I T E M S

I T E M I D E L L A N U T R I Z I O N E



Allergie e intolleranze alimentari

Dal neonato all'età adulta

A cura di

Annamaria Castellazzi

Direttore Laboratorio di Immunità e Nutrizione

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Alberto Notarbartolo

Direttore Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti

Università degli Studi di Palermo

Enrica Riva

Direttore Neonatologia e Patologia Neonatale

Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Con la collaborazione di

Patrizia Ballista, Silvia Caimmi, Claudia Caramagna,
Antonio Carroccio, Elisa Civardi, Enza D'Auria, Maddalena Leone,
Marzia Mandelli, Laura Marastoni, Alessia Marseglia,
Gianluigi Marseglia, Chiara Valsecchi



ISTITUTO DANONE

Nutrizione e Salute

I T E M S

I T E M I D E L L A N U T R I Z I O N E

Allergie e intolleranze alimentari Dal neonato all'età adulta

A cura di

Annamaria Castellazzi

Direttore Laboratorio di Immunità e Nutrizione

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Alberto Notarbartolo

Direttore Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti

Università degli Studi di Palermo

Enrica Riva

Direttore Neonatologia e Patologia Neonatale

Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Con la collaborazione di

Patrizia Ballista

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Silvia Caimmi

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Claudia Caramagna

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Antonio Carroccio

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti, Università degli Studi di Palermo

Elisa Civardi

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Enza D'Auria

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Maddalena Leone

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Marzia Mandelli

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Laura Marastoni

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Alessia Marseglia

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Gianluigi Marseglia

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Chiara Valsecchi

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

I ndice

Definizione di allergia e di intolleranza alimentare (C. Valsecchi, L. Marastoni, A. Castellazzi)	7
Epidemiologia in età pediatrica (E. D'Auria, E. Riva)	23
Epidemiologia nell'adulto (A. Carroccio, A. Notarbartolo)	31
Aspetti patogenetici (M. Leone, A. Marseglia, S. Caimmi, C. Caramagna, E. Civardi, G. Marseglia)	37
Test diagnostici (L. Marastoni, C. Valsecchi, A. Castellazzi)	47
Manifestazioni cliniche in età pediatrica (E. D'Auria, E. Riva, P. Ballista, M. Mandelli)	59
Manifestazioni cliniche nell'adulto (A. Carroccio, A. Notarbartolo)	101
Prospettive della ricerca: aspetti patogenetici (A. Castellazzi)	115
Prospettive della ricerca: aspetti clinici (A. Carroccio, A. Notarbartolo)	121

Definizione di allergia e di intolleranza alimentare

C. Val secchi, L. Marastoni, A. Castellazzi

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Definizione

La terminologia utilizzata per caratterizzare le allergie e le reazioni simili alle allergie è confusa. Alla fine degli anni '90 l'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI – *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) ha stabilito di standardizzare la nomenclatura delle reazioni allergiche. Nel 2001 è stato pubblicato il report "*A Revised Nomenclature for Allergy*", che ha stabilito la posizione ufficiale dell'EAACI riguardo alla nomenclatura delle reazioni allergiche ed è stato accettato a livello internazionale. La *World Allergy Organization* (WAO-IAACI) ha creato un comitato per la revisione della nomenclatura delle reazioni allergiche stabilita dall'EAACI con lo scopo ultimo di favorire la comunicazione internazionale nell'ambito delle allergie.

La revisione del 2003 della nomenclatura EAACI ha suddiviso le reazioni

allergiche sulla base del meccanismo, generalmente di tipo infiammatorio, che sottende alla reazione e che porta allo sviluppo dei sintomi caratteristici delle allergie.

Secondo quest'ultima revisione, il termine **ipersensibilità** dovrebbe essere utilizzato per descrivere sintomi riproducibili, generati dall'esposizione a uno stimolo ben definito e a una dose generalmente tollerata dalle persone normali.

