

REAZIONI AVVERSE AL CIBO INTOLLERANZE E ALLERGIE ALIMENTARI

Indice

• Scopo	pag.	2
• Definizioni e classificazione	"	2
• Prevalenza	"	5
• REAZIONI NON TOSSICHE	"	6
Intolleranze	"	6
a) <i>Enzimatiche</i>	"	6
b) <i>Farmacologiche</i>	"	6
c) <i>indefinite (additivi)</i>	"	8
Allergie	"	11
a) <i>introduzione</i>	"	11
b) <i>tabella dei sintomi e delle sindromi</i>	"	14
c) <i>diagnosi</i> (DIAGNOSI CLINICA, DIETE DI ELIMINAZIONE DIAGNOSTICHE, TEST DI PROVOCAZIONE IN APERTO, SINGOLO CIECO O DOPPIO CIECO)	"	16
d) <i>test diagnostici</i> (TEST CUTANEI , RAST O EQUIVALENTI E ALTRI)	"	22
e) <i>storia naturale</i>	"	31
f) <i>terapia</i> (DIETE DI ELIMINAZIONE TERAPEUTICHE, ALTRE TERAPIE)	"	33
g) <i>prevenzione</i> (IN UTERO E NEL PERIODO NEONATALE, NELLA POPOLAZIONE INFANTILE GENERALE, NEI BAMBINI AD ALTO RISCHIO DI ALLERGIA)	"	38
• REAZIONI TOSSICHE	"	42
Bibliografia	"	43

REAZIONI AVVERSE AL CIBO INTOLLERANZE E ALLERGIE ALIMENTARI

Scopo

Questa breve rassegna si propone di fare il punto sulle conoscenze odierne riguardanti le intolleranze e le allergie alimentari. Per una migliore comprensione dell'argomento e per completezza faremo però un brevissimo accenno anche alle intossicazioni da cibo. Questo perché nella recente classificazione da noi adottata, le intossicazioni vengono prese in esame (in aggiunta alle intolleranze e alle allergie) nell'ambito del vasto capitolo delle reazioni avverse al cibo (1).

Bisogna però avvertire, secondo quanto giustamente affermato da più parti, che le reazioni avverse al cibo costituiscono una delle aree più controverse della medicina. Ci sono infatti differenze di opinione sulla loro incidenza e prevalenza, sulla loro sintomatologia clinica e sull'utilità di molte procedure diagnostiche proposte da vari autori (2, 3).

Definizioni e classificazione

Le prime osservazioni conosciute sui disturbi legati all'ingestione del cibo sono molto antiche. Ippocrate aveva già osservato che l'ingestione di latte vaccino può provocare turbe gastriche, orticaria e cefalea. Lucrezio affermava: "quello che per un individuo è cibo, può essere per un altro veleno" (lett. in 4).

Per definire questi disturbi sono stati e vengono ancora usati diversi termini, di cui alcuni sono sinonimi. Una classificazione, che è stata largamente accettata, derivando da un'ampia letteratura già esistente, è stata proposta dall'Accademia Americana di Allergia ed Immunologia e adattata da Leung (4, 5). Essa ha stabilito di usare come termine onnicomprensivo quello di reazione avversa al cibo, chiamando intolleranza tutti i disturbi non mediati da meccanismi immunologici (idiosincrasie cioè risposte quantitativamente anomali al cibo e agli additivi o reazioni anafilattoidi, farmacologiche o metaboliche agli stessi), riservando invece il

termine di allergia ai disturbi mediati da meccanismi immunologici (allergia o ipersensibilità, anafilassi). Tra le intolleranze erano comprese anche le false allergie al cibo, che secondo la definizione di Moneret-Vautrin, sono dovute a reazioni farmacologiche o ad additivi (6). Un posto a parte avevano gli avvelenamenti da cibo.

Una classificazione simile all'Accademia Americana è stata adottata dall'Accademia Europea di Allergologia ed Immunologia Clinica (1). Nella nostra esposizione seguiremo quest'ultima classificazione poiché introduce la distinzione, che a noi sembra utile, tra le reazioni avverse al cibo non tossiche, che dipendono dalla suscettibilità individuale, e le reazioni tossiche, che dipendono dalla dose e non da una particolare suscettibilità individuale.

Le reazioni avverse al cibo, secondo questa classificazione, sono divise secondo quanto riportato nella tabella 1.

Tabella 1. Reazioni avverse al cibo (da 1)

A. Reazioni non tossiche (dipendono da una suscettibilità individuale)

Intolleranze

1a) *enzimatiche*

1b) *farmacologiche*

1c) *indefinite*

Allergie

2a) *IgE mediate*

2b) *non IgE mediate*

B. Intossicazioni (non dipendono dall'individuo, ma dalla dose)

Commento alla tabella

Essendo questa classificazione basata su meccanismi piuttosto che su sintomi, non sono state prese in considerazione come gruppo le false allergie al cibo di Moneret - Vautrin (6). Queste false allergie, dovute a reazioni farmacologiche al cibo oppure ad additivi, andranno così scisse in: reazioni farmacologiche, da collocare tra le intolleranze farmacologiche e reazioni da additivi, da collocare per esclusione tra le intolleranze indefinite.

Va notato inoltre che le reazioni da additivi, pur avendole collocate tra le intolleranze, possono talvolta riconoscere un meccanismo immunologico, quando gli additivi si legano a proteine alimentari con legame covalente, funzionando così da apteni e realizzando in questo modo una reazione allergica (6).

Infine riteniamo che l'intossicazione da scombridi, classificata da qualcuno tra le reazioni farmacologiche (7), non andrebbe inclusa in questo gruppo. Infatti, pur essendo istamino mediata, essa non è legata ad una suscettibilità individuale, e quindi, secondo la classificazione da noi scelta, andrebbe inclusa tra le intossicazioni.

PREVALENZA

L'esatta prevalenza dell'allergia (e delle intolleranze) al cibo nella popolazione generale è maldefinita (4, 8). Le cause di ciò sono numerose: oltre a confusione nella terminologia, ci possono essere differenze nei criteri diagnostici, variazioni individuali nella tolleranza dei sintomi, differenze nelle valutazioni da parte dei genitori nel caso di bambini, mancanza di idonee procedure diagnostiche, eccessiva piccolezza dei campioni di popolazione studiati (4).

Per quanto riguarda la prevalenza delle reazioni avverse al cibo nell'adulto, in uno studio olandese essa è stata stimata (considerando intolleranze ed allergie insieme) essere del 2,4% (9). Poiché gli adulti soffrono di allergie al cibo meno del bambino, è stato stimato che la prevalenza dell'allergia al cibo nell'adulto sia meno dell'1-2% (10). La prevalenza delle intolleranze agli additivi nell'adulto sarebbe ancora più bassa, dello 0.01 - 0.23% (11).

La prevalenza delle reazioni avverse al cibo nel bambino è più elevata, pur con notevoli differenze tra vari studi. In uno studio prospettico di 480 bambini seguiti durante i primi 3 anni di vita, Bock trovò che l'8% avevano avuto reazioni avverse a vari cibi, compresi frutta e succhi di frutta (confermate da test di provocazione in aperto), con presenza di sintomi già nel primo anno di vita nell'80% dei casi (12). Studi prospettici eseguiti in vari Paesi hanno mostrato che circa il 2.5% dei bambini nel primo anno di vita hanno reazioni allergiche al latte vaccino (lett. in 13). Altri autori danno, per l'allergia al latte vaccino, che è la più frequente, cifre che vanno dall'1.8 al 7.5% (lett. in 14). Persino bambini allattati esclusivamente al seno possono reagire contro proteine che dalla dieta della madre vengono trasferite nel latte materno: l'incidenza è di circa lo 0.5% (lett. in 15). La prevalenza dei disturbi dovuti agli additivi, in uno dei pochissimi studi eseguiti sul bambino, è dell'1-2% (16). Per la prevalenza delle reazioni farmacologiche al cibo nell'infanzia, non ci sono dati, per quanto a nostra conoscenza. Riteniamo che essa sia molto bassa; tra l'altro alcuni tra i cibi che la provocano più frequentemente,

come p.e. vino rosso e formaggi fermentati, sono di uso assente o molto limitato nell'alimentazione infantile.

Le allergie al cibo possono essere dovute a tutti gli alimenti, ma sono limitate nella maggior parte dei casi a pochi di essi: nell'adulto e nell'adolescente sono dovute soprattutto a pesce, crostacei, arachidi, frutta secca oleosa (85% dei casi); nel bambino sono dovute soprattutto a latte, uova, arachidi, soia, frumento (90% dei casi). Quanto sopra escludendo la sindrome da allergia orale, dovuta a diversi tipi di frutta fresca e di vegetali crudi, confinata quasi esclusivamente all'orofaringe, presente soprattutto nell'adolescente e nell'adulto (13, 17).

REAZIONI NON TOSSICHE

Intolleranze

a) enzimatiche

Tra le intolleranze enzimatiche vanno compresi i classici errori congeniti del metabolismo, come definiti da Garrod al principio del secolo, che rappresentano da soli un importante capitolo della medicina (p.e. fenilchetonuria, favismo, intolleranza congenita ai mono e disaccaridi) e il deficit di lattasi secondario ad enterite.

b) farmacologiche

Esse si manifestano in individui che hanno una reattività abnorme a sostanze presenti in alcuni cibi (1). Possono essere dovute alla presenza nel cibo di amine vasoattive o altre molecole.

Amine vasoattive

Un primo gruppo è costituito dalle amine vasoattive che comprendono l'istamina, che è una diamina (la quale provoca ipotensione), nonché la tiramina e la fenilettilamina che sono invece monoamine e sono dette anche amine vasopressorie per la loro capacità di aumentare la pressione arteriosa. Altre monoamine vasopressorie, implicate più raramente nelle reazioni farmacologiche al cibo, sono la triptamina, la dopamina e la serotonina.

Presenza nei cibi (7, 18)

Cibi ricchi di istamina sono pesci della famiglia degli scombridi e altri pesci di mare non ben refrigerati, alcuni formaggi, vini rossi, estratto di lievito, cibi fermentati anche vegetali, birra. Qualcuno ritiene che l'istamina possa essere anche di provenienza endogena, prodotta dalla degranolazione dei mastociti a sua volta causata da una sostanza non ancora identificata contenuta negli scombridi (lett. in 18) o - anche se non provato - da enzimi come tripsina o da altre sostanze come peptoni contenuti nel bianco d'uovo, crostacei, cioccolato, fragole, etanolo, pomodori, agrumi (lett. in 7). L'istamina proviene dalla decarbossilazione batterica dell'istidina.

Cibi ricchi di tiramina sono cibi fermentati, tra cui formaggi Camembert e Cheddar, estratto di lievito, vini rossi, aringhe marinate, salse derivate dalla soia. La tiramina proviene dalla decarbossilazione batterica della tirosina.

La feniletilamina può trovarsi in numerosi cibi fermentati, nel vino rosso e nel cioccolato; essa proviene dalla decarbossilazione batterica della fenilalanina.

