



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI FERRARA
ARCISPEDALE SANT'ANNA
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE
SEZIONE DI CLINICA MEDICA
Direttore: Prof. Roberto Manfredini
AMBULATORIO ALLERGOLOGICO
STRUTTURA AD ALTA SPECIALIZZAZIONE IN PATOLOGIA
IMMUNOALLERGOLOGICA INTERNISTICA

Responsabile: Dott. Arrigo Boccafogli

Ferrara: 7.5.2011

PPI ed ALLERGIA ALIMENTARE

A. Boccafogli, L. Vicentini, I. Bagnaresi, A.M. Marchetti, E. Miccaglio

PREVALENZA DELLE REAZIONI AVVERSE AGLI ALIMENTI

Percezione dei pazienti: >30%

ALLERGIA ALIMENTARE

Età pediatrica: 6-8%

Adulti: 3-4%

Plaut M. et al, J All Clin Immunol 2009 124:
671-78

EMERGENZA ALLERGOLOGICA



ALLERGY AND FOOD

Reazioni avverse ad alimenti

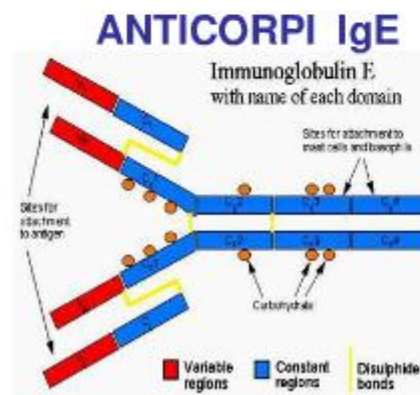
Tossiche (intossicazioni)

possono presentarsi in qualsiasi individuo purchè l'alimento venga assunto in determinate quantità (ad es. istamina nell'avvelenamento da sgombro)

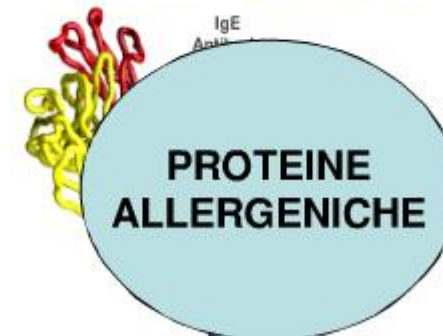
Non tossiche
(dipendono da una suscettibilità individuale)

Reazioni immuno-mediate

IgE-mediate
(Allergia)



Recettori per le IgE



Allergie alimentari – IgE mediate

Gastroenterici

Sindrome orale allergica (OAS)

Vomito e diarrea

Sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari

Gastroenterite eosinofila

Respiratori

Ocutorinite

Asma bronchiale

Cutanei

Sindrome Orticaria/Angioedema

Dermatite atopica

Generalizzati

Anafilassi



Reazioni avverse ad alimenti

Tossiche (intossicazioni)

possono presentarsi in qualsiasi individuo purchè l'alimento venga assunto in determinate quantità (ad es. istamina nell'avvelenamento da sgombro)

Non tossiche

(dipendono da una suscettibilità individuale)

Reazioni immuno-mediate

IgE-
mediate

(Allergia)

ALIMENTI PIU' FREQUENTEMENTE CAUSA DI ALLERGIA ALIMENTARE

- LATTE
- UOVO
- GRANO
- ARACHIDI
- PESCE
- SOIA
- CROSTACEI
- NOCCIOLE

Reazioni avverse ad alimenti

Tossiche (intossicazioni)

possono presentarsi in qualsiasi individuo purchè l'alimento venga assunto in determinate quantità (ad es. istamina nell'avvelenamento da sgombro)

Non tossiche

(dipendono da una suscettibilità individuale)

Reazioni immuno-mediate

IgE-
mediate
(Allergia)

ALIMENTI PIU' FREQUENTEMENTE CAUSA DI ALLERGIA ALIMENTARE

- **QUALSIASI PROTEINA ALIMENTARE E' IN GRADO DI INDURRE ALLERGIA ALIMENTARE**
- **NELL'ADULTO PREVALGONO LE REAZIONI AD ALIMENTI VEGETALI**

ALLERGENI ALIMENTARI

Nei bambini: sono responsabili di oltre l'85% delle allergie alimentari

latte di mucca

uova

noccioline

soia

grano

pesce

Nell'adulto: noccioline
frutta secca
pesce
molluschi
frutta e verdura (reazioni crociate)

ASPETTI ANATOMICI

L'epitelio intestinale dell'intestino tenue è strutturato in cripte e villi; le cellule epiteliali, strettamente connesse nella parte apicale attraverso i desmosomi, formano la maggior parte della barriera mucosale

Gli enterociti hanno la capacità di:

- assorbimento dei nutrienti
- trasporto degli Ag
- presentazione dell'Ag
- produzione di citochine

Il tessuto linfoide associato(GALT) è organizzato in 3 compartimenti:

1. Follicoli linfoidi, compresa l'appendice e i noduli solitari
2. Cellule disperse nell'epitelio come linfociti intraepiteliali(IEL)
3. Singole cellule nella lamina propria

Placche di Peyer: sono follicoli linfoidi situati nella mucosa in numero di circa 100-200. L'epitelio che le ricopre consiste di cellule specializzate conosciute come cellule M (microfolds) la cui superficie luminale manca dei ben sviluppati microvilli e glicocalici che sono caratteristici degli enterociti e presenta delle ripiegature irregolari (microfolds) che contengono numerose vescicole. La superficie basolaterale delle cellule con profonde ripiegature circonda le cellule circostanti (linfociti, cellule dendritiche e macrofagi)

Fig. 2.3 Diagramma schematico delle tre maggiori funzioni dell'epitelio intestinale e del GALT.

IMMUNO ESCLUSIONE:

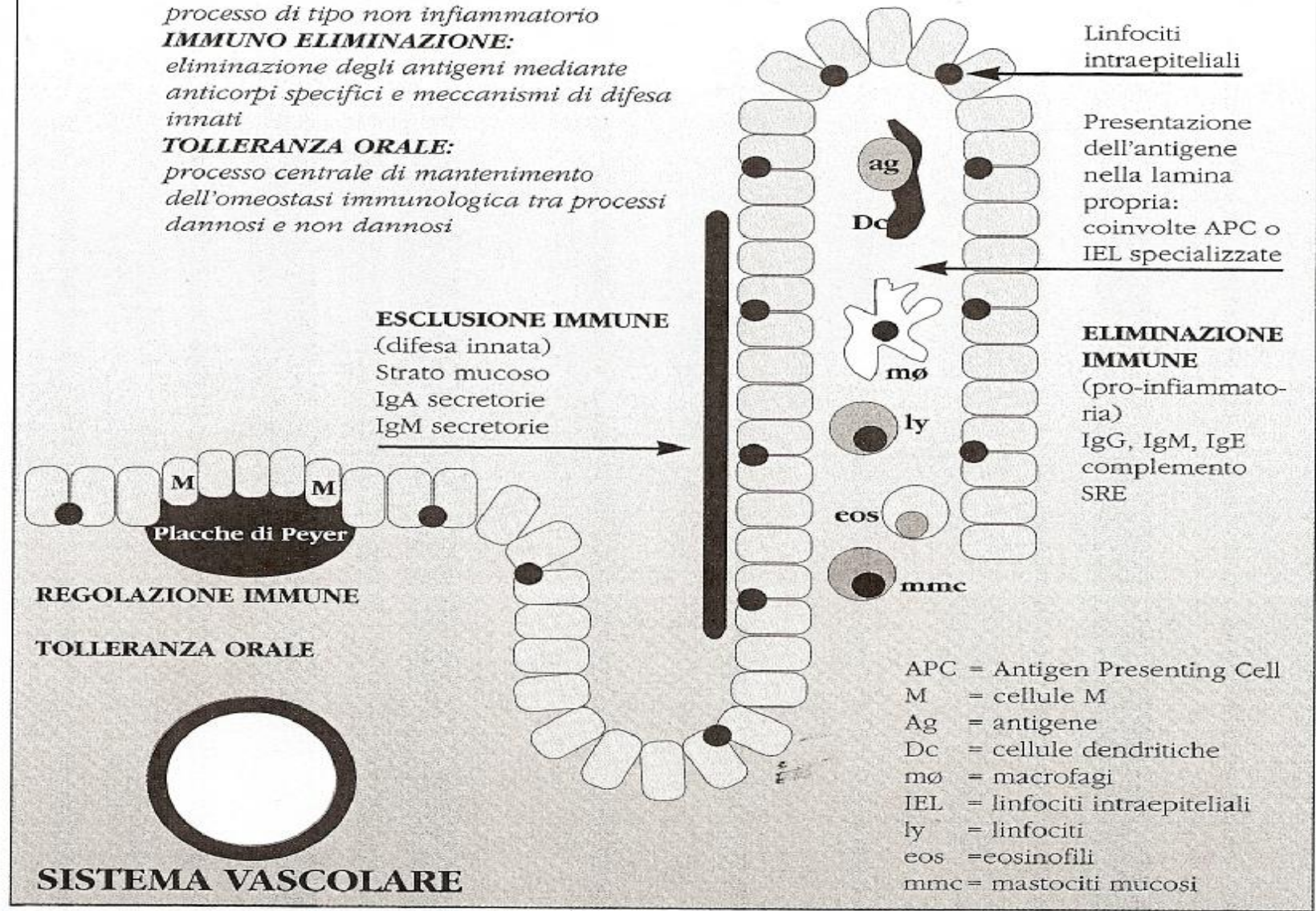
processo di tipo non infiammatorio

IMMUNO ELIMINAZIONE:

eliminazione degli antigeni mediante anticorpi specifici e meccanismi di difesa innati

TOLLERANZA ORALE:

processo centrale di mantenimento dell'omeostasi immunologica tra processi dannosi e non dannosi



- APC = Antigen Presenting Cell
- M = cellule M
- Ag = antigene
- Dc = cellule dendritiche
- mφ = macrofagi
- IEL = linfociti intraepiteliali
- ly = linfociti
- eos = eosinofili
- mmc = mastociti mucosi

BARRIERA MUCOSALE INTESTINALE

Prima di venire a contatto con l'epitelio intestinale le proteine alimentari vengono modificate

- ACIDITA' GASTRICA, PROTEASI GASTRICHE E PANCREATICHE che porta alla degradazione delle proteine in tripeptidi, dipeptidi e singoli aminoacidi ed alla distruzione degli epitopi conformazionali
- MUCO ricopre l'epitelio e costituisce un rivestimento viscoso che inibisce l'adesione di Ag e microrganismi alla membrana dei microvilli
- PERISTALSI è determinante nel limitare l'aderenza degli Ag alla membrana dei microvilli

BARRIERA MUCOSALE INTESTINALE

IgA SECRETORIE

- Circa il 90% delle cellule B e delle plasmacellule a livello della lamina propria presentano IgA
- Le plasmacellule secernono IgA in forma dimerica con i monomeri uniti dalla catena J
- Questo dimero è trasportato attraverso le cellule epiteliali intestinali in associazione con un recettore glicoproteico che si trova sulla membrana basolaterale, conosciuto come SC (secretory component)
- Le IgA vengono liberate con un meccanismo di esocitosi e vanno nel lume intestinale
- Il complesso sIgA è resistente alla degradazione delle proteasi pancreatiche
- Le IgA limitano l'uptake degli Ag attraverso la formazione di immunocomplessi

BARRIERA MUCOSALE INTESTINALE

- Gli IC passano attraverso le cellule M e promuovono una risposta non infiammatoria in quanto pare che le sIgA favoriscano una riduzione dell'espressione delle citochine IL-6, INF- gamma e TNF-alfa, senza alcun effetto sulla IL-10 che è coinvolta nel mantenimento della tolleranza
- Recenti studi suggeriscono che la produzione di IgA secretorie sia più rilevante per l'omeostasi verso batteri commensali piuttosto che verso Ag alimentari

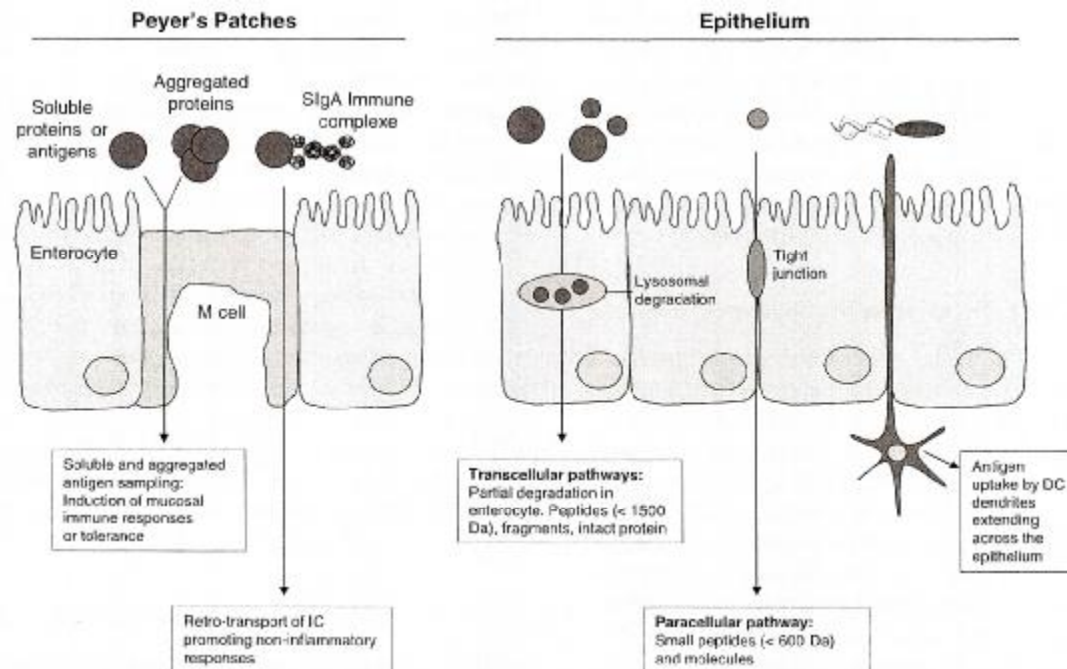


Fig. 1. Differential pathways of antigen sampling in the healthy epithelium. Organization of the gut epithelium makes it an efficient tight barrier with filtering properties against the entry of pathogenic agents and possibly harmful molecules such as toxins and allergens. Microfold (M) cells present on the surface of the follicle-associated epithelium in intestinal Peyer's patches transport particulate antigens and aggregated proteins for presentation by local dendritic cells, resulting in the onset of a tolerogenic type of immune responses under steady-state conditions. Secretory IgA-based immune complexes are similarly taken up by M cells and promote the induction of non-inflammatory cytokines (TGF- β and IL-10), ensuring low reactivity against the transported antigen. Partially degraded proteins and a small proportion of intact proteins are taken up by enterocytes. Degradation along the phago-lysosomal pathway occurs, thus resulting in the loss of potentially allergenic properties. Paracellular selective leakage provides access to ions, amino acids and carbohydrates, which are important in ensuring liquid fluxes and maintenance of transepithelial gradients. Direct intestinal sampling of bacterial antigens by dendritic cells extending their dendrites across the tight epithelium and release of exosome vesicles (not drawn) represent other plausible pathways.

CELLULE M

presenti sulla superficie dell'epitelio associato ai follicoli ed alle placche di Peyer trasportano Ag particolati, proteine aggregate ed IC (slgA-Ag) per presentarle alle cellule dendritiche sottostanti presenti nella regione subepiteliale che hanno un particolare fenotipo tollerante (producono IL-10) e promuovono la produzione da parte dei linfociti T regolatori (Th3 e Tr1) di citochine non infiammatorie (TGF-beta: transforming growth factor beta, IL-10) assicurando una bassa reattività contro gli Ag trasportati

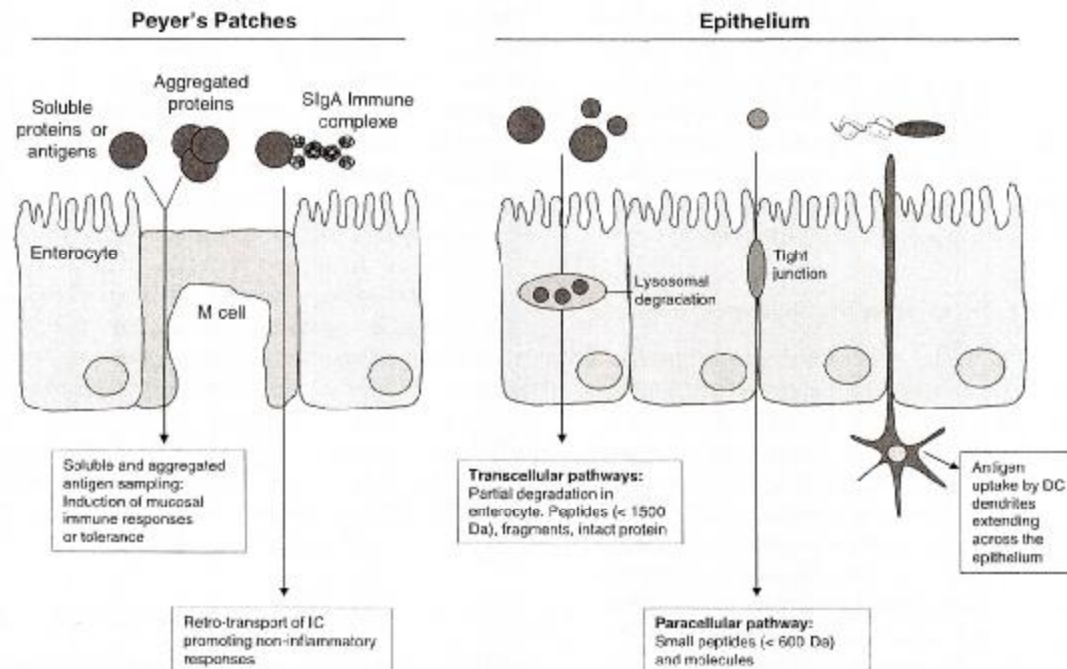


Fig. 1. Differential pathways of antigen sampling in the healthy epithelium. Organization of the gut epithelium makes it an efficient tight barrier with filtering properties against the entry of pathogenic agents and possibly harmful molecules such as toxins and allergens. Microfold (M) cells present on the surface of the follicle-associated epithelium in intestinal Peyer's patches transport particulate antigens and aggregated proteins for presentation by local dendritic cells, resulting in the onset of a tolerogenic type of immune responses under steady-state conditions. Secretory IgA-based immune complexes are similarly taken up by M cells and promote the induction of non-inflammatory cytokines (TGF- β and IL-10), ensuring low reactivity against the transported antigen. Partially degraded proteins and a small proportion of intact proteins are taken up by enterocytes. Degradation along the phago-lysosomal pathway occurs, thus resulting in the loss of potentially allergenic properties. Paracellular selective leakage provides access to ions, amino acids and carbohydrates, which are important in ensuring liquid fluxes and maintenance of transepithelial gradients. Direct intestinal sampling of bacterial antigens by dendritic cells extending their dendrites across the tight epithelium and release of exosome vesicles (not drawn) represent other plausible pathways.

