



# Allergie e Intolleranze Alimentari

## Documento Condiviso

<b>Prefazione: Perché un documento sulle allergie e intolleranze alimentari</b>	p.3
<b>1 Introduzione: Le reazioni avverse ad alimenti, come orientarsi</b>	p.5
<b>2 Allergia Alimentare</b>	
Che cos'è	p.7
Quando sospettarla	p.7
La diagnosi	p.10
Approfondimenti	p.15
Bibliografia essenziale	p.19
<b>3 Malattia Celiaca</b>	
Che cos'è	p.20
Quando sospettarla	p.22
La diagnosi	p.23
Approfondimenti	p.26
Bibliografia essenziale	p.27
<b>4 Sensibilità al glutine non allergica non celiaca</b>	
Che cos'è	p.28
Quando sospettarla	p.30
La diagnosi	p.31
Bibliografia essenziale	p.32
<b>5 Quadri particolari</b>	
Reazioni avverse miste IgE/cellulo-mediate	p.33
Reazioni avverse non IgE mediate	p.33
Bibliografia essenziale	p.35
<b>6 Tecnologie Alimentari e reazioni avverse ad alimenti</b>	p.36
Bibliografia essenziale	p.40
<b>7 Intolleranze alimentari</b>	
Che cosa sono	p.41
Quando sospettarle	p.43
La diagnosi	p.44
Approfondimenti	p.45
Bibliografia essenziale	p.47
<b>8 Test complementari e alternativi</b>	p.48
Bibliografia essenziale	p.54
<b>Autori</b>	p.55

## **Prefazione: Perché un documento sulle allergie e intolleranze alimentari**

Qualunque percorso diagnostico terapeutico deve essere fondato su principi di efficacia e appropriatezza a garanzia della salute dell'assistito e della collettività.

A tali principi il Codice di Deontologia Medica dedica, nel capitolo relativo ai doveri e alle competenze del medico, l'art. 6 (qualità professionale e gestionale) e l'art. 13 (prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione).

In modo particolare l'art. 6 ricorda testualmente che "il medico fonda l'esercizio delle proprie competenze tecnico-professionali sui principi di efficacia e di appropriatezza, aggiornandoli alle conoscenze scientifiche disponibili e mediante una costante verifica e revisione dei propri atti... omissis..." e l'art. 13 "... omissis. La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza. Il medico tiene conto delle linee guida diagnostico-terapeutiche accreditate da fonti autorevoli e indipendenti quali raccomandazioni e ne valuta l'applicabilità al caso specifico... omissis.."

In questa ottica il Comitato Centrale della FNOMCeO ha voluto promuovere e sostenere la stesura di un documento, a cura delle principali società scientifiche di Allergologia e Immunologia Clinica (SIAAIC, AAITO e SIAIP), relativo ad una patologia di grande attualità e diffusione: l'allergia alimentare (AA).

Su questa tematica, molto sentita nella popolazione generale e nella classe medica, si è purtroppo creata molta confusione non solo nella terminologia ma soprattutto nell'inquadramento e nell'approccio diagnostico; in modo particolare per quanto riguarda i percorsi diagnostici si sta assistendo, negli ultimi anni, ad una crescente offerta di metodologie diagnostiche non scientificamente corrette e validate.

La percezione di AA nella popolazione è di circa il 20% mentre l'incidenza reale del fenomeno interessa circa il 4,5% della popolazione adulta e fino al 10% circa della popolazione pediatrica.

L'AA va inquadrata nell'ambito più generale delle Reazioni Avverse al cibo che comprendono quindi l'allergia alimentare vera, le reazioni di tipo tossico e le intolleranze alimentari non su base immunologica.

Nell'ambito dell'allergia alimentare vera, cioè quella legata a risposte abnormi dell'individuo verso proteine innocue per la popolazione in generale, occorre poi distinguere fra allergie IgE mediate ed allergie legate ad altri meccanismi immunologici.

Le allergie IgE mediate comprendono quadri clinici con vari livelli di gravità, andando da lievi sintomi orali fino a reazioni gravi o fatali.

Esempio tipico di reazione immunologica non IgE mediata è la malattia celiaca oltre ad altre patologie gastrointestinali emergenti.

Di fronte a quadri clinici così diversi, la diagnostica deve seguire percorsi definiti e scientificamente validati, onde evitare il rischio di sotto o sovra diagnosi con conseguente rischio per la salute del paziente.

Un breve capitolo sarà dedicato alle nuove tecnologie alimentari e a quanto queste potranno in futuro modificare l'allergenicità e quindi la tollerabilità di molti alimenti. Lo scopo quindi di questo documento è fornire una semplice e sintetica descrizione dei principali quadri clinici legati alle reazioni avverse al cibo e dei percorsi diagnostici chiari e appropriati sia per l'adulto che per il bambino secondo le più accreditate linee guida internazionali sull'argomento, anche nell'ottica di un utilizzo ottimale delle risorse.

Con questa prima iniziativa la FNOMCeO vuole anche inviare un messaggio di disponibilità a condividere con il Ministero della Salute, Regioni e Società Scientifiche qualunque progetto che miri a raggiungere obiettivi di appropriatezza, sicurezza e qualità delle cure a salvaguardia della salute del cittadino, della professionalità del medico e della sostenibilità del SSN.

**Roberta Chersevani**  
**Presidente FNOMCeO**

## 1 Introduzione: Le reazioni avverse ad alimenti, come orientarsi

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 (Figura 1.1). Tra le reazioni avverse ad alimenti, Allergia e Intolleranza alimentare sono le più frequenti. Conoscere i diversi quadri clinici che ne possono derivare, caratteristici di ogni età, permette di indirizzare il Paziente verso il più corretto iter diagnostico (Figura 1.2 A e 1.2 B).

Figura 1.1: Classificazione delle reazioni avverse ad alimenti (modificata da Boyce et al, 2010)

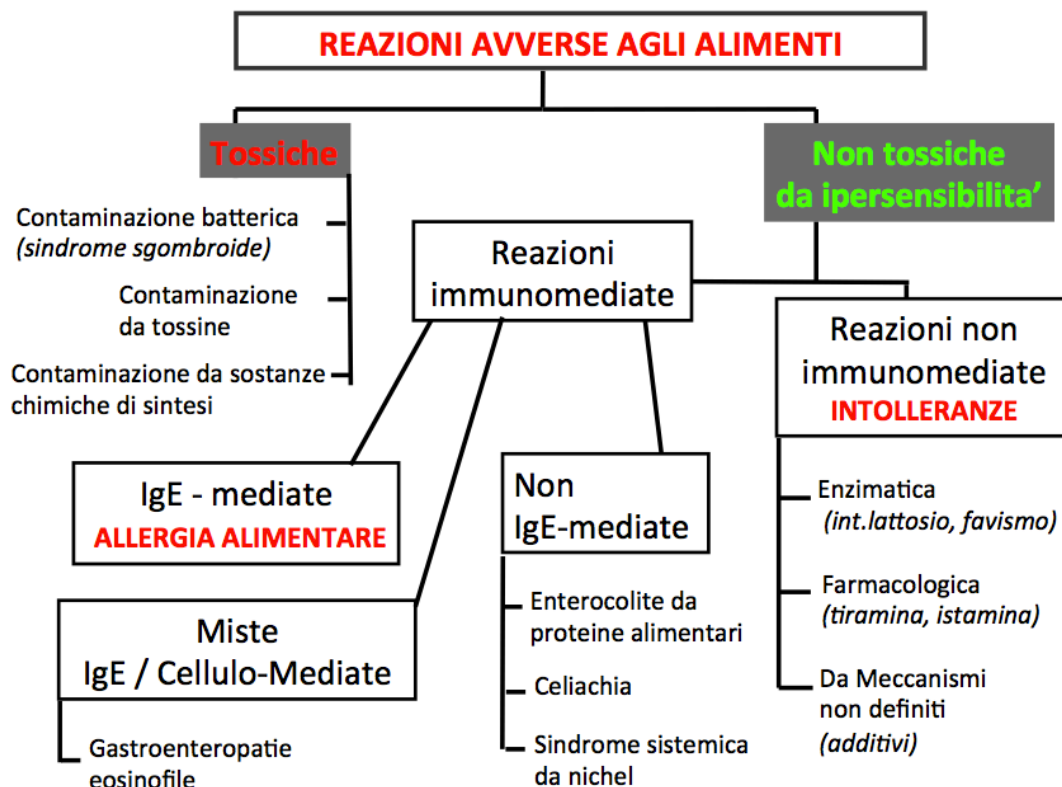


Figura 1.2 A: Quadri clinici più comuni suggestivi di allergia e intolleranza alimentare nell'adulto

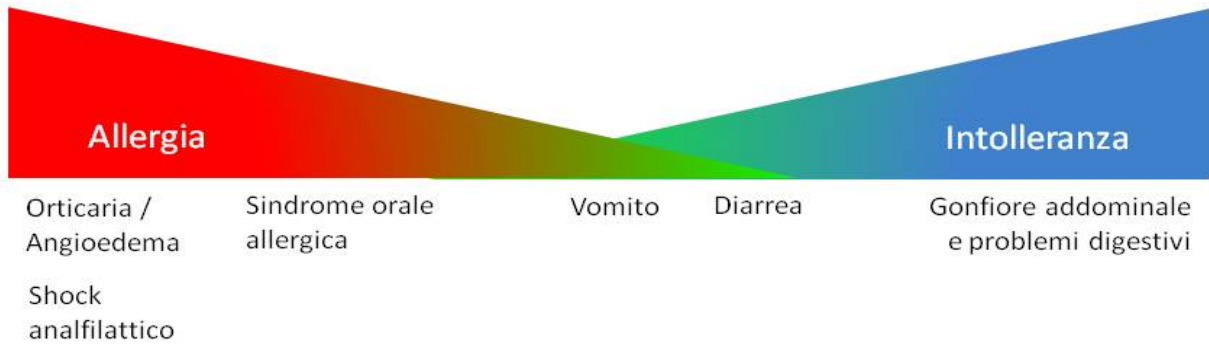
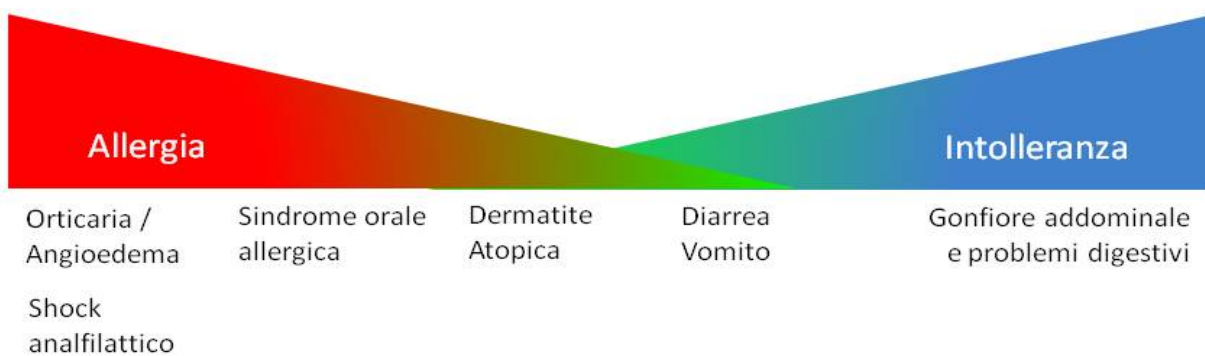


Figura 1.2 B: Quadri clinici più comuni suggestivi di allergia e intolleranza alimentare nel bambino



## 2 Allergia Alimentare

### 2.1 Che cos'è

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.

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 (Boyce et al. 2010). 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.

### 2.2 Quando sospettarla

L'AA può presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche che spaziano da sintomi lievi fino allo shock anafilattico, potenzialmente fatale. Segni e sintomi compaiono a breve distanza dall'assunzione dell'alimento (da pochi minuti a poche ore) e sono tanto più gravi quanto più precocemente insorgono. Possono interessare diversi organi ed apparati (Figure 2.1 e 2.2). Da notare che il rapporto con la DA nel bambino è invece ritenuto più di associazione che di causalità.

Il tipo di proteina verso cui il soggetto sviluppa anticorpi IgE è tra i maggiori determinanti della gravità del quadro clinico. Esistono infatti proteine resistenti alla cottura e alla digestione gastrica, responsabili in genere di reazioni sistemiche, e proteine termo e gastro labili, che causano solitamente sintomi locali e più lievi.