Disturbi

L'istamina può provocare nausea, vomito e diarrea, crampi intestinali, vampate di calore, sensazione di bruciore e formicolio in bocca, orticaria, ipotensione, cefalea, palpitazioni cardiache. La tiramina e la feniletilamina (così come le alte monoamine vasopressorie triptamina, dopamina e serotonina) possono dare, più raramente, cefalea, ipertensione, palpitazione, vampate di calore, sudorazione, rigidità nucale, nausea, vomito (18).

Diagnosi

La diagnosi delle reazioni farmacologiche al cibo si fa in base all'anamnesi e ai disturbi descritti. In ogni caso su questo argomento la letteratura è carente. Un recente "position paper" auspica studi clinici per definire il ruolo dell'intolleranza all'istamina nel provocare sintomi pseudo-allergici e procedure diagnostiche più specifiche rispetto a un test di provocazione al vino rosso, che è stato proposto di recente (19).

Prevenzione

Poiché la monoamino-ossidasi (MAO) è l'enzima che nell'intestino detossifica le monoamine, si devono prevenire i

disturbi dovuti alle monoamine, nei pazienti che prendono farmaci inibitori di tale enzima. In questo caso vanno evitati i cibi che contengono monoamine. Come già detto, esse sono presenti in formaggi, aringhe marinate, cioccolato, lievito, vino, birra, salse derivate dalla soia. Esse sono presenti anche in altri cibi come fegato di pollo, fichi in scatola, uvetta, banana, avocado, carni trattate per renderle più tenere, panna acida, fave (18).

Altre molecole

Tra le molecole capaci di provocare intolleranze farmacologiche (ma con effetti particolari, oltre ai loro noti effetti fisiologici), si possono aggiungere le metilxantine (caffeine, teofillina, teobromina), la capsicina del peperoncino, la miristicina della noce moscata, l'alcol etilico (7). La caffeina (più che la teofillina e la teobromina) può dare ansia ed attacchi di panico; la capsicina eritemi e dolore cutaneo urente; la miristicina può dare calore e rossore cutaneo, nausea, vomito, secchezza della mucosa orale, miosi, palpitazioni, allucinazioni, psicosi, senso di morte imminente; l'alcol calore e rossore cutaneo, nausea e vomito, tachicardia, ipotensione, sonnolenza, coma (7).

c) *indefinite (additivi)*

Nella classificazione dell'Accademia Europea da noi scelta non vengono presi in considerazione i disturbi da additivi, per cui riteniamo opportuno collocarli per esclusione tra le intolleranze indefinite.

Alcuni additivi sono stati sempre aggiunti agli alimenti nella storia dell'uomo, come nel caso della salatura, della conservazione sott'olio, dell'affumicatura. Si calcola che oggi ne vengano usati da 2.000 a 20.000 secondo differenti stime, con un consumo annuo pro capite molto elevato nei paesi industrializzati, che è stato calcolato essere di 8-9 kg negli Stati Uniti e in Inghilterra, di 5 kg in Italia (20).

Essi possono essere presenti anche in farmaci e cosmetici, dando talvolta effetti indesiderati anche in questo caso.

Gli additivi hanno una sigla stabilita dalla Comunità Europea, costituita dalla lettera E, iniziale d'Europa, seguita da un numero ("E numbers") (20).

Ecco alcuni gruppi:

- i coloranti sono compresi tra le sigle E 100 ed E 199;
- i conservanti " E 200 ed E 299;
- gli antiossidanti " E300 ed E 321;
- i correttori di acidità " E325 ed E 385;
- gli addensanti, emulsionanti e stabilizzanti sono compresi tra le sigle E400 ed E495

Negli Stati Uniti i coloranti hanno la sigla FD&C (Food Dye and Coloring Act) seguita da un numero (21).

Il capitolo degli additivi, per quanto riguarda il meccanismo d'azione, si colloca a cavallo tra le intolleranze e le allergie. Già Moneret-Vautrin, come già ricordato nella tabella 2, affermava che gli additivi, analogamente ad altre sostanze come penicilline, coloranti tessili, sali di cromo e di nichel, possono provocare anche vere risposte allergiche, dopo essersi legate a proteine alimentari con legame covalente, funzionando così da apteni (6).

In realtà poco si conosce sui meccanismi d'azione nelle intolleranze agli additivi. Essi possono provocare reazioni di vario tipo, mediate da meccanismi immunologici anche IgE dipendenti, o da meccanismi farmacologici, con il rilascio di istamina o di neuropeptidi. E' stato affermato che, salvo pochi casi di reazioni IgE mediate da solfiti e da esteri alifatici dell'acido p-idrossibenzoico, la grande maggioranza dei disturbi da additivi si producono con meccanismi ancora sconosciuti (22).

Per dare un'idea della complessità di questa categoria, segnaliamo le principali famiglie di additivi, con qualche esempio di patologie da essi provocate (20, 23, 24). L'elenco è, per motivi di brevità, incompleto.

Antiossidanti

Gli antiossidanti prevengono l'irrancidimento dei grassi e degli oli e la variazione di colore dei cibi, dovuta all'ossidazione.

I solfiti hanno capacità sia antiossidante sia conservante. Usati soprattutto come sodio metabisolfito, sono contenuti in molte bevande (p.e. vino, birra, succhi di frutta) e in alimenti come formaggi, frutta secca, salse, crostacei. Possono dare asma, rinosinusite vasomotoria, prurito, orticaria e angioedema.

Il butilidrossianisolo (BHA) e il butilidrossitoluene (BHT) sono antiossidanti aggiunti ad oli e grassi, per evitarne l'ossidazione. Si trovano anche in molti altri alimenti, p.e. nei cereali da colazione. Possono dare orticaria anche per lunghi periodi.

Conservanti

Proteggono dal deterioramento provocato dai microrganismi.

I solfiti, già menzionati tra gli antiossidanti, sono anche conservanti.

I sorbati, benzoati e p-idrossibenzoati sono largamente usati. Essi sono contenuti in numerose bevande alcoliche e non alcoliche e in numerosi alimenti come formaggi, marmellate, salse, pesce in scatola, prodotti da forno preconfezionati. Se ne consumano annualmente nel mondo, da parte dell'industria alimentare, circa 5 milioni di chili. Possono dare asma.

Il nitrito e il nitrato di sodio (quest'ultimo più usato nel passato) sono usati per la conservazione delle carni salate, stagionate, essiccate e in scatola. Possono dare cefalea e vasodilatazione al viso.

Si possono citare altri conservanti come citrati, acido fosforico, fosfati di sodio, di potassio e di calcio, trifosfati e polifosfati, ma essi hanno un ruolo marginale nella provocazione di disturbi da additivi.

Coloranti

Si distinguono in naturali (p.e. clorofilla, carotenoidi, rosso di barbabietola, antociani) e artificiali (p.e. giallo di tartrazina, giallo arancio, eritrosina, rosso cocciniglia). Il più studiato è stato il giallo di tartrazina. Sono stati pubblicati lavori di segno opposto sulla sua capacità di provocare asma e di crociare con l'acido acetil salicilico. La sindrome orticaria-angioedema può essere provocata da tartrazina e da altri coloranti.

Esaltatori di sapidità

Il più diffuso è il glutammato di sodio, molto usato nella cucina orientale ma anche da noi in molti alimenti in scatola (carni) o preconfezionati (ravioli, alcuni insaccati) oltre che nei dadi per brodo. Può dare la "sindrome da ristorante cinese" qualche ora

dopo aver consumato il pasto, (cefalea, senso di costrizione al torace, nausea, sudorazione, bruciore alla parte posteriore del collo; secondo alcuni autori anche asma).

Dolcificanti

I principali sono aspartame, saccarina e sorbitolo. L'aspartame (da non somministrare a pazienti con fenilchetonuria) può dare cefalea ed orticaria. Per la saccarina non c'è quasi nulla in letteratura. Il sorbitolo, usato soprattutto nelle caramelle e nella gomma da masticare, può dare dolore addominale, flatulenza, diarrea.

Addensanti

Sono gomme vegetali (p.e. gomma arabica, guar, carragenani) provenienti da alcune piante esotiche. Sono contenuti in dolci, caramelle, gelati, creme, budini, conserve, succhi di frutta, margarine, formaggi molli, condimenti commerciali e altri cibi). Possono dare eczemi, asma, rinite perenne, orticaria.

La serie degli additivi potrebbe continuare molto a lungo, ma quelli elencati sono i più rilevanti, dal punto di vista di eventuali disturbi. Infatti quelli di cui viene in letteratura indicata la dose per eventuale challenge diagnostico in doppio cieco con placebo sono pochi: tartrazina, solfiti, glutammato di sodio, aspartame, benzoato di sodio, BHA/BHT (21, 24).

L'Accademia Europea di Allergologia ed Immunologia Clinica ritiene che l'intolleranza agli additivi sia più rara di quanto supposto dai pazienti e che spesso aggravi disturbi già esistenti come dermatite atopica, orticaria cronica, rinite, asma. Essi raramente provocano sintomi gastrointestinali, cefalea o alterazione dell'umore; in casi particolari possono causare, tramite meccanismi IgE mediati, gravi reazioni anafilattiche (19).

Allergie

a) introduzione

Come è già stato detto all'inizio di questa rassegna, vi è un generale consenso nel limitare il termine "allergia" ai disturbi dovuti al cibo, quando mediati da meccanismi immunologici. Ma esiste, a nostro avviso, un grosso problema non emerso con la

dovuta chiarezza nella letteratura, che vogliamo affrontare subito. I 4 meccanismi immunologici possibili, secondo la classificazione di Coombs e Gell universalmente accettata, sono di tipo I (IgE mediato), tipo II (citotossico, molto raro), tipo III (deposizione di complessi immuni), tipo IV (cellulo-mediato) (14, 25). Di questi 4 meccanismi immunologici possibili, il tipo I (IgE mediato) può essere evidenziato mediante test cutanei (prick test) ed ematici (RAST) o metodiche equivalenti. Ma secondo Sampson (13), che è uno dei massimi esperti della materia, "questi test indicano la presenza di IgE allergene-specifiche, ma non permettono una diagnosi clinica di allergia alimentare". D'altra parte, per quanto riguarda gli altri 3 meccanismi immunologici, lo stesso Sampson afferma: "sebbene i risultati di alcuni test di laboratorio non specifici possano essere anormali nelle allergie d'origine alimentare, nessun test di laboratorio è risultato capace di identificare il cibo responsabile di una reazione non IgE mediata". "Per molte allergie gastrointestinali, l'esame istologico di un frammento biotico conferma la diagnosi, ma non identifica a quale cibo è dovuta la reazione immunologica". Quindi non possediamo, per i 4 meccanismi immunologici, alcun test che ci possa indicare con sicurezza quale cibo è responsabile di una determinata reazione immunologica (13, 26, 27).