ENTEROCITI:

proteine parzialmente degradate ed una piccola parte di proteine intatte sono assorbite dagli enterociti e vengono degradate dagli enzimi presenti nelle vescicole endocitiche e nei lisosomi. Questa degradazione provoca la perdita delle proprietà potenzialmente allergogene determinando in tal modo la tolleranza orale. Avendo Ag HLA di classe II possono agire come APC (APC non professionali) presentando gli Ag ai linfociti intraepiteliali

TRASPORTO DEGLI ANTIGENI DAL LUME ALLA MUCOSA

- TRASPORTO PARACELLULARE: fisiologicamente procura l'accesso a piccole molecole (minori o uguali a 4 Am come ioni ed aminoacidi) ma anche a molecole più grandi come piccoli peptidi e lipopolisaccaridi batterici attraverso la via "leak"
- La funzione barriera è garantita dalla chiusura delle giunzioni intercellulari tra gli enterociti, processo che risulta dall'assemblaggio di diverse proteine transmembrana ed intercellulari che formano:
 - giunzioni serrate
 - giunzioni aderenti
 - desmosomi

TOLLERANZA ORALE

Sebbene Ag alimentari intatti penetrino il tratto gastrointestinale, in genere non causano sintomi clinici perché la maggior parte degli individui acquisisce una tolleranza.

A livello delle mucose, Ag solubili, come gli Ag alimentari, sono scarsamente immunogeni e inducono uno stato di non responsività conosciuto come tolleranza orale

DEFINIZIONE

Iporesponsività immunologica specifica ,
che fa seguito ad una precedente
esposizione mucosale (enterale) all'Ag.

MECCANISMI

ANERGIA DELLE CELLULE T: quando c'è un'alta dose di Ag l'acquisizione della tolleranza orale è mediata dall'anergia clonale e dalla loro apoptosi

INDUZIONE DI CELLULE T REGOLATORIE: in risposta a basse dosi di Ag. Cellule T regolatorie (Th3 e Tr1) sono potenti fonti di TGF-beta

CELLULE DENDRITICHE INTESTINALI con un particolare fenotipo tollerogeno, capaci di produrre IL-10

FLORA BATTERICA INTESTINALE: animali allevati in un ambiente libero da germi dalla nascita non riescono ad acquisire la normale tolleranza.

TOLLERANZA ORALE

Le differenze di intensità della risposta immunitaria dipendono da diversi fattori:

- Patrimonio genetico dell'individuo
- Natura dell'Ag
- Resistenza alle proteasi

In individui geneticamente predisposti il processo di tolleranza orale non avviene e si scatena un'inappropriata risposta immune verso un Ag con generazione di cellule Th2 mediatrici della risposta IgE-mediata

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Brillanti studi condotti utilizzando la metodica TER (resistenza elettrica transepiteliale) su tessuto intestinale di ratti sensibilizzati hanno dimostrato che le alterazioni della permeabilità intestinale insorgono in due fasi:

1) Nei due minuti seguenti la provocazione dell'epitelio sensibilizzato l'allergene viene assorbito dagli enterociti per via transcellulare , rapidamente distribuito nel compartimento endosomiale e ritrovabile nella lamina propria.

Questo fenomeno è risultato essere promosso dalla sensibilizzazione dell'animale ma è indipendente dalla presenza e dall'attivazione dei mastociti

2) Inizia pochi minuti dopo l'esposizione all'allergene. Si osserva il completo trasferimento dell'allergene tramite la via paracellulare. Questa fase è dipendente dalla presenza e dalla sensibilizzazione dei mastociti attivati

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

I mastociti secernono chimasi che rompono le giunzioni serrate ed inoltre rilasciano istamina e vengono secrete altre citochine come TNF-alfa, IL-13, IL-8 che sono implicate nella regolazione della permeabilità cellulare. In tal modo l'Ag può attraversare intatto la barriera danneggiata.

La combinazione sinergica di questi eventi provoca un aumento della permeabilità paracellulare post-degranulazione, scatenando un enorme passaggio di allergene con reazioni locali e sistemiche di maggior gravità clinica

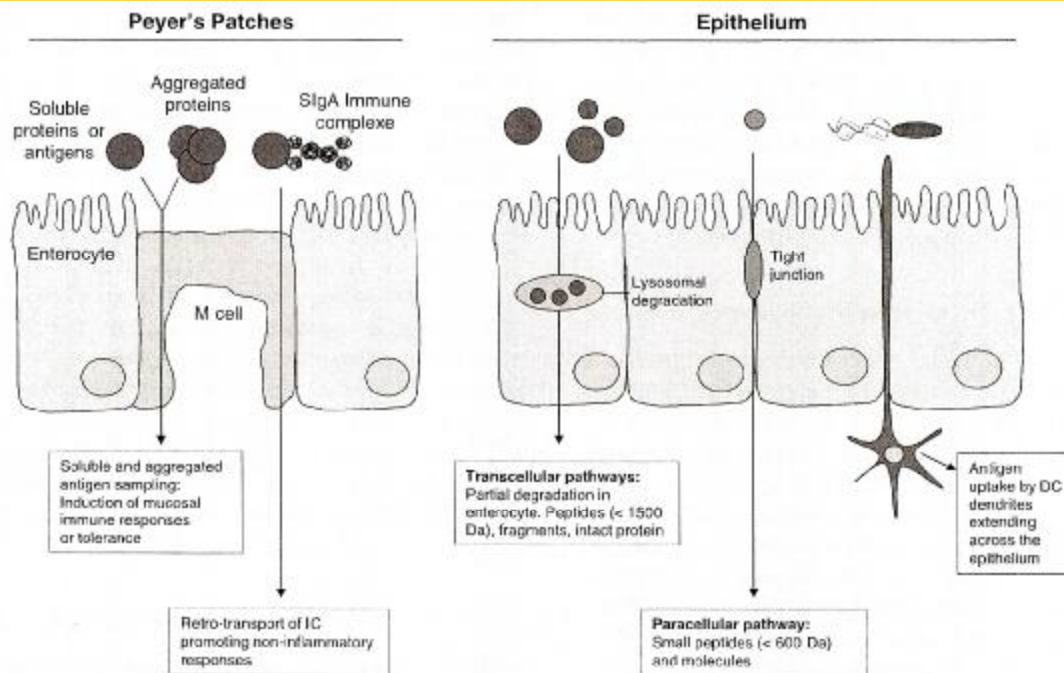


Fig. 1. Differential pathways of antigen sampling in the healthy epithelium. Organization of the gut epithelium makes it an efficient tight barrier with filtering properties against the entry of pathogenic agents and possibly harmful molecules such as toxins and allergens. Microfold (M) cells present on the surface of the follicle-associated epithelium in intestinal Peyer's patches transport particulate antigens and aggregated proteins for presentation by local dendritic cells, resulting in the onset of a tolerogenic type of immune responses under steady-state conditions. Secretory IgA-based immune complexes are similarly taken up by M cells and promote the induction of non-inflammatory cytokines (TGF- β and IL-10), ensuring low reactivity against the transported antigen. Partially degraded proteins and a small proportion of intact proteins are taken up by enterocytes. Degradation along the phago-lysosomal pathway occurs, thus resulting in the loss of potentially allergenic properties. Paracellular selective leakage provides access to ions, amino acids and carbohydrates, which are important in ensuring liquid fluxes and maintenance of transepithelial gradients. Direct intestinal sampling of bacterial antigens by dendritic cells extending their dendrites across the tight epithelium and release of exosome vesicles (not drawn) represent other plausible pathways.

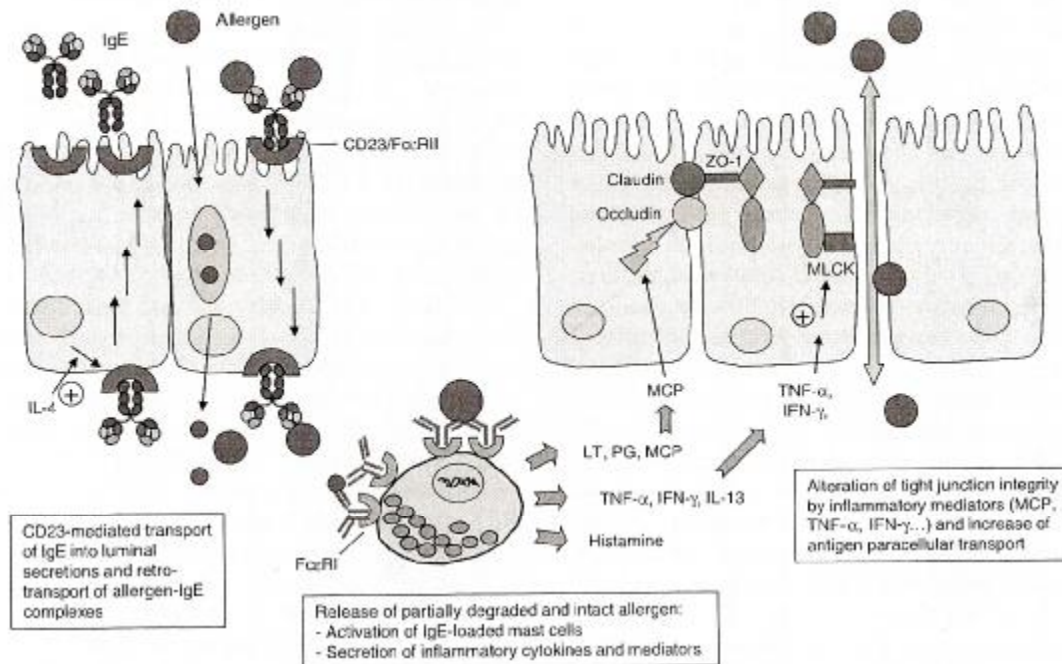


Fig. 2. Mechanism of increased intestinal permeability in the sensitized epithelium. In allergic subjects, mast cells loaded with allergen-specific IgE are present in the lamina propria. Small amounts of intact protein can pass transcellularly and trigger mast cell activation via cross-linking of bound IgE. In addition, elevated IL-4 present in individuals with an atopic background contributes towards up-regulation of the low-affinity IgE receptor (CD23, Fc ϵ RII) on the basolateral and apical poles of intestinal epithelial cells. This triggers the secretion of luminal IgE produced by IL-4-induced plasma cells; upon binding of dietary antigens, transepithelial transport back to the lamina propria is initiated, leading to the passage of intact antigen capable of binding and activating mast cells (phase I). Upon degranulation of mast cells, mediators such as cytokines, histamine, leukotrienes (LT), prostaglandins (PG) and proteases (MCP) are released and influence ion secretion and modify paracellular permeability (phase 2). Alteration of the epithelial permeability occurs upon disorganization of the actomyosin ring through activation of myosin light-chain kinase (MLCK) and changes in the architecture of tight junctions resulting from clipping of occludin by MCP. This leads to the entry of greater amounts of undigested allergen through the paracellular pathway, which further strengthens the intensity of the allergic reaction.

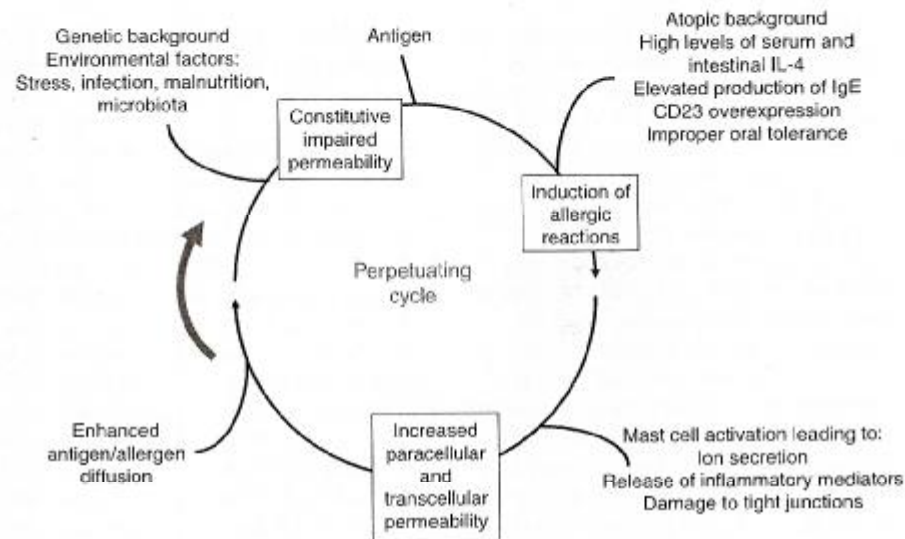


Fig. 3. Intestinal permeability and allergy: cause and/or consequence. Poorly defined factors associated with the genetic background or the environment may serve as priming causes to favour the entry of antigen and elicit the production of antigen-specific IgE in predisposed individuals. This constitutive passage will in turn promote the onset and amplification of allergy-related reactions culminating in the activation of mast cells and release of mast cell mediators with pro-inflammatory properties capable of negatively impacting the epithelial barrier function. Further damages will trigger the uncontrolled passage of more antigen, now considered as an allergen, leading to the perpetuation of the cycle allergen entry-IgE binding-mast cell degranulation-increased epithelial permeability.

PERMEABILITA' INTESTINALE ED ALLERGIA: CAUSA E/O CONSEGUENZA?

Fattori genetici e/o ambientali (stress, infezioni, malnutrizione) possono agire come causa iniziale nel favorire l'entrata dell'Ag e sollecitare la produzione di IgE specifiche in individui predisposti (atopici con alti livelli sierici ed intestinali di IL-4, aumentata produzione di IgE ed aumentata espressione del CD23 a bassa affinità, alterata tolleranza orale).

Questo passaggio promuove l'inizio e l'amplificazione della reazione allergica che culmina nell'attivazione dei mastociti con proprietà proinfiammatorie con impatto negativo sulla funzione barriera esercitata dall'epitelio.

Ulteriori danni provocano il passaggio incontrollato di maggiori quantità di Ag, considerato ormai come un allergene conducendo al perpetuarsi del seguente circolo vizioso

PERMEABILITA' INTESTINALE ED ALLERGIA: CAUSA E/O CONSEGUENZA?

PENETRAZIONE DELL'ALLERGENE

LEGAME ALLE IgE

DEGRANULAZIONE DEI MASTOCITI

AUMENTO DELLA PERMEABILITA' INTESTINALE

DIGESTIONE

Gli allergeni alimentari possono essere divisi in 2 categorie:

Classe 1: resistenti alla denaturazione che avviene con la cottura ed alla digestione enzimatica del tratto gastrointestinale. capaci di legarsi alle IgE e di dare una sensibilizzazione orale diretta. Di solito sono epitopi lineari. Es.: beta-lattoglobulina del latte vaccino, proteine stabili delle arachidi (Arah 2) LTP (proteina di trasporto lipidico). Causano sintomatologia sistemica

Classe 2: sensibili al calore ed alla digestione gastrointestinale. Hanno un potenziale patogeno solo dopo una precedente sensibilizzazione con allergeni inalatori cross-reattivi. Sono epitopi conformazionali. Es.: analoghi del bet v1: Pr 10 e del bet v2: profilline. Causano soprattutto sintomatologia locale (sd allergica orale) Possono dare una risposta immune e quindi anche sintomatologia sistemica quando aumenta il pH gastrico e quindi non subiscono la digestione peptica

CRITICITA': PREVISIONE RISCHIO CLINICO

LABILI

Bet v 2 o Phl p 12 (Profilina)
Bet v 1 like (PR10)

STABILI

LTP
2s-Albumine
Cupine/Viciline
Parvalbumina

GRAVITA'

CCD

PROFILINA

Bet v 1 like

LTP

**TALE
"SEMPLIFICAZIONE"
HA SEMPRE VALIDITA'
CLINICA?**



DIGESTIONE

- La capacità secretiva dello stomaco cambia normalmente nel corso della vita influenzando, quindi, la digestione delle proteine.
- Nei neonati a termine il pH gastrico varia fra 6 e 8 unità e diminuisce a livelli compresi fra 1 e 3 fra le 24 e 48 ore dopo il parto (alcuni dicono sei ore).
- Dopo queste modificazioni iniziali, nei primi dieci giorni di vita il pH aumenta e poi diminuisce di poco.
- Valori simili a quelli degli adulti ed una completa capacità digestiva vengono raggiunti in un bambino normale soltanto all'età di circa due anni

DIGESTIONE

- La secrezione di pepsina per Kg di peso corporeo è soltanto 1/15 della concentrazione nell'adulto nel primo giorno di vita.
- La secrezione acida di un bambino di 21 mesi dopo stimolazione con istamina è stata trovata pari ad appena il 50% di quella osservata in un adulto ed è abbastanza simile a quella osservabile nel secondo anno di vita in un bambino normale
- La digestione peptica può non essere completa durante l'infanzia e le proteine alimentari possono agire come allergeni
- Questi fattori possono contribuire alla ben nota maggior incidenza delle allergie alimentari nell'infanzia
- L'acidità gastrica diminuisce con la senescenza conducendo ad un calo di almeno il 50% negli individui di 60 anni o più

TERAPIA CON FARMACI ANTIACIDI

- L'obiettivo terapeutico è l'aumento del pH all'interno dello stomaco in pazienti con dispepsia, gastrite acuta, erosioni, ulcera, GERD.
- Il 25-54% della popolazione adulta dei paesi Occidentali è affetta da disturbi dispeptici
- Ogni anno i sintomi dispeptici rappresentano il 5% di tutte le visite dei medici di famiglia
- Il GERD è uno dei problemi più frequenti nell'infanzia ed oggi viene trattato con PPI e/o bloccanti dei recettori H₂

TERAPIA CON FARMACI ANTIACIDI

- I farmaci acido-soppressori sono tra i più venduti nel mondo. Il loro utilizzo è tuttora in aumento nel mondo occidentale e comprende più del 10% della spesa medica nazionale
- Circa il 60% delle terapie acido-soppressive viene iniziato senza un valido motivo durante un ricovero ospedaliero, nonostante la chiarezza delle linee guida
- Nonostante le notevoli differenze nei meccanismi d'azione tra i farmaci disponibili (sucralfati, bloccanti i recettori H₂, PPI), tutti provocano soppressione della secrezione cloridopeptica e perciò aumentano il pH gastrico
- Una terapia con PPI di 5 giorni porta il pH ad un livello pari a 5 unità