Queste ultime sono responsabili della Sindrome Orale Allergica (SOA), un particolare tipo di AA legata alla cross-reattività tra pollini e alimenti, causata cioè da allergeni ubiquitari nel mondo vegetale. Nel soggetto allergico a pollini, l'assunzione di alimenti di origine vegetale può determinare l'immediata comparsa di lieve edema, prurito e/o bruciore localizzati al cavo orale. Si tratta di sintomi spesso a risoluzione spontanea che raramente superano il cavo orale o evolvono verso l'anafilassi. Gli alimenti più frequentemente in causa sono mela, pera, pesca, carota, melone. La cottura dell'alimento determina l'inattivazione dell'allergene responsabile e consente l'assunzione dell'alimento senza alcuna reazione.

In Figura 2.3 e 2.4 sono riportati i principali alimenti causa di AA nell'adulto e nel bambino.

Figura 2.1: Principali quadri clinici attribuibili ad AA in ordine di frequenza di presentazione.



Figura 2.2: Possibili manifestazioni della reazione anafilattica.





Figura 2.3: Principali allergeni più frequentemente responsabili di allergia alimentare nell'adulto e nel bambino



Figura 2.4: Frequenza dei principali allergeni responsabili di allergia alimentare nell'adulto e nel bambino



## 2.3 La diagnosi

La diagnosi di AA è un percorso complesso che richiede una figura specialistica, Allergologo o Pediatra Allergologo, con specifiche competenze nel settore. L'avvio di tale percorso è affidato al Medico di Medicina Generale o al Pediatra di Libera Scelta, che rivestono pertanto un ruolo di primaria importanza nel riconoscimento del paziente da indirizzare verso un iter diagnostico più approfondito. In questo primo approccio la raccolta dell'anamnesi è fondamentale, soprattutto per identificare una correlazione fra l'ingestione dell'alimento e la comparsa dei sintomi. L'anamnesi deve essere indirizzata a precisare:

- Caratteristiche dei sintomi attribuiti all'allergia
- Eventuale presenza di analoghi sintomi nei commensali
- Latenza tra assunzione dell'alimento e comparsa dei sintomi
- Sistemica ricorrenza dei sintomi ad ogni assunzione dell'alimento sospetto
- Esecuzione di sforzi dopo l'ingestione dell'alimento o
- Concomitante assunzione di farmaci (FANS) o alcool
- Comorbidità allergologiche cutanee e/o respiratorie
- Terapia effettuata e risposta clinica

I successivi step della diagnostica allergologica, a gestione specialistica, possono articolarsi su tre livelli successivi, indicativamente sintetizzati dal flow chart in Figura 2.5. Si precisa tuttavia che diverse variabili, tra cui il tipo di storia clinica, la natura dell'allergene e soprattutto l'età e il profilo del paziente, concorrono alla scelta dell'iter diagnostico più corretto, la cui definizione richiede pertanto una specifica esperienza nel settore.

I test diagnostici standardizzati, in vivo e in vitro, sono finalizzati all'individuazione dell'allergene alimentare responsabile. Anche l'interpretazione dei comuni test in vitro, ovvero del dosaggio delle IgE specifiche verso estratti alimentari, richiede un'attenta valutazione clinica e anamnestica al fine di quantificare la rilevanza clinica della eventuale positività riscontrata.

Solo dopo che è stata effettuata una diagnosi di certezza di AA è opportuno escludere dalla dieta uno o più alimenti.

### *Test di primo livello: prick test e prick by prick*

Il prick test per la diagnosi di allergie alimentari è utilizzato in tutto il mondo, è un test sensibile e specifico, relativamente semplice nella sua esecuzione, di basso costo ed a lettura immediata; si effettua utilizzando estratti allergenici purificati del commercio (prick test) oppure con alimenti freschi in particolare del mondo vegetale (prick by prick o prick to prick): quest'ultima metodica consente di testare alimenti che individualmente sono reputati possibile causa di disturbi e che non sono disponibili in commercio come estratti, ma anche per poter testare molecole

altrimenti alterate dalle procedure di estrazione. I test cutanei non sono comunque scevri da rischi ed anche per questo occorre personale specializzato.

La negatività dei test cutanei è particolarmente suggestiva di assenza di reazione IgE mediata, la positività invece può indicare solo sensibilizzazione e non essere causale per i disturbi riferiti.

Eventuali trattamenti con antistaminico devono essere sospesi 3-5 giorni prima del test.

### *Test di secondo livello*

#### *Test sierologici per la ricerca di IgE totali e specifiche con metodi sierologici convenzionali*

Sono test che possono supportare il sospetto di reazione IgE mediata agli alimenti ma non sono decisivi per l'esclusione di un alimento dalla dieta, né risultano più sensibili o specifici dei test cutanei: si tratta del dosaggio delle IgE totali (nell'adulto da effettuare sempre per una più corretta interpretazione dei valori delle IgE specifiche; nel bambino da valutare caso per caso) (PRIST) e della ricerca delle IgE specifiche mediante ImmunoCap o RAST: anche i test sierologici non sono diagnostici, in quanto la negatività non esclude allergia e la positività può indicare solo sensibilizzazione. Proprio per le criticità interpretative che il test può implicare, nonché per i costi della metodica, il suo utilizzo dovrebbe essere di pertinenza specialistica per approfondimento.

Tali Test devono essere utilizzati come prima indagine in caso di dermatiti estese, trattamento cronico con antistaminico, situazioni che rende i test cutanei non eseguibili.

#### *Test di secondo livello con metodiche sierologiche con molecole ricombinanti*

Sono test che utilizzano le nuove tecnologie in diagnostica molecolare: la Component Resolved Diagnosis. Si tratta di un capitolo estremamente vasto della moderna allergologia applicata alle molecole, consente di individuare la risposta IgE mediata verso componenti singoli degli alimenti (singole molecole quali profilina, LTP ed altre), distinguere fra sensibilizzazioni "vere" (a rischio maggiore di reazioni avverse importanti) e co-sensibilizzazioni (sensibilizzazioni verso molecole presenti sia negli aeroallergeni sia negli alimenti- con rischio minore di reazioni importanti, come la sindrome orale allergica) ed indicare quindi il livello di rischio verso reazioni più o meno gravi per il singolo paziente (Fig. 2.7). E' possibile valutare il livello di IgE specifiche verso componenti molecolari con caratteristiche diverse di resistenza al calore, alla digestione peptica ed alla lavorazione industriale ed indirizzare quindi il paziente verso l'esclusione dell'alimento oppure indicare la possibilità di assumerlo con certe precauzioni (cottura, lavorazione industriale, privo della buccia etc.), sempre considerando le correlazioni con i dati clinici. Un esempio classico è l'allergia

alla Pesca (Figura 2.6): la pesca infatti contiene sia la Profilina (allergene comune nel mondo vegetale, termo e gastro sensibile, che causa quindi solo reazioni orali, non pericolose per il paziente), sia elevate quantità di LTP, allergene NON termo o gastro labile, che può causare nel soggetto sensibilizzato a tale frazione allergenica delle reazioni molto gravi, di tipo anafilattico, anche se assunto come succo di frutta o marmellata. E' fondamentale quindi l'interpretazione dello specialista allergo-immunologo formato nell'ambito della diagnostica molecolare, a fronte dei risultati ottenuti sia tramite ImmunoCap verso singole molecole ricombinanti sia tramite microarray (ISAC) che testa in contemporanea oltre 100 molecole presenti non solo negli alimenti .

Si sottolinea che non si tratta di test più sensibili dei precedenti, non sono quindi da effettuare in prima istanza nel sospetto di reazione allergica IgE mediata: hanno un ruolo determinante per lo specialista nell'approfondimento delle reattività del singolo paziente e sono fondamentali per indirizzare i comportamenti alimentari.

Per alcuni dettagli relativi alle caratteristiche delle molecole degli allergeni si rimanda agli approfondimenti di cui di seguito; nella figura 2.7 si evidenzia il livello di "rischio" del paziente, a seconda delle positività riscontrate con la Diagnostica con Allergeni Molecolari.

#### *Test di terzo livello: test in vivo di scatenamento orale*

Questi test si effettuano esclusivamente in sede specialistica ospedaliera o universitaria: si tratta di test in vivo considerati il gold standard della diagnostica allergologica, si effettuano in casi dubbi, nei quali cioè la correlazione stretta fra la sintomatologia ed i risultati dei test eseguiti non è concordante o decisiva e nei casi di polisensibilizzazione .

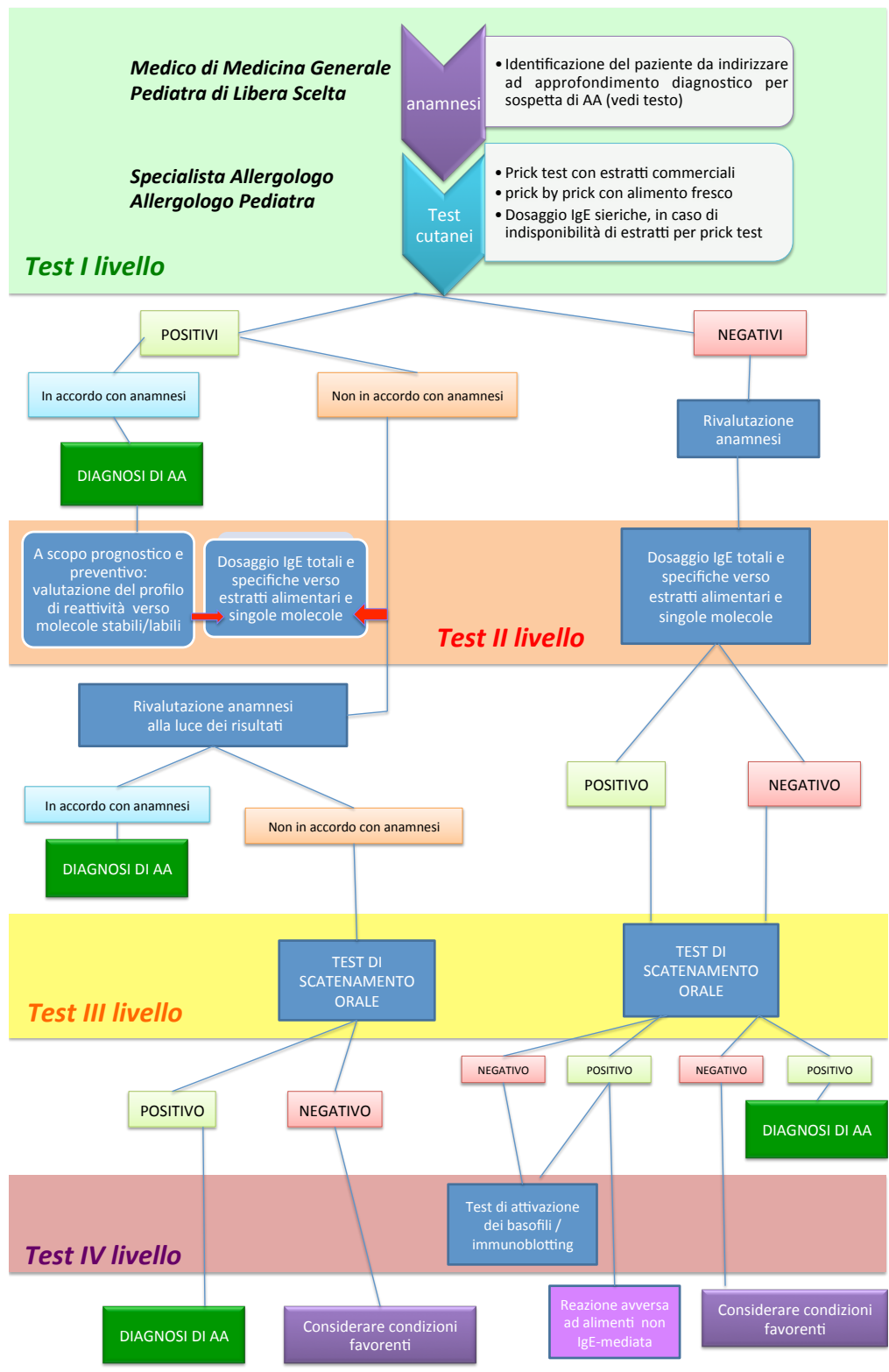
Possono essere eseguiti in singolo cieco (solo il paziente non è a conoscenza dell'alimento proposto) oppure in doppio cieco (l'alimento viene somministrato da una terza persona rispetto al medico ed al paziente) oppure in doppio cieco contro placebo (è inserito anche l'alimento placebo nel test): numerose sono le variabili da considerare quando si intende effettuare tali test ma la prima fondamentale è la sicurezza per il paziente, per questo è necessaria ambientazione idonea e personale esperto.