Gli autori sopracitati, in armonia con tutta la letteratura, identificano nella dieta di eliminazione e in un test di provocazione, come vedremo più avanti, il mezzo diagnostico per identificare a quale cibo è dovuta la presunta allergia. A prova della difficoltà diagnostica di accertare con sicurezza un'allergia alimentare, cioè un disturbo provocato da un meccanismo immunologico (non necessariamente IgE mediato), per significare che c'è un sospetto di allergia, ma non una prova sicura, va emergendo la definizione, che noi riteniamo ragionevole, anche se non è ancora da tutti accettata, di "allergia/intolleranza al latte vaccino o ad altri alimenti, diagnosticabile con dieta di eliminazione e test di provocazione con l'alimento sospetto (1, 19, 26, 27, 28). Naturalmente questo non esclude l'esecuzione di altri test, come vedremo più avanti.

Abbiamo ritenuto necessaria questa lunga introduzione per vari motivi:

1. Negli anni scorsi molti studiosi e ancora oggi alcuni medici, considerano come allergie alimentari solo quelle documentabili con i test delle allergie IgE mediate. Persino recentemente è stato affermato: "la vera allergia al cibo (o ipersensibilità di tipo immediato) è una reazione immunologica IgE mediata di cui l'anafilassi è il classico esempio" (29). In realtà ormai negli ultimi anni tutti gli autori tengono conto sempre anche delle allergie non IgE mediate (p.e. 13, 14, 30, 31).
2. Ancora oggi è molto diffusa tra la popolazione e tra i medici l'idea errata che i test cutanei e i RAST indichino con sicurezza quali cibi sono responsabili di una determinata sintomatologia.
3. Tra la popolazione c'è molta confusione tra allergia ed intolleranza. Alcuni pazienti affermano che l'allergia è più grave dell'intolleranza, altri invece affermano esattamente il contrario. Inoltre molti pazienti pensano che il medico sappia sempre con esattezza se siamo in presenza di un'allergia o di un'intolleranza.

b) *tabella dei sintomi e sindromi*

Esiste in letteratura un gran numero di tabelle sui segni clinici di allergia alimentare, con qualche differenza tra di esse. La tabella 2 che noi presentiamo deriva dalla fusione dei sintomi e delle sindromi, che possono presentarsi da soli o variamente associati, riportati da 5 Autori (1, 4, 13, 14, 26). Per maggiori dettagli riguardo i vari sintomi e le varie sindromi, si rimanda a lavori più ampi (13, 19, 31).

Tabella 2 - Sintomi e sindromi dovuti ad allergia alimentare (da 1, 4, 13, 14, 26)

Manifestazioni generalizzate

Anafilassi sistemica	I gE	mediata	
Anafilassi indotta da esercizio fisico, cibo-dipendente		I gE	"

Manifestazioni gastrointestinali

Sindrome orale allergica	I gE		"
Iipersensibilità immediata gastrointestinale	I gE		"
Nausea, vomito	I gE		"
Dolore addominale a tipo colica	I gE		"
Diarrea	I gE		"
Reflusso gastroesofageo		non I gE	"
Sindrome enterocolitica		non I gE	"
Colite			
Proctite		non I gE	"
Esofagite eosinofila	parz. I gE		"
Gastrite eosinofila		parz. I gE	"
Gastroenterite eosinofila		parz. I gE	"
Celiachia		non I gE	"
Enteropatia transitoria (celiachia-simile)			
Enteropatia proteino-disperdente	non I gE		"

Manifestazioni cutanee

Orticaria (acuta e cronica) e angioedema	I gE		"
Rash da contatto		I gE	"
Dermatite atopica		parz. I gE	"
Dermatite erpetiforme		non I gE	"

Manifestazioni respiratorie

Rinite, prurito, starnuti, congiuntivite		I gE	"
Asma		parz. I gE	"
Edema laringeo, disfonia		I gE	"
Tosse insistente		I gE	"
Emosiderosi polmonare (rara)		non I gE	"
Otite media sierosa (secondaria alla rinite allergica)		I gE	"

Segue tabella 2

Altre patologie, segnalate più raramente

Emicrania

Artrite

Sindrome nefrotica

Anemia

Trombocitopenia

Diabete mellito

Nota

Le informazioni nella colonna a destra della tabella, riguardanti il meccanismo immunologico implicato, derivano dai lavori di Sampson (13) e di Høst e Bahna (14), ma hanno valore indicativo.

Tra i sintomi possibili segnaliamo anche la presenza abbastanza frequente di rugosità cutanea in alcuni distretti della cute, soprattutto nell'infanzia. La rugosità cutanea va dalle forme più lievi con semplice secchezza della cute, alle forme più marcate come pelle d'oca, cheratosi pilare, ittiosi. Essa è stata rilevata come segno di terreno allergico, in assenza di eczema, nel 67% dei bambini con allergia al latte vaccino, soprattutto dopo i 3 anni, tenendo conto anche delle forme più lievi (32). Tra i sintomi possibili va segnalata anche la costipazione cronica, non IgE mediata (14, 33).

Va segnalato anche un'importante sindrome messa in evidenza nell'ultima decade, denominata "intolleranza a multiple proteine del cibo" (lett. in 3, 17). Colpisce il 1°-2° anno di vita, raramente il 3°, è dovuta a reazioni IgE e non IgE mediate. Sono presenti variamente associate irritabilità, vomito, diarrea, colite, eczema generalizzato grave, ritardo di crescita, reflusso gastroesofageo con talvolta esofagite. Spesso non viene tollerata una moltitudine di alimenti, compresi i lattici contenuti idrolisati proteici estensivi. Vanno meglio, anche se non sempre, i lattici a base di aminoacidi. Quando neppure questi ultimi venissero tollerati, talvolta i pazienti migliorano con una dieta carnea modulare, realizzabile in casa, come la dieta Rezza-Cardi (34-37) o varianti di essa, opportunamente integrata da vitamine e minerali. Fortunatamente verso i 2 anni si acquisisce la tolleranza a carni varie, frutta, vegetali; verso i 5 anni agli altri cibi, con persistenza occasionale di sensibilità al latte, uova, arachidi, frutta secca oleosa (17).

Va infine osservato che a nostro avviso aumenteranno nel futuro le diagnosi di disturbi non IgE mediati, quando saranno approntati test di laboratorio idonei per supportare tali diagnosi, che siano sicuri e diffusi nella pratica medica (28).

c) *diagnosi*

Diagnosi clinica

Primo passo per la diagnosi di allergia alimentare, come sempre in medicina, è una corretta storia clinica. La presenza di atopia nei familiari è frequente. Nel 13% dei bambini che aveva una storia clinica di allergia alimentare c'era assenza di atopia nei genitori, contro il 29% in cui c'era atopia in uno dei genitori e il 58% quando c'era atopia in ambedue (38). Va notato che quando sono riportate prevalenze così elevate, si è tenuto conto evidentemente anche di sintomi minimi.

La storia dovrebbe includere la descrizione dei sintomi, il tipo e la quantità di cibo capace di provocare una reazione, se il cibo implicato è stato consumato crudo, cotto o altrimenti trattato, il tempo trascorso tra l'ingestione e l'inizio dei sintomi, l'età d'inizio dei disturbi, quante volte si è manifestato il disturbo, la presenza di altri fattori necessari per scatenare i sintomi (p.e. l'esercizio fisico o altri cibi simultaneamente ingeriti), quanto tempo è passato dall'ultimo disturbo prima dell'attuale, la descrizione del disturbo più recente (4).

L'esame obiettivo dovrebbe evidenziare eventuale deficit nel peso, nell'altezza e nello stato nutrizionale, nonché segni di atopia come eczema o asma, ed escludere la presenza di segni che suggeriscano l'esistenza di altre malattie organiche (39).

La diagnosi differenziale dell'allergia alimentare non è facile: basta osservare i numerosi sintomi con cui si può presentare (tabella 2) per comprendere che vanno escluse le intolleranze enzimatiche, farmacologiche, da additivi (di cui si è parlato già precedentemente in questo lavoro), le intossicazioni da cibo, le infezioni ed infestazioni intestinali. Vanno escluse inoltre ernia iatale, stenosi del piloro, malattia di Hirschprung, tumori, insufficienza pancreatica, malattie della cistifellea, ulcera peptica (13).

Se la storia, l'esame obiettivo ed eventuali ricerche eseguite hanno escluso altre malattie e fatto sospettare la presenza di un'allergia alimentare (o di allergia/intolleranza che dir si voglia, come spiegato sopra), si passa alla fase diagnostica

vera e propria. Esistono alcuni test che si possono eseguire e numerosi algoritmi per la diagnosi di allergia alimentare (p.e. in 1, 13). Noi riportiamo nella tabella 3 uno schema dei principali test che si possono eseguire e nella tabella 4 un algoritmo completo e semplice, proposti dall'American Gastroenterologic Association (40).

In apposita sezione, ci fermeremo più a lungo sul valore dei vari test usati o proposti, cercando di farne un elenco abbastanza completo, poiché è un argomento su cui ci sono molte controversie e poche informazioni (41).

Tabella 3. Test di laboratorio usati per la valutazione dell'allergia alimentare con disturbi gastrointestinali (da 40)*

Test primari per anticorpi IgE specifici per singoli cibi

Prick test cutanei

RAST

Altri test

Endoscopia-biopsia

Test di assorbimento

Analisi di feci (sangue, leucociti, eosinofili)

pH-metria

Test senza valore o controindicati

Test cutaneo intradermico con cibo

Provocazione/Neutralizzazione

Citotossicità

Chinesiologia applicata

Anticorpi IgG4

Nota

I test vanno selezionati in base ai sintomi o alle sindromi rilevati nel malato.

*Il contenuto delle tabelle 3 e 4, proposto per le allergie alimentari che provocano sintomi gastrointestinali, in realtà è sovrapponibile a quanto consigliato anche per le allergie in generale, indipendentemente dall'organo sede di localizzazione dei disturbi (1, 13).

Tabella 4 - Approccio diagnostico per la valutazione dell'allergia alimentare con disturbi gastrointestinali (da 40)*

Storia, esame obiettivo, test selezionati (v. tabella 3)

Allergia al cibo possibile	Identificata altra causa, non correlata con l'allergia al cibo. Nessuna valutazione ulteriore per l'allergia al cibo
----------------------------	--

Dieta di eliminazione

Miglioramento	Non miglioramento. Disturbi non correlati con l'allergia al cibo eliminato
---------------	--

Continua la dieta di eliminazione, prendendo poi in considerazione la reintroduzione casalinga di singoli cibi e/o il test di provocazione sotto controllo medico

Ritorno dei sintomi dopo l'introduzione nella dieta del cibo negativo: o test di provocazione positivo	Cibo tollerato o test di provocazione lasciare il cibo in esame nella dieta
---	--

Continua l'esclusione del cibo dalla dieta, prendendo in considerazione una valutazione periodica

* Il contenuto delle tabelle 3 e 4, proposto per le allergie alimentari che provocano sintomi gastrointestinali, in realtà è sovrapponibile a quanto consigliato anche per le allergie in generale, indipendentemente dall'organo sede di localizzazione dei disturbi (1, 13).