TERAPIA CON FARMACI ANTIACIDI

Sebbene l'uso prolungato venga considerato sicuro in età pediatrica, nella pubertà ed anche negli adulti, comprese le donne in gravidanza possono:

- Interferire con la funzione protettiva dell'acidità gastrica contro la proliferazione batterica, sia nello stomaco che nell'intestino
- E' stata dibattuta l'associazione fra $>$ pH gastrico e polmonite, sia di comunità che nosocomiale contratta in terapia intensiva
- L'aumento del pH gastrico $>$ la concentrazione plasmatica di gastrina, sospettato come fattore di rischio per il tumore dello stomaco
- In pazienti con ulcera peptica sono stati trovati elevati livelli di IgE, anche specifiche per alimenti ed IgE verso E.pylori

TERAPIA CON FARMACI ANTIACIDI

Nessuno degli studi sopracitati ha sollevato il problema se un'interferenza della soppressione cloridopeptica possa avere una ripercussione sulle allergie alimentari

CORRELAZIONE TRA POSITIVITA' AI TEST PER ALLERGIE ALIMENTARI E SINTOMI:

RUOLO FAVORENTE DEI FARMACI

ANTIACIDI

**Molto utilizzati nella
popolazione generale anche
nell'adulto giovane** Furu and Straume,
Clin Epidem 1999



**RIDUCENDO LA DIGESTIONE PEPTICA
POSSONO FAVORIRE LA NON
NEUTRALIZZAZIONE DELLE
PROTEINE ALLERGENICHE**

EVIDENZE CHE I FARMACI ANTISECRETORI PREDISPONGONO ALLE ALLERGIE ALIMENTARI

- Nel 2002 Eva Untersmayr e coll. riportano il caso di un paziente che sviluppa anafilassi verso il caviale Beluga, alimento ritenuto incapace di sviluppare anafilassi.
- Trovarono, in seguito, che il paziente stava assumendo farmaci antiacidi per il trattamento di un ulcera
- Il prick test aveva indicato che il paziente era allergico alle proteine del caviale che in esperimenti in vitro con succo gastrico simulato (SGF) erano state caratterizzate come rapidamente degradabili

Untersmayr E., Focke M., Kinaciyan T et al., Anaphylaxis to Russian Beluga caviar
J.A.C.I. 2002; 109: 1034-35

Untersmayr E., Jensen Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy Curr Opin
Allergy Clin Immunol 2006; 6:214-19

EVIDENZE CHE I FARMACI ANTISECRETORI PREDISPONGONO ALLE ALLERGIE ALIMENTARI

- In due lavori pubblicati nel 2005 e nel 2007 dimostrano che la digestione peptica degli allergeni del merluzzo (parvalbumina) è sensibile a piccole variazioni del pH del SGF
- Le IgE sieriche di pazienti allergici al merluzzo si legano ad un frammento di antigene proteico del peso di 10- kDa e presente negli estratti non digeriti
- Questo peptide è rapidamente digerito nel SGF che ha un pH minore o uguale a 2,5 e le proteine così digerite mostrano un potere allergizzante molto ridotto, dimostrato con metodica RAST-inibizione e con il rilascio d'istamina dai basofili umani
- Quando il pH del SGF è superiore a 2,75 unità la digestione degli allergeni del merluzzo risulta completamente abolita

Untersmayr E., Poulsen LK, Platzer MH et al. The effects of gastric digestion on codfish allergenicity JACI 2005; 115: 377-82

EVIDENZE CHE I FARMACI ANTISECRETORI PREDISPONGONO ALLE ALLERGIA ALIMENTARI

- In pazienti allergici al merluzzo le proteine del merluzzo (parvalbumina) digerite ad pH 2 hanno un potenziale allergizzante molto minore (10000 volte inferiore) rispetto a quelle non digerite come dimostrato dai test di rilascio d'istamina, dai test cutanei, e dai test di provocazione in doppio cieco controllato con placebo

Untersmayr E., Vestergaard H, Malling HJ et al. Incomplete digestion of codfish represent a risk factor for anaphylaxis in patients with allergy
JACI 2007; 119: 711-17

EVIDENZE CHE I FARMACI ANTISECRETORI PREDISPONGONO ALLE ALLERGIA ALIMENTARI

- Studi eseguiti in vivo in modelli murini hanno evidenziato che topi nutriti con proteine di caviale, parvalbumina, proteine della nocciola od ovalbumina (dato non pubblicato) e trattati con farmaci antisecretori (PPI, bloccanti dei recettori H2 e sucralfato) sviluppavano un fenotipo allergico con presenza di IgE specifiche nei confronti degli allergeni considerati, reattività dei linfociti T ed intenso infiltrato eosinofilo nella mucosa gastrica.
- Topi di controllo non trattati non manifestavano alcuna evidenza di allergia alimentare

Untersmayr E., Scholl I. Swoboda I. et al. Antiacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. JACI 2003; 112: 616-23

Scholl I., Untersmayr E., Bakos N. et al. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans Am J Clin Nutr 2005; 81: 154-60

EVIDENZE CHE I FARMACI ANTISECRETORI PREDISPONGONO ALLE ALLERGIE ALIMENTARI

- Sono state studiate le concentrazioni delle IgE sieriche in 152 pazienti che non avevano una storia di allergie e che erano stati trattati per 3 mesi con antisecretori.
- Dopo 3 mesi di trattamento il 10% ha mostrato un incremento dei livelli di IgE ed il 15% ha sviluppato IgE specifiche nei confronti di proteine allergeniche presenti nella dieta.
- La sensibilizzazione si prolungava nel tempo, infatti i test cutanei verso gli allergeni alimentari specifici erano positivi anche 5 mesi dopo la conclusione della terapia ed erano positivi anche i test in doppio cieco con placebo.
- Nel 12% dei pazienti era presente una sensibilizzazione verso allergeni classificati come “non sensibilizzanti”
La sensibilizzazione può avvenire anche in persone anziane, infatti i pazienti avevano un'età intorno ai 65 anni

EVIDENZE CHE I FARMACI ANTISECRETORI PREDISPONGONO ALLE ALLERGIE ALIMENTARI

Topi femmine in gravidanza nutrite con proteine di pesce e trattate con farmaci antisecretori hanno sviluppato allergia alimentare
I piccoli di queste madri sviluppavano un'immunità di tipo Th2

Si può ipotizzare che un trattamento con antisecretori durante la gravidanza possa predisporre all'allergia alimentare non solo la madre ma anche il nascituro che sarebbe orientato verso una risposta di tipo Th2

Quando Dehlink e coll. hanno esaminato tre data-base dall'anagrafe svedese ed anno correlato i risultati al rapporto fra asma neonatale e PPI materni hanno confermato tali previsioni

Pali-Scholl I., Renz H., Jensen-Jarolin E.: Update on allergies in pregnancy, lactation and early childhood J.A.C.I 2009,123:1012-1021

Dehlink E., Yen E., Leichtner AM, Hait EJ, Fiebiger E., First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study Cl.Exp.Allergy 2009;39:246-253

EVIDENZE CHE I FARMACI ANTISECRETORI PREDISPONGONO ALLE ALLERGIE ALIMENTARI

- La capacità digestiva gastrica può influenzare la risposta allergica in pazienti già sensibilizzati
- E' ridotta la reattività cutanea ad estratti di melone predigeriti in SGF in un paziente allergico ai pollini ed al melone
- La digestione gastrica diminuisce il potere allergenico anche in caso di reattività crociata
- Test cutanei eseguiti con allergeni predigeriti in SGF in pazienti con allergia al merluzzo mostravano una riduzione significativa delle reazioni indotte se confrontati con allergeni non digeriti
- Test di provocazione in doppio cieco con placebo in pazienti allergici al merluzzo risultavano essere da 10 a 30 volte più tollerati quando l'allergene era sottoposto alla digestione con SGF

Untersmayr E., Vestergaard H., Malling HJ, Jensen LB, Platzer MH, Blotz-Nitulescu G et al. Incomplete digestion of codfish represents a risk factor for anaphylaxis in patients with allergy JACI 2007; 119:711-17

EVIDENZE CHE I FARMACI ACIDOSOPPRESSORI PREDISPONGONO ALLE ALLERGIE ALIMENTARI

- Questo ci porta a concludere che la risposta verso proteine alimentari dipende anche dalla capacità digestiva.
- Se il cibo è esposto durante il transito agli enzimi gastrici avviene il clivaggio proteico e si può stabilire tolleranza orale nei confronti delle proteine ingerite.
- Se la digestione è compromessa le proteine possono indurre sensibilizzazione e portare ad un'allergia alimentare IgE–mediata

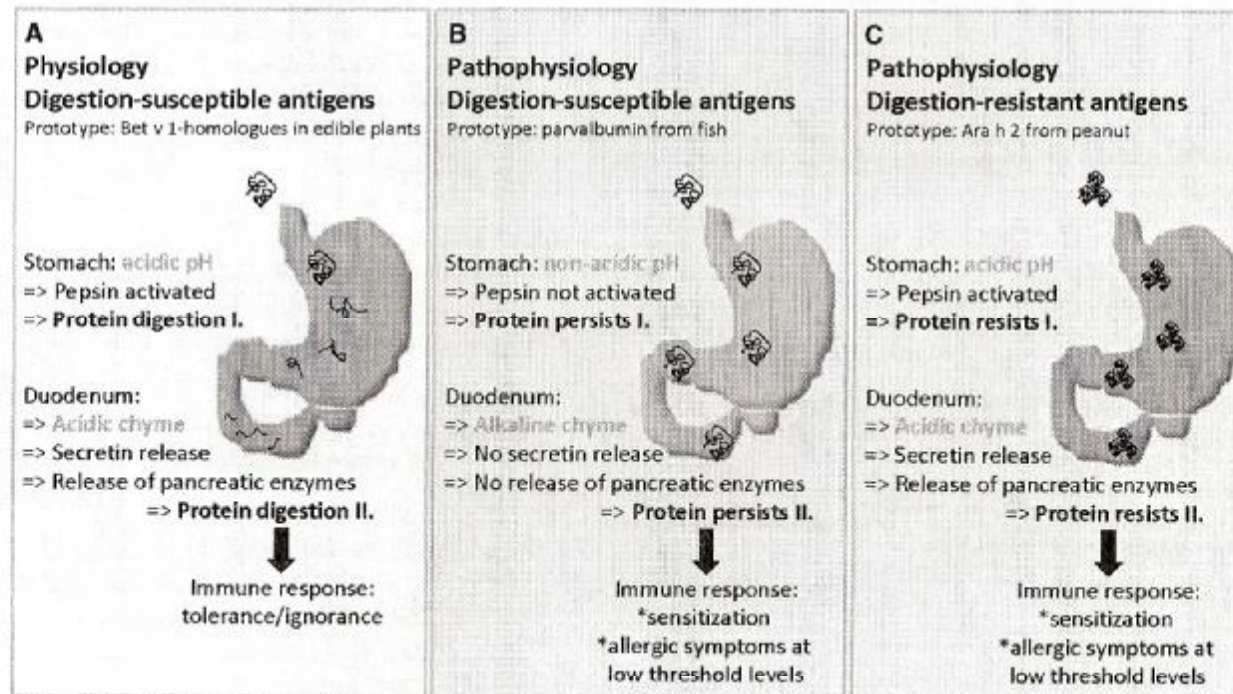
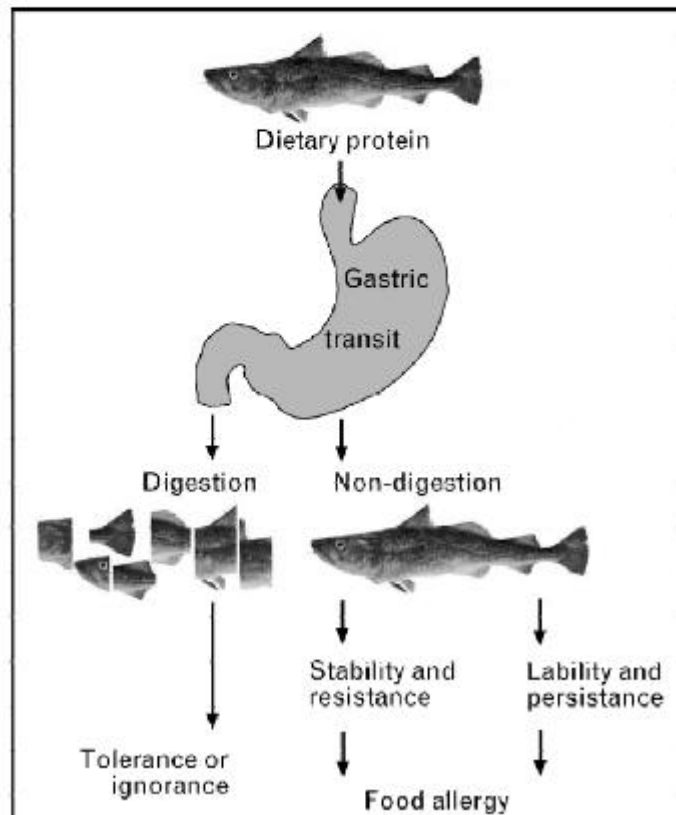


Figure 1 The fate of a food protein depends on its intrinsic stability and/or the gastric acidity level at the time point of ingestion. (A) Proteins homologous to Bet v 1 from birch pollen are easily degraded. They cause oral, but rarely systemic reactions because in degraded form they are ignored or tolerated by the immune system. (B) Digestion-labile proteins, like parvalbumin from codfish, may become allergenic when digestion is inhibited. This may occur in conditions where the gastric pH is elevated, resulting in dimin-

ished activation of pepsin. The elevated pH of the chyme subsequently prevents the release of duodenal secretin resulting in impaired pancreatic digestive function. Persisting protein remnants are then able to induce an (allergic) immune response. (C) Sensitization against digestion-stable food proteins/oral antigens like Ara h 2 occurs independently of the gastric acid condition because of specific molecular features causing stable tertiary or quaternary structures of these proteins.

ALTERAZIONE DEI PROCESSI DIGESTIVI ED ALLERGIA ALIMENTARE

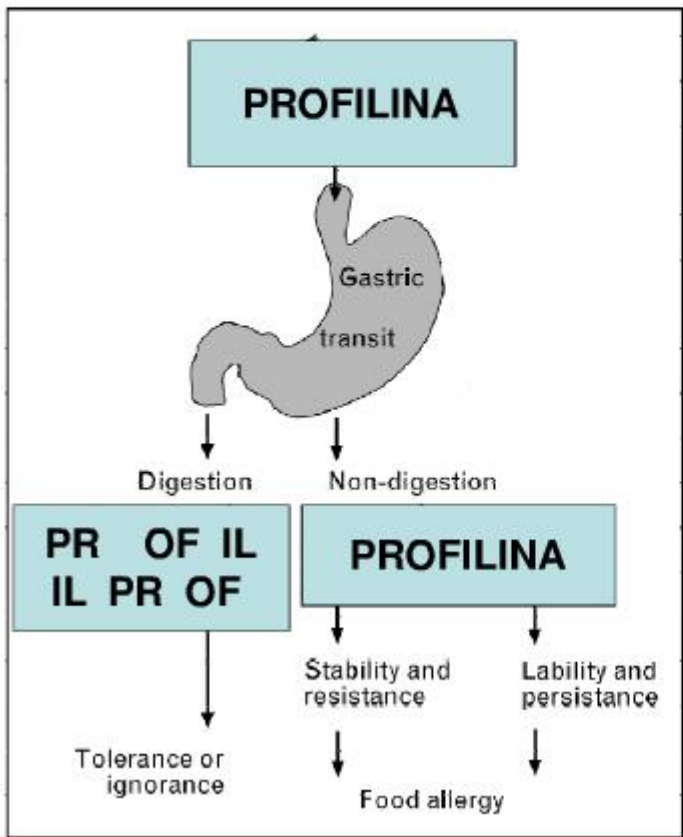
Figure 3 Mechanisms of food-allergy induction



Untersmayr & Jensen-Jarolim, *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2006; 6 : 214

ALTERAZIONE DEI PROCESSI DIGESTIVI ED ALLERGIA ALIMENTARE

Figure 3 Mechanisms of food-allergy induction



Untersmayr & Jensen-Jarolim, *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2006; 6 : 214

modificato

EFFETTI DEI PPI SULLA PERMEABILITA' DELLA MUCOSA GASTROINTESTINALE

Pazienti con esofagite da reflusso e metaplasia di Barret che assumevano farmaci antisecretori , avevano un'anormalità del test di permeabilità al saccarosio, indicando un aumento di permeabilità nella mucosa gastrointestinale

In pazienti affetti da GERD trattati con esomeprazolo, il test di permeabilità al saccarosio eseguito prima e dopo una terapia di otto settimane, ha dimostrato che c'è un incremento della permeabilità mucosa al saccarosio dopo il trattamento con PPI

Il trattamento per 9 giorni con PPI in soggetti sani sviluppa un'abnorme permeabilità al saccarosio

Dopo 4 giorni dalla sospensione del PPI la permeabilità al saccarosio ritorna normale

Lo stomaco di ratti stimolati con istamina per avere una maggior secrezione acida sviluppa un aumento della permeabilità mucosa quando i ratti sono trattati con omeprazolo

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Utilizzando il test L/M (lattulosio-mannitolo) la permeabilità intestinale verso i carboidrati è aumentata nei pazienti allergici sottoposti a test di provocazione oppure prima di una dieta restrittiva

Il test ritorna nella norma quando il paziente segue una dieta restrittiva

Questo ci porta a dire che l'aumento della permeabilità intestinale è la **conseguenza** delle reazioni allergiche

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Il test L/M (lattulosio-mannitolo) è positivo in pazienti allergici ed anche in quelli in dieta restrittiva da sei mesi

La permeabilità è aumentata nei confronti di soggetti sani

La permeabilità è correlata positivamente con la gravità dei sintomi

Questo ci porta a dire che l'aumento della permeabilità può essere CAUSA di reazioni allergiche oppure che lo stato allergico della mucosa intestinale persiste a lungo, anche dopo l'ultima esposizione all'allergene e non ritorna a valori normali

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Sebbene il test di permeabilità ai carboidrati sia una tecnica efficace e non invasiva per quantificare i cambiamenti della permeabilità intestinale, riflette il passaggio di piccole molecole attraverso la mucosa e non implica un'elevata permeabilità verso macromolecole come allergeni proteici.