#### *Test di quarto livello*

Si tratta di test ancora non disponibili per la diagnostica di routine quali il Basophil Activation Test (BAT) utilizzabili a scopo attualmente di ricerca ma molto promettenti per la diagnostica specialistica. Il test valuta il comportamento dei basofili esposti in vitro all'allergene. Attraverso la metodica citofluorimetrica viene rilevata l'espressione sulla superficie cellulare di particolari molecole, marcatori

immunologici di attivazione (CD63/CD203c) dei basofili nel corso della flogosi allergica.

Figura 2.5: Sintesi delle metodiche standardizzate per la diagnosi di AA.



Modificata da "Macchia D et al. Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy". *Clinical and Molecular Allergy, in press.*



## 2.4 Approfondimenti

### Allergeni alimentari rilevanti negli adulti e nei bambini

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. È 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 (noci, 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 (EC 1997).

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. (The EFSA Journal (2007) 571, 1-6; 486, 1-8)

### **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* (Ballmer- Weber 2000).

In soggetti altamente allergici sono stati descritti casi di reazioni anafilattiche anche a seguito del consumo di olio di semi di sesamo (Chiu e Haydik 1991).

### **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'imaturità 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 (Host e Halcken 1990).

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 le 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

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 (Szepfalusi et al. 1994).

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 grado 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 (Yunginger et al. 1988). 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) (Besler et al 2001).

## 2.5 Bibliografia essenziale

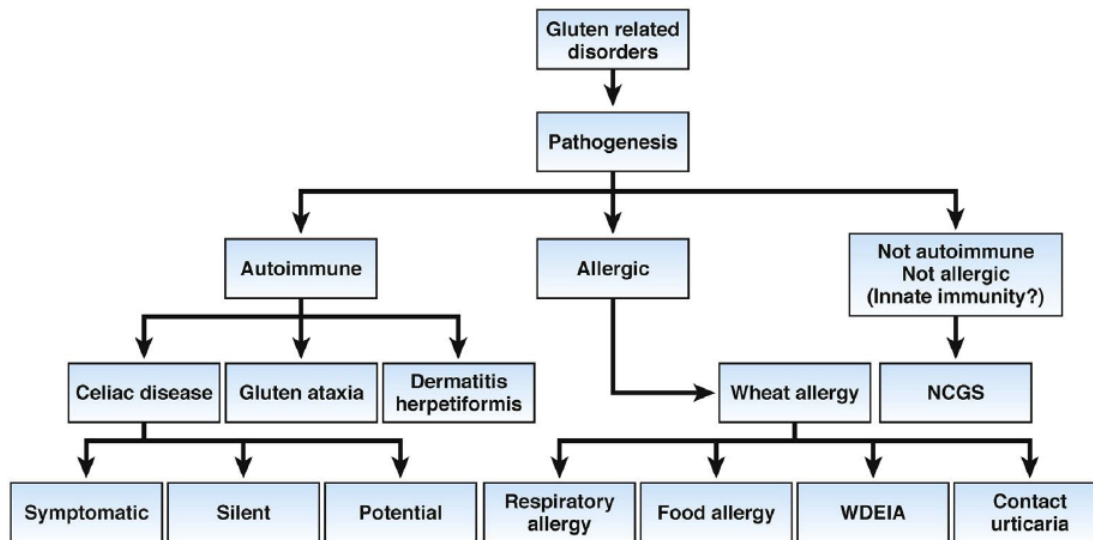
- Boyce J,A, et al; Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States : report of the NAID –sponsored expert panel, J Allergy Clin Immunol, Dec. 2010; 126:S1-S58
- Muraro A, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014 Aug;69(8):1008-25
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. J.Allergy Clin Immunol 2014 ; 133: 291-307
- Macchia D. et al, Position Statement: diagnostica in vivo ed in vitro delle allergie alimentari IgE mediate. It J Allergy Clinical Immunol, 2011: 21; 57-72
- Asero R. et al, EpidemAAITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multicentre study. Clin Exp Allergy 2009;39: 547-55.
- Branum AM. Et al, Food Allergy among children in the USA. Pediatrics 2009; 124: 1549-55.
- Calvani M et al: Risk factor for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. Pediatric Allergy Immunology 2011; 22: 813-19
- Worm M, et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. Dtsch Arztebl Int. 2014 May 23;111(21): 367-75.
- Koletzko S et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug;55(2):221-9.

### 3 Malattia Celiaca

#### 3.1 Che cos'è

Lo spettro delle patologie correlate all'esposizione al glutine comprende attualmente la celiachia, l'allergia al grano e la sensibilità al glutine non allergica, non celiaca, o non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) (Fig 3.1).

#### CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE A GRANO



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 alplotipi HLA DQ2/DQ8, in assenza dei quali la diagnosi è virtualmente esclusa o almeno altamente improbabile. L'apparato gastroenterico è 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 ciò 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.

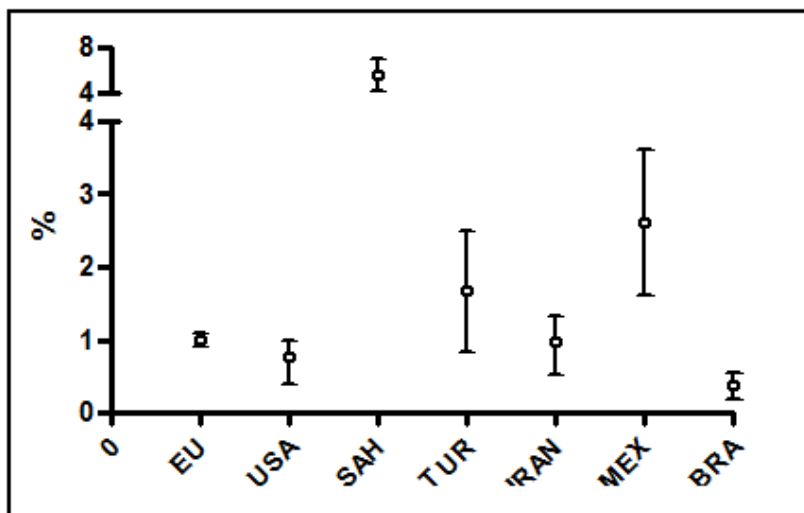
Il processo infiammatorio è cronicamente sostenuto dalla ingestione di glutine ed al momento la sola terapia è rappresentata dalla dieta aglutinata rigida e permanente; la dose massima giornaliera tollerata è di 10 mg.

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.

**Epidemiologia:** la MC ritenuta malattia rara negli anni '60 e considerata malattia pediatrica, è stimata interessare in media l'1% della popolazione, sia in Europa, dove i dati di massima prevalenza interessano i paesi nord europei, che negli USA; i dati epidemiologici sono tuttavia diffusamente in crescita a livello mondiale (Tab 3.1). Può manifestarsi in tutte le fasce d'età, e prevale nel sesso femminile. Sebbene sia una delle patologie croniche più frequenti, l'eterogeneità delle espressioni cliniche spesso non la rende tempestivamente riconoscibile. In Italia come in altri Paesi a fronte delle stime sono ancora diverse centinaia di migliaia i celiaci da diagnosticare.

Tabella 3.1

## PREVALENZA DELLA MALATTIA CELIACA NEL MONDO



Catassi C, Cobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. Dig Liver Dis. 2007;39:908-910.

### 3.2 Quando sospettarla

Il quadro clinico di presentazione della celiachia è estremamente variabile e correla:

1- con l'attivazione cronica del sistema immunitario

2- con la presenza a livello sistemico dei frammenti del glutine e dell'enzima transglutaminasi tissutale nelle sue varie forme

3- con le condizioni correlate al malassorbimento

4- con la eventuale presenza di malattie autoimmuni associate

È una malattia ad espressione clinica sistemica, potendo interessare diversi organi ed apparati, dal sistema gastroenterico a quello nervoso centrale e periferico, dall'ambito ostetrico-ginecologico all'apparato osteoarticolare, alla cute (Fig. 3.2).

oltre al criterio di localizzazione, i quadri clinici possono essere inquadrati considerando la fascia di età dei pazienti:

-età pediatrica: nella fascia pediatrica la celiachia più spesso che nell'adulto può manifestarsi con sintomi classici (celiachia classica o major, in precedenza definita tipica), come la cosiddetta crisi celiaca, cioè un quadro addominale acuto con nausea vomito e diarrea profusa, o comunque come sindrome da malassorbimento, spesso associata a deficit staturale-ponderale, oppure inappetenza, dolori addominali ricorrenti, diarrea/steatorrea, addome globoso, difetti dello smalto dentario

-età adulta: il quadro clinico può esordire a qualsiasi età, spesso in modo paucisintomatico, con sintomi sfumati o diversi da quelli tradizionalmente noti (celiachia non classica o minor, precedentemente definita atipica) sia di tipo gastrointestinale che extraintestinale (Fig. 3.2)

Accanto alle forme di celiachia franca esistono inoltre la celiachia silente, virtualmente asintomatica a fronte di un danno conclamato della mucosa intestinale, e la celiachia potenziale, caratterizzata dalla presenza degli alplotipi HLA DQ2/DQ8 e dalla positività sierologica con mucosa intestinale indenne a dieta libera, successivamente in una parte dei pazienti destinata a evolvere in celiachia conclamata

La MC può anche manifestarsi con i quadri clinici delle malattie associate, solitamente immunomediata, quali le tireopatie autoimmuni, il diabete di tipo 1, la psoriasi, la gastrite e le epatiti autoimmuni. Da segnalare infine la dermatite erpetiforme di Duhring, una variante cutanea di celiachia nella quale è coinvolta una transglutaminasi diversa dalla transglutaminasi tissutale di tipo 2 (tTg2), nota come tTG3 e localizzata prevalentemente a livello cutaneo. La dermatite erpetiforme è caratterizzata da una eruzione vescicolare estremamente pruriginosa localizzata simmetricamente sulla superficie estensoria degli arti, sulla schiena e sui glutei, sensibile alla dieta aglutinata e, farmacologicamente, al dapsonsone.

La complessità e il variabile livello di intensità delle espressioni cliniche rende spesso difficile la diagnosi precoce per cui è stata proposta la strategia del "case finding", cioè la ricerca della malattia, indipendentemente dalla presenza di sintomi, in gruppi

a rischio quali i familiari di primo grado dei celiaci oppure nei pazienti affetti da condizioni autoimmuni o cromosomiche frequentemente associate alla celiachia (quali le tireopatie autoimmuni, il diabete di tipo 1, la S. di Down).

**Figura 3.2**

### **CELIACHIA: MALATTIA AD ESPRESSIONE CLINICA SISTEMICA**

TABLE 1 Clinical manifestations of celiac disease (CD).

Typical CD	Atypical CD	Associated autoimmune diseases	Associated genetic diseases
Chronic diarrhea	Anemia (iron, vitamin B <sub>12</sub> , folic acid deficiency)	Type 1 diabetes	Down syndrome
Failure to thrive	Short stature	Autoimmune thyroiditis	Turner syndrome
Abdominal distension	Osteopenia/osteoporosis	Autoimmune hepatitis	Williams syndrome
Muscle wasting	Hypertransaminasemia	Myasthenia gravis	IgA deficiency
Anorexia	Dermatitis herpetiformis	Primary biliary cirrhosis	
Behavioral changes	Dental enamel hypoplasia	Primary sclerosing cholangitis	
	Recurrent aphthous stomatitis	Psoriasis	
	Recurrent abdominal pain	Sjögren disease	
	Vomiting		
	Constipation		
	Headache		
	Polyneuropathy		
	White matter lesions		
	Cerebellar ataxia		
	Epilepsy		
	Pubertal delay		
	Recurrent abortions		
	Infertility		

Da Lionetti e Catassi, Int Rev Immunol 2011

### 3.3 La diagnosi

Molto spesso il grano viene tolto dalla dieta sulla base di mode o test della medicina alternativa con risoluzione di sintomi non sempre dipendenti in realtà dall'assunzione di grano quanto piuttosto da un' alimentazione non attenta e non "sana" nel suo insieme.

Le patologie correlate al glutine sono in realtà malattie che richiedono l'effettuazione di protocolli diagnostici ben delineati, personale professionalmente accreditato e spesso strutture ospedaliere-universitarie per il raggiungimento della diagnosi di certezza e per seguire i pazienti nel tempo: per questo, in ogni regione in Italia sono presenti Centri di Riferimento regionale e Presidi di Rete regionali per la diagnosi ed il follow -up della Malattia Celiaca e delle altre condizioni glutine-correlate.