Cerchiamo ora di descrivere brevemente, eseguendo le diete di eliminazione e i test di provocazione riportati nell'algoritmo della tabella 4, come stabilire le condizioni per porre una diagnosi, ribadendo ancora una volta quanto affermato nelle pagine precedenti, questa volta attraverso le parole di un recente rapporto congiunto di due autorevoli Comitati: "Nessuno dei sintomi derivanti da reazioni avverse al cibo, siano esse immunomediate o no, è patognomonico, e nessun test di laboratorio è diagnostico di allergia alimentare: pertanto la diagnosi dev'essere basata sulla stretta eliminazione del cibo sospetto e su un test di provocazione con lo stesso cibo, stabilendo così un rapporto di causa ed effetto tra l'ingestione del cibo (o di una proteina da esso derivata) e una sicura, conseguente reazione clinica" (15).

Diete di eliminazione diagnostiche

Una dieta di eliminazione diagnostica, effettuata anche senza ricorrere ad alcun test di laboratorio, viene eseguita comunemente nel lattante dai pediatri e dalle famiglie, sostituendo il latte vaccino con altri latti, senza che esistano specifiche linee guida su questo approccio diagnostico (40). Per sostituire il latte vaccino nel lattante, nel caso di sospetta allergia/intolleranza ad esso, si possono usare alcuni latti speciali, di cui parleremo più diffusamente più avanti, a proposito delle diete di eliminazione terapeutiche. Essi sono costituiti essenzialmente da latti a base di idrolisati estensivi (detti anche idrolisati spinti) delle proteine del latte vaccino, da latti privi di proteine a base di aminoacidi (40) e da latte di soia, compreso tra i latti accettati per la terapia dell'allergia al latte vaccino, soprattutto nelle forme IgE mediate (42), anche se non va usato nelle proctocoliti e nelle enterocoliti (30). Talvolta la dieta di eliminazione diagnostica per il latte o anche per altri alimenti va

applicata alla nutrice, quando c'è il sospetto di allergia a proteine estranee contenute nel latte umano, derivanti dalla dieta della nutrice (30, 40).

Per il bambino non lattante e per l'adulto, qualora ci sia sospetto per un cibo, si può fare una prima dieta di eliminazione diagnostica eliminando dalla dieta il cibo sospetto (43). L'eventuale risposta clinica ci sarà entro 2-3 giorni per alcuni sintomi (p. e. diarrea e dolori addominali) ed entro 10-14 giorni per altri (p. e. eczema). Più difficile risulta eseguire una dieta di eliminazione quando il sintomo è molto sporadico, per esempio una crisi emicranica ricorrente ogni 1-2 mesi, oppure quando il tempo d'incubazione per sviluppare il sintomo è lungo. In questo caso la dieta di eliminazione dovrebbe durare di più, ed allora - qualora fossero stati eliminati cibi importanti come il latte o la carne - bisognerà usare le cautele di cui parleremo più avanti a proposito delle diete terapeutiche, per evitare danni nutrizionali. Quando si prescrive una dieta di eliminazione, occorre sempre avvertire il paziente sulla possibilità che il cibo da evitare sia "nascosto" in altri cibi: ad esempio il latte vaccino o le proteine da esso derivate, si trovano negli alimenti più svariati, come nei salumi e in alcune salse. Non è necessario seguire una dieta di eliminazione a fini diagnostici, quando ci fosse stato un episodio di anafilassi evidentemente provocata dal cibo.

Si potrebbe rendere necessaria una seconda dieta diagnostica più ristretta, qualora si sospettasse un'intolleranza a più cibi (intolleranze multiple), o qualora la prima dieta di eliminazione non desse risultati, oppure i sintomi potrebbero non essere dovuti al cibo ma ad altra causa, p.e. ad additivi. Queste diete ristrette, eccetto che nei bambini nei primi mesi di vita in cui si usano sostituti del latte completi dal punto di vista nutrizionale, dovrebbero essere limitate a brevi periodi di 1-2 settimane, anche se qualcuno le prolunga per 4 settimane (44). Dal secondo-terzo trimestre di vita e praticamente a tutte le età si possono usare in questi casi diete oligoantigeniche, già proposte nel passato (45) e di cui esistono numerose versioni. Una di esse, composta di pochi cibi, spesso appetibile e ben tollerata, è stata proposta e largamente adottata nel nostro Paese già dal 1973, ed

è conosciuta con il nome di dieta Rezza-Cardi. E' composta di crema di riso o riso, agnello, olio di oliva extra-vergine, sali minerali, calcio, oligoelementi e vitamine (34-37).

Qualora i sintomi presentati dal paziente persistessero nonostante la dieta molto ristretta, è da pensare che essi non siano dovuti al cibo, oppure che uno dei pochi cibi della dieta non sia tollerato (per cui ne va tentata la sostituzione). Qualora invece i sintomi regredissero, essi dovrebbero recidivare con la reintroduzione della dieta normale e regredire con una ripetizione della dieta molto ristretta.

Test di provocazione orale ("challenge") in aperto, singolo cieco, doppio cieco (46).

Prima di parlare dei test di provocazione orale, va fatta una distinzione tra il test di provocazione eseguito sotto il controllo medico e il semplice reinserimento di un cibo nella dieta, eseguito a domicilio senza il controllo medico. Questo si può fare quando non si sono avute reazioni al cibo acute e pericolose, IgE mediate (3, 31).

Si reintroducono i cibi eliminati, uno alla volta alla distanza di 3-4 giorni. L'eventuale recidiva dei sintomi, permetterà di identificare il cibo non tollerato con relativa facilità se il disturbo provocato dal cibo richiede tempi di incubazione brevi, con maggiore difficoltà se i tempi di incubazione sono lunghi.

I test di provocazione alimentare, come già accennato, vanno eseguiti sempre sotto controllo medico quando ci fossero stati disturbi gravi o anafilassi. In questo caso sarà opportuno usare la massima prudenza e controllare da vicino il paziente, tenendo a disposizione quanto occorre per il trattamento dell'anafilassi: adrenalina anzitutto e poi difenidramina, cimetidina, cortisone, sostegno al circolo e al respiro, eventualmente intubazione (47).

Il test di provocazione in aperto (il paziente sa di avere ingerito il cibo sospetto) è il più semplice (3, 46). Nei bambini sotto i due anni in genere si possono usare i test in aperto ed evitare quelli in cieco (18). Nei bambini più grandi e negli adulti, quando i sintomi attesi sono obiettivi, un test in aperto negativo esclude la diagnosi di allergia, mentre un test positivo la

conferma. Quando i sintomi attesi sono soggettivi, un test negativo esclude ancora la diagnosi, mentre un test positivo suggerisce l'opportunità di eseguire un test in doppio cieco (46).

Il test di provocazione in singolo cieco (il paziente non sa di aver ingerito il cibo sospetto) non presenta particolari vantaggi e neppure risparmio di tempo rispetto al test in doppio cieco, soprattutto quando vi è incluso un placebo: tra l'altro non ci sono studi comparativi per verificare la maggiore utilità del test in singolo cieco sul test in doppio cieco (46).

Il test in doppio cieco (il paziente e il medico non sanno se è stato somministrato il cibo o un placebo), universalmente conosciuto come DBPCFC (Double-Blind Placebo Controlled Food Challenge) fu introdotto da May nel 1976 (48). Da allora, in ambiente di ricerca, è considerato unanimemente il "gold-standard" per la diagnosi di allergia/intolleranza alimentare, e il test di riferimento con cui comparare altri sistemi di valutazione (1, 13). Il test viene largamente usato per scopi di ricerca, o quando si voglia testare un alimento che ha provocato un sintomo soggettivo dopo un test in aperto, come già accennato sopra.

d) test diagnostici

Come è stato descritto precedentemente, le allergie alimentari si manifestano con segni e sintomi IgE mediati, parzialmente IgE mediati, non IgE mediati, elencati nella tabella 2).

Da un punto di vista pratico e relativamente ai test attualmente utilizzati per la diagnosi di allergia alimentare, il medico pratico farà però bene a tenere distinte, in base ai segni di cui parleremo più avanti, le forme cliniche di più evidente o probabile origine reaginica, da quelle attribuibili ad altri meccanismi immunologici. A tale scopo abbiamo separato i test per le forme IgE mediate dai test per le forme non IgE mediate. All'interno di questi due gruppi è stata fatta un'ulteriore suddivisione in base al loro valore pratico e scientifico. A parte, sono stati descritti i test di cui non è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza e quindi non utilizzabili nella pratica clinica.

Considerato l'elevato numero di test esistenti si è ritenuto opportuno elencarli nella tabella 5 riservando un commento ai test cutanei e al RAST (o test equivalenti), che sono quelli d'impiego più diffuso.

Tabella 5 - Elenco dei test per le allergie alimentari

1) Test diagnostici delle forme IgE mediate (1, 3, 13, 18, 39, 49, 50, 51)

A. Test facilmente disponibili

Test cutanei

Skin Prick Test (SPT)

Prick by Prick

Determinazione delle IgE alimento specifiche circolanti (RAST o test equivalenti)

B. Test utilizzabili in ambiente specializzato o di ricerca

Rast inibizione

Rilascio d'istamina dai basofili (Basophil Histamine Release) dopo challenge in vitro

I istamina plasmatica

Triptasi plasmatica

Rilascio d'istamina dalle mastcellule duodenali

Dosaggio dell'istamina del liquido gastrico dopo test di provocazione alimentare intragastrico

Anafilassi cutanea passiva

C. Test non consigliabili perché obsoleti, rischiosi o scarsamente riproducibili

Test intradermici

Scratch test

Reazione di Prausnitz-Kustner

2) Test diagnostici delle forme non IgE mediate (1, 3, 13, 14, 19, 50-53)

- A. Test facilmente disponibili
 - Nessuno
- B. Test utilizzabili in ambiente specializzato o di ricerca
 - Atopy Patch Test (APT)
 - Procedure gastrointestinali
 - Radiologia dopo test di provocazione alimentare
 - Biopsia della mucosa intestinale
 - Reattività bronchiale dopo test di provocazione alimentare
 - Test d'inibizione della migrazione dei leucociti (Leukocyte Migration Inhibition Test)
 - Eosinofili circolanti e proteine derivate dagli eosinofili
 - Test di permeabilità intestinale
 - Dosaggio delle citochine
 - Risposta proliferativa in vitro dei linfociti
- C. Test non consigliabili perché scarsamente riproducibili
 - Determinazione IgG (e sottoclassi), IgM e IgA (e sottoclassi) alimento specifiche circolanti
 - Attivazione del complemento
 - Complessi immuni costituiti da antigeni alimentari

3) Test da non usare perché non validati (3, 19, 54, 55)

- Test di provocazione/neutralizzazione sottocutanea e sottolinguale
- Misura dell'attività elettrica cutanea (elettroagopuntura)
- Chinesiologia applicata
- Biorisonanza
- ALCAT test
- Test di citotossicità (Cytotoxicity test)
- Test chemiotattico per i neutrofili (Neutrophil Chemotactic Assay)
- Conta delle pulsazioni pre e post cibo sospetto
- Iniezioni di urina autogena

Abbiamo detto sopra che ai fini delle scelte dei test da usare è opportuno eseguire una distinzione preliminare tra le forme cliniche presumibilmente IgE mediate, solo parzialmente IgE mediate o non IgE mediate. Si rimanda alla tabella 2 di questo lavoro per un orientamento al riguardo. Si può aggiungere, come regola generale, che le forme IgE mediate si manifestano immediatamente dopo l'ingestione del cibo nocivo o entro le prime due ore dall'assunzione (3). Va anche notato che nell'infanzia (senza sottodivisione per età) e nella vita adulta le reazioni non IgE mediate sono più frequenti (3) anche se sono meno pericolose per l'immediato.