Viene definita **allergia** una reazione di ipersensibilità caratterizzata da un particolare meccanismo immunologico. Quando il meccanismo non è di tipo immunologico, come nel caso dell'ipersensibilità all'aspirina, la reazione viene definita come reazione di ipersensibilità non allergica. Viene definita **atopia** la tendenza personale e/o familiare, che si sviluppa generalmente durante l'infanzia e l'adolescenza, alla sensibilizzazione e produzione di IgE in risposta all'esposizione ad allergeni, soprattutto di natura proteica. Le persone atopiche sviluppano sintomi classici quali asma,

rinocongiuntivite o eczema.

Per quanto riguarda le reazioni avverse agli alimenti, il termine **allergia alimentare (AA)** è appropriato quando viene dimostrato il coinvolgimento di un meccanismo immunologico. La presenza di anticorpi IgG specifici nel siero non è di rilevanza clinica, ma indica solamente una precedente esposizione all'alimento. Se nella reazione immunologica vengono prodotti gli anticorpi IgE è appropriato utilizzare la definizione di **AA IgE-mediata**. Tutte le altre reazioni vengono, invece, definite come **reazioni di ipersensibilità non-allergica agli alimenti**.

Le reazioni avverse agli alimenti sono caratterizzate da sintomi vari e diversi studi confermano che circa il 20% della popolazione soffre di sintomi legati all'assunzione di cibo. Le reazioni avverse agli alimenti sono una conseguenza o di errori del sistema immunitario nello sviluppare il meccanismo della tolleranza o della perdita della tolleranza stessa nei confronti di proteine alimentari.

Il tessuto linfatico presente nell'intestino (GALT – *Gut Associated Lymphoid Tissue*) è costantemente esposto a una notevole quantità di antigeni alimentari introdotti con la dieta e pertanto deve "decifrare" i vari segnali

esterni, rispondendo in modo corretto a ciascuno di essi attraverso l'azione di una complessa varietà di cellule immuni comprendente cellule APC (*Antigen Presenting Cells*), linfociti T e B. All'interno del GALT, le placche di Peyer, follicoli linfoidi localizzati all'interno dell'ileo del piccolo intestino, costituiscono il primo sito di induzione della risposta immunitaria.

Gli antigeni alimentari si legano infatti a cellule epiteliali specializzate associate al follicolo e vengono successivamente trasportati fino alle APC, in particolare cellule dendritiche, localizzate nelle placche di Peyer a livello sottoepiteliale.

In condizioni fisiologiche, le cellule del GALT sono in grado di discriminare tra gli eventuali patogeni esterni contro i quali sviluppare una risposta immune T- e B-mediata e antigeni alimentari e batteri commensali che costituiscono la normale microflora intestinale. Una complessa rete di interazioni tra le cellule immuni porta all'instaurarsi di una condizione di **tolleranza immunologica** sia a livello orale sia della mucosa intestinale, che permette alle cellule del nostro organismo di non sviluppare una risposta immunitaria contro le cellule *self*, né tanto meno contro antigeni alimentari. La perdita della tolleranza

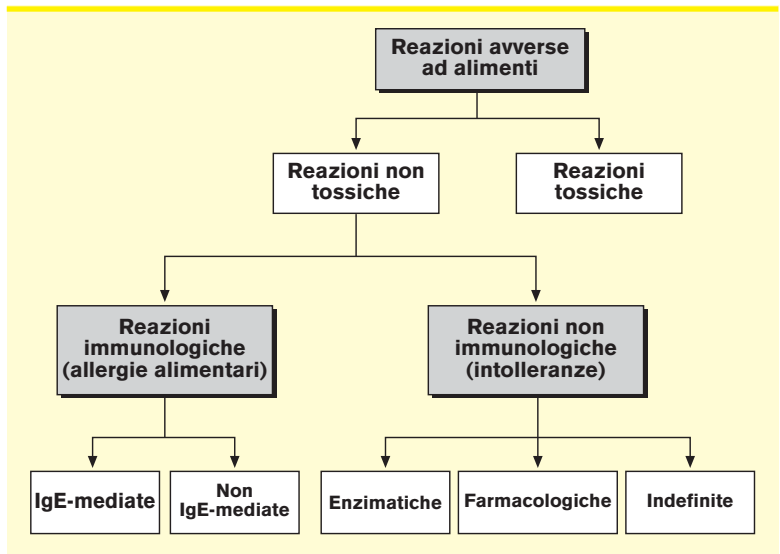
immunologica porta all'insorgenza di reazioni avverse al cibo che da anni ormai sono oggetto di studio. In accordo con la nomenclatura EAACI sopra citata, l'Accademia Americana di Allergia e Immunologia ha stabilito di usare il termine **intolleranza alimentare (IA)** per identificare quelle reazioni avverse al cibo non mediate da meccanismi immunologici