### L'ICEBERG DELLA CELIACHIA NEL 2015

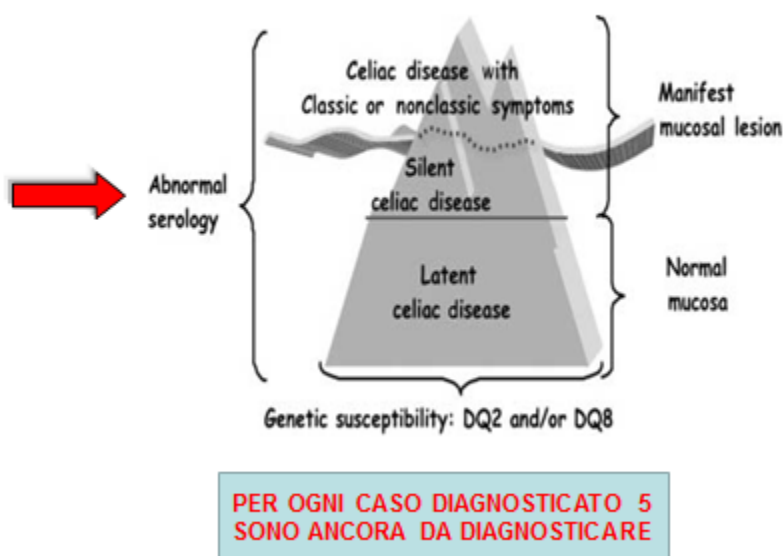


Fig. 3.3

La diagnosi di MC si effettua esclusivamente a dieta libera, prima che il glutine sia stato ridotto o eliminato: nel sospetto di MC i test diagnostici vengono utilizzati secondo le seguenti modalità:

1-Test di screening: il primo esame da effettuare nel sospetto di celiachia è il dosaggio degli anticorpi IgA anti transglutaminasi tissutale (test in metodica ELISA) poiché è il test più sensibile (test di screening): va sempre affiancato al dosaggio degli anticorpi IgA totali poiché il deficit congenito di tale classe di anticorpi è 20 volte più frequente nei celiaci rispetto al resto della popolazione



In caso di deficit di IgA totali si ricorre al dosaggio degli anticorpi IgG anti transglutaminasi tissutale (metodica ELISA) tuttavia meno sensibile rispetto al test classico

2-Test di conferma: valutazione degli anticorpi anti endomisio in immunofluorescenza indiretta (IFI): è il test più specifico, ma occorre particolare esperienza dell'operatore (test IFI.)

3-Test da utilizzare prevalentemente nella fascia pediatrica e nel follow up della malattia per verificare l'aderenza alla dieta aglutinata affiancato al test di screening: dosaggio anticorpi IgA ed IgG anti-peptidi deamidati della gliadina: quest'ultimo è utile anche nei casi di difetto di IgA totali

4-Valutazione assetto genetico HLA (Human Leukocyte Antigen. Premessa fondamentale è che il test è dotato di elevatissimo valore predittivo negativo ma scarso valore predittivo positivo; serve pertanto soprattutto per escludere la malattia celiaca in caso di dubbio diagnostico, qualora ad esempio vi sia discordanza fra sierologia ed istologia; viene inoltre eseguito per valutare la predisposizione genetica nei familiari di primo grado dei celiaci (fascia pediatrica) l'assetto immunogenetico più frequente, che ricorre in oltre il 90% dei celiaci, è il DQ 2 (HLA-alleli DQA1\*0501/DQB1\*0201), in meno del 10% dei casi si riscontra il DQ8; meno dell'1% dei pazienti è portatore di altri aplotipi. L'interpretazione del test genetico è da sottoporre al giudizio degli esperti di Immunogenetica e agli specialisti dei Centri di Riferimento e Presidi di Rete regionali

5- Esofago-gastro-duodeno scopia (EGDS) e biopsie duodeno digiunali: tale esame è sempre da effettuare nel soggetto adulto. L'esame istologico conferma la diagnosi, valuta l'entità del danno della mucosa intestinale e rappresenta un dato di riferimento basale in caso si rendano necessarie biopsie di controllo. Non è invece indispensabile ai fini della certificazione di malattia che è comunque a discrezione del Centro di Riferimento o del Presidio di rete regionale e degli specialisti di riferimento.

Nell'età pediatrica, in caso di sintomatologia suggestiva, anticorpi anti transglutaminasi con valore superiore di 10 volte il cut off confermati dalla positività anti endomisio, e positività del test genetico, è possibile, a discrezione del clinico, non effettuare l'esame strumentale.

In caso di celiachia potenziale (v. sopra), ove per definizione le biopsie duodenali sono nella norma, deve essere sottolineato il rischio di falsi negativi legati ad errore da campionamento biotico poiché il danno della mucosa duodeno-digiunale non ha una distribuzione omogenea ma "patchy", cioè settoriale.

Infine è importante ricordare che ogni quadro istologico suggestivo di malattia celiaca, e in particolare quelli in cui il danno è di entità lieve/intermedia, non è specifico ed entra in diagnosi differenziale con altre condizioni di malattia che devono quindi essere valutate nel contesto dei dati sierologici, clinici e genetici (ad

es duodeniti HELO positive, allergie alimentari, malattie autoimmuni, immunodeficit, malattie infettive etc).

In caso di forte sospetto di celiachia, indipendentemente dal risultato dei test diagnostici preliminari, è opportuno che il paziente si rivolga presso i Centri di riferimento e Presidi di rete presenti in ogni regione per completare l'iter diagnostico, evitando di sospendere l'assunzione di glutine con la dieta.

### *3.4 Approfondimenti*

#### **Note di Terapia e follow-up**

Al momento l'unica terapia possibile è la dieta aglutinata seguita con attenzione per tutta la vita, che consente il "silenzamento" del processo autoreattivo ed il ripristino, nella maggior parte dei casi, di uno stato di buona salute. E' possibile tuttavia che la sola dieta glutinata non sia in grado di risolvere il quadro clinico e che il paziente necessiti di un approfondimento diagnostico per individuare patologie concomitanti ed escludere una celiachia refrattaria. La MC è inclusa nell'ambito delle malattie d'interesse sociale e delle malattie rare, e in quanto tale è soggetta a certificazione di malattia da effettuarsi presso i Centri di Riferimento e Presidi di Rete regionale (esenzione RI0060) .

#### **Follow up**

Dopo la diagnosi, è opportuno che il paziente intraprenda un programma di regolare follow up presso un centro di riferimento o un presidio di rete regionale, che ha il fine di verificare la risposta (clinica e, in casi selezionati, istologica) e l'aderenza alla dieta, di prevenire le alterazioni metaboliche, e di identificare eventuali malattie autoimmuni o complicanze.

Dopo una valutazione iniziale, il successivo controllo viene effettuato dopo 3-6 mesi e in seguito annualmente.

Un miglioramento significativo del quadro clinico si verifica generalmente entro poche settimane dall'inizio della dieta glutinata, mentre la risoluzione totale dei sintomi può richiedere alcuni mesi; i tempi necessari per la restitutio ad integrum della mucosa duodeno-digiunale dipendono dal grado di danno istologico alla diagnosi e dall'età del paziente: nell'adulto possono essere necessari fino a 2 anni di dieta aglutinata per il ripristino del trofismo villosa.

Nel giudizio complessivo della risposta alla dieta devono essere distinte le manifestazioni glutine-correlate e le condizioni associate: a distanza dalla diagnosi, durante la remissione clinica, possono esordire malattie autoimmuni geneticamente

correlate alla celiachia ma non glutine-dipendenti (tiroiditi autoimmuni, gastriti autoimmuni, diabete mellito di tipo 1 ecc).

In corso di dieta aglutinata, possono persistere alterazioni del metabolismo fosfo-calcico, di gestione più complessa e meno responsive alla sola dieta dei deficit dovuti al solo malassorbimento, e possono comparire alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico legate a una dieta nutrizionalmente sbilanciata, per le quali è opportuno l'intervento del nutrizionista dedicato, disponibile presso i centri specialistici. Il ruolo fondamentale del nutrizionista consiste nel guidare il paziente verso un'alimentazione nutrizionalmente equilibrata e nel fornire le informazioni necessarie a evitare le contaminazioni.

Non va dimenticato infine che un valido aiuto per il paziente è rappresentato dall'Associazione Italiana Celiachia (AIC), promotrice di essenziali conquiste socio-sanitarie e di un significativo miglioramento della qualità di vita dei celiaci .

### 3.5 Bibliografia essenziale

- Fasano A et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015, 7, 1565-1576.
- Sapone A et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012, 10, 13.
- Fasano A et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch. Intern. Med.* 2003, 163, 286–292.
- Husby, S. et al . European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012, 54, 136–160.
- Marsh M.N. The natural history of gluten sensitivity: defining, refining and re-defining. *QJM* 1995, 88, 9–13.
- Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:294–302.

## 4 Sensibilità al glutine non allergica non celiaca

### 4.1 Che cos'è

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 istologici, 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 glutine-specifico 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).

La prevalenza varia in letteratura dallo 0.6% al 6%, nel 50% dei casi si rileva associazione con gli aplotipi HLA DQ2/DQ8, valore statisticamente non significativo rispetto alla popolazione generale, esiste una netta prevalenza nel sesso femminile e in una variabile percentuale dei pazienti è rilevabile una positività sierologica per gli anticorpi anti gliadina (AGA) di prima generazione, non più utilizzabili per la diagnosi di celiachia per la scarsa accuratezza diagnostica. L'esame istologico della mucosa intestinale risulta nella norma o documenta un aumento dei linfociti intraepiteliali in assenza di atrofia villosa. Sono invece descritti segni di attivazione dell'immunità innata, non glutine-specifica (Tab 4.1).

Tabella 4.1

## LA GLUTEN SENSITIVITY

Characteristics of gluten-dependent disorders.

Characteristics	Celiac disease	Non-celiac gluten sensitivity	IgE-dependent wheat allergy
Morbidity	1%	Unknown, possibly 0.6%–6%	1%
Genetic background	In 95%: HLA-DQ2 or HLA-DQ8	In 50%: HLA-DQ2 or HLA-DQ8	In 100% atopy
Pathogenic mechanisms	Disturbances in the acquired immune response to gluten depend on the combination of HLA-DQ2 and HLA-DQ8	Unknown, probably the disturbances in the primary immune response to gluten	IgE-dependent reactions, prevalent Th2 combination in the immune response to wheat allergens
Antibodies in serum	tTG <sup>a</sup> , EMA <sup>a</sup> , DGP <sup>a</sup> , AGA primarily in the IgA class, less frequently in the IgG class	In 50%: IgG-AGA <sup>a</sup>	sIgE for wheat sIgE for ω5-gliadin (in anaphylaxis) in 25%: IgG-AGA
Histology of duodenal mucosa	Marsh I-IV, prevalent Marsh III i IV	Marsh 0,I	Marsh 0,II
Atrophy of duodenal villi	Present	Absent	May be present
Symptoms	Intestinal and extraintestinal	Intestinal and extraintestinal	Intestinal and extraintestinal
Mortality	Increased	Unknown	Increased <sup>b</sup>
Time of gluten-free diet duration <sup>c</sup>	Lifelong	Unknown	The average of 6 years, individual; lifelong in anaphylaxis

<sup>a</sup> tTG – Tissue transglutaminase, EMA – Endomysium antibodies, DGP – Deamidated gliadin peptide, AGA – Antigliadin antibodies.

<sup>b</sup> In anaphylaxis after wheat consumption.

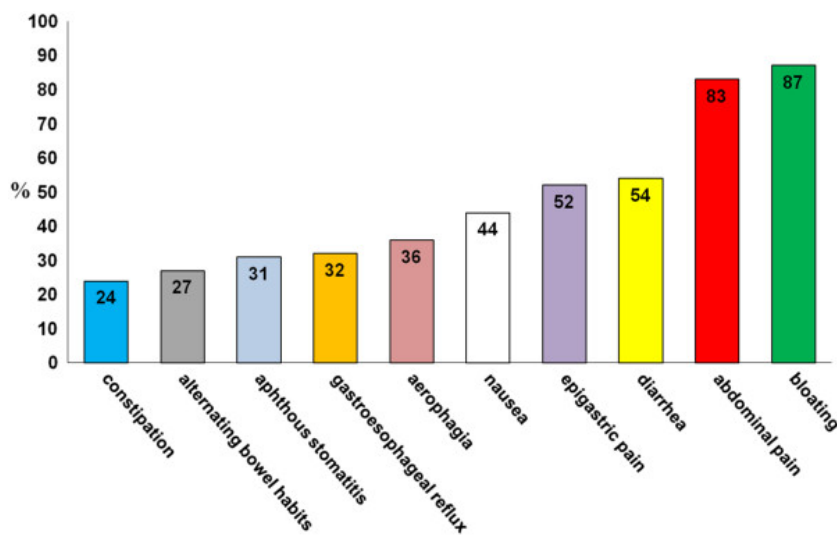
<sup>c</sup> In wheat allergy only wheat is eliminated from the diet.