Ora presenteremo un commento sui test cutanei e sul RAST, secondo quanto ci eravamo ripromessi.

Test cutanei (1, 3, 13, 56)

Skin Prick Test (SPT)

Per la loro semplicità gli SPT rimangono i test di scelta per dimostrare una sensibilizzazione di tipo IgE ad un determinato antigene alimentare. Va però tenuto presente che l'attività allergenica degli estratti attualmente in commercio varia secondo il fabbricante e persino da lotto a lotto di uno stesso produttore. Inoltre le preparazioni commerciali degli SPT spesso mancano di alcune proteine labili che sono responsabili di alcune reazioni IgE mediate causate da frutta o da ortaggi.

Alcuni problemi interpretativi sono legati all'età. Infatti, i bambini al di sotto di 1 anno possono presentare allergia alimentare IgE mediata anche in assenza di una risposta positiva dello SPT e bambini al di sotto dei 2 anni possono presentare pomfi più piccoli a causa di una scarsa reattività cutanea o della scarsità di IgE antigene specifiche. Pomfi più piccoli dell'atteso possono manifestarsi anche se la cute è stata trattata con steroidi.

Nel caso di una storia convincente e a fronte di uno SPT negativo eseguito con estratto commerciale, c'è chi suggerisce

l'esecuzione del test cutaneo con cibo fresco (prick by prick, v. oltre).

In generale, l'accuratezza predittiva degli SPT è inferiore al 50%, essa varia però da alimento ad alimento ed è maggiore per i cibi di cui sono meglio definite le proteine allergeniche come pesce, uovo, latte, arachidi, minore per soia e frumento. La migliore correlazione fra SPT e sintomi clinici è stata dimostrata nell'allergia alle proteine del LV quando piccole dosi di alimento provocano sintomi di tipo immediato (orticaria, anafilassi, sintomi respiratori). L'accuratezza predittiva è notevolmente più scarsa per gli antigeni meno definiti.

Per contro uno SPT negativo esclude praticamente una reazione IgE mediata (accuratezza predittiva negativa superiore al 95%).

Prick by Prick

Questo test si esegue pungendo dapprima l'alimento fresco che s'intende testare e subito dopo, con lo stesso ago, la cute del soggetto. Esso permette, quindi, di usare cibi freschi al posto degli estratti. Sebbene più sensibile e riproducibile, esso è meno specifico degli SPT con estratti standardizzati. Va soprattutto usato: 1) nella sindrome da allergia orale, dovuta a frutta e ortaggi con antigeni labili al calore; 2) qualora non si disponesse dell'estratto commerciale di un determinato cibo.

Determinazione delle IgE alimento specifiche circolanti (RAST o test equivalenti)

La ricerca degli anticorpi IgE alimento specifici nel siero, con metodiche quali Radio Allergo Sorbent Test (RAST) o ELISA, è alternativa agli SPT e per questi test valgono, in linea di massima, gli stessi limiti degli SPT. Inoltre sono considerati generalmente meno sensibili. Sampson ha riscontrato una sensibilità e specificità simile a quella degli SPT se si considerava positivo il RAST dalla 3^a classe in poi. In questa ricerca la sensibilità e la

specificità di questi test variavano nel valore di riferimento da alimento ad alimento.

Al vantaggio di poter eseguire una determinazione contemporanea per molti alimenti, il RAST (e le metodiche simili) associano lo svantaggio dell'elevato costo e della non immediatezza del risultato. Queste metodiche sono comunque indicate in alternativa agli SPT in caso di notevole dermatografismo, in pazienti che abbiano lesioni cutanee che non consentano l'esecuzione degli SPT (es. dermatite atopica grave), nel caso non si possa interrompere una terapia antistaminica in atto, oppure se c'è un rischio di anafilassi sistemica persino con i test cutanei.

Recentemente con la metodica del CAP-FEIA (una variante del RAST) lo stesso Sampson ha dimostrato, in soggetti con dermatite atopica, un notevole incremento della capacità predittiva positiva, rispetto agli SPT, per alcuni alimenti quali latte, arachide, uovo e pesce. È da notare che, anche in questo caso, il valore di riferimento varia per ogni alimento (56).

Utilità dei test ora descritti

I test cutanei e il dosaggio sierico delle IgE specifiche indicano l'esistenza di un meccanismo IgE mediato. A causa della loro bassa specificità è però facile avere dei falsi positivi. Dato l'esiguo numero di falsi negativi, la loro negatività deve fare ipotizzare un meccanismo non IgE mediato. Quindi, come già accennato in precedenza, dal mero punto di vista della diagnosi eziologica, l'esecuzione dei test cutanei (e del RAST) sembrerebbe non avere nella maggior parte dei casi alcuna importanza pratica, salvo quando nell'anamnesi fosse presente una storia di anafilassi per un singolo alimento, associata alla positività dei test per l'allergia IgE mediata.

L'esecuzione di tali test può comunque trovare a nostro parere una ragionevole giustificazione quando:

- a) si voglia conoscere, per una maggior comprensione del caso, il meccanismo che sottende la malattia. Nel caso che uno SPT positivo fosse confermato da un successivo test di eliminazione-provocazione alimentare, sarà

confermata la natura reaginica della malattia (reazione di I tipo);

- b) si voglia avere una certa tranquillità nella fase di reintroduzione dell'alimento poiché se lo SPT è negativo è possibile escludere a priori l'insorgenza di reazioni immediate e pericolose nel test di provocazione alimentare (peraltro in questo aiuta anche l'anamnesi);
- c) si voglia incoraggiare i genitori ad avere sempre pronto un kit con adrenalina iniettabile nel caso che il bambino abbia allergia alimentare IgE mediata associata ad asma poiché in questi pazienti è più alto il rischio di reazioni gravi (17);
- d) si voglia dare una prognosi di probabilità circa la durata (più lunga) e lo sviluppo di allergia ad altri cibi (più frequente) nelle forme IgE mediate (lett. in 13);
- e) si voglia dare una diagnosi di probabilità di sviluppo di allergia ad altri cibi, più frequente nei bambini con allergia al latte vaccino IgE mediata (14);
- f) si voglia operare una profilassi del corso naturale dell'allergia del bambino, cioè del passaggio dall'allergia alimentare a quella da inalanti. Infatti la prevenzione nei confronti di allergie da inalanti come acaro, muffe, peli di animali domestici, ed irritanti come fumo di tabacco, viene consigliata per prudenza nei casi di allergia al latte vaccino, quando IgE mediata (14). Inoltre, è stato dimostrato che una positività del RAST per l'uovo durante la prima infanzia è correlata con una successiva sensibilizzazione all'acaro della polvere (57). In questo caso si potrebbe giustificare l'inizio, già dalla prima infanzia, di una prevenzione nei confronti dell'acaro della polvere;
- g) si sia di fronte ad una sindrome da allergia orale (OAS). In questo caso è opportuna l'esecuzione degli SPT con gli allergeni inalanti per individuare i pollini cross-reattivi. Se si vogliono individuare anche eventuali alimenti con allergeni in comune fra loro e con i pollini, potrebbe

essere utile effettuare, come già detto, i test con cibi freschi (per lo più frutta) (58);

- h) si sia di fronte ad un'asma da esercizio fisico alimento indotta. Poiché sono molto numerosi gli alimenti che possono provocare l'asma da esercizio fisico (59), gli SPT risultati negativi aiuteranno ad eliminare i sospetti da alcuni cibi. Gli alimenti i cui SPT siano positivi si potranno controllare tramite test di provocazione alimentare controllati;
- i) si voglia conoscere la probabilità di successo di un trattamento con latte di soia. Infatti tra i bambini con allergia al vaccino, nelle forme IgE mediate solo il 14% non tollera la soia, mentre nelle forme non IgE mediate non la tollera più del 50% dei casi (60);
- j) siano presenti sintomi gastrointestinali cronici associati a sintomi di malattie atopiche (asma, dermatite atopica, anafilassi alimentare). In questo gruppo di pazienti la positività per alimenti dello SPT o del RAST deporrebbe per una più probabile patogenesi IgE mediata dei sintomi gastrointestinali (40).

e) *storia naturale*

Conoscere la storia naturale dell'allergia al cibo è premessa indispensabile per il trattamento dietetico, in quanto condiziona la durata dello stesso. Spesso in tempi più o meno lunghi, soprattutto nel bambino, si acquisisce spontaneamente una tolleranza per il cibo non tollerato. Ma quando il paziente con allergia al cibo assume una dieta di eliminazione per il cibo che provoca disturbi, si può acquisire la tolleranza in minor tempo.

L'adulto tende a conservare più del bambino la sensibilità al cibo, e questo vale soprattutto per arachidi, crostacei, pesce, frutta secca oleosa (13). Per quanto riguarda gli altri cibi, circa un terzo dei pazienti adulti ha acquisito la tolleranza dopo aver tenuto una dieta di eliminazione per un anno (61).

Nel bambino tenuto a dieta di eliminazione, la tolleranza si acquisisce più facilmente, come già detto. In studi prospettici sull'allergia al latte vaccino e ad altri cibi, circa il 50% diveniva tollerante a 1 anno di età, il 70% a 2 anni, l'85% a 3 anni, il 92% a 10 anni (lett. in 26). In uno studio norvegese, 2/3 dei bambini con disturbi provocati dal cibo guarivano entro sei mesi (62).