non tossiche, che dipendono dalla suscettibilità individuale, e le **reazioni tossiche**, che dipendono dalla dose e non da una particolare suscettibilità individuale, come mostrato nella Figura 1.

Anche le linee guida del Ministero della Salute sulle reazioni avverse al cibo si basano sulla classificazione redatta dall'EAACI. A differenza delle allergie

Figura 1

Classificazione delle reazioni avverse ad alimenti.



Tratto da Bruijnzeel-Koomen C et al. Allergy 1995; 50: 623-35, modificata

("idiosincrasie" cioè risposte quantitativamente anomale al cibo e agli additivi o reazioni anafilattoidi, farmacologiche o metaboliche agli stessi), riservando invece il termine di **allergia** ai disturbi mediati da meccanismi immunologici.

A partire dal 1995, l'EAACI distingue tra le **reazioni avverse al cibo**

e delle intolleranze, le **reazioni tossiche** agli alimenti non dipendono dal soggetto, ma dalla dose di sostanza tossica ingerita contenuta nell'alimento. Diverse tossine alimentari possono essere presenti normalmente nei cibi, o essere indotte dai processi di lavorazione, oppure possono essere introdotte

come additivi o contaminanti. I sintomi delle intossicazioni alimentari sono spesso simili a quelli delle intolleranze e delle allergie, ma, come detto in precedenza, non sono legati alla suscettibilità individuale.

Le reazioni tossiche agli alimenti sono schematizzate nella Tabella 1, come riportato dalle linee guida del Ministero della Salute (www.ministerosalute.it).

Nell'elenco non sono state riportate le reazioni tossiche dovute alle tossine del botulino e dello stafilococco aureo e

le reazioni agli scombridi (per esempio tonno, sgombro) e altri pesci, che possono insorgere quando batteri marini ne decarbossilano l'istidina, a causa d'impropria refrigerazione.

Le **reazioni non tossiche** si possono invece distinguere in IA e AA.

INTOLLERANZE ALIMENTARI

Le IA si suddividono in reazioni:

- enzimatiche;
- farmacologiche;
- indefinite (per esempio da additivi).

Tabella 1

Reazioni tossiche al cibo.

Intossicazioni causate da sostanze chimiche sintetiche aggiunte ai cibi

- **Additivi**
- **Prodotti per l'agricoltura:** insetticidi, erbicidi, fungicidi, fertilizzanti
- **Antibiotici somministrati agli animali durante il loro allevamento**
- **Metalli che possono essere ceduti da contenitori e materiali di imballaggio:** piombo, stagno, rame, zinco; inquinanti industriali: bifenili policlorurati (PCBs), bifenili polibromurati (PBBs), mercurio

Intossicazioni causate da sostanze chimiche naturali presenti o che si producono nei cibi

- **Contaminanti prodotti da vari generi di alghe e da batteri marini:** avvelenamento da ciguatera, che è una tossina prodotta da alghe, ingerite dai pesci, che provocano segni gastrointestinali e neurologici; avvelenamento da altre tossine prodotte anche da alghe, ingerite da crostacei, che provocano paralisi o amnesia o diarrea; avvelenamento da una tossina, prodotta da batteri marini, che si concentra nel fegato, altri visceri e uova del pesce palla, che provoca segni gastrointestinali e neurologici e spesso morte
- **Micotossine**
- **Malattie indotte da muffe:** ergotismo (da segale, grano, avena e orzo infettate da *Claviceps purpurea*) e aleucocitosi tossica (da miglio infettato da muffe del genere *Fusarium*)
- **Veleni naturali:** contenuti in animali, piante, funghi

Tratto da
www.ministerosalute.it

Reazioni enzimatiche

Tra queste vanno annoverate le reazioni di intolleranza causate da difetti congeniti del metabolismo enzimatico.