Da Czaja-Bulsa G, Clin Nutr 2015

## 4.2 Quando sospettarla

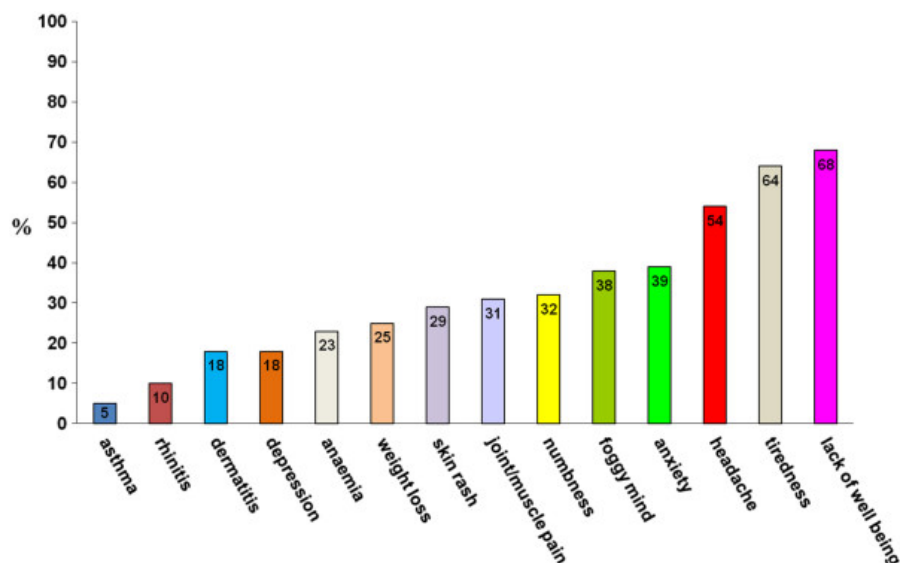
Nell'età adulta i sintomi possono essere gastrointestinali, assimilabili alla sindrome dell'intestino irritabile oppure reflusso gastroesofageo, nausea, stomatite aftosa, epigastralgia (Fig 4.1), associati o meno a sintomi extraintestinali, tra cui prevalgono l'astenia, la confusione mentale, le artralgie e le mialgie, la cefalea, le eruzioni cutanee (Fig.4.2).

Figura 4.1 Sintomi gastrointestinali nella sospetta non-celiac gluten sensitivity (%= percentuale di pazienti)



Da Volta et al, BMC Medicine 2014

Figura 4.2 Sintomi non gastrointestinali nella sospetta non-celiac gluten sensitivity (%= percentuale di pazienti)



Da Volta et al, BMC Medicine 2014

### 4.3 La diagnosi

Al momento la diagnosi di sensibilità al glutine è solo d'esclusione, non esiste un biomarker specifico né test dedicati, occorre sospettarla quando è possibile dimostrare che la sintomatologia riferita dal paziente è completamente risolta dall'esclusione del glutine e solo del glutine dalla dieta, mentre la sua reintroduzione determina in tempi brevi, ore o giorni, il ripresentarsi dell'intera sintomatologia.

A fronte di questo occorre escludere la MC e l'allergia al grano come già sottolineato.

Nella GS poi non è nota la dose tollerata di glutine né per quanto tempo occorre escludere il glutine dalla dieta: gli studi clinici relativi a questa condizione dovrebbero prevedere l'effettuazione, nelle strutture allergo-immunologiche dedicate, del DBPCT con il glutine; questo test può consentire anche in questa condizione come nell'allergia IgE mediata, un maggior conforto diagnostico e può anche consentire di stabilire quale dose minima può essere tollerata dal singolo individuo.

Nel frattempo, in questa situazione, di notevole complessità etiologica, patogenetica e clinica, e in cui la maggiore criticità rimane l'assenza di biomarkers specifici, è indispensabile distinguere le evidenze scientifiche dall'inondazione di messaggi mediatici (il rapporto tra citazioni scientifiche e citazioni mediatiche è valutato intorno a 1: 5000), alimentati da interessi economici e dalla moda gluten free di celebrità dello spettacolo, e favoriti dal possibile effetto placebo della dieta glutinata.

#### *4.4 Bibliografia Essenziale*

- Sapone A, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
- Catassi C, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839–3853
- Volta U et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med.* (2014)



## **5 Altre Reazioni avverse immunomediate: quadri particolari**

### *5.1 Reazioni avverse miste IgE/cellulo-mediate*

#### **Dermatite atopica**

È una dermatite cronica recidivante, pruriginosa, che si manifesta in sedi tipiche, differenti con l'età. Nell'età pediatrica l'associazione con la sensibilizzazione IgE mediata ad alimenti è nell'ordine di circa il 35%, ma è fondamentale che venga correttamente accertato che ci sia un nesso di causalità con alimenti, che è molto meno frequente di quanto abitualmente si creda, per evitare diete inutili e, a volte, dannose. Infatti la dermatite atopica spesso si associa a un'allergia alimentare IgE mediata, che si manifesta con sintomi immediati.

Meno frequente invece è che l'allergia alimentare si manifesti solo con una riaccensione della dermatite atopica.

#### **Gastroenteropatie eosinofile**

La sintomatologia varia a seconda della sede del processo infiammatorio eosinofilo: può aversi a livello esofageo (disfagia e dolore) come a livello intestinale (diarrea, dolore addominale) ed anche generalizzata (ascite, perdita di peso, edema e ostruzione intestinale).

Tutti gli alimenti possono essere in grado di determinare tale condizione in qualsiasi fascia d'età e spesso la condizione è persistente.

### *5.2 Reazioni avverse non IgE-mediate*

**Enterocolite allergica da proteine alimentari** (anche denominata Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome - FPIES) interessa sostanzialmente l'età pediatrica e di solito va incontro a risoluzione.

Gli alimenti più spesso coinvolti sono latte, soia, riso. La FPIES si manifesta in modo acuto con vomito incoercibile e/o diarrea profusa con possibile progressione, in circa il 20% dei casi, verso la disidratazione e lo shock ipovolemico. I sintomi insorgono tipicamente dopo 2-3 ore dall'assunzione dell'alimento sospetto e regrediscono completamente dopo la sospensione dello stesso. L'esposizione continuativa alle proteine alimentari in causa comporta talora l'insorgenza di quadri cronici che si manifestano con emesi, diarrea, letargia, scarsa crescita.

#### **Proctite da proteine alimentari**

È tipica dei primi mesi di vita, e si manifesta con diarrea muco emorragica in un bambino allattato spesso al seno, in assenza di compromissione generale e con buon accrescimento. Talora anche nel corso dell'alimentazione con latte adattato. È correlata con infiammazione eosinofila localizzata della parete intestinale.

## **Sindrome sistemica da nickel**

La prevalenza di sensibilizzazione a Nickel è, seppur con diversa prevalenza, una delle cause più frequenti di dermatite allergica da contatto. La presenza di tale metallo nei vegetali, che lo assorbono dal terreno, può scatenare o aggravare, con l'ingestione, l'eczema da contatto o determinare una dermatite sistemica, provocando oltre a sintomi cutanei anche sintomi respiratori, gastrointestinali o neurologici. La presenza di questi sintomi correlati all'ingestione di alimenti ricchi di Nickel è definita sindrome sistemica da allergia al Nickel (Systemic Nickel Allergy Syndrome - SNAS), quadro nosologico piuttosto raro e ancora discusso, sulla base delle evidenze attualmente disponibili. Nella quasi totalità dei casi, la sindrome sistemica da allergia al nickel coesiste con una sensibilizzazione da contatto con Nickel. La SNAS è caratterizzata da orticaria, prurito, dolore addominale, diarrea o costipazione, flatulenza, meteorismo, e altri sintomi aspecifici come cefalea, astenia, aftosi ricorrente.

### ***Diagnosi di allergia al Nickel:***

La diagnosi della DAC (dermatite allergica da contatto) è basata sul patch test per Nickel, che consiste nell'apposizione (solitamente sulla schiena) di un preparato contenente Nickel sulla cute per un periodo di 48 ore, durante il quale si verifica la migrazione dei linfociti sensibilizzati nella sede di apposizione; dopo altre 24-48 ore avviene la lettura, che conferma la sensibilizzazione con comparsa, nella zona di applicazione, di un'area eritemato-vescicolosa più o meno accentuata secondo la sensibilità del soggetto.

Per indagare la Sindrome sistemica da Nickel è invece necessario, (dopo aver accertato la sensibilizzazione con Patch-Test):

1. effettuare una dieta di esclusione per un periodo di 2-3 settimane e valutare la risposta clinica, che deve dimostrare un significativo miglioramento.
2. sottoporre il Paziente a un test di tolleranza orale con capsule preosate contenenti Nickel, per verificare il riprodursi dei sintomi descritti dal Paziente.

### ***Terapia:***

E' in commercio un vaccino desensibilizzante che, attraverso la somministrazione di dosi crescenti di nickel, sarebbe in grado di ripristinare la tolleranza nei soggetti affetti da SNAS modulando la flogosi allergica, modificando il pattern di secrezione di citochine, riducendo i sintomi e il consumo di farmaci, senza dover ricorrere a restrizioni dietetiche potenzialmente dannose per la salute. Sebbene alcune evidenze abbiano dimostrato la sua efficacia, tale trattamento è tuttora oggetto di discussione. Ulteriori studi saranno necessari per supportarne l'utilizzo nella pratica clinica.

### 5.3 Bibliografia essenziale

- Manam S et al. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;14(5):423-9
- Feuille E, et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Aug;15(8):546.
- Büyükoztürk S, et al. Oral nickel exposure may induce Type I hypersensitivity reaction in nickel-sensitized subjects. *Int Immunopharmacol*. 2015 May;26(1):92-6.
- Antico et al. Nickel sensitization and dietary nickel are a substantial cause of symptoms provocation in patients with chronic allergic-like dermatitis syndromes. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2015 Jan;6(1):56-63.
- Goldenberg A, et al. Update on systemic nickel allergy syndrome and diet. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;47(1):25-6.
- Di Gioacchino M, et al. Nickel oral hyposensitization in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Ann Med*. 2014 Feb;46(1):31-7.
- Goldenberg A, et al. Update on systemic nickel allergy syndrome and diet. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;47(1):25-6.
- Pizzutelli S. Systemic nickel hypersensitivity and diet: myth or reality? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;43(1):5-18. Review.

## 6 Tecnologie Alimentari e reazioni avverse ad alimenti

La dieta quotidiana degli individui consiste di alimenti consumati sia come freschi o crudi, sia di prodotti trasformati attraverso diverse tecnologie o processi delle tecnologie alimentari. La necessità di trasformare le materie prime ottenute dalla natura nasce dall'esigenza di garantire sia la sicurezza igienico-sanitaria dei prodotti trasformati attraverso una riduzione a livelli minimi della presenza di microrganismi patogeni o di contaminanti di altra natura, sia il prolungamento della conservabilità per consentire il consumo differito nel tempo e nello spazio attraverso il rallentamento o il blocco delle reazioni di natura chimica, biochimica e dei processi di sviluppo microbici.

Gli interventi tecnologici applicati per tali obiettivi tuttavia determinano altre reazioni e modificazioni, in parte desiderate e in parte indesiderate, sulle materie prime trattate. Tra le prime si annoverano la formazione di aromi e colore desiderati (ad es. nel pane o biscotti dopo cottura) mentre tra le seconde la degradazione di vitamine o dei composti termolabili d'interesse nutrizionale.

Le tecnologie alimentari nel tempo si sono variamente sviluppate comprendendo oggi interventi di natura fisica (ad es. l'impiego del calore –cottura, pastorizzazione, sterilizzazione, tostatura, evaporazione- o del freddo –refrigerazione, congelamento), chimica (impiego di additivi, oggi sempre più naturali) o biologica (processi mediati da microrganismi o fermentazioni) ed enzimatica.