Quando sono presenti disturbi non IgE mediati, essi tendono a prolungarsi meno che i disturbi IgE mediati. Infatti nel caso di allergia al latte vaccino, i disturbi non IgE mediati guariscono in genere dopo 1-2 anni di dieta senza latte (14). Inoltre differenziando bambini di un anno con disturbi da latte vaccino in base alla positività dei test cutanei per il latte stesso, si osservava che tutti quelli con test cutanei negativi acquisivano la tolleranza entro 3 anni, mentre nel 25% di quelli con test cutanei positivi, l'allergia persisteva fino a 3 anni. Anche lo sviluppo di allergia ad altri cibi correlava con la presenza di IgE sieriche positive per il latte vaccino. Infatti, quando ad un anno erano presenti IgE sieriche positive per il latte vaccino, si sviluppavano allergie verso altri cibi entro i tre anni nel 35% dei casi ed entro dieci anni nel 25% dei casi (lett. in 13). Gli altri cibi verso cui si sviluppavano le allergie erano soprattutto uovo, soia, arachidi, agrumi, pesci e cereali (14). Bishop e coll. già dal 1990 avevano osservato che, su 100 bambini nei primi anni di vita con allergia al latte vaccino provata da test di provocazione, erano già presenti o si sviluppavano dopo qualche tempo allergie a uovo (58% dei casi), soia (47%), arancia (35%), arachidi (34%), idrolisati di caseina (22%) (!), banana (18%), grano (16%), carne bovina (14%), pesce (13%), pomodoro (12%), fragole (11%), pollo (9%), pera (8%), agnello (7%), mela (5%) (63). Queste allergie multiple si limitavano a pochi cibi, e vanno distinte dalla sindrome "intolleranza a multiple proteine del cibo" dell'infanzia, più grave, di cui si è parlato nella nota alla tabella 2.

La buona prognosi dell'allergia al latte vaccino e ad altri cibi, soprattutto non IgE mediata, non vale naturalmente in tutti i casi. C'è il classico esempio dell'allergia permanente al glutine o celiachia, che dura tutta la vita.

Lo sviluppo di allergie ad allergeni inalanti, nei bambini con reazioni da latte vaccino IgE mediate, accade in un numero molto elevato di casi: nel 50% dei bambini entro i tre anni, nell'80% prima della pubertà (14), per cui viene considerato prudente, in questi bambini, applicare misure preventive durante l'infanzia contro le allergie agli inalanti e contro sostanze irritanti nell'aria respirata, p.e. controllo di acari, muffe, animali domestici, fumo di tabacco (14). Di queste misure si è già parlato precedentemente a proposito dei test cutanei e della utilità delle informazioni da essi fornite.

f) *terapia*

Diete di eliminazione terapeutiche

L'unica terapia di sicura efficacia nelle allergie alimentari è una dieta di eliminazione per uno o più cibi verso cui sia stata accertata una ipersensibilità (1, 13). Una dieta di eliminazione, soprattutto quando ci sono numerosi cibi da evitare, crea un notevole stress psicologico sul paziente e sulla sua famiglia, nonché rischi di malnutrizione. Il medico dovrà supportare psicologicamente il paziente, controllare che la dieta adottata sia aderente alle raccomandazioni nutrizionali per la nostra popolazione, dal punto di vista del contenuto in carboidrati, protidi, lipidi, minerali e vitamine, fornendo eventuali integrazioni. Per esempio bisogna integrare con calcio la dieta priva di latte vaccino e suoi derivati.

Usualmente l'allergia verso un cibo vegetale o verso la carne di una determinata specie animale non si estende alla famiglia botanica di quel cibo vegetale o alla carne di altre specie animali vicine, per cui nella dieta di eliminazione basterà escludere solo i cibi per cui fosse dimostrata allergia (lett. in 13).

Il paziente dovrà essere educato a leggere con attenzione le eventuali etichette con tabella di composizione dei cibi del commercio e dovranno essergli insegnati i vari nomi con cui possono essere chiamati i derivati di un determinato cibo (p.e. caseinato o siero delattosato per quanto riguarda il latte). Conoscere tutti questi nomi non è cosa facile. Esistono negli Stati

Uniti associazioni che mettono a disposizione tabelle dei nomi usati in commercio per i vari derivati del latte, uovo, grano, soia, mais, arachidi e altri cibi. Molte di queste tabelle sono state riportate recentemente in una pubblicazione italiana (64). Particolare attenzione dovrà essere esercitata inoltre quando il paziente si alimenta fuori casa, cercando di utilizzare gli alimenti più semplici possibili.

I pazienti con possibilità di anafilassi (soprattutto quelli con storia di anafilassi o con allergia al cibo accompagnata ad asma) dovrebbero essere avvertiti della possibilità di avere un episodio di anafilassi (43). Allo scopo dovrebbero essere sempre muniti di adrenalina in autoiniettore per l'anafilassi, difenidramina in pozione o masticabile per sintomi cutanei e gastrointestinali, adrenalina in spray per sintomi laringei (negli USA "Primatene Mist"), e di un braccialetto indicante la presenza di allergia nel paziente (negli USA "Medic Alert") (4, 43).

Una grande importanza nel trattamento dell'allergia al latte vaccino hanno, nei primi anni di vita, alcuni latti speciali. Essi sono prodotti dietetici a base d'idrolisati proteici, disegnati per sostituire il latte vaccino nell'infanzia, che derivano da varie fonti proteiche: caseina di latte bovino, proteine del siero di latte bovino, collagene bovino o porcino, eventualmente mescolato a proteine della soia (15). Il grado d'idrolisi distingue 2 tipi di prodotti: idrolisati "estensivi o spinti" e idrolisati "parziali". Questi ultimi, in Italia, vengono spesso chiamati latti HA (ipoallergenici). Nei primi il peso molecolare dei peptidi, presenti assieme ad aminoacidi liberi, è inferiore a 1500 kDa, nei secondi c'è una quantità significativa di peptidi con peso molecolare superiore a 4000 kDa e sono presenti anche peptidi con peso molecolare superiore a 15000 kDa (65). Da ciò deriva che i latti a base di idrolisati parziali contengono 1.000-100.000 volte la quantità di proteine intatte del latte vaccino rispetto agli idrolisati estensivi, per cui non sono indicati nel trattamento dell'allergia al latte vaccino (30). Si possono utilizzare anche i latti di soia, soprattutto nei casi di allergia IgE mediata dove è meglio tollerato, mentre non va usato nell'enteropatia indotta da

proteine del latte ed enterocoliti (30, 42, 60). Si può considerare altresì, nelle forme IgE mediate, l'uso del latte di soia dopo il 6° mese di vita, utilizzando prima un latte a base di idrolisato proteico estensivo (30).

In alcuni casi che non tollerano i latti sopra descritti si possono usare latti aventi aminoacidi come fonte di azoto (3, 15, 30). Questi latti a base di aminoacidi hanno il difetto di avere un sapore molto cattivo e un prezzo molto elevato, di fronte al pregio di risolvere in un numero discreto di casi il problema clinico.

Si considera che un alimento, per essere preso in considerazione come sostituto del latte vaccino nelle allergie allo stesso, dovrebbe essere tollerato almeno nel 90% dei casi (15). Dobbiamo far presente, però, che le percentuali di tolleranza date in letteratura per questi alimenti possono variare anche di molto. Per esempio la percentuale di bambini che non tolleravano gli idrolisati estensivi erano per alcuni l'1-2% (3), per altri persino il 22% (63). Gli stessi latti a base di aminoacidi, secondo quanto affermato da un autore, sono ben tollerati (17), secondo un altro autore sono tollerati "virtualmente" addirittura da tutti nelle gravi forme di "intolleranza a multiple proteine del cibo" (3). In realtà non è sempre così e talvolta bisogna ricorrere ad altre diete, come p.e. una dieta carnea modulare, realizzabile in casa, tipo Rezza-Cardi o varianti di essa, qualora ci fossero intolleranze per i suoi componenti di base, integrata da minerali e vitamine (34-37).

Va ricordato a questo punto che, qualora ci fosse timore di anafilassi in bambini particolarmente sensibili, una nuova formula da somministrare dovrebbe essere prima testata con un Prick test cutaneo con la formula stessa (14).

Infine un accenno a latti provenienti da altre specie animali, di cui il più diffuso è il latte di capra e, in minor misura, quello di pecora. Due comitati, sulla base di lavori esistenti in letteratura, sconsigliano nell'allergia al latte vaccino l'uso di latti provenienti da altre specie per l'elevata frequenza di allergia crociata (15, 30). In realtà, nella pratica, alcuni pediatri e alcune

famiglie si dichiarano soddisfatti dall'uso di questi lattini o dei formaggi da essi derivati. Forse si tratta dei casi che costituiscono quelle piccole percentuali di successo accertate anche nei lavori scientifici. Va segnalato un lavoro italiano, dove si riferisce di buoni risultati ottenuti in bambini affetti da allergia multipla al cibo utilizzando latte d'asina, che ha una composizione in proteine e carboidrati simili al latte umano, anche se è più povero di grassi (66).

Prima di completare questo capitolo, va fatta menzione del trattamento dei casi di allergia al latte vaccino o ad altri cibi, trasmessi attraverso il latte materno. Possono essere presenti molti dei disturbi riportati nella tabella 2, raramente è presente proctocolite, ancora più raramente anafilassi. In questi casi vanno eliminati dalla dieta materna latte ed eventualmente uova, pesce, arachidi, e ogni altro cibo sospetto. Quando proprio non si riuscisse ad ottenere il controllo dei sintomi, si sarà costretti a somministrare uno dei lattini speciali prima menzionati, in sostituzione del latte materno (30).

Infine, come abbiamo già detto a proposito della storia naturale della malattia, va sottolineato che fortunatamente, soprattutto dopo un certo periodo di dieta di eliminazione, si può acquisire una tolleranza al cibo al quale si è allergici, soprattutto nell'infanzia. Bisogna quindi a intervalli che non sono ben codificati, ma sono nell'ordine di 6-12 mesi (e forse anche meno nei casi più lievi), testare l'eventuale acquisizione della tolleranza, sotto controllo medico nei soggetti suscettibili di anafilassi (13, 26, 61, 62).

Altre terapie

La letteratura su altre terapie nell'allergia al cibo è vasta e discordante, soprattutto per i farmaci.

Farmaci

Entrano in discussione antistaminici, cortisonici, cromoglicato di sodio, chetotifene, inibitori della prostaglandin-sintetasi ed enzimi pancreatici (3, 4, 13, 67). Secondo Leung l'efficacia del cromoglicato di sodio, del chetotifene e degli

inibitori della prostaglandin-sintetasi è generalmente deludente (4). Secondo Smith e Munoz-Furlong il chetotifene potrebbe giovare soprattutto nella dermatite atopica, il cromoglicato di sodio ha un'efficacia dubbia (67). Secondo Sampson gli antistaminici possono parzialmente giovare nella sindrome allergica orale e nella forma cutanea IgE mediata, ma il loro valore nel complesso è minimo; i cortisonici possono giovare nei disturbi cronici IgE mediati come dermatite atopica ed asma nonché nei disturbi gastrointestinali non IgE mediati come esofagite e gastroenterite eosinofila ed enteropatia indotta da cibo: il loro limite è negli effetti collaterali, che sono inaccettabili; il cromoglicato di sodio non avrebbe alcun effetto documentato (13). Secondo Kniker, che è il più ottimista, l'aspirina e altri inibitori della prostaglandin-sintetasi (i FANS) avrebbero un ruolo in alcuni pazienti non atopici o con sintomi gastrointestinali. Gli antistaminici H1 antagonisti non sono efficaci, ma combinati con antistaminici H2 antagonisti hanno giovato in caso di orticaria-angioedema IgE e non IgE mediata in una casistica di adulti; nello stesso gruppo di malati il cromoglicato di sodio ha giovato soprattutto negli atopici, il chetotifene anche se non c'era atopia. Lo stesso Kniker segnala l'efficacia del cromoglicato di sodio in varie forme cliniche come asma, dermatite atopica, sindrome dell'intestino irritabile, gastroenterite eosinofila; viene menzionata anche l'efficacia (cosa poco nota) degli enzimi pancreatici in allergie a molti cibi e con molti organi colpiti, secondo studi degli anni '30 confermati molti anni dopo, nel 1991 (lett. in 3).