Sono state usate altre tecniche:

TER: resistenza elettrica transepiteliale su tessuti montati in camere di Ussing che stima il passaggio di ioni attraverso la via paracellulare oppure può essere quantificato il passaggio di macromolecole come destrani, perossidasi del rafano ed allergeni specifici, indice affidabile dell'attraversamento epiteliale per via transcellulare

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Il passaggio della perossidasi del rafano è aumentato nei tessuti digiunali biopsiati da bambini allergici e ritorna normale dopo una dieta restrittiva

La permeabilità intestinale verso macromolecole, zuccheri od allergeni è aumentata durante la fase effettrice di una reazione allergica

TERAPIA DELL'ALLERGIA ALIMENTARE

1-DIAGNOSI DI ALLERGIA ALIMENTARE

2-ESCLUSIONE DELL'ALIMENTO/I

CAUSALE (“strict avoidance of foods responsible of symptoms”

Sampson HA et al.,J.Allergy Immunol. 2006, 117:391-7-”there are no

current treatments other than food allergen

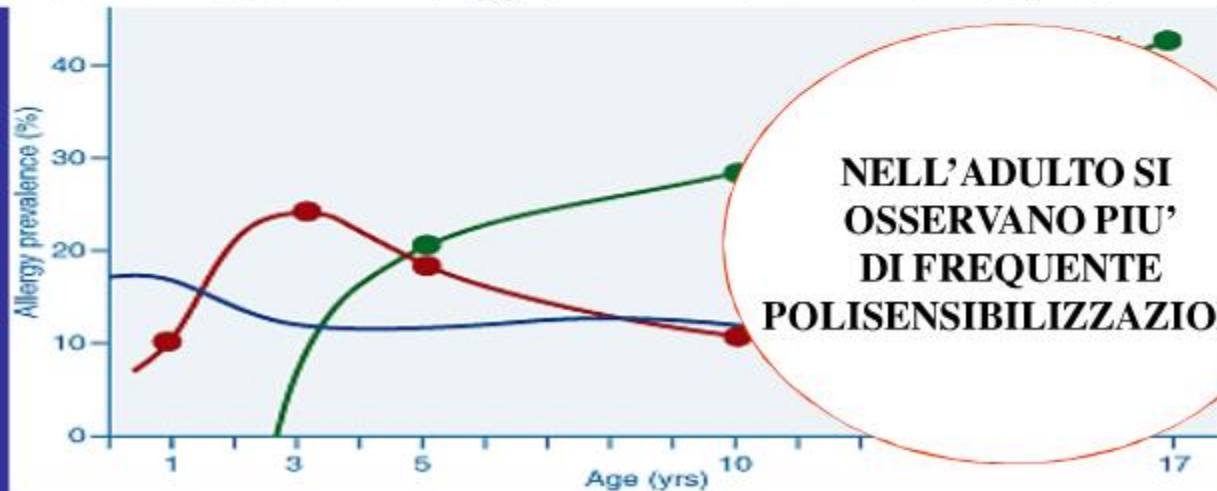
avoidance..” Plaut M., J.Allergy Clin Immunol 2009,124:671-8)

LA "MARCIA ALLERGICA"



“Negli adulti allergici possono ricomparire allergie alimentari dell’infanzia: perdita della tolleranza”

Sicherer SH et al.: J.Allergy Clin Immunol 117: S470-5, 2006



ALLERGIE ALIMENTARI ED ANAFILASSI

Anafilassi in età pediatrica

Da alimento è la forma prevalente

- **4,5 %** delle reazioni allergiche alimentari
- **Meno grave delle altre forme di anafilassi**
- Più frequente a 5-6 anni
- **Spesso c'è storia di DA e di asma**



Fattore favorente è lo **sforzo fisico dopo il pasto**

- Più frequenti i sintomi gastroenterici e meno quelli cardiovascolari; sintomi respiratori frequenti, cutanei rari (6-7 %) e tardivi
- **Non esistono valori di IgE specifiche o di estensione del prick test** predittivi di anafilassi

ALLERGIE ALIMENTARI ED ANAFILASSI

CASO CLINICO

S.B. a.a .16



Non pratica alcuno sport

- PRIMO EPISODIO: **PANE** E NUTELLA: DOPO 20' MENTRE LAVA LA MACCHINA (DEL PADRE) IN GIARDINO: ORTICARIA E DIFFICOLTA' RESPIRATORIA->P.S. ADRENALINA
- SECONDO EPISODIO: **PANINO** MAIONESE (CON OLIO ARACHIDE) E WURSTEL: PASSEGGIATA COL CANE: DOPO 30': NASO CHIUSO PRURITO MANI E PIEDI DIFFICOLTA' A DEGLUTIRE->FIALA I.M STEROIDI->DIFFICOLTA' RESPIRATORIA->118:ADRENALINA
 - SIN DALL'ETA' PEDIATRICA: SOA MELA CHE EVITA DA ANNI
 - SIN DALL'ETA' PEDIATRICA : RINITE PRIMAVERILE
 - NESSUNA TERAPIA DI FONDO (ANTISTAMINICI AL BISOGNO)
- A SEGUITO DI QUESTI EPISODI EVITA FRUTTA SECCA SU CONSIGLIO DEL MEDICO DI FAMIGLIA
- Giunge alla nostra osservazione e viene sottoposta a diagnostica in vivo (prove allergologiche cutanee) ed in vitro (ricerca delle IgE specifiche per allergeni da inalazione ed alimentari) con esito **PLURIPPOSITIVO**
- **SPT POSITIVO: GRAMINACEE BETULACEE ARACHIDE GRANO PESCA (ALK) NOCE NOCCIOLA MELA (ALK)...**

**ATTIVITA' SPORTIVA
ALIMENTAZIONE
ANAFILASSI**

L'esercizio fisico può :

Favorire il riconoscimento di specifici epitopi allergenici.

Nell'allergia alimentare da arachidi è stato dimostrato che la gravità della reazione clinica è dipendente dal tipo di epitopo riconosciuto

J Allergy Clin Immunol 2005; 116:893–9.

Favorire la permeabilità della mucosa intestinale ed il passaggio delle molecole allergeniche

Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 1279–85.

Incrementare attività enzimatiche tissutali

**ATTIVITA' SPORTIVA
ALIMENTAZIONE
ANAFILASSI**

Journal of Dermatological Science (2003) 33, 99–104



Journal of
**Dermatological
SCIENCE**

www.elsevier.com/locate/jdermsci

**Fast ω -gliadin is a major allergen in wheat-
dependent exercise-induced anaphylaxis**

E. Morita^{a,*}, H. Matsuo^a, S. Mihara^b, K. Morimoto^b, A.W.J. Savage^c,
A.S. Tatham^c

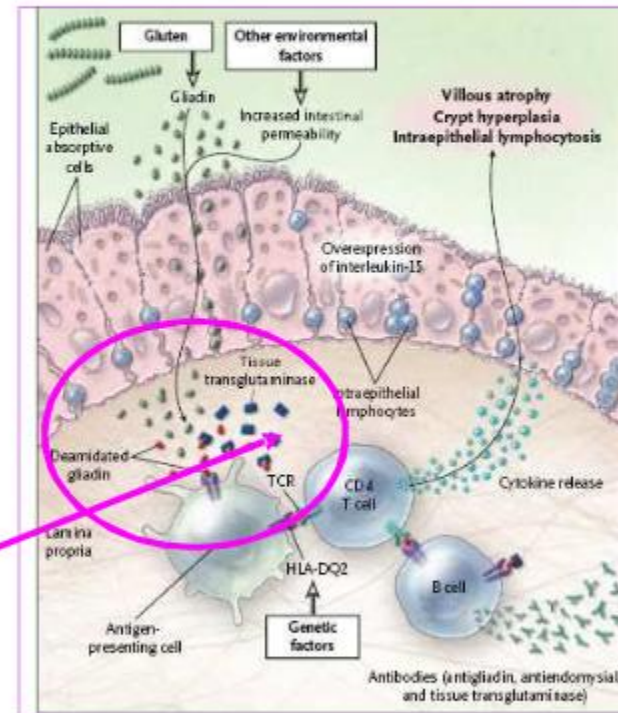
J Dermatol Sci 2003;33:99—104.

ATTIVITA' SPORTIVA ALIMENTAZIONE ANAFILASSI

L'esercizio fisico incrementa l'attività enzimatica della transglutaminasi tessutale (tTG) localizzata sull'epitelio intestinale che è in grado di modificare i peptidi della gliadina (omega-5) favorendo la formazione di grandi aggregati peptidici (maggiore capacità di legame alle IgE)

Durante l'esercizio fisico vi è un'enorme liberazione di IL-6, IL-1 β e TNF α dal muscolo scheletrico. L'IL-6 è un potente attivatore della tTG.

Pediatr Allergy Immunol 2007;18:455-463



Fast omega-gliadin is a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.
J Dermatol Sci 2003;33:99—104.

DIGESTIONE

Dopo un rapido passaggio attraverso l'esofago le proteine del bolo alimentare entrano nel lume gastrico. Lo stomaco viene disteso dall'ingresso del cibo e si innesca la secrezione di gastrina. Questa determina la produzione cloridropica da parte delle cellule parietali e di enzimi digestivi dalle cellule delle ghiandole gastriche. Si ottiene così il chimo il quale, nello stomaco, non è esposto solo all'acido cloridrico, alla mucina ed ai sali inorganici ma anche a diverse isoforme di pepsina, ossia le principali proteasi gastriche.

DIGESTIONE

Le proteasi sono prodotte e secrete come zimogeni. Le interazioni elettrostatiche fra il segmento amino-terminale e la porzione attivata vengono scisse, il che provoca una modifica conformazionale sia nel segmento amino-terminale sia nella parte attiva. Pertanto la rimozione del segmento aminoacidico determina la conversione del PEPSINOGENO a PEPSINA che la forma enzimaticamente attiva. Con un pH pari a 5 o più unità solo poca pepsina è attivata. Il tasso di enzima attivo aumenta con il calo del pH gastrico. La miglior attività proteolitica si ottiene ad un pH fra 1,8 e 2,2. Le pepsine hanno prevalente specificità per le grandi molecole peptidiche e di preferenza agiscono in corrispondenza dei residui di fenilalanina, tirosina, leucina. I rimanenti frammenti proteici transitano nel duodeno dove l'acidità viene neutralizzata dal bicarbonato secreto dal pancreas e dall'intestino tenue.

DIGESTIONE

La digestione peptica in questo ambiente alcalino cessa ed inizia la digestione operata dalle proteasi pancreatiche: tripsina, chimotripsina, carbossipeptidasi che catalizzano l'ulteriore digestione dei frammenti proteici trasformandoli in oligopeptidi (di 3 aminoacidi) o in singoli aminoacidi che vengono captati attivamente dagli enterociti che possono funzionare da cellule presentanti l'Ag in quanto hanno sulla loro superficie Ag HLA di classe 2° determinano la TOLLERANZA ORALE cioè una specifica soppressione delle risposte immuni umorale e/o cellulo-mediata nei confronti di tali Ag. Il meccanismo con cui gli allergeni alimentari inducono tolleranza piuttosto che ipersensibilità non è ancora completamente chiaro, sembra coinvolgere complesse interazioni fra cellule epiteliali intestinali, cellule dendritiche, cellule M e linfociti T regolatori. Anche l'integrità della barriera epiteliale intestinale sembra avere un ruolo nella tolleranza orale poiché disfunzioni della stessa predispongono allo sviluppo di allergia alimentare.

TERAPIA DELL'ALLERGIA ALIMENTARE

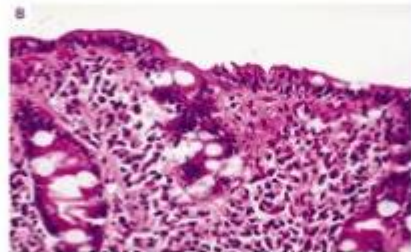
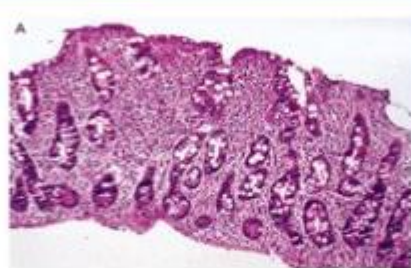
- 1-DIAGNOSI DI ALLERGIA ALIMENTARE**
- 2-ESCLUSIONE DELL'ALIMENTO/
CAUSALE**
- 3-ELIMINARE FATTORI FAVORENTI**

ASPETTI ISTOLOGICI DELLE BIOPSIE INTESTINALI NELLA MALATTIA CELIACA

**Atrofia totale dei villi
intestinali (St.IIIc)**

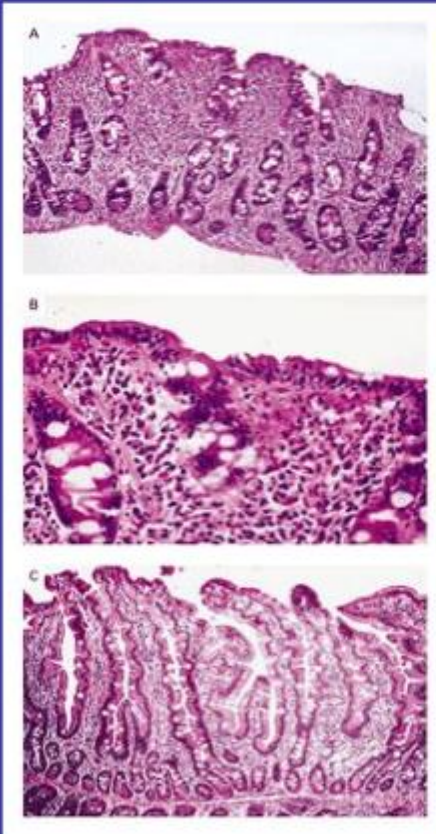
**Alterazioni istologiche:
Classificazione sec.
Marsh mod.
Oberhuber, I-II-III (a-
b-c)**

**Infiltrato
linfoplasmacellulare
ed eosinofilo**



**Infiltrato
Cellulare:
Anticorpi IgA
Linfociti T
citotossici
Eosinofili
Plasmacellule
Citochine
Mediatori
infiammatori..**

**CASO CLINICO:
M.CELIACO E ALLERGIA ALIMENTARE**



**DONNA 40 AA
DIAGNOSI CELIACHIA DA 4 MESI:
MARSCH III C**

**A DIETA PRIVA DI GLUTINE PERSISTONO
DISTURBI GASTROENTERICI
RINITE ALLERGICA PRIMAVERILE
SPT E RAST POSITIVI PER GRAMINACEE
E BETULACEE:**

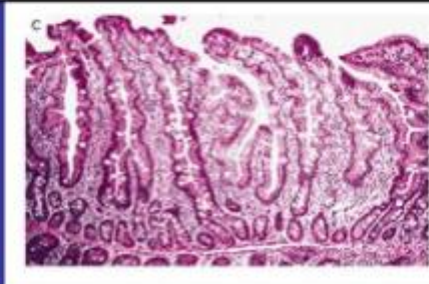
**SPT ALIMENTI ED IMMUNOCAP:
POSITIVO
PER PR-10 DI ALIMENTI VEGETALI
(sedano pera mela
albicocca carota..)**

**Dopo 2 mesi di DIETA ATTENTAMENTE
PRIVA ANCHE DI QUESTI ALIMENTI VEGETALI:
RISOLUZIONE DEI SINTOMI**

**CASO CLINICO:
M.CELIACO E ALLERGIA ALIMENTARE**

**DOPO UN ANNO DI DIETA PRIVA DI GLUTINE E DI ..PR-10:
EGDS CON BIOPSIE DUODENO-DIGIUNALI DI CONTROLLO:
NORMALE**

**Abbiamo quindi effettuato:
DBPC RANDOMIZZATI CON TUTTI GLI ALIMENTI VEGETALI ELIMINATI:
ASSENZA DI REAZIONI AVVERSE**



CRITICITA': QUALITA' DELLA VITA DEGLI ALLERGICI AGLI ALIMENTI



Dermografismi
Orticaria
Asma Bronchiale

**“Development and validation
of the Food Allergy
Allergy Quality of Life
Questionnaire-Adult Form”
Flokstra de Blok B.M. et al
Allergy, 2009**

SHOCK



Livello di attenzione

EMERGENZA

TERAPIA DELL'ALLERGIA ALIMENTARE

- 1-DIAGNOSI DI ALLERGIA ALIMENTARE
ESCLUSIONE DELL'ALIMENTO/
CAUSALE**
- 2-ELIMINARE FATTORI FAVORENTI**
- 3-TERAPIA IMMUNOLOGICA**



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



Current Opinion in
Immunology

Towards a cure for food allergy

Justin M Skripak and Hugh A Sampson

Table 1

Treatment type	Key features	Human clinical trials
<i>Prevention</i>		
Dietary allergen avoidance	May decrease atopy with: <ul style="list-style-type: none"> • Breastfeeding ≥ 4 months [6**] • Hydrolyzed cow's milk [7*] 	Yes
Early allergen introduction	Early peanut exposure maybe associated with decreased peanut allergy [8*,9]	Ongoing
<i>Allergen-specific</i>		
Oral immunotherapy	Incrementally increased swallowed allergen doses resulting in desensitization/? tolerance	Yes [15–21,22*,23,24]
Sublingual immunotherapy	Incrementally increased allergen doses held under tongue, then swallowed, resulting in desensitization/? tolerance	Yes [25**,26]
Heat-denatured protein	Extensively heated foods may be less allergenic allowing for administration in a subset of patients [29]	Yes [30]
Engineered recombinant food protein	T cell interaction without IgE binding	No [31,32**,33]
<i>Allergen non-specific</i>		
Anti-IgE immunotherapy	Decreases IgE available for allergen binding	Yes [34,35]
Chinese herbal medicine	General Th2 immune suppression, mechanism yet to be defined	Yes—Phase I trial underway

TERAPIA IMMUNOLOGICA NELL'ALLERGIA ALIMENTARE

```
graph TD; A[TERAPIA IMMUNOLOGICA NELL'ALLERGIA ALIMENTARE] --> B[IMMUNOTERAPIA INIETTIVA]; A --> C[IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE - ORALE]; B --> D["Subcutaneous immunotherapy for food allergy is not feasible because of an unacceptably high rate of systemic allergic reactions"]; D --> E["Nelson HS, J Allergy Clin Immunol 2007"]; C --> F["..there is general impression that food allergen exposure through the oral or sublingual routes is less risky than through the subcutaneous route."]; F --> G["M.Plaut, J.Allergy Clin Immunol, 2009"];
```

IMMUNOTERAPIA INIETTIVA

“Subcutaneous immunotherapy for food allergy is not feasible because of an unacceptably high rate of systemic allergic reactions”

Nelson HS, J Allergy Clin Immunol 2007

IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE - ORALE

“..there is general impression that food allergen exposure through the oral or sublingual routes is less risky than through the subcutaneous route.”