Le moderne tecnologie alimentari si basano sempre più su processi ottimizzati in modo da massimizzare l'intervento tecnologico per il conseguimento dell'obiettivo desiderato, cercando di preservare le qualità delle materie prime e la loro valenza nutrizionale. Un esempio è stato il passaggio dalla ormai storica pastorizzazione del latte, che negli anni 60' avveniva in bottiglia con trattamenti a 60°C per 30' e ora effettuata con processi HTST oggi condotti a 72°C per 15'' o trattamenti equivalenti a temperature più elevate per tempi inferiori. Questo ha permesso di preservare meglio le proprietà nutrizionali del latte (contenuto di vitamine e di proteine non denaturate) e di garantirne le proprietà organolettiche (aroma, colore).

Recente, ma di crescente interesse, è la valutazione dell'impatto delle tecnologie alimentari sui componenti causa di reazioni avverse agli alimenti associabile alle proprietà salutistiche degli alimenti e dei prodotti alimentari.

Le conoscenze oggi disponibili circa l'impatto delle tecnologie alimentari sui componenti che stimolano una risposta immunitaria degli individui (costituite nella maggior parte dei casi da proteine o complessi proteici più o meno complessi) evidenziano un'elevata variabilità degli effetti, che nella maggior parte dei casi è prodotto-specifica e proteina-specifica.

In questo ambito le tecnologie più studiate sono quelle basate sul calore, comprendendo la cottura, i processi di stabilizzazione (pastorizzazione e sterilizzazione) e tostatura. In generale i trattamenti termici, per effetto del calore

sulla struttura nativa delle proteine, causano una diminuzione della risposta immunologica, sebbene sia stato evidenziato come questo non sia sempre vero.

Ad esempio, le arachidi perdono il loro potenziale allergenico a seguito di un processo di bollitura (100°C, in acqua) mentre questo non succede se vengono tostate - condizione termica di maggiore impatto (a secco, a 180-200°C). La bollitura in questo caso favorisce una parziale denaturazione dei componenti allergenici (Ara h 1, 2 and 3) che riduce la risposta delle IgE specifiche, mentre la presenza dell'acqua come mezzo di cottura favorisce in parte la loro lisciviazione (e corrispondente diminuzione della concentrazione).

In funzione del prodotto considerato, il trattamento termico può altresì favorire solo una parziale denaturazione con l'esposizione e la formazione di epitopi diversi, in grado di stimolare (anziché ridurre) la reazione allergica oppure la formazione di nuovi complessi con altri componenti che determinano lo stesso incremento dell'impatto.

Gli studi finora condotti sui trattamenti termici evidenziano una rilevante potenzialità di annullare la comparsa della reazione immunologica, ma nella maggior parte dei casi l'effetto non è tale da garantirne completamente la sicurezza per il consumo da parte di pazienti allergici.

In tempi recenti è stato studiato anche l'impiego di trattamenti ad alta pressione per l'impatto che può avere sulla risposta immunologica.

I trattamenti ad alta pressione (da 300 a 1000 MPa) possono, infatti, dare luogo a cambiamenti strutturali di proteine e, pertanto, alterare la conformazione e il potenziale allergenico delle proteine alimentari. Inoltre, le alte pressioni possono anche ridurre i potenziali rischi di allergie di alcuni alimenti senza eliminare le proteine allergeniche stesse, ma favorendone l'estrazione o il rilascio dalle membrane o dalle strutture nelle quali sono contenute rendendo successivamente più facile la loro rimozione da parte di enzimi idrolitici (Barba et al., 2015.)

Di particolare interesse risultano alcuni studi condotti sugli effetti di trattamenti enzimatici su specifici alimenti o substrati alimentari a base di proteine; tali trattamenti, degradando attraverso idrolisi le specifiche proteine causa della reazione allergica, ne possono causare la completa scomparsa e quindi eliminare l'associata risposta immunologica IgE mediata (Watanabe et al., 2000).

Interessanti risultati sono stati ottenuti anche dalla combinazione di trattamenti enzimatici associati a nuove tecnologie (es. alte pressioni).

In tempi recenti è stato anche evidenziato come pane e prodotti da forno ottenuti da impasti acidi presentano, a differenza di quelli ottenuti con il classico lievito di birra (a base di *Saccharomyces cerevisiae*) una minore risposta immunologica (Marti et al., 2015). Infatti alcuni microrganismi impiegati nella produzione di questi impasti (quali batteri lattici e bifidobatteri) favoriscono la degradazione di epitopi Ig-E reattivi da parte degli enzimi digestivi.

Un esempio importante dell'effetto delle attività biologiche nella trasformazione delle materie sulla risposta immunologica prime è dato dai formaggi, il cui effetto è tuttavia contrastante e dipendente dal prodotto e, soprattutto, dal livello di degradazione delle proteine.

Un aspetto molto importante nella valutazione dell'impatto delle tecnologie alimentari sulle reazioni avverse ad alimenti è l'interazione tra i componenti di un alimento o di più alimenti (nel caso di un prodotto formulato) favorite dal trattamento tecnologico. Un esempio è dato dal fatto che l'impatto immunologico di un latte sterilizzato è minore di uno pastorizzato, non solo per l'effetto sulla denaturazione proteica ma anche a causa del fatto che parte delle proteine (siero, caseine o derivati) hanno in parte reagito con gli zuccheri del latte attraverso la reazione di Maillard innescata dalle alte temperature, che determina la scomparsa di parte degli epitopi causa della risposta immunologica.

Stesso risultato si ottiene in prodotti da forno (anche di quelli di semplice composizione a es: biscotti a base di farina, zucchero e uova) per effetto della stessa reazione. Tuttavia, a oggi, le conoscenze in quest'ambito sono assolutamente scarse, mentre risulta determinante proseguire la ricerca in questo contesto.

In questi ultimi tempi oltre all'impatto delle tecnologie la ricerca sta sviluppando studi specifici sulle materie prime, di origine sia vegetale che animale, per meglio comprendere la variabilità correlabile a varietà e specie (nel mondo vegetale) o di razze associabili a una diversa genetica.

Ad esempio, è stato evidenziato come nel caso del latte diverse varianti genetiche delle caseine del latte bovino (relative a latte di razze diverse) inducano diverse risposte immunologiche. Stessi risultati sembrano essere ottenuti da latti di specie animali diverse da quella bovina (a es. asina, ovino) e oggi sembrano esserci interessanti prospettive anche nel campo dei cereali.

Al momento invece risultano carenti o assenti le informazioni in quest'ambito relative a diverse varietà di frutta e di vegetali.

Un ulteriore campo di studio e di approfondimenti futuri è quello offerto dalle ricerche inerenti la capacità di indurre una stimolazione immunologica da parte di campioni di proteine, dopo la loro digestione ai diversi livelli gastro-intestinali. Alcune ricerche di recente pubblicazione stanno focalizzando l'attenzione su quest'aspetto, non di secondaria importanza a causa della complessità degli alimenti (chimica, fisica e strutturale) che influenza tutti i processi metabolici e degli stessi processi digestivi.

Con test in vitro, è stato visto a tale riguardo che alcune varietà di cereali e grani "antichi" (*Triticum monococcum*) presentano una tipologia di proteine diverse da quelle più utilizzate per la produzione di farine (*Triticum esaploidi*), che potrebbero determinare una minore tossicità in pazienti celiaci a causa di una loro più facile digeribilità (Gianfrani et al., 2015).

Occorre sottolineare che molte delle conoscenze relative all'impatto delle tecnologie alimentari sulle reazioni avverse ad alimenti sono relative a studi effettuati con test in vitro, mentre risulterebbe importante poter effettuare studi in vivo o comunque meglio in grado di poter simulare le condizioni umane. In questo ambito l'interazione tra ricerca nelle scienze degli alimenti e scienze mediche nell'identificazione delle condizioni ottimali per l'applicazione di interventi tecnologici finalizzati ad annullare le risposte IgE mediate è e sarà un elemento necessario e determinante nello sviluppo di prodotti alimentari a basso o nullo impatto allergenico.

## 6.1 Bibliografia essenziale

- Alessandri C et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. PLoS ONE 2012, 7 (7), e40945.
- Barba F et al. Food New opportunities and perspectives of high pressure treatment to improve health and safety attributes of foods. A review. Research International, (in press)
- Gianfrani C, et al. Extensive in vitro gastrointestinal digestion markedly reduces the immune-toxicity of Triticum monococcum wheat: Implication for celiac disease. Molecular Nutrition & Food Research 2015, 00, 1–11
- Marti A, et al. From wheat sourdough to gluten-free sourdough: a nonconventional process for producing gluten-free bread. International Journal of Food Science and Technology 2015, 50, 1268–1274
- Verhoeckx KCM, et al. Food processing and allergenicity. Food and Chemical Toxicology 80 (2015) 223–240.
- Watanabe M, et al. Novel method for producing hypoallergenic wheat flour by enzymatic fragmentation of the constituent allergens and its application to food processing. Bioscience Biotechnology Biochemistry 64, 2663–2667.



## 7 Intolleranze alimentari

### 7.1 Che cosa sono

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 (Figura 7.1). 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.

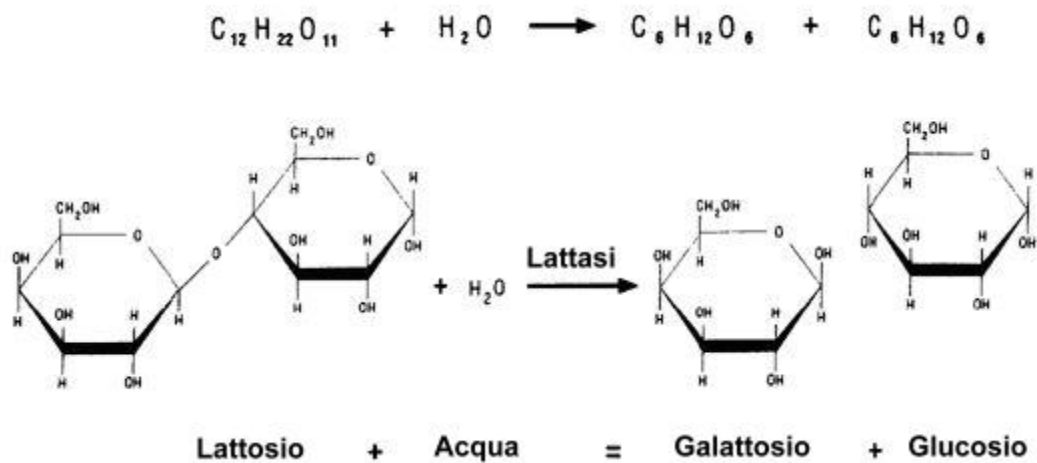
**Le intolleranze farmacologiche** sono determinate dall'effetto farmacologico di sostanze contenute in alcuni alimenti, quali l'Istamina (vino, spinaci, pomodori, alimenti in scatola, sardine, filetti d'acciuga, formaggi stagionati), la Tiramina (formaggi stagionati, vino, birra, lievito di birra, aringa), la Caffaina, 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.

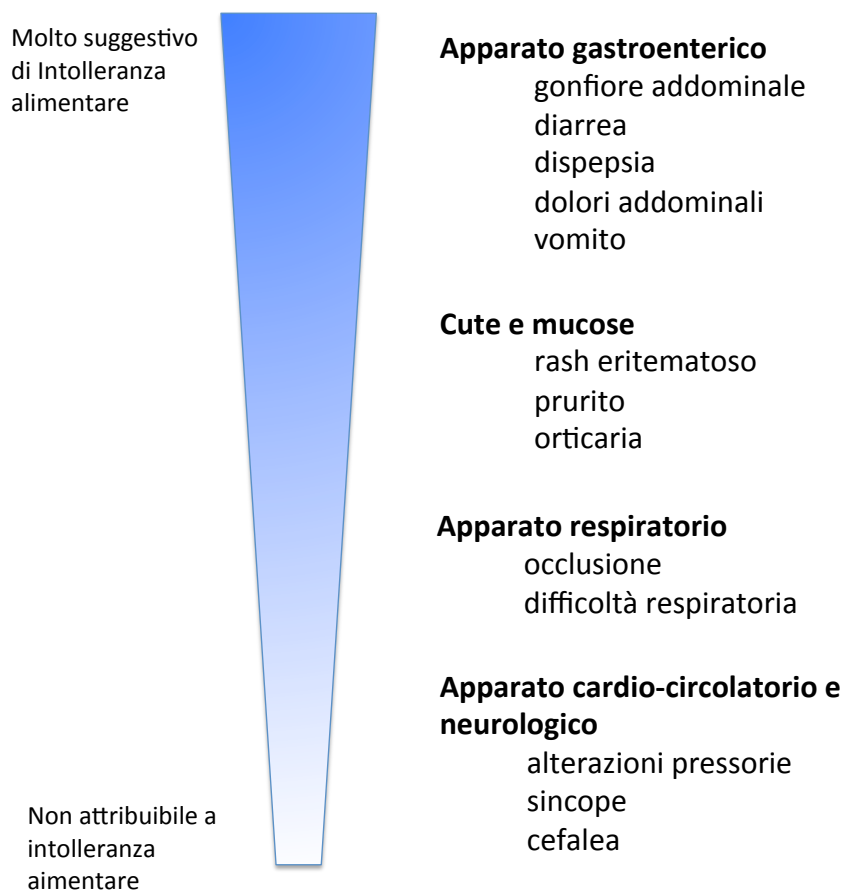
Figura 7.1 Digestione del lattosio ad opera della lattasi



## 7.2 Quando sospettarle

Le intolleranze alimentari si presentano principalmente con sintomi localizzati all'apparato gastro-intestinale, ma possono coinvolgere anche la cute e più raramente altri apparati. Figura 7.1 sintetizza i principali quadri clinici correlabili a intolleranza alimentare.