Immunoterapia

La classica immunoterapia mediante somministrazione di allergeni è stata studiata soprattutto per le arachidi, ma va considerata ancora sperimentale (67). Altri approcci recenti, da considerare anch'essi sperimentali, in quanto non sono entrati nell'uso clinico corrente, comprendono: a) somministrazione di allergeni con la sostituzione di aminoacidi a livello degli epitopi di legame con le IgE; b) vaccinazione con DNA, volta a determinare l'espressione di proteine allergeniche da parte della cellula

dell'ospite; c) terapia con anticorpi anti-IgE, che è in fase di studio clinico per l'allergia alle arachidi, soprattutto per l'asma e la rinite allergica. Un punto negativo di quest'ultimo tipo di terapia è costituito dalla necessità che le iniezioni mensili debbano essere continuate a tempo indefinito e dall'abbassamento della resistenza nei confronti delle infestazioni da parassiti, anche se queste ultime costituiscono un rischio piccolo nei paesi più sviluppati (68).

Varie

Nella dermatite atopica alcuni autori hanno provato, con successo, una terapia con erbe cinesi, derivante da antica farmacopea. Ci possono essere però effetti collaterali (epatotossicità e fibrosi renale interstiziale) per cui questa terapia richiede studi ulteriori allo scopo di eliminare questi importanti rischi. Sempre nella dermatite atopica sono stati vantati, ma non confermati, successi con la somministrazione topica di olio di semi di *Oenothera biennis* (Enagra o Rapunzia o "Primrose"), come fonte di acido linoleico (lett. in 29).

g) prevenzione

I tentativi di prevenzione dell'allergia alimentare sono, per quanto a nostra conoscenza, limitati all'infanzia. Infatti le rassegne delle reazioni avverse al cibo dedicate a tutte le età o solo agli adulti non ne fanno cenno (p.e. 1, 8, 12). Ciò accade perché l'infanzia è l'età in cui si manifestano le prime allergie ad uno o più cibi, che col tempo si possono dapprima estendere ad altri cibi e poi trasformare in allergie agli inalanti. Si cerca quindi, attraverso la prevenzione, di limitare l'insorgenza di intolleranze a uno o più cibi nei primi anni di vita, che possono essere fonte di disturbi talvolta importanti. Si è cercato altresì di prevenire l'insorgenza di allergia agli inalanti e l'asma conseguente quando l'allergia al cibo va scomparendo, interrompendo così la cosiddetta "marcia allergica" (17), anche se la capacità di ottenere quest'ultimo scopo mediante misure dietetiche è stata messa in dubbio dalla maggior parte degli autori (lett. in 67).

Prevenzione della sensibilizzazione in utero e nel periodo neonatale.

Gli studi finora eseguiti hanno dimostrato che non è utile alcuna restrizione dietetica per la donna in gravidanza, ad eccezione forse dell'esclusione delle arachidi (15, 30). E' stato tra l'altro segnalato che restrizioni dietetiche possono compromettere la crescita del feto (69).

Per quanto riguarda il neonato, viene raccomandato di evitare la somministrazione di formule a base di proteine del latte vaccino non idrolizzate nei primi giorni di vita, in attesa della montata latte nella madre (17, 70).

Prevenzione nella popolazione generale, senza familiarità per allergia.

Non ci sono molti studi al riguardo. I primi risalgono al 1936, quando Grulee e Sanford riportarono che un gruppo di bambini alimentati con latte vaccino ebbero eczema 7 volte più frequentemente di un gruppo di bambini alimentati al seno. Studi successivi hanno confermato tali dati, anche se con qualche discordanza (lett. in 17).

Oggi si ammette un effetto preventivo dell'allattamento al seno nelle allergie alimentari, anche se è controversa la durata dell'effetto stesso (lett. in 15). Va segnalato un importante studio finlandese abbastanza recente, in cui neonati non selezionati per rischio di allergia, allattati esclusivamente al seno per almeno sei mesi e seguiti fino a 17 anni, hanno presentato una minore percentuale di eczema e allergia al cibo, nonché un minore "punteggio di allergia respiratoria" (lett. in 30). Viene pertanto fortemente raccomandato, per prevenire manifestazioni allergiche, l'allattamento esclusivo al seno per i primi 4-6 mesi di vita (15).

Quando non fosse disponibile il latte materno, nel lattante senza familiarità per allergia si può usare un normale latte vaccino formulato, poiché non ci sono prove sull'utilità di latti a ridotta allergenicità in questi casi (15).

Per quanto riguarda l'età d'introduzione nella dieta del bambino dei cosiddetti cibi solidi (Beikost degli autori tedeschi),

cioè l'età del divezzamento dal latte sia umano che vaccino, viene raccomandato d'introdurre i nuovi cibi non prima del 5° mese di vita (15). Possiamo aggiungere che questo va fatto gradualmente, un cibo alla volta, partendo da quelli meno allergizzanti. Del resto l'Accademia Americana di pediatria già nel 1958 raccomandava di aggiungere i primi cibi solidi tra il 5° e il 7° mese di vita (71). Va segnalato uno studio inglese del 1990, che ha dimostrato un maggior rischio di dermatite atopica fino a 10 anni, in un gruppo di bambini che avevano assunto cibi solidi entro i primi 4 mesi di vita (lett. in 15).

Prevenzione nei bambini ad alto rischio di allergia.

Si considerano ad alto rischio di allergia i bambini con storia familiare di allergia: due genitori, un genitore, fratelli e sorelle (30). Si consiglia di allattare questi bambini esclusivamente al seno, possibilmente per il primo anno di vita e anche più a lungo e, nello stesso tempo, di eliminare dalla dieta della nutrice arachidi e frutta secca oleosa (30). Secondo molti autori andrebbero eliminati dalla dieta della madre anche latte vaccino, uovo, pesce, ma non c'è un consenso unanime su questo provvedimento (15, 17, 70). Un autorevole comitato raccomanda tali restrizioni dietetiche quando ci sia: a) una storia familiare importante di allergia; b) una madre altamente motivata (1). Se la nutrice è posta a dieta senza latte, la sua dieta va integrata con calcio, come già detto prima a proposito delle diete di eliminazione terapeutiche.

Nella dieta dei bambini a rischio si dovrebbero includere i cibi solidi non prima dei sei mesi di vita, latte vaccino e derivati a un anno, uova a due anni, pesce-arachidi-frutta secca oleosa a tre anni (30).

Quando fosse necessaria un'integrazione al latte materno o una sua sostituzione, nel lattante a rischio non vanno usate le normali formule a base di latte vaccino. Entrano in discussione le formule con proteine parzialmente idrolizzate, le formule con proteine estensivamente idrolizzate e il latte di soia. Si è accumulata una vasta letteratura al riguardo (lett. in 15, 17, 30). Si discute ancora molto se i latti con idrolisati parziali di proteine

siano altrettanto efficaci dei latti con idrolisati estensivi; sembra che siano ambedue efficaci, anche se è stato pubblicato un solo lavoro, per quanto è a nostra conoscenza, che li compara e che ha dimostrato la maggiore efficacia dei latti a base di idrolisati estensivi (72). In ogni caso, recenti messe a punto di autorevoli comitati non hanno detto una parola definitiva su quale di questi due tipi di idrolisati sia più efficace nella prevenzione delle allergie, auspicando ulteriori studi (15, 30), anche se precedentemente altrettanto autorevoli autori si erano espressi a favore degli idrolisati estensivi (1, 70). Per quanto riguarda il latte di soia, il suo uso in questa circostanza è maldefinito (15, 30).

REAZIONI TOSSICHE

Le reazioni tossiche al cibo, al contrario delle intolleranze e delle allergie, non dipendono dall'individuo ma dalla dose di sostanza tossica ingerita, così come è stato definito nella classificazione riportata nella tabella 1. Inoltre esse possono provocare sintomi analoghi a quelli delle intolleranze e delle allergie, per cui esse vanno escluse prima di formulare una diagnosi d'intolleranza o allergia al cibo (1, 73, 74).

In questa rassegna, dedicata soprattutto alle intolleranze e allergie alimentari, se ne è voluto parlare per la ragione appena esposta. Data la complessità dell'argomento ci limiteremo a compilare un elenco che ci sembra abbastanza completo (tabella 6), basandosi sul circostanziato lavoro di Taylor (74).

Tabella 6 - Reazioni tossiche al cibo (ricavata da 73)

Intossicazioni causate da sostanze chimiche sintetiche aggiunte ai cibi

Additivi

Prodotti per l'agricoltura: insetticidi, erbicidi, fungicidi, fertilizzanti

Antibiotici somministrati agli animali durante il loro allevamento

Metalli che possono essere ceduti da contenitori e materiali di imballaggio:
piombo, stagno, rame, zinco

Inquinanti industriali: bifenili policlorurati (PCBs), bifenili polibromurati (PBBs),
mercurio

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

Contaminanti prodotti da vari generi di alghe e da batteri marini: avvelenamento

da ciguatera, che è una tossina prodotta da alghe, ingerite dai pesci, che provocano segni gastrointestinali e neurologici; avvelenamento da altre tossine prodotte anche da alghe, ingerite da crostacei, che provocano paralisi o amnesia o diarrea; avvelenamento da una tossina, prodotta da batteri marini, che si concentra nel fegato, altri visceri e uova del pesce palla, che provoca segni gastrointestinali e neurologici e spesso morte

Micotossine. Malattie indotte da muffe: ergotismo (da segale, grano, avena e orzo infettate da *Claviceps purpurea*) e aleucocitosi tossica (da miglio infettato da muffe del genere *Fusarium*)

Veleni naturali contenuti in animali, piante, funghi

Nota

All'elenco precedente vanno aggiunti le reazioni tossiche dovute alle tossine del botulino e dello stafilococco aureo (73) e i disturbi da scombridi (p.e. tonno, sgombro) e altri pesci, quando batteri marini ne decarbossilano l'istidina, a causa d'impropria refrigerazione (7).