M.Plaut, J.Allergy Clin Immunol, 2009

Immunoterapia sublinguale-orale nell'allergia alimentare: criticità

1-In quali soggetti:

- con allergia alimentare grave ?
- con o senza sintomi respiratori ?
- età pediatrica: offre maggior successo
- adulto: protocolli diversi a seconda della fasce di età

2- Quali alimenti?

- utili e d'impatto sociale (latte-uovo-grano)
- più pericolosi sia per le reazioni che possono indurre sia perché più spesso "nascosti" (frutta secca)

3-Quale obiettivo?

- Indurre la tolleranza almeno verso l'alimento "nascosto" e mantenerla nel tempo

Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract

(*J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073-9)

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
VOLUME 116, NUMBER 5

Enrique et al 1077

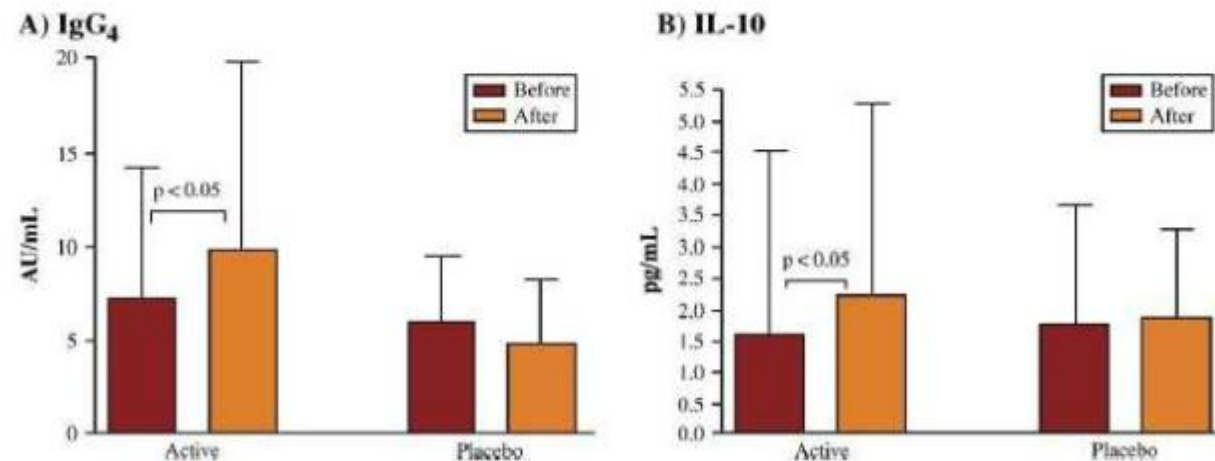


FIG 3. A, IgG₄ levels before and after treatment. B, IL-10 levels before and after treatment.

A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy

(Skripack JM et al, 2008; J Allergy Clin Immunol 122:1154-60.)

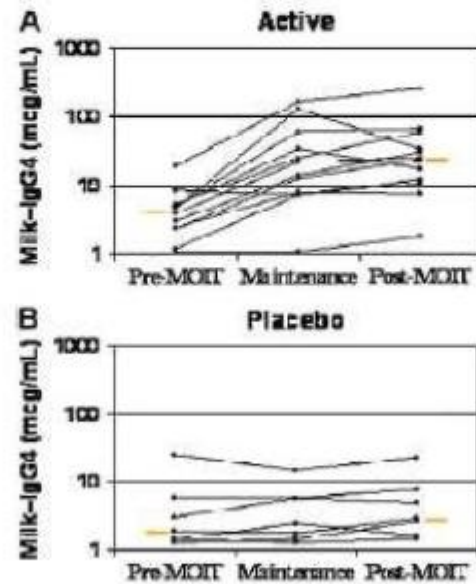


FIG 5. Change in milk-specific IgG4 levels. Results are shown before milk OIT (MOIT), at maintenance, and after MOIT for the active group ($P = .002$; A) and placebo group ($P = .6$; B). Change in threshold for active versus placebo groups, $F = .001$. Orange bars represent medians.

Editors' choice articles

Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions

Giorgio Longo, MD, Egidio Banti, MD,
Luca Ronfani, MD

MD, Angela Pittalis, MD,

CRITICITA':

**QUESTI SOGGETTI SONO DESENSIBILIZZATI
(IN GRADO DI TOLLERARE L'ALIMENTO IN UNA CERTA DOSE)**

OPPURE TOLLERANTI ?

**(IN GRADO DI TOLLERARLO ANCHE DOPO LA SOSPENSIONE GIORNALIERA
DELL'ASSUNZIONE E/O ESPOSTI A EVENTI**

FAVORENTI

LO SLATENTIZZARSI DI ALLERGIA ALIMENTARE

I.E. ESERCIZIO FISICO, FARMACI ...??)

g+
cedure sn...

© 2009 John Wiley & Sons A/S

**PEDIATRIC ALLERGY AND
IMMUNOLOGY**

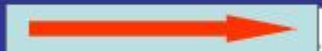
**Francesca Mori, Neri Pucci, Maria
Elisabetta Rossi, Maurizio de Martino,
Chiara Azzari and Elio Novembre**

Allergy and Clinical Immunology Unit, A. Meyer
Children Hospital, Department of Paediatric, University
of Florence, Florence, Italy

Short Communication

Oral desensitization to milk: how to choose the starting dose!

End point skin prick testing method


from the contro
reactions with th
Comparing the p
to the first dose
(0% vs. 50%), w
procedure allow
each single child,
the beginning.

In conclusion our procedure allows to be more confident with each single child when starting oral desensitization and it offered a better standardized approach to force tolerance avoiding individual variability.

TERAPIA IMMUNOLOGICA NELL'ALLERGIA ALIMENTARE

```
graph TD; A[TERAPIA IMMUNOLOGICA NELL'ALLERGIA ALIMENTARE] --> B[IMMUNOTERAPIA INIETTIVA]; A --> C[IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE - ORALE];
```

IMMUNOTERAPIA INIETTIVA

IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE - ORALE

CRITICITA': CONSIGLIARE O NO L'IMMUNOTERAPIA PER AEROALLERGENI A SOGGETTI CON ALLERGIA ALIMENTARE?

PUO' L'IMMUNOTERAPIA PER AEROALLERGENI MODIFICARE L'ALLERGIA ALIMENTARE?

Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients

R. ASERO

**SELEZIONE
PAZIENTI
(49)**

evaluated for their reactivity against fresh golden delicious apple only, irrespective of other coexisting vegetable food allergies.

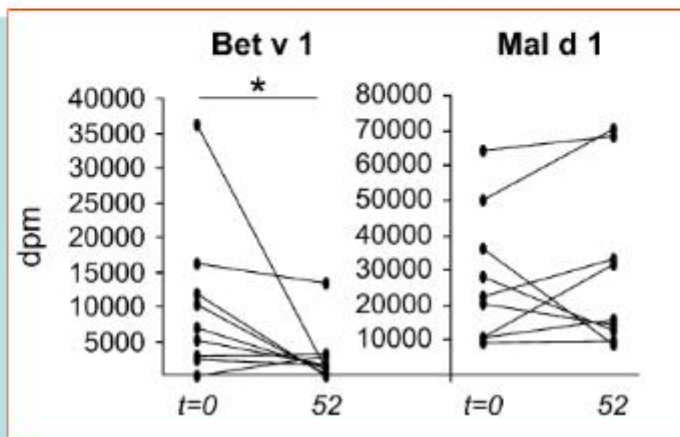
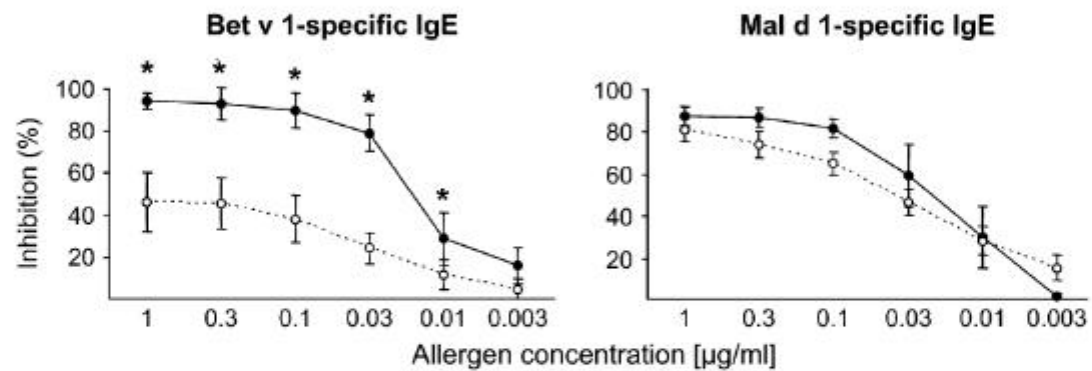
**SUCCESSO:
NELL'84% DEI CASI**

SIT effects

Overall 41/49 (84%) patients reported a significant reduction or a total disappearance of OAS symptoms on open challenges performed after SIT; in 22 (45%) cases rechallenge with golden delicious apple did not elicit OAS symptoms at all. Moreover, none of 13 patients in which

Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effect on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1

Kinaciyan et al. JACI 2007; 119 : 937



TERAPIA DELL'ALLERGIA ALIMENTARE

- 1-DIAGNOSI DI ALLERGIA ALIMENTARE
ESCLUSIONE DELL'ALIMENTO/
CAUSALE**
- 2-ELIMINARE FATTORI FAVORENTI**
- 3-TERAPIA IMMUNOLOGICA**
- 4-TERAPIA FARMACOLOGICA
PREVENTIVA**



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



Current Opinion in
Immunology

Towards a cure for food allergy

Justin M Skripak and Hugh A Sampson

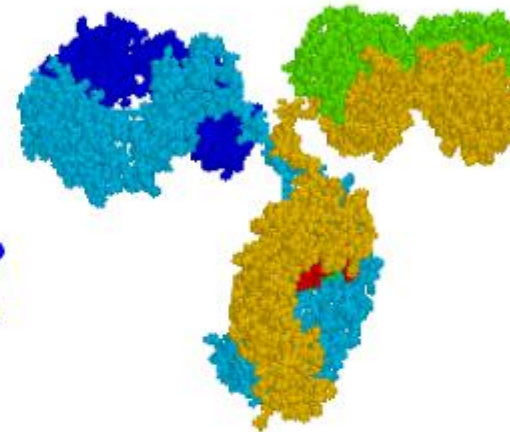
Table 1

Treatment type	Key features	Human clinical trials
<i>Prevention</i>		
Dietary allergen avoidance	May decrease atopy with: <ul style="list-style-type: none"> • Breastfeeding ≥ 4 months [6**] • Hydrolyzed cow's milk [7*] 	Yes
Early allergen introduction	Early peanut exposure maybe associated with decreased peanut allergy [8*,9]	Ongoing
<i>Allergen-specific</i>		
Oral immunotherapy	Incrementally increased swallowed allergen doses resulting in desensitization/? tolerance	Yes [15–21,22*,23,24]
Sublingual immunotherapy	Incrementally increased allergen doses held under tongue, then swallowed, resulting in desensitization/? tolerance	Yes [25**,26]
Heat-denatured protein	Extensively heated foods may be less allergenic allowing for administration in a subset of patients [29]	Yes [30]
Engineered recombinant food protein	T cell interaction without IgE binding	No [31,32**,33]
<i>Allergen non-specific</i>		
Anti-IgE immunotherapy	Decreases IgE available for allergen binding	Yes [34,35]
Chinese herbal medicine	General Th2 immune suppression, mechanism yet to be defined	Yes—Phase I trial underway

NUOVE TERAPIE PER IL TRATTAMENTO DELLE ALLERGIE ALIMENTARI NON ALLERGENE SPECIFICHE

ANTI IgE IMMUNOTHERAPY:

- **IgG UMANIZZATE ANTI-IgE: TNX-901**
: **STUDI PRELIMINARI** nell'allergia
all'arachide : 25% di insuccessi (Leung DY et
al, N Engl J Med 2003, 348: 98-93)
- **OMALIZUMAB**: somministrazione a vita ?
Utilizzo nelle fasi iniziali dell'immunoterapia
orale? (Mankad VS et al, Clin Rev Allergy
Immunol 2005; 29:17-30)



UTILIZZO DI PROTEINE ALIMENTARI

MODIFICATE con rimozione degli epitopi
leganti le IgE (Patriarca G et al, Dig Dis Sci 2006;
51: 471-3)

UTILIZZO DI MOLECOLE CHIMERICHE

leganti le IgE specifiche per alimenti (Kepley
C et al, Clin Immunol 2003; 108:89-94)

The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy

Kamal D. Srivastava, MPhil,^a Jacob D. Kattan, BS,^a Zhong Mei Zou, PhD,^a
Jing Hua Li, MD,^a Libang Zhang, MD,^b Sylvan Wallenstein, PhD,^c Joseph
Goldfarb, PhD,^d Hugh A. Sampson, MD,^a and Xiu-Min Li, MD^a *New York, NY*

JACI 2005; 115 : 171

E' POSSIBILE PREVENIRE L'ANAFILASSI NEL TOPO sensibilizzato all'arachide TRAMITE IL TRATTAMENTO CON LA FORMULA CINESE Food Allergy Herbal Formula-2 (FAH-2)

La FAH-2 è costituita da un insieme di erbe che attivano LyT CD8 a produrre IFGamma con conseguente modulazione della risposta specifica e riduzione della permeabilità vasale

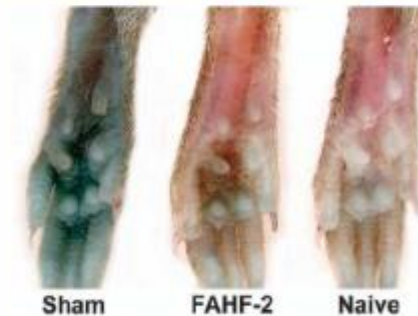


FIG 2. FAHF-2 prevented vascular leakage. Photograph illustrates mouse footpads after Evan's blue /peanut administration at week 14. Marked vascular leakage (blue) is seen in the sham-treated mice but not in FAHF-2-treated and naive mice. Results represent 2 to 3 mice from each group.

MANAGEMENT REAZIONI AVVERSE ALIMENTI

DIAGNOSI ALLERGIA
ALIMENTARE
CONTROLLO DEI FATTORI
FAVORENTI

Alimenti

Farmaci

Additivi

Attività sportiva

Infezioni

CONTROLLO CLINICO

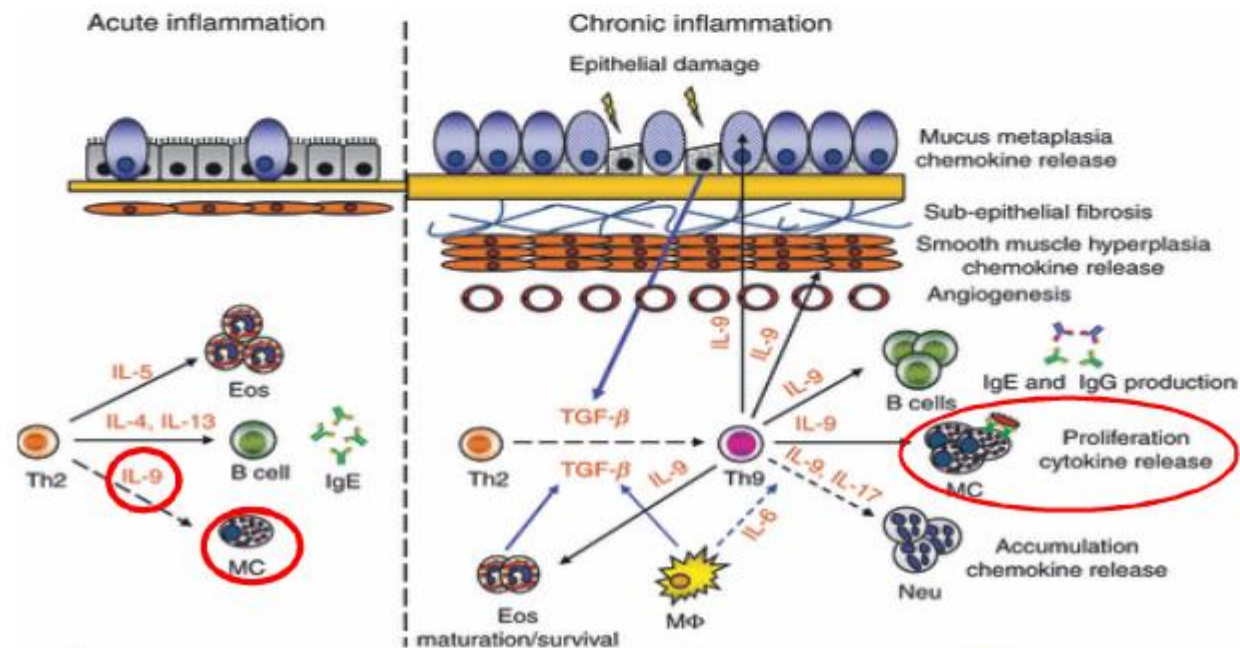
TERAPIA FARMACOLOGICA

Preventiva:
CROMONI
ANTISTAMINICI

Terapia emergenza :
Antistaminici
Corticosteroidi
Adrenalina

Plasticity of Th2 response: the Th9 cells

- Th9 cells constitute a distinct population of **effector T cells**
- Even though they **produce IL-10**, Th9 cells are not regulatory T cells
- Th9 cells **increase tissue inflammation** (if transferred in RAG1^{-/-} mice induce colitis and neuritis), **not associated with IgE response**.
- IL-9R is spread on all effector and regulatory T cells, thus IL-9 may function as a growth and differentiation factor for other effectors (mainly for Th17 cells) or negatively interferes with Treg cells activity.