Figura 7.1: Principali quadri clinici attribuibili e non attribuibili a intolleranze alimentari.



### 7.3 La diagnosi

Poiché le intolleranze alimentari possono manifestarsi con sintomi in parte sovrapponibili a quelli dell'Allergia Alimentare, un'attenta anamnesi riveste un ruolo fondamentale nel primo approccio al paziente. L'esclusione di allergie alimentari è il primo evento diagnostico, cui segue la necessità di valutare se presenti condizioni internistiche che possono essere accompagnate dalle intolleranze alimentari non immunomediate.

Per quanto riguarda le intolleranze da difetti enzimatici e quindi l'intolleranza al Lattosio, la diagnosi si può effettuare facilmente con il *Breath Test* specifico, che valuta nell'aria espirata i metaboliti non metabolizzati e assorbiti.

La diagnosi di intolleranza farmacologica è essenzialmente anamnesticca, mentre per le intolleranze da meccanismi non definiti può essere utile il Test di Provocazione, cioè la somministrazione dell'additivo sospettato (nitriti, benzoati, solfiti ecc).

In sintesi l'iter diagnostico di un paziente con sospetta intolleranza alimentare dovrebbe prevedere un approccio multidisciplinare che coinvolga step by step lo specialista allergologo, gastroenterologo, per escludere patologie gastrointestinali, ed eventualmente dietologico, per la correzione delle abitudini dietetiche.

Test utili nell'accertamento di una intolleranza sono:

- *Breath Test per glucosio o lattulosio* per valutazione della SIBO (e prima del breath test lattosio)
- *Breath Test per lattosio* per valutare intolleranza a lattosio

## 7.4 Approfondimenti

### **Diagnosi differenziale delle intolleranze alimentari: aspetti particolari.**

**La sindrome sgombroide** si inquadra nell'ambito delle reazioni avverse ad alimenti come reazione di tipo tossico. E' caratterizzata dalla comparsa di manifestazioni in parte sovrapponibili all'allergia e in parte all'intolleranza, come orticaria o sintomi gastro-intestinali, tuttavia non è dovuta a un meccanismo immunologico, tantomeno alla presenza delle IgE che sono responsabili delle allergie. Si tratta infatti di un'esposizione eccessiva ad amine biogene (prima fra tutte, l'istamina) che, favorite dal metabolismo batterico, si liberano in grandi quantità durante il processo di putrefazione del pesce, in particolare sgombro e tonno. Per questo motivo, la sindrome sgombroide – che non essendo un'allergia può interessare chiunque – colpisce se si consuma pesce non conservato in maniera idonea.

**La sindrome da sovracrescita batterica intestinale (SIBO)** è caratterizzata da livelli di flora batterica eccessivamente elevati nell'intestino tenue.

Dal punto di vista clinico la contaminazione batterica intestinale si manifesta con sintomi quali dolore, meteorismo, diarrea, ed eventuali segni di malassorbimento.

L'eradicazione della sovracrescita batterica del piccolo intestino determina la scomparsa di tale sintomatologia nella maggior parte dei pazienti.

La diagnosi non invasiva di SIBO può essere effettuata con test del respiro (**Breath Test**) al glucosio. In alcuni casi la sintomatologia è simile a quella della sindrome dell'intestino irritabile (IBS), un comune disordine cronico caratterizzato da dolore addominale, meteorismo e alterazione dell'alvo. Per questo motivo la SIBO deve essere ricercata in pazienti con un quadro clinico compatibile con la sindrome dell'intestino irritabile.

Alterazioni anatomiche o della motilità intestinale frequentemente predispongono all'insorgenza di SIBO, come del resto le patologie sistemiche che coinvolgono il tratto gastroenterico. Tra queste ricordiamo il Diabete Mellito, l'Ipotiroidismo, la Sclerodermia e l'Acromegalia che, attraverso differenti meccanismi fisiopatologici, determinano un'alterazione della motilità intestinale. Pazienti affetti da Sclerodermia o Acromegalia presentano un tempo di transito oro-cecale più lungo rispetto ai controlli sani e un'aumentata prevalenza di SIBO, associata a comparsa di sintomi intestinali tra cui meteorismo, flatulenza e addominalgie. L'eradicazione della sovracrescita batterica, effettuata con l'uso di antibiotici, migliora la sintomatologia in questi pazienti.

La contaminazione batterica del piccolo intestino può inoltre condurre allo sviluppo di una sindrome da malassorbimento con importanti ripercussioni a carico dell'intero organismo. La SIBO infatti può determinare deficit di tutti i principali nutrienti (proteine, lipidi, carboidrati, vitamine liposolubili, vitamina B12).

Inoltre, è stato posto l'accento sul possibile ruolo della sovracrescita batterica intestinale nello sviluppo della steatosi epatica non alcolica. Infine, è stata riscontrata un'associazione tra la SIBO e la Rosacea, una comune patologia infiammatoria che colpisce la cute del viso. In questi casi l'eradicazione della SIBO ha determinato la completa guarigione delle lesioni cutanee in dei pazienti, con una differenza statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo.

La contaminazione batterica intestinale può inoltre influenzare i risultati del Breath Test al lattosio e quindi dare un falso positivo come risultato dell'esame. L'eradicazione della contaminazione batterica intestinale attraverso cicli di antibiotico specifico (Rifaximina) e successiva nuova colonizzazione con probiotici, normalizza i valori del Breath Test per malassorbimento di lattosio nella maggior parte dei pazienti affetti da SIBO.

## 7.5 Bibliografia essenziale

- Lomer MC. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Feb;41(3):262-75.
- Leiß O. [Fiber, food intolerances, FODMAPs, gluten and functional gastrointestinal disorders--update 2014]. *Z Gastroenterol.* 2014 Nov;52(11):1277-98.
- Misselwitz B, et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J.* 2013 Jun;1(3):151-9.
- Leuckx S. [Lactose intolerance: lactose intolerant patients can they use medications that contain lactose?]. *J Pharm Belg.* 2011 Sep;(3):81. French.
- Smolinska S, et al. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy.* 2014 Mar;69(3):273-81.
- Anderson J. Food-chemical intolerance in the breastfed infant. *Breastfeed Rev.* 2013 Mar;21(1):17-20.
- Cardinale F, et al. [Intolerance to food additives: an update]. *Minerva Pediatr.* 2008 Dec;60(6):1401-9. Review.
- Tortorella V, et al. Histamine poisoning from ingestion of fish or scombroid syndrome. *Case Rep Emerg Med.* 2014;2014:482531.
- Cucunato M, et al. Acute coronary syndrome and scombroid syndrome. *Int J Cardiol.* 2015 May 6;187:317-8.
- Miazga A, et al. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci.* 2015 Mar;60(1):118-24.
- Gabrielli M, et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 Suppl 2:30-5.
- Grace E, et al. Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(7):674-88.

## **8 Test complementari e alternativi**

Si tratta di metodiche che, sottoposte a valutazione clinica attraverso studi controllati, si sono dimostrate prive di credibilità scientifica e validità clinica. Pertanto non sono assolutamente da prescrivere.

E' sempre più frequente il ricorso, da parte dei pazienti a test "alternativi" che si propongono di identificare con metodiche diverse da quelle basate su evidenze scientifiche i cibi responsabili di allergie o "intolleranze" alimentari. Quest'ultimo termine, nella sua accezione più rigorosa, vuole indicare ogni reazione avversa riproducibile conseguente all'ingestione di un alimento o a componenti (proteine, carboidrati, grassi, conservanti). La definizione quindi comprende reazioni tossiche, metaboliche e allergiche (v. paragrafi precedenti).

Purtroppo il termine intolleranza è sempre più frequentemente interpretato in senso generico, fino anche a indicare un'avversione psicologica nei confronti di questo o quel cibo.

La diffusione nell'utilizzo di tali metodi non validati, o più frequentemente studiati e ritenuti inefficaci, offerti in larga misura sul mercato, è legato a molteplici fattori: campagne pubblicitarie su vari canali d'informazione; sfiducia nell'Evidence Based Medicine (EBM, Medicina basata sulle evidenze scientifiche); ricerca di miglior rapporto medico-paziente; ricerca di metodi naturali "soft" nella diagnosi e cura delle più svariate malattie; allergia /intolleranza alimentare vissuta come causa delle più svariate patologie... Un'ulteriore sovrastima viene dall'attribuzione della patogenesi allergica a svariate patologie (emicrania, colon irritabile, orticaria cronica, sindrome della fatica cronica, sindrome ipercinetica del bambino, artriti sieronegative, otite sierosa, malattia di Crohn), anche se non esistono evidenze scientifiche in proposito.

Nel Position Paper stilato dall'AAITO nel 2004 viene fatta un'attenta analisi dei test "alternativi" presenti in commercio, indicando per ognuno le criticità presenti nella metodica stessa. Esistono metodiche alternative "in vivo" ed in vitro.

### **Test "in vivo"**

#### ***Test di provocazione-neutralizzazione intradermico***

##### *Razionale*

Può essere definita una tecnica sia diagnostica che terapeutica. Si basa sulla somministrazione per via intradermica dell'allergene o di altre sostanze e sulla successiva osservazione del paziente per un periodo variabile da 10' a 12' per valutare la comparsa di qualsiasi tipo di sintomatologia. Non ci sono limiti circa numero, gravità e tipologia di sintomi provocati. Questo test differisce profondamente dal test di provocazione specifico con allergene, che fa parte del bagaglio diagnostico dell'allergologia tradizionale: infatti nei test di provocazione



che vengono eseguiti in ambito allergologico, vengono di norma testati allergeni singoli, a dosaggi crescenti e sempre compatibilmente con la storia clinica del paziente, monitorando la comparsa di sintomi ben precisi e valutabili con indagini strumentali (es. rinomanometria, spirometria...) ben oggettivabili.

Nella metodica alternativa in oggetto, qualsiasi sintomo, anche aspecifico, è giudicato segno d'intolleranza a quell'allergene.

Sono stati fatti numerosi studi, di cui i primi non erano controllati con placebo e quindi non attendibili. La letteratura relativa a questo test è solo descrittiva e l'efficacia viene supportata da case reports.

La critica principale a questo studio viene da un ventaglio di sintomi che mal si accorda con la singola reazione a un alimento.

Da non trascurare è la potenziale pericolosità del test (essendo comunque una somministrazione s.c. di un eventuale allergene!) che ha scatenato un episodio di anafilassi in un soggetto affetto da mastocitosi.

### ***Test di provocazione-neutralizzazione sublinguale***

Attualmente la tecnica consiste nel porre a livello sublinguale tre gocce di un estratto allergenico acquoso o glicerinato (1/100 peso/volume) e, come per la provocazione intradermica, nella valutazione di eventuali reazioni che compaiono entro un tempo massimo di 10'. Quando l'esaminatore ritiene di essere in presenza di una risposta positiva, somministra al paziente una dose di neutralizzazione di una soluzione diluita (es. 1/300.000 peso/volume) dello stesso estratto utilizzato nella provocazione.