I sintomi si manifestano nel tratto gastrointestinale dopo ingestione dell'alimento. Tra le più comuni forme di intolleranza c'è quella al lattosio, causata da una carenza costitutiva dell'enzima β -galattosidasi nella popolazione adulta. Nel piccolo intestino, la β -galattosidasi catalizza l'idrolisi del lattosio nei due monosaccaridi che lo compongono, glucosio e galattosio, che possono così venire assorbiti. In assenza della β -galattosidasi, il lattosio non viene idrolizzato completamente e raggiunge il colon dove viene utilizzato come substrato per la fermentazione batterica, con conseguente produzione di H_2O , CO_2 e H_2 . La fermentazione batterica causa sintomi quali gonfiore, dolori addominali e, a volte, diarrea. Questa forma di intolleranza interessa il 6-12% della popolazione caucasica e fino al 60% di alcuni gruppi etnici. Tra le altre sono annoverate forme di IA di questo tipo: il favismo, l'intolleranza congenita ai mono e disaccaridi e il deficit di lattasi.

Reazioni farmacologiche

L'IA di tipo farmacologico è causata da una reazione abnorme verso alcune sostanze dotate di attività farmacologica

presenti negli alimenti; tra di esse, le amine vasoattive quali istamina, norepinefrina, feniletilamina, tiratina. Altre monoamine vasopressorie implicate più raramente nelle reazioni farmacologiche agli alimenti sono la dopamina, la triptamina e la serotonina.

L'istamina è una diamina che provoca ipotensione e rappresenta il mediatore chimico delle allergie. Tra i cibi ricchi di istamina si annoverano pesci della famiglia degli scombridi e altri pesci di mare non ben refrigerati, alcuni formaggi, vini rossi, estratto di lievito, cibi fermentati, ma anche vegetali e birra. Alcuni studiosi ritengono che l'istamina possa, inoltre, derivare dalla degranulazione dei mastociti, causata da una sostanza non ancora identificata contenuta negli scombridi o – anche se non provato – da enzimi come tripsina o da altre sostanze come peptoni contenuti nel bianco d'uovo, crostacei, cioccolato, fragole, etanolo, pomodori, agrumi. L'istamina presente nei cibi deriva dalla decarbossilazione batterica dell'istidina. Si ritiene che cibi che contengono elevate quantità di istamina possano indurre sintomi simili a quelli di una reazione allergica, come nausea, vomito, diarrea, crampi intestinali, vampate di calore, eritema, vasodilatazione, tachicardia, emicrania, ipertensione.

I sintomi si risolvono generalmente in poche ore. L'istamina viene degradata nell'intestino dalla diaminossidasi (DAO). Per questa ragione l'assunzione di farmaci inibitori della DAO, tra cui isoniazide, aminoguanidina, pentamidina, acido clavulanico, dobutamina e pancuronio, può produrre sintomi analoghi alle reazioni di intolleranza all'istamina.

Tra le monoamine, la tiramina viene inattivata dall'enzima monoammina ossidasi (MAO). L'ingestione di tiramina, in assenza di trattamenti farmacologici anti-MAO, non determina alcun effetto, mentre, in presenza degli stessi, induce sintomi quali tachicardia, emicrania, crisi ipertensive e febbre. La tiramina, che proviene dalla decarbossilazione della tirosina, è presente in cibi fermentati, tra cui formaggi camembert e cheddar, estratto di lievito, vini rossi, aringhe marine, salse derivate dalla soia.

Dalla decarbossilazione batterica della fenilalanina si ottiene la feniletilamina contenuta in numerosi cibi fermentati, nel vino rosso e nel cioccolato.