IL-9 and mast cell-mediated gut permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity and Anaphylaxis

(Forbes et al. J Exp Med, 2005, 4, 14, 2008 897-913)

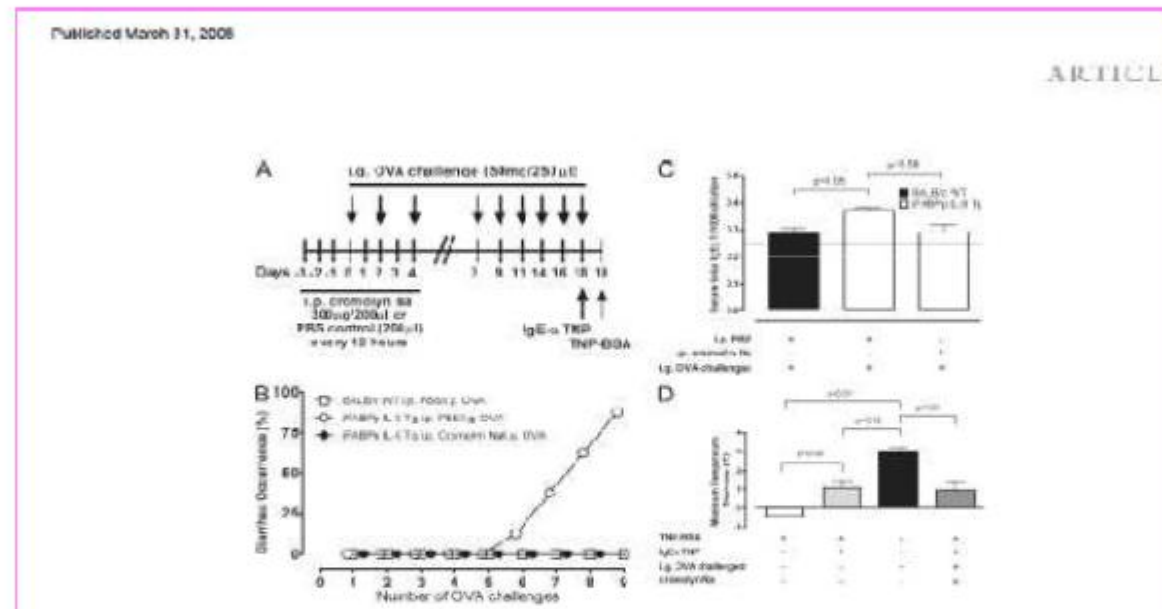


Figure 8. Treatment with mast cell stabilizing agent cromolyn sodium blocks intestinal permeability and protects against antigen sensitization.

C'E' QUALCOSA DI NUOVO OGGI "NELL'ARIA",
ANZI D'ANTICO
(Giovanni Pascoli – L'AQUILONE)

Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions

Katherine Arias, BHSc,^a

Methods: Mice were sensitized with peanut protein and cholera toxin via oral gavage weekly for 4 weeks. One week after the last sensitization, separate groups of mice were treated with either a (1) 5-lipoxygenase inhibitor, (2) a platelet-activating factor (PAF) receptor antagonist, (3) histamine receptor antagonists, or (4) a PAF receptor antagonist along with histamine receptor antagonists before peanut challenge.

(J Allergy Clin Immunol 2009;124:307-14.)

Clinical implications: Concomitant blockade of PAF and histamine may represent a life-saving therapy for food-induced anaphylaxis and a risk-reducing approach that facilitates the implementation of other therapies (ie, conventional immunotherapy or anti-IgE).

(min)				
Accuracy (R^2)	0.995	0.996	0.996	0.996

TERAPIA EMERGENZE ALLERGOLOGICHE POSIZIONAMENTO DEGLI ANTISTAMINICI

TRATTAMENTO DI PRIMA SCELTA
- orticaria-angioedema
- angioedema senza orticaria (ad eccezione dei difetti di C1-INH)
- SHOCK ANAFILATTICO

A second-line treatment :the administration of anti-histamines does not delay treatment with adrenaline and fluids

TRATTAMENTO DI PREVENZIONE
- ORTICARIA CRONICA
- ANGIOEDEMA RICORRENTE IDIOPATICO

Livello di evidenza 1++
Grado di raccomandazione A

POSSONO NON CONTROLLARE LA SINTOMATOLOGIA ANCHE INCREMENTANDO IL DOSAGGIO

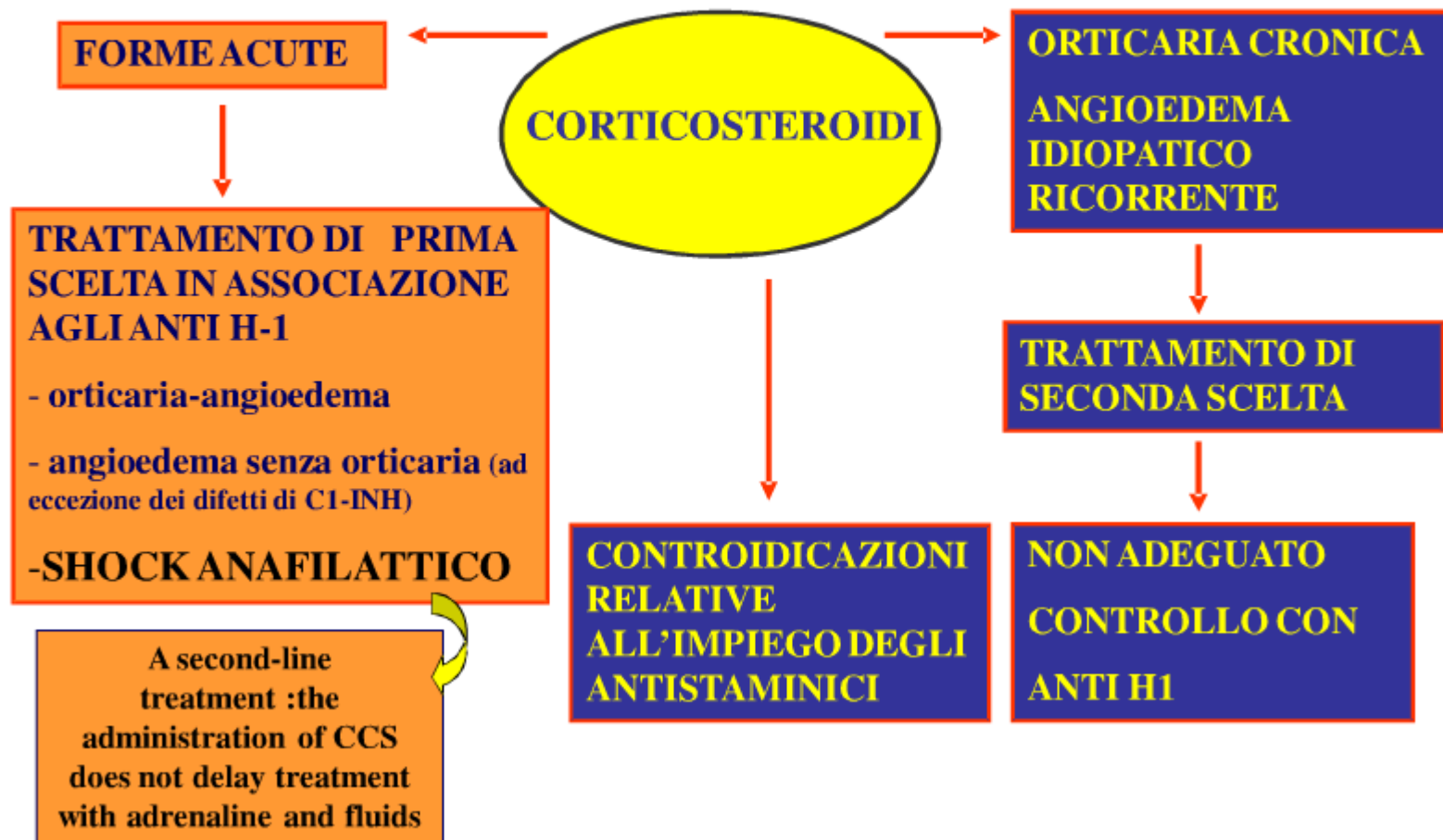
ANTI-H 1

DOSAGGI ELEVATI POSSONO INDURRE EFFETTI COLLATERALI IMPORTANTI

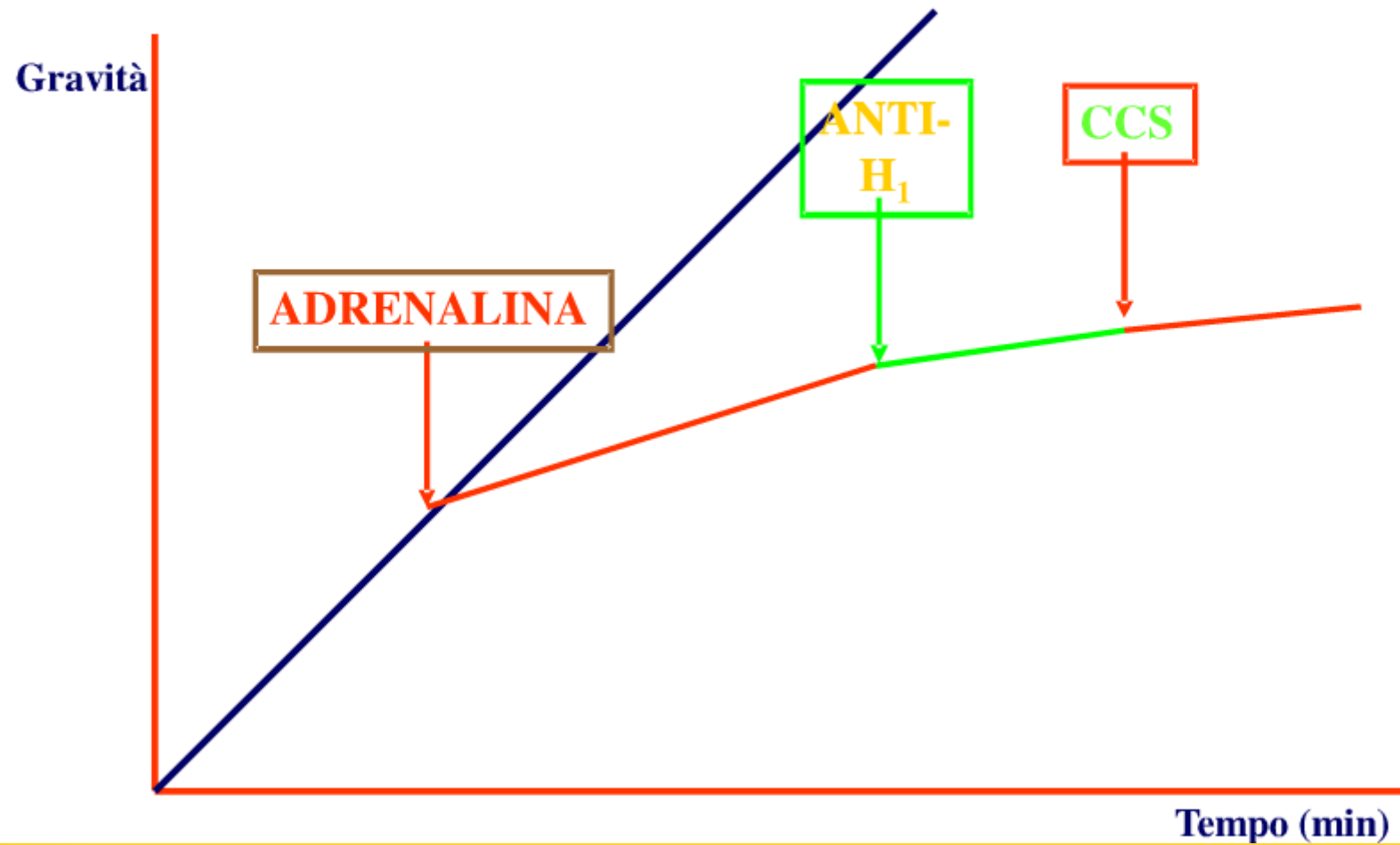
Studi clinici che prevedono l'associazione terapeutica anti-H1-anti H2 hanno dimostrato che i benefici rispetto all'impiego del solo anti-H1 sono modesti

TERAPIA EMERGENZE ALLERGOLOGICHE

POSIZIONAMENTO DEI CORTICOSTEROIDI



TERAPIA ANAFILASSI



ANAFILASSI

LA PREVENZIONE INIZIA AL PRONTO SOCCORSO



Adult autoinjectors contain 300 μg of adrenaline, and junior/paediatric versions contain 150 μg

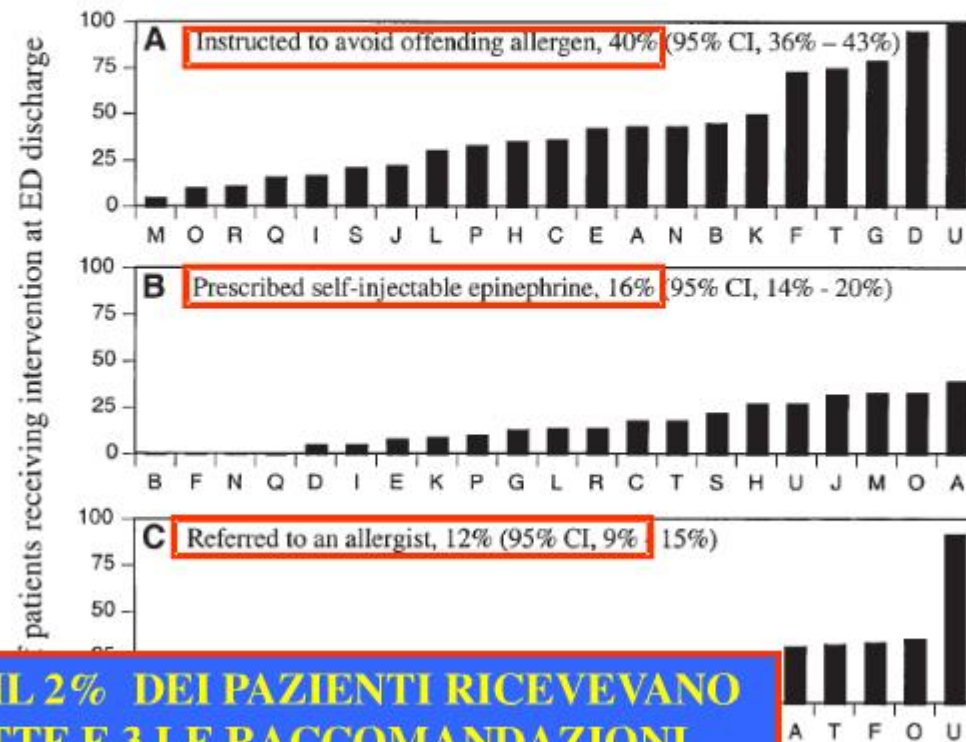
An adult autoinjector is recommended for children weighing > 30 kg.

PREVENZIONE ANAFILASSI

"Educazione del paziente"

Multicenter study of emergency department visits for food allergies

Analisi di 678 cartelle di 21 differenti Dipartimenti di emergenza



SOLO IL 2% DEI PAZIENTI RICEVEVANO TUTTE E 3 LE RACCOMANDAZIONI

FIG 1. Percentage of patients discharged with instructions to avoid offending allergen (A), prescription for self-injectable epinephrine (B), and referral to an allergist (C). (J Allergy Clin Immunol 2004;113:347-52.)



ALLERGY AND FOOD

Reazioni avverse ad alimenti

Non tossiche

(dipendono da una
susceptibilità individuale)

Reazioni immuno-
mediate

IgE-
mediate
(Allergia)

CRITICITA': Non solo i pazienti ma
anche
i medici hanno una
ridotta percezione
dell'importanza delle allergie
alimentari: necessità
di un maggior impegno
educazionale

Clinical reviews in allergy and immunology

Series editors: Donald Y. M. Leung, MD, PhD, and Dennis K. Ledford, MD

Management of food allergies in schools: A perspective for allergists

Michael C. Young, MD,^a Anne Muñoz-Furlong, BA,^b and Scott H. Sicherer, MD^c *Boston, Mass, Fairfax, Va, and New York, NY*

The allergist plays a key role in guiding families, schools, administrators, and policymakers in developing meaningful plans to improve the safety of the school setting for children with food allergies and anaphylaxis.





Grazie per l'attenzione !

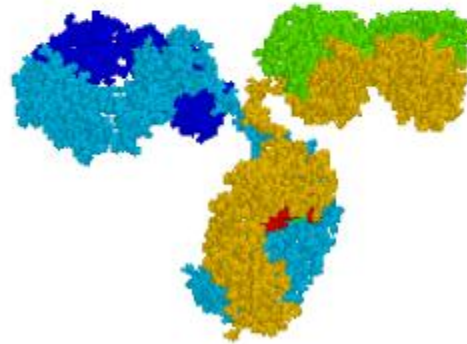


Fig. 2.2 Fattori che controllano la penetrazione dell'antigene e l'immunoregolazione a livello intestinale

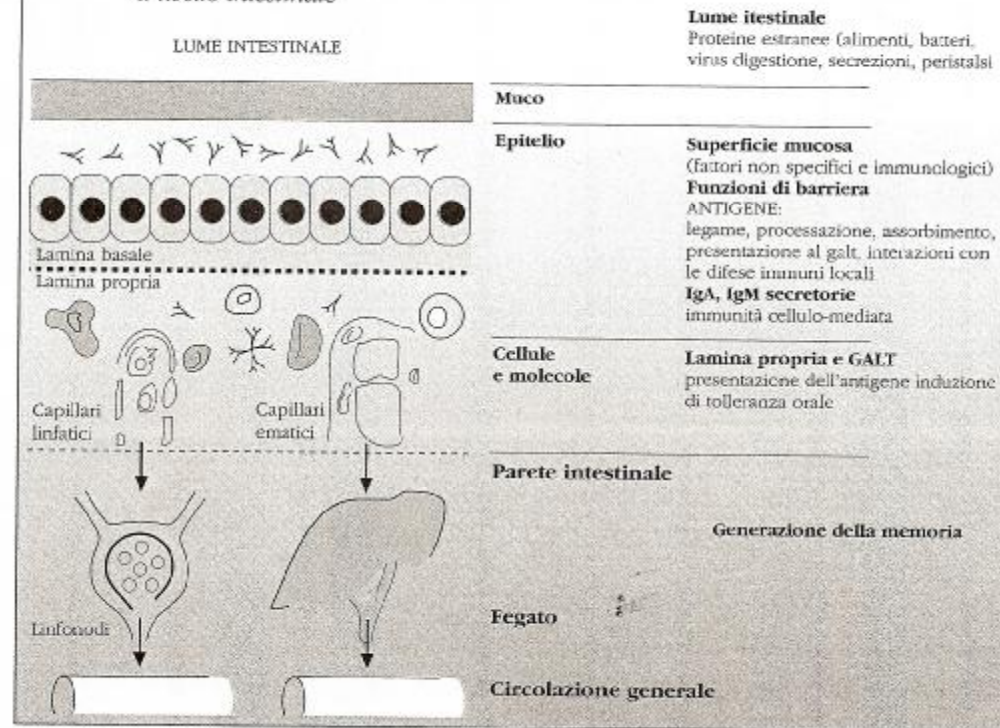


Fig. 2.3 Diagramma schematico delle tre maggiori funzioni dell'epitelio intestinale e del GALT.