La sintomatologia scatenata dalla provocazione dovrebbe regredire con un regredire con un tempo di latenza analogo a quello della fase di scatenamento. In Italia si è sviluppato un test che si ispira sia a questa metodica che alla kinesiologia applicata (trattata successivamente), chiamato DRIA-test e proposto dall'Associazione di Ricerca Intolleranze Alimentari. In questa variante del test la somministrazione sublinguale dell'allergene è seguita da una valutazione della forza muscolare per mezzo di un ergometro. Il test è considerato positivo quando compare una riduzione della forza muscolare entro 4' dall'apposizione sublinguale dell'estratto.

Il test è stato introdotto già nel 1944; gli studi successivi non sono mai stati controllati con Placebo e pertanto giudicati non attendibili.

In particolare il Food Allergy Committee dell'American College of Allergists ha valutato consecutivamente per due anni, nel 1973 e nel 1974 l'uso di questo test giungendo alla conclusione che non è in grado di discriminare l'estratto alimentare dal placebo, e ne ha quindi sconsigliato l'utilizzo nella diagnostica delle allergopatie.

### ***Kinesiologia Applicata***

Questa diagnostica dell'allergia alimentare (utilizzata soprattutto da chiropratici) si basa su una soggettiva misurazione della forza muscolare. Il paziente tiene con una

mano una bottiglia di vetro che contiene l'alimento da testare, mentre con l'altra mano spinge contro la mano dell'esaminatore. La percezione da parte di quest'ultimo di una riduzione della forza muscolare indica una risposta positiva e pertanto un'allergia o intolleranza nei confronti dell'estratto contenuto nel recipiente. Alternativamente la bottiglia può essere posta sul torace del paziente o vicino allo stesso, senza tuttavia che avvenga un contatto diretto fra l'estratto di cibo e il soggetto da esaminare.

Non è mai stato documentato un interessamento dell'apparato scheletrico in corso di reazioni allergiche, inoltre il fatto che l'allergene non sia posto a diretto contatto del soggetto ma con l'intermezzo della bottiglia esclude ogni possibile spiegazione razionale.

### ***Test elettrodermici (EAV elettro agopuntura secondo Voll): Vega test, Sarm test, Biostrength test e varianti***

#### ***Razionale***

Questo tipo di diagnostica è utilizzata da alcuni decenni in Europa e più limitatamente anche negli Stati Uniti. Si è sviluppata a partire dalle osservazioni dell'elettroagopuntura secondo Voll sulle variazioni del potenziale elettrico in relazione al contatto con alimenti "non tollerati" o "nocivi".

Esistono molti tipi di apparecchiature bioelettroniche non convenzionali che funzionano in modo differente, ma in tutti questi sistemi l'organismo viene a trovarsi in un circuito attraverso il quale sono fatte passare deboli correnti elettriche (dell'ordine di circa 0.1 V, 7-15 mA, 7-10 Hz) oppure specifici stimoli elettromagnetici ed elettronici.

L'uso di apparecchi apparentemente sofisticati fa nascere nel paziente l'opinione che tale diagnostica sia sorretta da un'avanzata tecnologia. Peraltro il principio che una reazione allergica modifichi il potenziale elettrico cutaneo non è mai stato dimostrato. Applicazione frequentissima di queste metodiche è rappresentata dalle malattie allergiche. Vari studiosi hanno uniformemente osservato l'incapacità di tali metodiche di identificare gli allergeni responsabili per cui tale campo di applicazione dovrebbe essere escluso.

### ***Biorisonanza***

La Biorisonanza si basa sulla convinzione che l'essere umano emetta onde elettromagnetiche che possono essere buone o cattive. La terapia con Biorisonanza usa un apparecchio che è considerato in grado di filtrare le onde emesse dall'organismo e rimandarle "riabilite" al paziente. Onde patologiche vengono rimosse con questo processo e in questo modo può essere trattata una malattia allergica .

Sfortunatamente è stato dimostrato che l'apparecchio in commercio non è in grado di misurare quel tipo di onda elettromagnetica coinvolta. Due studi recenti, effettuati in doppio cieco non sono stati in grado di dimostrare alcun valore diagnostico o terapeutico della biorisonanza sia in soggetti adulti con rinite allergica che in una popolazione pediatrica affetta da eczema atopico.

### ***Altri Test "In Vivo"***

Iridologia

Analisi Del Capello

Pulse Test

Strenght Test

Riflesso Cardio Auricolare

Questi test non hanno dimostrato efficacia diagnostica o, peggio, hanno già dato dimostrazione di inefficacia diagnostica e quindi anche la SIAIP, nel recente documento "Choosing Wisley, le cose da fare ma soprattutto non fare ", comparso sulla rivista RIAIP di allergologia pediatrica a marzo 2014 ne ha fermamente sconsigliato l'utilizzo nella diagnosi di allergia alimentare.

### **Test "in vitro"**

Poiché molti pazienti ritengono che i loro disturbi siano legati all'assunzione di determinati alimenti, che spesso non riconoscono, i test "in vitro " di rapida esecuzione rappresentano un mercato in continua espansione, e vengono offerti al pubblico sotto nomi diversi e molto accattivanti, sia nelle farmacie che in laboratori privati o a volte anche convenzionati.

La diffusione di tali metodiche è affidata a riviste non scientifiche, Internet, a volte anche altri media; il prezzo oscilla da 70 /80 fino a 150/200 euro.

Il fatto di essere un esame " sul sangue" genera nell'utente la convinzione di aver effettuato un esame diagnostico di alta affidabilità e riproducibilità.

Due sono le metodiche che vengono di solito utilizzate:

Il Test di Citotossicità e la ricerca di IgG4 specifiche.

### ***Test Citotossico***

*Razionale*

Proposto per la prima volta nel 1956, e quindi cronologicamente prima della scoperta delle IgE, questo test si basa sul principio che l'aggiunta in vitro di uno specifico allergene al sangue intero o a sospensioni leucocitarie comporti una serie di modificazioni morfologiche nelle cellule fino alla loro citolisi .

Nel test viene fornita una scala semiquantitativa che ha nella lisi cellulare l'alterazione più significativa. In tempi più recenti è stata anche proposta una versione automatizzata del test, che si basa sul principio dei coulter-counter (ALCAT).

In numerosi studi successivi, è stata dimostrata la non riproducibilità del test, che non riesce a discriminare i pazienti effettivamente allergici dai negativi o risultati diversi nello stesso paziente in momenti diversi.

Questo per lisi cellulare aspecifica, per interpretazione soggettiva dei risultati, per variazione nelle condizioni di esecuzione del test.

La metodica successiva automatizzata non ha dato risultati migliori, per cui l'American Academy of Allergy ha concluso che il test non è affidabile nella diagnostica allergologica e per questo test non è prevista negli Stati Uniti la rimborsabilità.

#### **Dosaggio delle IgG 4**

Tale metodica, di facile accesso in farmacie o laboratori di analisi, è attualmente un esame molto praticato.

In realtà numerosi studi scientifici hanno chiaramente dimostrato che la ricerca delle IgG4 nella diagnostica delle allergie alimentari non è un test affidabile.

Infatti è stato ampiamente dimostrato che il dosaggio delle IgG4 non distingue i soggetti con allergia vera IgE mediata, con conseguente grave rischio di reazione qualora non siano individuati correttamente i cibi responsabili.

D'altra parte, positività di tipo IgG4 verso allergeni alimentari sono state di comune riscontro in sieri di pazienti, senza una correlazione con la storia clinica.

Il riscontro di IgG4 positive per un alimento indicano una normale risposta del sistema immunitario ad una prolungata esposizione ad allergeni alimentari.

Alla luce di tali dati, le principali Società Scientifiche di Allergologia e Immunologia Clinica (EEACI-AAAI-CSACI) sono giunte concordi ad affermare che “ il dosaggio delle IgG4 specifiche NON è rilevante nella diagnostica delle Allergie Alimentari, e che quindi tale percorso non deve essere intrapreso nel work-up diagnostico di tali patologie”.

Al termine di questa breve carrellata sulle metodiche “alternative” (Tab. 8.1) e la loro grande diffusione di utilizzo, occorre fare alcune riflessioni.

-Tali metodiche non hanno basi scientifiche dimostrate, in controtendenza con la moderna Medicina, dove si cerca di creare percorsi diagnostici e terapeutici “EBM”; pur essendo in uso da anni, non ci sono studi controllati in doppio cieco che ne dimostrino l'efficacia. Esistono invece dimostrazioni della loro inefficacia.

-Il rischio di un utilizzo indiscriminato di metodologie non comprovate, come autodiagnosi da parte del paziente o da Medici non esperti della materia, può condurre a gravi ripercussioni sulla salute del paziente.

Si pensi ad esempio al ritardo di crescita e malnutrizione in bambini che non seguono una corretta alimentazione se privati di alimenti fondamentali, senza una reale indicazione clinica; il mancato riconoscimento di un allergene pericoloso per la vita del paziente; ancora peggio, il rischio di un ritardo diagnostico di patologie più gravi, non riconosciute perché considerate “ intolleranze alimentari” (Senna G.Bonadonna P. et al.; Riv.Imm.e All. Pediatrica, Dic. 2004.)

Tabella 8.1 Principali test complementari e alternativi privi di validità per la diagnosi di allergia e intolleranza alimentare.

	TEST IN VIVO	TEST IN VITRO
<i>NOME DELLA METODICA</i>	provocazione-neutralizzazione intradermica/sublinguale	test citotossico
	kinesiologia applicata	dosaggio delle IgG 4
	test elettrodermici (Vega/Sarm/Biostrenght)	
	biorisonanza	
	Iridologia	
	Analisi Del Capello	
	Pulse Test	
	Strenght Test	
	Riflesso Cardio Auricolare	

## 8.1 Bibliografia Essenziale

- Senna G, et al. Pattern of use and diagnostic value of complementary/alternative tests for adverse reactions to food. *Allergy*. 2005 Sep;60(9):1216-7.
- Passalacqua G. Complementary/alternative medicines in allergic disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2005 May;1(1):113-21.
- E. Heffler, et al. on behalf of Junior Members Working Group of Italian Society of Allergy and Clinical Immunology (SIAIC). Pertinence of requested allergy consultations for suspected food allergy/intolerance. A Junior Members working group of Italian Society of Allergy and Clinical Immunology (SIAIC) multicenter study. *It J Allergy Clin Immunol*. 2011; 21: 18-24.
- Semizzi M, et al. A double-blind, placebo-controlled study on the diagnostic accuracy of an electrodermal test in allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2002 Jun;32(6):928-32.
- Garrow JS. Kinesiology and food allergy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Jun 4;296(6636):1573-4.
- Jewett DL, et al. A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *N Engl J Med*. 1990 Aug 16;323(7):429-33.
- Terr AI. The cytotoxic test. *West J Med*. 1983 Nov;139(5):702-3.
- Senna G, et al. Position paper: controversial and unproven diagnostic procedures for food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2004 Apr;36(4):139-45
- Steven O.Stapel, Asero R. et al :Testing for IgG4 against food is not recommended as a diagnostic tool. EAACI Task force report. *Allergy* 2008,793-796
- Ortolani C, Bruijnzeel -Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C et al. Position Paper : Controversial aspects of adverse reactions to food. *Allergy* 1999; 54 : 27.
- Bernardini et al. Choosing wisely ovvero le cose da fare ma soprattutto da non fare. *Rivista Italiana di Immunoallergologia pediatrica* 2014; (suppl 1): 1-6
- Niggemann B. Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases. *Allergy* 2004; 59: 806-08.
- Carr et al .CSACI Position Statement on the testing of food specific IgG *Allergy,Asthma & Clinical Immunology* 2012,8-12.

## **Presidente Federazione Nazionale Ordine Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO )**

Roberta Chersevani

## **Presidenti Società Scientifiche**

R. Bernardini - Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

M.B. Bilò - Associazione Allergologi Immunologi Territoriali e Ospedalieri (AAITO)

G.W. Canonica - Società di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC)

## **Autori**

Mauro Calvani - Referente Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

Marco Caminati - Referente Società di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC)

Donatella Macchia -Referente Società di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC)

Paola Minale -Referente Associazione Allergologi Immunologi Territoriali e Ospedalieri (AAITO)

Paola Pittia - Facoltà di Bioscienze e Tecnologie Agroalimentari e Ambientali - Università di Teramo

Marina Russello -Referente Associazione Allergologi Immunologi Territoriali e Ospedalieri (AAITO)

## **Referenti Federazione Nazionale Ordine Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO)**

Stefano Almini –Presidente CAO - Bergamo

Guido Marinoni- Vicepresidente OMCeO - Bergamo

Gianluigi Spata – Presidente OMCeO -Como