BIBLIOGRAFIA

1. Bruijnzeel-Koomen C., Ortolani C., Aas K., et al.: Adverse reaction to food (position paper of European Academy of Allergology and Clinical Immunology). *Allergy* 50,623,1995.
2. Bock S.A.: In vivo diagnosis: skin testing and oral challenge procedures. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A., Edts, *Food allergy*, 2nd edition, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.151.
3. Kniker W.T.: Delayed and non-IgE mediated reactions. In: Frieri M., Kettelhut B., Edts, *Food hypersensitivity and adverse reactions*, Marcel Dekker, N.Y., 1999, p.165.
4. Leung A.: Food allergy: a clinical approach. *Advances in Pediatrics* 45,145,1998.
5. American Academy of Allergy and Immunology National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Adverse reaction to food. Bethesda, Md, National Institute of Health, NIH Publication No 84-2422, 1984, p.1-6.
6. Moneret-Vautrin D.A.: False food allergies: non-specific reaction to foodstuffs. In Lessof M.H., Editor, *Clinical reaction to food*, Wiley and Sons, Chichester,1983, p.13.
7. Baldwin J.L.: Pharmacological food reactions. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A., Edts, *Food allergy*, 2nd edition, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.419.
8. Metcalfe D.D.: Food allergy in adults. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A., Edts, *Food allergy*, 2nd edition, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.183.
9. Jansen J.J.N., Kardiaal A.F.M., Huijber G. et al.: Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 93,446,1994.
10. Sampson H.A., Metcalfe D.D.: Food allergies. *JAMA* 268,2840,1992.
11. Young E., Patel S., Stoneham M., Rona R., Wilkinson J.D.: The prevalence of reaction to food additives in a survey

population. J Royal College of Physicians of London 21,241,1987.

12. Bock S.A.: Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to food in children during the first 3 years of life. Pediatrics 79,683,1987.
13. Sampson H.A.: Food allergy. Part 1: Immunogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol 103,717,1992. Part 2: Diagnosis and management. Ibid. p.981.
14. Høst A., Bahna S.L.: Cow's milk allergy. In: Frieri M., Kettelhut B., Edts, Food hypersensitivity and adverse reactions, Marcel Dekker, N.Y., 1999, p.99.
15. Høst A., Koletzko B., Dreborg S., et al.: Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy: Joint statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 81,80,1999.
16. Fuglsang G., Madsen G., Saval P., et al.: Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. Pediatr Allergy Immunol 4,123,1993.
17. Hill D.J., Hosking C.S.: The management and prevention of food allergy. In: Frieri M., Kettelhut B., Edts, Food hypersensitivity and adverse reactions, Marcel Dekker, N.Y.: 1999, p.423.
18. Taylor S.T., Hefle S.L.: Allergylike intoxications from foods. In: Frieri M., Kettelhut B., Edts, Food hypersensitivity and adverse reactions, Marcel Dekker, N.Y.: 1999, p.141.
19. Ortolani C., Bruijnzeel-Komer C., Bengtsson U., et al.: Controversial aspects of adverse reactions to food (position paper of European Academy of Allergology and Clinical Immunology). Allergy 54,27,1999.
20. Errigo E., Torre M.L., Torre S.: Il problema degli additivi nelle preparazioni farmaceutiche ed alimentari. Minerva Medica, Torino, 2000, p. V e 16.

21. Simon R.A., Stevenson D.D.: Adverse reaction to food and drug additives. In: Middleton E.Jr. et al, Eds, Allergy - Principle and practice, Fourth Edition, Mosby, St Louis, 1993, p.1687.
22. Bosso J.V., Simon R.A.: Urticaria, angioedema and anaphylaxis provoked by food additives. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A., Edts, Food allergy, 2nd edition, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.397.
23. Finegold I.: Adverse reactions to food additives. In: Frieri M., Kettekhtut B., Edts, Food hypersensitivity and adverse reactions, Marcel Dekker, N.Y., 1999, p.113.
24. Pollock I.: Food additives. Recent Advances in Paediatrics 10,129,1992.
25. Coombs R.R., Gell P.G.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell P.G., Coombs R.R., Edts, Clinical Aspects of Immunology, Blackwell, Oxford, 1963.
26. Høst A.: Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 9(Suppl 11),48,1998.
27. Novembre E., Vierucci A.: Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy* 56(Suppl. 67),105,2001.
28. Cardi E.: Intolleranze ed allergie alimentari. In corso di stampa.
29. Beltrani V.: Cutaneous manifestations of hypersensitivity and adverse reactions to food. In: Frieri M., Kettelhut B., Edts, Food hypersensitivity and adverse reactions, Marcel Dekker, N.Y.: 1999, p.219.
30. American Academy of Pediatric, Committee on Nutrition: Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 106,346,2000.
31. Sampson H.A., Sicherer S.H., Birnbaum A.H.: American Gastroenterological Association (AGA) technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 120,1026,2001.

32. Cardi E., Lucarelli S., Frediani T., et al.: Roughness of the skin: a hitherto unrecognised sign in food allergy. *Lancet* 1,886,1988.
33. Iacono G., Cavataio F., Montalto G., et al.: Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 339,1100,1998.
34. Martino F., Bruno F., Aprigliano D., Agolini D., Guido F., Giardini O., Businco L.: Effectiveness of a home made meat based formula (the Rezza-Cardi diet) as a diagnostic tool in children with food induced atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 9,192,1990.
35. Cardi E., Corrado G., Cavaliere M., et al.: Rezza-Cardi's diet: a dietary treatment for gastro-oesophageal reflux disease secondary to milk allergy. *Gastroenterology* 110(Suppl.), A75,1996.
36. Cardi E., Corrado G., Cavaliere M., et al.: Rezza-Cardi's diet as preliminary step in diagnostic work-up of recurrent abdominal pain in children. *Gastroenterology* 112(Suppl.),A83,1997.
37. Businco L.: Dieta Rezza-Cardi. *Riv Ital Ped* 22,246,1996.
38. Kjellman N.I.M.: Development and prediction of atopic allergy in childhood. In: Boström L., Ljungstedt N., Edts, Skandia international symposia: theoretical and clinical aspects of allergic diseases, Almquist and Wicksell, Stockholm, 1983, p.55.
39. Vance G., Warner J.: A GP guide to recognising food allergy, intolerance and adersion. *Practitioner* 244,352,2000.
40. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. *Gastroenterology* 120,1023,2001.
41. Meglio P., Cardi E.: I test per la diagnosi di allergia alimentare. In corso di stampa.
42. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Soy protein-based formula: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 101,148,1998.
43. Sampson H.A.: Immediate reactions to foods in infants and children. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A.,

- Edts, Food allergy, 2nd edition, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.169.
44. McCarty P., Frick O.L.: Food sensitivity: keys to diagnosis. *J Pediatr* 102,645,1983.
 45. Rowe H.A.: Food allergy: its manifestation and diagnosis and treatment, with a general discussion of bronchial asthma, Lea and Felsinger, Philadelphia, 1931.
 46. Assa'ad A.H.: Challenge procedures for the diagnosis of adverse food reactions. In: Frieri M., Kettelhut B., Edts, Food hypersensitivity and adverse reactions, Marcel Dekker, N.Y.: 1999, p.381.
 47. Kalimer M.A.: Anaphylaxis. In: Frieri M., Kettelhut B., Edts, Food hypersensitivity and adverse reactions, Marcel Dekker, N.Y.: 1999, p.257.
 48. May C.D.: Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to food in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 58,500,1976.
 49. Burks W.A., Stanley J.S.: Food allergy. *Curr Opin Pediatrics* 10,588,1998.
 50. Murali M.R.: Laboratory diagnosis of food allergy. In: Frieri M., Kettelhut B., Edts, Food hypersensitivity and adverse reactions, Marcel Dekker, N.Y.: 1999, p.395.
 51. Bindslev-Jensen C., Poulsen L.K.: In vitro diagnostic methods in the evaluation of food hypersensitivity. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A., Edts, Food allergy, 2nd edition, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.137.
 52. Bahna S.L.: Diagnostic test for food allergy. *Clin Rev Allergy* 6,259,1998.
 53. Niggemann B., Reibel S., Wahn U.: The atopy patch test (APT). A useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 55,281,2000.
 54. Condemi J.J.: Unproved diagnostic and therapeutic procedures. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A., Edts, Food allergy, 2nd edition, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.541.
 55. Terr A.I.: Unproven methods of diagnosis and treatment of food allergy. In: Frieri M., Kettelhut B.,

Edts, Food hypersensitivity and adverse reactions, Marcel Dekker, N.Y.: 1999, p.409.

- 56.Sampson H.A., Ho D.G.: Clinical aspects of allergic disease. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 100,444,1997.
- 57.Kulig M., Bergmann R., Klettke U., et al.: Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 94,699,1994.
- 58.Pastorello E.A., Ortolani C., Farioli L., et al.: Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 94,699,1994.
- 59.Caffarelli C., Cataldi R., Giordano S., Cavagni G.: Anaphylaxis induced by exercise and related to multiple food intake. *Allergy Asthma Proc* 18,245,1997.
- 60.Zoppi G., Guandalini S.: The story of soya formula feeding in infants: a road paved with good intentions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28,541,1999.
- 61.Pastorello E.A., Stocchi L., Pravettoni V., et al.: Role of the elimination diet in adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 84,475,1989.
- 62.Eggesbo M., Halvorsen R., Tambs K., Botten G.: Prevalence of parenterally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 10,122,1999.
- 63.Bishop J.M., Hill D.J., Hosking C.S., Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 116,862,1990.
- 64.Perino A.: *Allergia e intolleranza alimentare*, 2^a Edizione, Pacini, Pisa, 2001,p.222.
- 65.Businco L., Furcolo G., Bruno G.: State of the art in prevention of allergy to milk. *ACI International* 10,69,1998.

66. Iacono G., Carroccio A., Cavataio F., et al.: Use of ass' milk in multiple food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 14,177,1992.
67. Smith L.J., Munoz-Furlung A.: The management of food allergy. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A., Edts, *Food allergy 2nd edition*, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.431.
68. Sampson H.A.: Allergia alimentare: dalla biologia alla terapia. *Minuti Menarini*, ottobre 2000, p.35.
69. Falth-Magnusson K., Kjellman N.I.M.: Development of atopic disease in babies whose mothers were receiving exclusion diet during pregnancy: a randomised study. *J Allergy Clin Immunol* 80,868,1987.
70. Kjellman N.I.M., Björkstén B.: Natural history and prevention of food hypersensitivity. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A., Edts, *Food allergy, 2nd edition*, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.445.
71. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. On the feeding of solid foods to infants. *Pediatrics* 21,685,1958.
72. Oldaeus G., Anjou K., Björkstén B., et al.: Extensively and partially hydrolyzed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 77,4,1977.
73. Sampson H.A.: Adverse reactions to food. In: Middleton E.Jr. et al., Eds, *Allergy - Principle and practice*, Fourth Edition, Mosby, St Louis, 1993, p.1661.
74. Taylor S.L.: Food toxicology. In: Metcalfe W., Sampson H., Simon R.A., Edts, *Food allergy, 2nd edition*, Blackwell, Cambridge, USA, 1997, p.485.