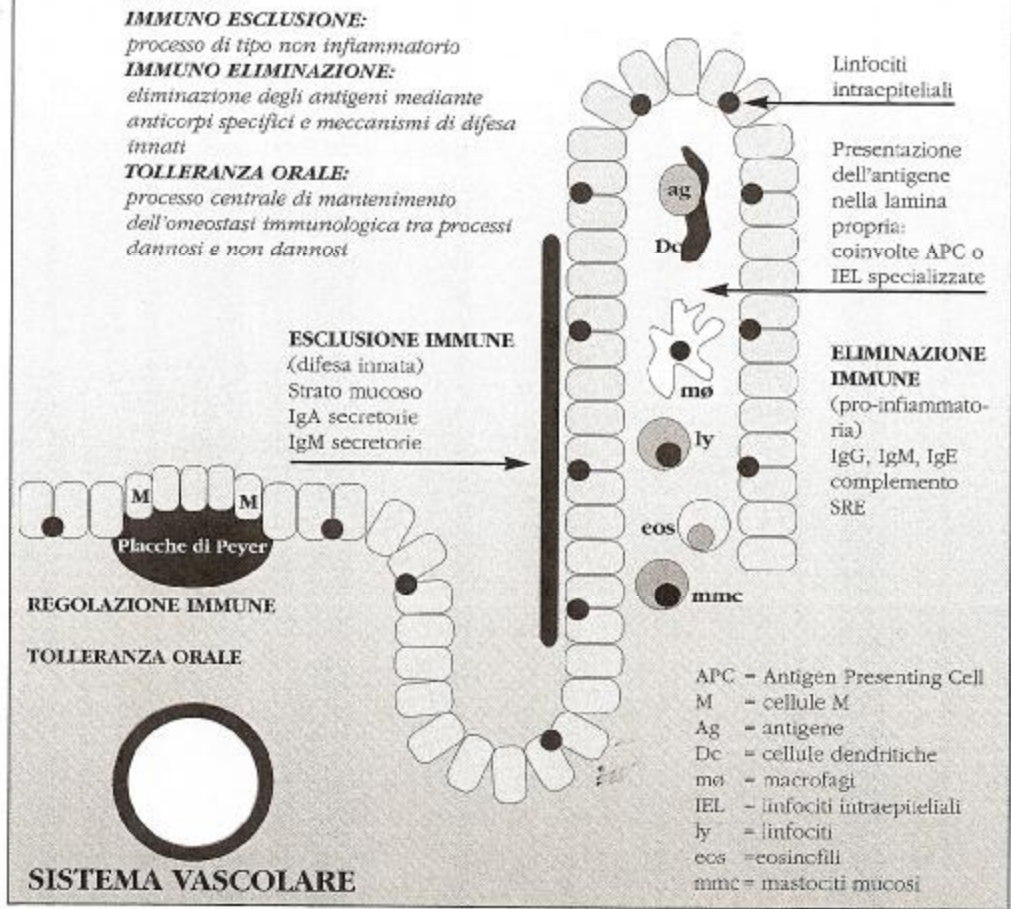


Fig. 2.4 Possibile meccanismo di induzione della tolleranza (presentazione dell'antigene attraverso gli enterociti). (Da Strobel, modificaio)

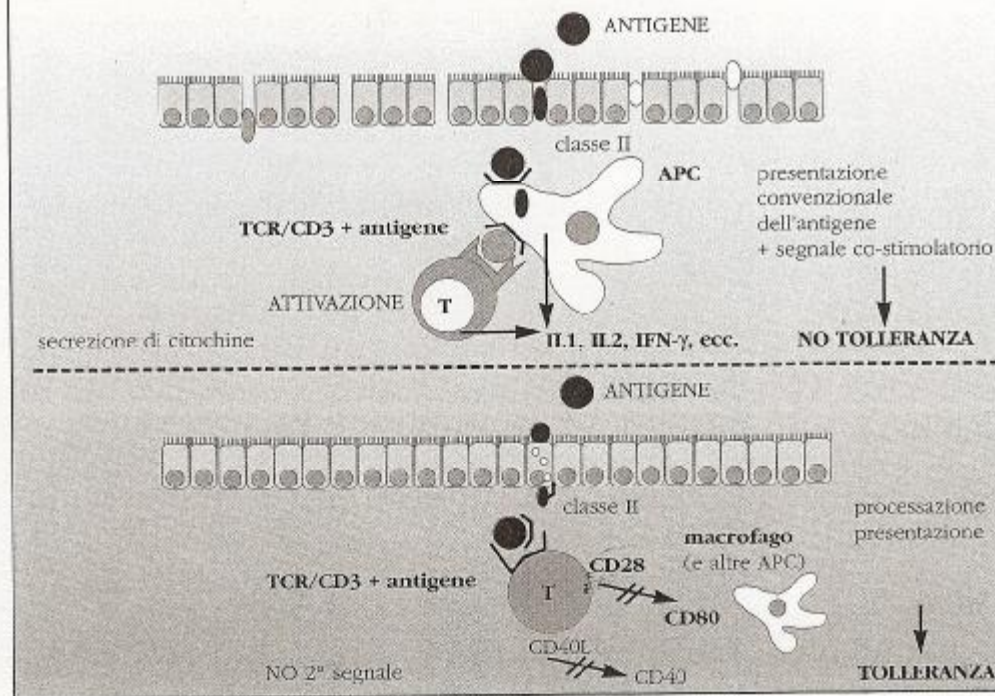


Fig. 2.5 *Ipotesi di tolleranza periferica mediata da cellule T-Soppressorie.*
 (Da Strobel, modificato)

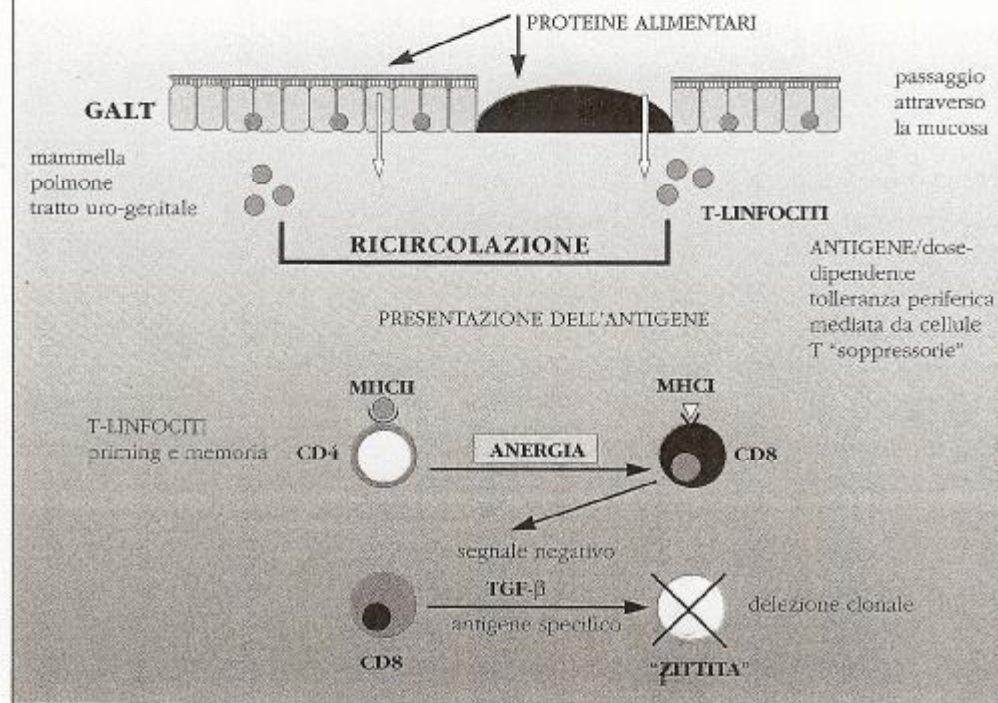
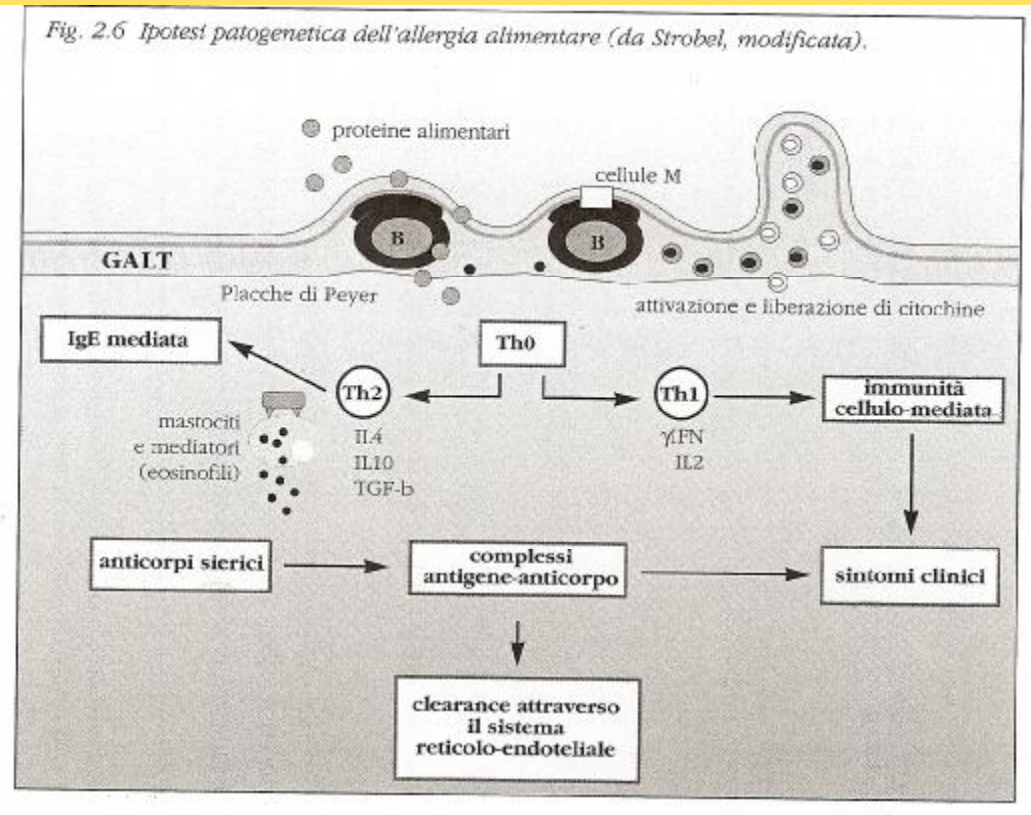


Fig. 2.6 Ipotesi patogenetica dell'allergia alimentare (da Strobel, modificata).



Tab. 3.1 Allergeni alimentari maggiori identificati e caratterizzati

Cibo	Allergene	Peso molecolare (kd)	Funzione biologica
Merluzzo (Gadus callarias)	Gad c1: parvalbumina	12	costituente della frazione miogena delle carni bianche
Gamberetto Paeneus atzecus	Pen a1: tropomiosina	36	attivazione dell'actina durante la contrazione muscolare
Paeneus indicus	Pen i1: Tropomiosina	34	
Metapaeneus ensis	Met e1: tropomiosina	34	
Arachide (Arachis hypogea)	Ara h1: vicilina	63	proteine di deposito dei semi
	Ara h2: isoforma di 1?	17	
Mela (Malus domesticus)	Mal d1: PRP= Pathogenesis Related Proteins	18	resistenza delle piante alle malattie
	Mal d2: Profilina	15	fertilizzazione della pianta
	Mal d 3: PRP	31	resistenza alle malattie
Sedano (Apium graveolens)	Api g1: PRP	17	resistenza alle malattie
	Api g2: profilina	15	fertilizzazione
Nocciola (Corylus avellana)	Cor a 1: profilina	17	fertilizzazione

Tab. 3.2 Caratteristiche delle proteine maggiori del latte

Proteina	concentrazione (g/l)	% delle proteine in toto	Peso molecolare (D)
Cascine	24-28	/	/
α-caseine	15-19	/	23.612-25.228
αs1	12-15	34	/
αs2	3-4	8	/
β-caseine	9-11	25	23.980
κ-caseine	3-4	9	19.005
γ caseine	1-2	4	11.557-20.520
Proteine del siero	5-7	/	/
β lattoglobulina	2-4	9	18.263
α lattalbumina	1,0-1,5	4	14.174
Proteoso-peptoni	0,6-1,8	4	/
Albumina	0,1-0,4	1	67.000
Immunoglobuline	0,6-1,0	2	160.000-200.000

Tab. 3.3 Caratteristiche delle proteine maggiori dell'uovo

Proteina	% delle proteine in toto	Peso molecolare (D)	pI
ALBUME			
Ovalbumina	54	44.500	4,5
Ovotransferrina	12	76.000	6,1
Ovomucoide	11	28.000	4,1
Ovomucina	3,5	5,5-8,3 x 10 e1.6	4,5-5,0
Lisozima	3,4	14.300	10,7
TUORLO			
Granulo:			
Lipovitellina	70	400.000	/
Fosvitina	16	160.000-190.000	/
Lipoproteina LD*	12	/	/
Plasma:			
Lipoproteina LD*	64	3-10 x 10 e1.6	/
Livetina	14	45.000-150.000	/

* Low-Density

Tab. 3.4 Tavola delle cross-reattività tra alimenti e altri allergeni.

Alimenti	Cross-reattività documentata
Mela	Patata, Carota, polline di Betulla
Carota	Sedano, Anice, Mela, Patata, Segale, Frumento, Ananas, Avocado, polline di Betulla
Cereali	Frumento, Segale, Orzo, Avena, Granoturco, Riso, polline di Graminacee, Corrispondenti pollini
Merluzzo	Anguilla, Sgombro, Salmone, Trota, Tonno
Latte di mucca	Latte d'asina, Latte di capra, Latte di altri animali simili
Uova	Albume, Lisozima, Tuorio, Ovoalbumina, Ovomucoide
Aglio	Cipolla, Asparago
Miele	Contaminazione da polline di Compositae
Piselli	Lenticchie, Liquerizia, Semi di soia, Fagioli bianchi, Noccioline americane, Finocchio
Pesca	Albicocca, Prugna, Banana, Guava
Noce americana	Noccioline, Noce, Noce brasiliana
Riso	Cereali, Granoturco, polline di Segale
Gamberetto	Granchio comune, Aragosta, Calamaro, Gambero, Acari

Tab. 3.5 Cross-reattività tra allergeni inalatori ed alimentari

Betulla con:	Mela, Pera, Pesca, Albicocca, Prugna, Ciliegia, Banana, Noce, Nocciola, Sedano, Finocchio, Carota.
Nocciolo con:	Mela, Pesca, Ciliegia, Carota, Limone.
Parietaria con:	Gelso, Basilico, Ciliegia, Melone.
Graminacee con:	Pomodoro, Melone, Anguria, Arancia, Kiwi, Frumento.
Composite con:	Sedano, Mela, Melone, Anguria.
Ambrosie con:	Melone, Banana.
Acari con:	Gamberetto, Lumaca.

Tab. 3.6 Tavola delle reattività multiple tra allergeni alimentari, allergeni inalanti ed altro

Alimenti	Reattività multipla
Brassicaceae,	All'interno della famiglia: cavolo (verza, cappuccio, rapa, Cruciferae fiore, broccolo, di Bruxelles), rapa, colza, ravizzone e loro olii
Compositae, Asteraceae	All'interno della famiglia: camomilla, carciofo, cicoria, lattuga, girasole, (semi ed olio), dragoncello e con i corrispondenti pollini
Cucurbitaceae	All'interno della famiglia: zucchini, zucca, melone, anguria, cetriolo e con il polline di Gramineae e con il pomodoro (fam. Solanaceae)
Gramineae, Poaceae (fam. Solanaceae)	All'interno della famiglia: frumento, mais, segale, orzo, riso, avena, con il polline di Gramineae e con il pomodoro
Leguminoseae, Papilionaceae	All'interno della famiglia: fagioli, soia, arachidi, piselli, lenticchie, liquerizia, gomme
Liliaceae	All'interno della famiglia: asparago, porro, cipolla, aglio ecc.

