



a cura dei proff. V.L. Miniello, A. Colasanto, L. Diaferio, L. Ficele, M.S. Lieggi, V. Santoiemma
Dipartimento di Assistenza Integrata, Scienze e Chirurgia Pediatrica – Università di Bari “Aldo Moro”



“Quello che è cibo per un uomo è veleno per un altro”. *Tito Lucrezio*

Caro (De rerum natura)

Si fa presto a dire... allergia

L'espressione generica *reazione avversa ad alimenti* indica qualsiasi risposta anomala dell'organismo riconducibile all'ingestione di un alimento o di un additivo alimentare. Nel 1995 l'expert panel dell'EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) propose di distinguere le reazioni avverse agli alimenti in tossiche e non tossiche, in base al differente meccanismo patogenetico (Tab. 1).

REAZIONI AVVERSE AD ALIMENTI		
TOSSICHE (dipendono dalla dose della tossina)	NON TOSSICHE (dipendono dalla suscettibilità individuale)	
	<i>A patogenesi non immunologica</i>	<i>A patogenesi immunologica</i>
Malattie veicolate da alimenti <u>Tossinfezioni alimentari</u> - a carattere tossico - a carattere infettivo - a carattere misto	INTOLLERANZE - enzimatiche (lattosio) - farmacologiche (istamina, tiramina) - indefinite (additivi)	ALLERGIE - IgE mediate - Non IgE mediate - Miste

Tabella 1

A differenza di quanto accade per allergia alimentare, nelle reazioni avverse non immunologiche (tossiche e intolleranze) le manifestazioni cliniche sono dose dipendente, vale a dire tanto più intense quanto maggiore è la quantità di tossina o sostanza ingerita. Le reazioni tossiche sono dovute a sostanze naturalmente presenti negli alimenti o a tossine prodotte da microrganismi che hanno contaminato la catena alimentare (produzione, lavorazione, conservazione o trasporto). Con il termine *malattie veicolate da alimenti (foodborne disease)* si intende qualsiasi “malattia di natura tossica o infettiva causata, o che si suppone sia stata causata, da consumo di alimenti o acqua” (Programma di sorveglianza dell’OMS per il controllo delle tossinfezioni alimentari in Europa).

Le tossinfezioni alimentari si suddividono in tre categorie:

1. a carattere *tossico*, dovute alle tossine prodotte da microrganismi contaminanti l’alimento;
2. a carattere *misto*, causate dall’ingestione sia di microrganismi che dalle relative tossine;
3. a carattere *infettivo*, riconducibili all’ingestione di agenti patogeni che non rilasciano tossine negli alimenti.

Le intolleranze (reazioni non tossiche a patogenesi non immunologica) si suddividono in enzimatiche, farmacologiche e indefinite. Le prime comprendono il deficit primario di lattasi (ipolattasia *adult-type* o non persistenza della lattasi) e gli errori del metabolismo (intolleranza congenita a mono e disaccaridi, fenilchetonuria, favismo). Le intolleranze farmacologiche sono invece indotte da sostanze farmacologicamente attive presenti negli alimenti, quali le amine vasoattive (istamina, tiramina, feniletilamina).

Allergia alimentare: il labirinto diagnostico

Nel corso degli ultimi decenni si è registrato in tutto il mondo, ma soprattutto in Paesi ad economia post-industriale, un inquietante incremento di prevalenza delle malattie allergiche (allergia alimentare,

dermatite atopica, rino-congiuntivite, asma bronchiale). La pandemia allergica rappresenta l'epifenomeno di un processo multifattoriale in cui interagiscono predisposizione genetica, timing dell'esposizione a trofo e pneumo allergeni, fattori coadiuvanti quali inquinanti, contaminanti naturali e ambientali.

L'allergia alimentare viene definita "una reazione avversa che si sviluppa per una risposta immunologica specifica e riproducibile in seguito all'esposizione di un determinato alimento". Tale fenotipo comporta manifestazioni indotte da reazioni immunologiche IgE-mediate, non-IgE mediate o miste (combinazione di entrambe). Il 6-17% della popolazione europea soffre di allergia alimentare. La revisione sistematica di quasi 60 studi e metanalisi, condotta recentemente dall'EAACI, ha quantificato la prevalenza verso i differenti tipi di alimenti (Tab.2).