Esistono altre molecole in grado di provocare intolleranze farmacologiche quali metilxantine (caffeine, teofillina, teobromina), la miristicina contenuta nella noce moscata, la capsicina contenuta nel peperoncino e l'alcool etilico.

Reazioni indefinite (additivi)

Le reazioni di intolleranza determinate da meccanismi non noti vanno sotto il nome di reazioni indefinite e sono generalmente riconducibili a reazioni avverse agli additivi alimentari. Questa classe di molecole è rappresentata dagli additivi presenti negli alimenti, nei farmaci e nei cosmetici, tra cui: coloranti (clorofille, carotenoidi, antociani, eritrosina ecc.), conservanti (solfiti, sorbati, benzoati e p-idrossibenzoati, nitriti, nitrati di sodio, citrati, acido fosforico, fosfato di sodio, di potassio e di calcio), antiossidanti (solfiti, BHA, BHT), correttori di acidità, addensanti (gomma arabica, guar, carragenani), emulsionanti e stabilizzanti.

Come riportato dalle linee guida del Ministero della Salute, gli additivi alimentari vengono classificati con una sigla stabilita dalla Comunità Europea, costituita dalla lettera E, iniziale d'Europa, seguita da un numero ("*E numbers*"):

- i coloranti sono compresi tra le sigle E 100 ed E 199;
- i conservanti sono compresi tra le sigle E 200 ed E 299;
- gli antiossidanti sono compresi tra le sigle E 300 ed E 321;
- i correttori di acidità sono compresi tra le sigle E 325 ed E 385;
- gli addensanti, emulsionanti e

stabilizzanti sono compresi tra le sigle E 400 ed E 495.

Negli Stati Uniti, i coloranti hanno la sigla FD&C (*Food Dye and Coloring Act*) seguita da un numero.

Sebbene le informazioni riguardanti i meccanismi d'azione alla base delle intolleranze da additivi siano ancora scarse, è noto che queste sostanze possono provocare reazioni di vario tipo, mediate da meccanismi immunologici anche IgE dipendenti, o da meccanismi farmacologici come il rilascio di istamina o di neuropeptidi. Ad eccezione di poche reazioni IgE-mediate da solfiti e da esteri alifatici dell'acido p-idrossibenzoico, per la grande maggioranza dei disturbi dovuti ad additivi i meccanismi patogenetici rimangono ancora sconosciuti.

Le reazioni avverse agli additivi alimentari si collocano pertanto "a cavallo" tra le IA e le AA. Come affermato da Moneret-Vautrin, gli additivi, analogamente ad altre sostanze come penicilline, coloranti tessili, sali di cromo e di nichel, possono provocare anche vere risposte allergiche, dopo essersi legati a proteine alimentari con legame covalente, funzionando così da apteni.

Come riportato dal Ministero della Salute, le principali famiglie di additivi alimentari sono:

- **i coloranti** – si distinguono in

naturali (clorofilla, carotenoidi, rosso di barbabietola, antociani) e artificiali (giallo di tartrazina, giallo arancio, eritrosina, rosso cocciniglia). Il giallo di tartrazina, per esempio, è stato a lungo studiato con risultati contraddittori per la sua capacità di provocare asma e di cross-reagire con l'acido acetilsalicilico. La sindrome orticaria-angioedema può essere provocata da tartrazina e da altri coloranti;

- **gli antiossidanti** – a questa famiglia appartengono i solfiti che hanno capacità sia antiossidante sia conservante. Usati soprattutto come sodio metabisolfito, sono contenuti in molte bevande (vino, birra, succhi di frutta) e in alimenti come formaggi, frutta secca, salse, crostacei. Possono provocare asma, rinosinusite vasomotoria, prurito, orticaria e angioedema. Il butilidrossianisolo (BHA) e il butilidrossitoluene (BHT) sono antiossidanti che vengono aggiunti a oli e grassi, per evitarne l'ossidazione, ma si possono trovare anche in molti altri alimenti, come i cereali da colazione e possono provocare orticaria;
- **i conservanti** – a questa famiglia di sostanze, che proteggono gli alimenti dal deterioramento causato dai microrganismi, appartengono i