Prevalenza di Allergia alimentare in Europa (dati EAACI, 2014)	
Latte Vaccino	6%
Grano	3,6%
Uovo	2,5%
Pesce	2,2%
Frutta	1,3%
Frutti Di Mare	1,3%
Arachidi	0,4%

Tabella 2

Da un punto di vista temporale le reazioni allergiche derivanti dall'esposizione all'alimento scatenante (per ingestione, contatto o inalazione) si distinguono in *immediate* (da pochi minuti a 2 ore) per le forme IgE-mediate, *intermedie* (tra 2 e 6 ore) e *tardive* (dopo 6 ore) per quelle non IgE-mediate o miste. L'espressione clinica può variare sensibilmente da grado lieve fino a forme severe (anafilassi) e coinvolgere più organi (cute, apparati gastro-intestinale, respiratorio e cardio-circolatorio). Un'accurata diagnosi delle allergie alimentari risulta essenziale al fine di impostare una dieta di eliminazione finalizzata a prevenire l'insorgenza di reazioni allergiche e in particolare di quelle IgE-mediate che, benché raramente, possono risultare fatali.

Adottando la rigorosa metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*) le Linee guida per la diagnosi e gestione dell'allergia alimentare prodotte dallo statunitense NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) sono perentorie nello smantellare totem culturali dell'iter diagnostico: "medical history alone cannot be considered diagnostic of food allergy", "skin prick test alone cannot be considered diagnostic of food allergy", "the routine use of measuring total serum IgE should not be used to make a diagnosis of food allergy", "the atopy patch test should not be used in the routine evaluation of non-contact food allergy", "allergen-specific serum IgE alone are not diagnostic of food allergy".

Nonostante l'evidenziazione *in vivo* (skin prick test) e la quantificazione *in vitro* (RAST) delle IgE specifiche forniscano il maggior contributo informativo alla diagnostica delle forme IgE-mediate, tali test difettano in sensibilità e specificità.

A causa della complessa e spesso variabile composizione degli estratti allergenici utilizzati nella diagnostica convenzionale, la loro standardizzazione è un processo d'importanza basilare per correggere le variazioni inerenti ai processi di estrazione, purificazione e conservazione. A tal proposito Mari definisce gli estratti allergenici "una imprevedibile miscela di componenti allergenici e non allergenici". La positività verso gli estratti indica che il paziente è sensibilizzato ad una certa fonte allergenica, ma non a quali molecole allergeniche in essa contenute. Inoltre, nelle crossreazioni sia prick test che IgE specifiche sieriche non sono in grado di fornire informazioni relative alle molecole responsabili di eventuali manifestazioni cliniche.

La tradizionale diagnostica allergologica basata sull'utilizzo degli estratti allergenici è stata recentemente affiancata dalla diagnostica molecolare (*Component Resolved Diagnosis, CRD*). Tale metodica permette di evidenziare la presenza di anticorpi IgE specifiche verso le singole componenti molecolari della fonte allergenica. Alcune molecole sono presenti in natura (allergeni nativi altamente purificati), mentre altre sono ottenute mediante la tecnologia DNA ricombinante (allergeni ricombinanti).

L'utilizzo di allergeni ricombinanti o nativi fornisce al clinico preziose informazioni in caso di polisensibilizzazione. Difatti, la CRD consente di distinguere una co-sensibilizzazione (sensibilizzazione verso più fonti allergeniche che non condividono epitopi comuni) dalla cross-sensibilizzazione (sensibilizzazione verso più fonti allergeniche, a volte non tassonomicamente correlate tra loro, con epitopi identici o simili). La CRD permette pertanto di connotare il profilo allergenico del paziente e di predirne il rischio clinico.

Per una corretta diagnosi di allergia alimentare il panel di esperti NIAID raccomanda il Test di Provocazione Orale (TPO), somministrazione orale di un alimento eseguita sotto controllo medico in modo standardizzato. Il TPO può essere eseguito

- *in aperto*: pediatra, genitori e talvolta il bambino sono a conoscenza del tipo di alimento che viene proposto. Rappresenta la modalità più semplice da eseguire, richiede meno impegno e presenta costi più contenuti per la struttura sanitaria;
- *in singolo cieco contro placebo*: solo il pediatra è a conoscenza dell'alimento proposto. È una procedura meno utilizzata perché comporta, in linea di massima, le stesse difficoltà di un test in doppio cieco contro placebo, ma meno attendibile per le problematiche connesse alla interpretazione soggettiva dell'osservatore;
- *in doppio cieco contro placebo*: prevede che né il pediatra né i genitori ed il bambino siano al corrente del tipo di alimento somministrato. Anche se indaginoso, rappresenta il gold standard.

Costi socio-economici e qualità della vita

È stata più volte stressata la necessità di diagnosi accurate per evitare che i bambini vengano sottoposti a diete restrittive non necessarie. Quando si valuta l'impatto economico della patologia è importante calcolare i costi diretti di una famiglia investiti nella gestione di un'allergia (visite ambulatoriali e specialistiche, acquisto di farmaci e di prodotti dietetici speciali) e quelli indiretti (tempo perduto fra scuola e lavoro, perdita di produttività dei caregivers).

Studi finalizzati a valutare l'impatto della patologia sulla qualità di vita dei pazienti allergici hanno dimostrato che l'allergia alimentare condiziona considerevolmente il benessere psicologico di bambini e adolescenti e potenzialmente anche lo sviluppo della loro personalità. Una dieta di eliminazione determina nei genitori un vissuto fobico, soprattutto se incombe il rischio di anafilassi in seguito all'assunzione accidentale di dosi esigue dell'alimento sospetto.

Il Progetto *EuroPrevall* è stato realizzato al fine di valutare la reale prevalenza di allergia alimentare in lattanti, bambini e adulti in cui la malattia era stata diagnosticata con skin prick test, IgE specifiche, test di provocazione orale o soltanto riferita dai soggetti interessati e dai caregivers (per soggetti in età evolutiva). Da questa indagine epidemiologica finanziata dall'Unione Europea emerge una sensibile discrepanza tra la percentuale di allergia 'percepita' (compresa tra il 3% e il 38 %) e quella confermata da test clinicoematologici (1-5 %). Nonostante l'elevata variabilità dei risultati non abbia permesso di determinare l'esatta entità della prevalenza nelle varie fasce d'età, si può comunque asserire che l'allergia alimentare, più frequente in età pediatrica, colpisce più dell'1-2% ma meno del 10% della popolazione.

Allergie alimentari IgE-mediate

Tra le manifestazioni gastro-intestinali di allergia alimentare IgE-mediata ritroviamo l'allergia gastrointestinale immediata e la Sindrome Orale allergica (Tab. 3). La prima è caratterizzata da vomito (sintomo peculiare e precoce che però può ridursi di frequenza quando l'esposizione è persistente), diarrea, dolori addominali. La rapida insorgenza dei sintomi (da alcuni minuti a 2 ore dopo l'assunzione dell'alimento) è un requisito essenziale per connotare il meccanismo di ipersensibilità immediata.

Forme gastro-intestinali di Allergia Alimentare
IgE-MEDIATE
• Allergia gastro-intestinale immediata
• Sindrome Orale Allergica

Tabella 3

La Sindrome Orale Allergica (SOA), espressione clinica più comune in soggetti adolescenti e adulti, si manifesta con la comparsa di sintomi orali (ma talora anche sistemici) in seguito all'ingestione di frutta fresca e verdura. Colpisce più frequentemente pazienti allergici ai pollini (dal 47 al 70%) a causa dell'omologia strutturale (cross-reattività) tra questi e alcune proteine presenti nei vegetali (panallergeni). L'alimento offendente induce sintomi orali di tipo immediato: prurito e/o bruciore al palato, lingua e labbra, edema della mucosa oro-labiale, senso di costrizione faringea, disturbi della deglutizione. Raramente (5% dei casi) possono essere presenti sintomi extra-orali con latenza di 15-60 minuti: disturbi gastro-intestinali, orticaria/angioedema, edema laringeo (costrizione alla gola, tosse, disfonia), rinite, congiuntivite, wheezing e shock anafilattico. Il possibile coinvolgimento di distretti extra-orali ha indotto alcuni autori ad adottare il termine *pollen-food allergy syndrome*.

Allergie alimentari non IgE-mediate

Per quanto riguarda le allergie alimentari non IgE-mediate, prick test e RAST non possono ovviamente

essere di aiuto per la diagnosi che si basa fundamentalmente sulla prova di eliminazione/ reintroduzione (Tab. 4).

Forme gastro-intestinali di Allergia Alimentare
<p style="text-align: center;">NON IgE-MEDIATE</p> <p style="text-align: center;">Caratterizzate da infiammazione intestinale cronica</p> <ul style="list-style-type: none">• Sindrome enteropatica indotta da proteine alimentari• Sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari (FPIES)• Proctocolite indotta da proteine alimentari <p style="text-align: center;">Caratterizzate da dismotilità gastro-intestinale</p> <ul style="list-style-type: none">• Malattia da reflusso gastro-esofageo• Coliche del lattante• Stipsi

Tabella 4

Le manifestazioni gastrointestinali di allergia alimentare non IgE mediate presentano un maggior rischio di mancata diagnosi per le seguenti motivazioni:

- negatività dello skin prick test e delle IgE specifiche;
- espressività clinica variabile (Tab. 5);
- ritardata associazione temporale tra ingestione dell'alimento e reazione allergica.

La *sindrome enteropatica indotta da proteine alimentari* esordisce durante i primi mesi di vita con un quadro clinico di sindrome da malassorbimento simil-celiachia: diarrea cronica (steatorrea fino all'80% dei casi), scarso accrescimento o perdita di peso, iperemia perianale (carenza secondaria di lattasi). Non è raro riscontrare anemia moderata, ipoprotidemia e deficit dei fattori della vitamina K. È causata principalmente da proteine del latte vaccino, ma sono imputati anche altri alimenti quali soia, riso, pollo e pesce.

La *sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari*, indicata con l'acronimo anglosassone FPIES (*food protein-induced enterocolitis syndrome*) è una forma di allergia non IgE-mediata relativamente rara, benché i risultati di recenti studi retrospettivi ne abbiano elevato l'incidenza e individuato differenti fenotipi. Esordisce nei primi mesi di vita in lattanti non alimentati esclusivamente al seno. Gli alimenti che con maggior frequenza svolgono un ruolo scatenante sono il latte vaccino (65% dei casi), seguito in ordine decrescente da pesce, uova, riso, soia, mais, pollo, latte di capra.

Diversamente dalle forme IgE-mediate, i cui sintomi esordiscono subito dopo aver assunto l'alimento allergizzante, la FPIES è caratterizzata dalla comparsa di vomito incoercibile da 1 a 6 ore dopo l'ingestione dell'alimento. Oltre al vomito che rappresenta il disturbo più frequente (98%), il corteo sintomatologico comporta diarrea (con presenza o meno di sangue), algie addominali, letargia ed ipotensione (15% dei casi). Disidratazione e prostrazione associate a leucocitosi neutrofila e acidosi metabolica possono essere confusi per sepsi o addome chirurgico.

La *proctocolite indotta da proteine alimentari* si manifesta solitamente durante i primi mesi di vita con striature muco-ematiche nelle feci, in lattanti alimentati con latte formula in buona salute e normali parametri auxologici. Essendo causata principalmente da proteine del latte vaccino si impone la somministrazione di una formula a idrolisi estensiva. Nei rari casi in cui la proctocolite colpisca lattanti alimentati al seno una rigorosa dieta di esclusione per la madre (latte e derivati) risolve in pochi giorni la sintomatologia. Dato che tale patologia dura 1-2 anni, ripetuti TPO sono necessari per determinare quando la dieta di eliminazione debba essere terminata.

Segni e Sintomi Gastro-intestinali riconducibili ad Allergia Alimentare Non IgE-mediata
<ul style="list-style-type: none">• Malattia da reflusso gastro-esofageo• Feci liquide o frequenti• Muco e/o sangue nelle feci• Coliche severe del lattante• Algie addominali• Anoressia o avversione ad alimenti• Stipsi• Iperemia perianale• Pallore e astenia• Crescita stentata associata ad uno o più sintomi gastro-intestinali sopracitati

Tabella 5

Rimanendo nell'ambito di allergie alimentari che possono indurre errore diagnostico va ricordato che nel lattante l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) non IgE-mediata può presentarsi con un corteo sintomatologico sovrapponibile a quello della *malattia da reflusso gastro-esofageo* (pianto, irritabilità, coliche, rifiuto del cibo, crescita rallentata, rigurgito, vomito, anemia sideropenica, disturbi del sonno). Le manifestazioni gastrointestinali cronico-ricidivanti si manifestano diverse ore dopo l'assunzione dell'alimento. Per la diagnosi differenziale è raccomandato un intervento dietetico con esclusione delle proteine vaccine per 2-4 settimane, vale a dire una dieta di esclusione materna nell'allattato esclusivamente al seno e formula estensivamente idrolizzata per il lattante alimentato artificialmente.

Per formulare diagnosi di *coliche del lattante*, che spesso rientrano nel calderone dei cosiddetti disordini funzionali gastro-intestinali, devono essere soddisfatti tutti i "Criteri Roma III": lattante sano (0-4 mesi) senza alterazioni di crescita, con agitazione, irritabilità e pianto che esordiscono e terminano senza causa apparente e che durino più di 3 ore al giorno, per più di 3 giorni a settimana. Se le coliche presentano un certo grado di severità (da non correlare con lo stato ansioso dei genitori!) sarebbe opportuno escludere una forma non IgE-mediata di allergia alle proteine vaccine che, come tale, è negativa allo skin prick test. In caso di allattamento artificiale la sostituzione del latte formula con un idrolisato estensivo di proteine per 2-3 settimane potrebbe dirimere i dubbi.

Allergie alimentari miste

Nell'ambito delle forme gastro-intestinali di allergia alimentare mista (IgE-mediata e cellulo-mediata)

ritroviamo patologie caratterizzate da iper-eosinofilia (Tab. 6).

L'*esofagite eosinofila* (EoE) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da infiltrato eosinofilo esofageo e sintomi ricorrenti o cronici, tipici o aspecifici, sovrapponibili ad altre patologie digestive, in particolare alla malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). La definizione convalidata dalla letteratura internazionale fa riferimento al numero degli eosinofili intraepiteliali e della lamina propria esofagea rilevabili in biopsie prossimali, medie e distali, da effettuarsi indipendentemente dall'aspetto macroscopico della parete (? di 15 eosinofili/campo ad alto potere di definizione). La sintomatologia varia a seconda dell'età: rifiuto ad alimentarsi, rigurgito e scarso accrescimento nel lattante; vomito in età prescolare; inappetenza e dolori addominali in età scolare; disfagia, dolore epigastrico o retrosternale, sensazione soggettiva di cibo che progredisce con difficoltà in esofago (*food impaction*) nel soggetto adolescente e adulto.

Forme gastro-intestinali di Allergia Alimentare
MISTE (IgE-MEDIATE E CELLULO-MEDIATE) Caratterizzate da iper-eosinofilia
• Esofagite eosinofila
• Gastro-enterite eosinofila

Tabella 6

Una sintomatologia da MRGE con pH-metria negativa e non responsiva agli inibitori di pompa protonica, associata al riscontro di eosinofilia periferica, sensibilizzazione a pneumo e trofoallergeni e soprattutto alla comparsa di disfagia ai solidi devono sempre indurre il sospetto di EoE. L'expert panel NIAID ritiene utile eseguire skin prick test, IgE specifiche e atopy patch per identificare alimenti associati alla EoE, precisando però che "these tests alone are not sufficient to make the diagnosis of food allergy". La *gastroenterite eosinofila*, decisamente più rara della EoE, colpisce tutte le età. La sintomatologia, estremamente variabile, è riconducibile al tratto gastro-intestinale coinvolto dall'infiltrato eosinofilo e alla sua penetrazione nella parete (mucosa, tonaca muscolare, sierosa). L'interessamento della mucosa comporta una sintomatologia da malassorbimento: diarrea episodica, steatorrea, sangue occulto, compromissione della crescita, anemia, edemi da ipoalbuminemia (enteropatia protido-disperdente). Il coinvolgimento della muscolatura liscia determina invece un corteo sintomatologico caratterizzato da nausea, vomito, rifiuto ad alimentarsi, senso di sazietà precoce, dolore addominale e raramente occlusione intestinale.