Alimenti	Reattività multipla
Solanaceae	All'interno della famiglia: patata, melanzana, peperone, pomodoro e con le Gramineae
Rosaceae	All'interno della famiglia: mandorle, mela, albicocca, pesca, susina, ciliegia, prugna, fragola e con il polline di Betulla
Rutaceae	All'interno della famiglia: limone, mandarino, pompelmo, arancia, cedro e con il vischio (fam. Loranthaceae)
Umbelliferae, Apiaceae	All'interno della famiglia: anice, carota, finocchio, sedano, prezzemolo e con il polline di Artemisia
Grano, Segale	Papaina, bromelina e polline di Betulla
Banana, Castagna, Kiwi, Avocado	Tra di loro e con il lattice
Banana	Melone e polline di Compositae
Carota	Lattuga, sedano, anice, mela, patata, segale, frumento, ananas, avocado e polline di Betulla
Mela	Patata, carota, sedano e con il polline di betulla
Semi e noci	Fra di loro (noce, noce americana, nocciola, mandorla) e con l'arachide (fam. Leguminosae)
Nocciole, Sedano, Carota, Arancio, Patata, Ciliegia, Kiwi	Polline di betulla
Sedano	Carota, cumino, anice, finocchio, coriandolo, pepe, noce moscata, zenzero, cannella
Nocciole	Segale, semi di sesamo, kiwi, semi di papavero
Latte	Fra di loro (latte di mucca, latte di capra ecc.)
Uova	Singole proteine: ovoalbumina, ovomucoide e con le piume ed il siero di volatili
Carni	Fra di loro (carne di maiale, carne di bue, carne di coniglio ecc.) e fra carne di bovino e latte
Crustacea	All'interno della famiglia: gambero, aragosta, granchio, calamaro, ecc.
Gasteropodi	Acari
Molluschi	Tra di loro (mitili, vongole, ostriche, ecc.)
Pesci	Tra di loro (merluzzo, sgombro, salmone, trota, tonno, ecc.)
Surimi	Merluzzo

Tab. 4.1 Allergeni inaspettati nei prodotti alimentari

ALIMENTO	ALLERGENE SCATENANTE	CONCENTR.	INFORMAZIONI
Dolce al cioccolato	nocciola	0.2%	non dichiarato
Polpette di carne	uovo (ovoalbumina)	0.14%	non dichiarato
	uovo (ovoalbumina)	0.16 %	non dichiarato
Pasta	uovo (ovoalbumina)	1.1%	non dichiarato
	uovo (ovoalbumina)	<0.013%	non dichiarato
Gelato di soia	latte (caseina)	0.12%	contaminazione del cucchiaino del gelato precedente
Cioccolato fondente	latte (caseina)	0.8%	contaminazione dei macchinari industriali
Lecca-lecca alla fragola	latte (caseina)	0.2%	non dichiarato
Salsiccia	latte (caseina)	1.0%	non dichiarato
Salsiccia	latte (caseina)	0.06%	contaminazione
Hot-dog	latte (caseina)	0.04%	contaminazione
Prosciutto	latte (caseina)	2.6%	non dichiarato
Meringa	latte (lattosio)	2.5%	non dichiarato
Farina di grano saraceno	glutine di grano	1.3%	dichiarata
Pasta deglutinata	glutine di grano	11.9%	aggiunta del 15% di farina di grano falsamente dichiarata come deglutinata
Pasta di granoturco deglutinata	glutine di grano	0.3%	contaminazione dei macchinari industriali
Hamburger	soia	2.1%	dichiarato ma non riconosciuto come rischio (allergia alle arachidi)
Kebab	soia	7.0%	dichiarato ma non riconosciuto come rischio (allergia alle arachidi)
Prod. a base di prosciutto		prot. di pollo	non dichiarata

Tab. 4.2 Esempi di alimenti che possono trovarsi come allergeni nascosti

ALLERGENE	PREPARATO ALIMENTARE
Gomma adragante, E413	margarina, formaggi molli freschi, maionese, bibite analcoliche, hamburger, dentifricio, olio di fegato di merluzzo, olio minerale, gel lubrificanti, preparazioni solubili di vitamine
Noce di cocco Datteri	prodotti di pasticceria, creme abbronzanti
Noce Noci brasiliane Nocciole Arachidi Mandorle Noci americane Anacardio	gelati, prodotti di panetteria e pasticceria, dolci, liquori, prodotti a base di cioccolato, salse per paste o per carni, ricette a base di verdura, caramelle, torrone, marzapane, canditi, zuppe
Pollo Tacchino	salsicce, wurstel, mortadella, polpette, pasticcio di carne
Semi di soia	hamburger, carne trita, sudcedanei della carne, salse, cereali, prodotti di panetteria, zuppe, gelati di crema, dessert surgelati, caramelle gommosi, gelatine di frutta, per aumentare la consistenza nei pasticci di carne
Albume Tuorlo Ovoalbumina Ovomucoide Lizozima	condimenti per insalata, pasta, meringhe, zuppe commerciali, sorbetti, glasse per dolci, gelati, salsicce, carni inscatolate, ripieni di carni, maionese, cibi impanati, salse, prodotti di pasticceria, dolci, prodotti di panetteria, l'albumo è usato anche come chiarificante, ad esempio nel vino bianco
Semi di papavero Semi di finocchio Semi di sesamo	prodotti di panetteria, insalata mista
Grano	prodotti contenenti cereali, prodotti di panetteria, salsicce, snack, dolci e merendine

Tab. 4.3 Alimenti che possono contenere proteine della soia

Baby foods	Alimenti per bambini
Bakery goods*	Prodotti da forno*
Black pudding	Pudding
Bread (esp. high-protein bread)**	Pane**
Breakfast cereals (some)	Cereali
Burger patties	Burger vegetali
Butter substitutes	Sostitutivi del burro
Cakes	Dolci
Candy	Canditi
Canned meat or fish in sauces*	Carne in scatola o pesce cucinato con salsa*
Canned or packaged soups*	Zuppe in scatola*
Canned tuna	Tonno in scatola
Cheese (artificial) made from soybeans*	Formaggio di soia
Chinese food	Cibo cinese
Chocolates (cream center)	Cioccolata
Cookies	Galette
Cooking oils	Oli da cucina
Crackers	Crackers
Desserts	Dessert
Gravy (sauce) powders	Polveri per salse
Hamburger patties	Pane per hamburger
Hot dog	Hot dog
Hydrolyzed vegetable protein (may be wheat)***	Proteine vegetali idrolizzate
Ice cream	Gelati
Infant formula (including cow's milk formula)	Formule per l'infanzia (incluse quelle latte)
Liquid meal replacers	Pasti sostitutivi liquidi
Margarine	Margarina
Meat products (e.g., sausages, pastes, Vienna sausages, wieners)	Prodotti di macelleria
Muesli	Muesli
Pies (meat or other)*	Pasticcini di carne o altro
Powdered meal replacers	Pasti sostitutivi solidi
Salad dressing	Condimenti per insalate
Sauces (e.g., Worcestershire, sweet and sour, HP, Teriyaki)	Salse varie
Seasoned salt	Sali di stagionatura
Shortenings	Grassi di pasticceria
Snack bars	Merendine
Soups	Minestre
Soy pasta products	Prodotti di pasta di soia
Soy sauce	Salsa di soia
Soy sprouts (Chinese restaurants)	Germogli di soia
Soybeans	Soia
Stew (commercial)	Stufati
Stock cubes (bouillon cubes)	Dadi per brodo
Tofu	Tofu
Tofutti	-
Tv dinners	Cene per TV

* Vi può essere aggiunta di proteine di soia

** Specialmente nel pane ad alto contenuto di proteine

*** Possono essere anche rappresentate dal grano

Tab. 4.4 Altre fonti di contatto con la soia

Adhesives	adesivi
Blankets	coperture
Body lotions and creams	creme e lozioni per il corpo
Enamel paints	smalti colorati
Fabric finishes	appretti per tessuti
Fabrics	tessuti
Fertilizers	fertilizzanti
Flooring materials	materiali per pavimenti
Lubricants	lubrificanti
Nitroglycerine	nitroglicerina
Paper	carta
Printing inks	inchiostro da stampa
Soaps	saponi

Tab. 4.5 Codici internazionali di identificazione di sostanze allergizzanti e loro comune utilizzazione

Allergene	Numero additivo	Utilizzazione
Gomma arabica, Gomma di acacia	E 414	Glasse per dolci Sorbetti Budini Gelati Caramelle Preparazioni per diabetici
Semi di carruba, Gomma di robinia	E 410	Farina Conserve e succhi di frutta Liquori Cosmetici Sigarette Marmellate Yogurt Glasse per dolci Carni inscatolate Mostarde Dentifrici Sostitutivo del cioccolato, cacao e caffè
Gomma di guar	E 412	Formaggio Yogurt Condimenti per insalate Gelati Zuppe inscatolate Preparazioni alimentari dietetiche Composizioni per uso farmaceutico Creme cosmetiche Dentifrici
Gomma adragante	E 413	Margarina Formaggi molli freschi Maionese Bibite analcoliche Hamburger Dentifricio Olio di fegato di merluzzo Olio minerale Gel lubrificanti Preparazioni solubili di vitamine

Tab. 4.6 Alimenti che possono contenere arachide o olio di arachide

Baked goods	prodotti da forno
Baking mixes	impasti di cottura
Battered foods	cibi sbattuti
Biscuits	biscotti
Breakfast cereals	cereali per colazione
Candy	canditi
Cereal-based products	prodotti con cereali
Chili	chili
Chinese dishes	piatti cinesi
Cookies	dolci
Egg rolls	panini all'uovo
Ice cream	gelati
Margarine	margarina
Marzipan	marzapane
Milk formula	formule lattee
Pastry	pasticceria
Peanut butter	burro di arachidi
Satay sauce and dishes	piatti indiani
Soups	zuppe
Sweets	dolciumi
Thai dishes	piatti thailandesi
Vegetable fat	grassi vegetali
Vegetable oil	oli vegetali

Tab. 4.7 Membri della famiglia dei legumi

FAGIOLI
 Aduki beans
 Broadbeans
 Blak-turtle beans
 Black-eyed beans
 Cowpea
 Garbanzo beans
 Great Northern beans
 Green beans
 Kidney beans
 Lima beans
 Mung beans
 Navy beans
 Pinto beans
 Snap beans
 String beans
 Wax beans

ALTRI

$\alpha\alpha$ (sprouts)
 Acacia (gum)
 Carob
 (chocolate substitute)
 Cassia or senna
 (in laxatives, curry,
 cinnamon)
 Chick beans
 (used in curries, cinnamon,
 primary flavoring
 in imitation maple syrup)
 Fava beans
 Fenugreek
 Lentils
 Masur beans
 Licorice
 Pea
 Green pea
 Purple-hull pea
 Peanut
 Soy beans
 Tamarind
 Tragacanth (gum)

germogli di $\alpha\alpha$
 gomma di acacia
 carruba

 cassia o senna
 (in lassativi e curry)

 ceci
 (usato in curry,
 imitazioni di aromi,
 sciroppo d'acero)
 fave
 fieno greco
 lenticchie

 liquerizia
 piselli
 piselli frschi

 arachidi
 soia
 tamarindo
 gomma adragante

* Si mantengono termini senza corrispondenti italiani ad uso dei viaggiatori

Tab. 4.9 Alimenti che possono contenere frumento

Alcoholic beverages (made from grain alcohol)	Bevande alcoliche (ottenute dal grano)
Ale	birra
Beer	birra
Wine	vino
Bourbon	bourbon
Whiskey	whiskey
Baked goods	prodotti da forno
Biscuits	biscotti
Breads (including rye bread)	pane e pane di segale
Cakes	dolci
Cookies	gallette
Baking mixes	panetteria
Barley bread and drinks	pane e bevande di orzo
Battered foods	cibi sbattuti
Bouillon cubes	dadi per brodo
Breaded meats	carni in crosta
Breakfast cereals colazione	cereali per
Candy	canditi
Chocolate candy	dolciumi
Canned processed meat	carne in scatola
Cereals grain	cereali in grani
Cousous	cous cous
Gravy	sugo
Hot dogs	hot dogs
Ice cream	gelati
Ice cream cones	coni per gelati
Luncheon meats	spuntini di carne
Licorice	liquerizia
Macaroni	maccheroni
Malt	malto
Malte'd milks	latte al malto
Milk shakes	frappè
Noodle products pasta	paste per brodo varietà di paste
Pepper (compound or powdered flour filler)	pepe macinato o composto
Pies	pasticcini
Processed meats	carni processate
Sausages	salsicce
Semolina	semolino
Snack foods	merendine
Soups	minestre
Soy sauce	salsa di soia
Spaghetti	spaghetti
Tablets	pastiglie

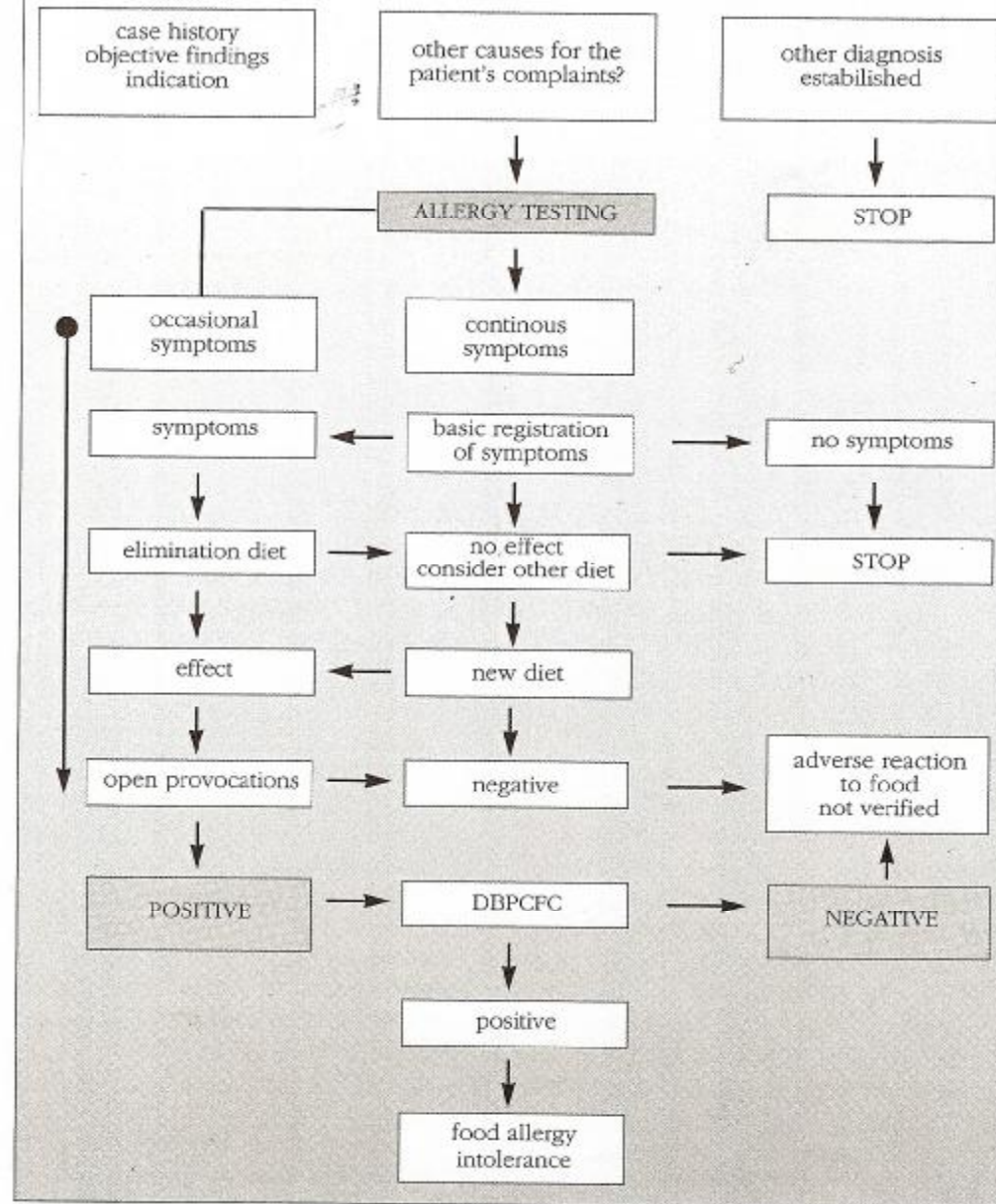
Tab. 4.11 Alimenti che **possono** contenere proteine dell'uovo

Baked goods	prodotti da forno	Baking mixes	impasti per cottura
Batters	pastella	Bearnaise sauce	salsa bearnese
Bouillon	brodo (come chiarificante)	Breakfast cereals	cereali per colazione
Cake flours	farine per dolci	Sweets	dolciumi
Cookies	biscotti	Creamy fillings	ripieni alla crema
Custard	crema	Egg noodles	tagliolini all'uovo
French toast	pancarè	Hollandaise sauce	salsa olandese
Ice cream	gelati	Macaroni	maccheroni
Malted cocoa drinks	ovomaltina e simili	Marshmallows	caramelle gomose
Lemon curd	crema al limone	Mayonnaise	mayonnaise
Meringue	meringa	Omelettes	omelette
Processed meat products	polpette, polpettone, sugo di carne	Puddings	budini
Salad dressings (creamy)	condimenti per insalata (cremosi)	sherbets	sorbetti
Soufflees	suofflees	Soups	minestre
Spaghetti	spaghetti	Tartar sauce	salsa tartara
Turkish delight	"delizia turca"	Waffles	cialde
Wines	vini (se chiarificati con bianco d'uovo)		

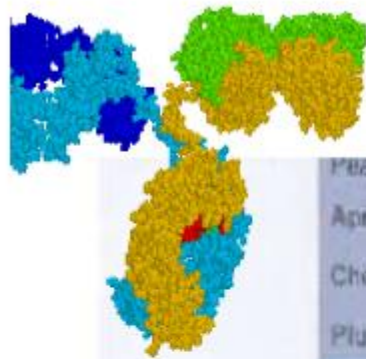
Tab. 4.12 *Alimenti che **possono** contenere latte*

Batter fried foods	cibi fritti in pastella	bisquits	biscotti
Bread	pane	breakfast cereals	cereali da colazione
Cakes	dolci	chocolate	cioccolato
Cream sauces	salse con panna	cream soups	minestre con panna
Custard	creme	fish in batter	pesce in pastella
Gravies and gravy mixes	sughi e irtingoli	ice cream	gelati
Instant mashed potatoes	purè di patate istantaneo	muffins	muffins
margarine	margarina	packaged soups	zuppe in scatola
Muesli	muesli	puddings	budini
Baked goods Pies	prodotti da forno pasticci	sausages	insaccati
Rusks Sherbet	fette biscottate sorbetti	soy cheese	formaggio di soia
Soup mixes	zuppe pronte	sweets	dolciumi
Vegeterian cheese	formaggio		

Tab. 6.1 Flow-chart diagnostico dell'allergia alimentare secondo il position paper dell'EAACI (1995)



Distribuzione delle sensibilizzazioni di alcuni panallergeni



Peach
Apricot
Cherry
Plum
Apple
Pear
Hazelnut
Plane pollen
Birch pollen
Olive pollen
Grass pollen



**REAZIONI GRAVI :
RESISTENTI AL
CALORE E
DIGESTIONE PEPTICA**

**LIPID TRANSFER PROTEIN
e.g. rPrup3**

PR10 e.g. BetV1

PROFILINE e.g. Betv2

**REAZIONI NON GRAVI : INATTIVATE
DAL CALORE, DAI PROCESSI DI
LAVORAZIONE INDUSTRIALE E DALLA
DIGESTIONE PEPTICA**

**CRITICITA' :COME UTILIZZARE LA
DIAGNOSTICA MOLECOLARE IN ALLERGOLOGIA
(Component Resolved Diagnosis)**

- 1. TEST CUTANEI CON ALLERGENI NATURALI
(SINGOLE PROTEINE ALLERGENICHE)**
- 2. TEST IN VITRO CON ALLERGENI RICOMBINANTI
(IMMUNOCAP-PHADIA)**
- 3. PROTEONOMIC MICROARRAY**

“The more tests are performed, the more difficult becomes the interpretation of the results” Eigemann P.A., Allergy, 2008

DIAGNOSI

Test di provocazione in doppio cieco controllato con placebo (DBPCFC)

Gli alimenti da valutare sono decisi in base all'anamnesi o ai risultati dei test cutanei o del RAST

I cibi che poco probabilmente sono causa di reazione allergica possono essere valutati in aperto o in singolo cieco

I cibi sospetti dovrebbero essere eliminati da 7 a 14 giorni prima dello studio

Devono essere sospesi i farmaci che possono interferire

Se il test in doppio cieco è negativo deve essere eseguito in aperto sotto osservazione per escludere il raro risultato falso negativo

Pazienti con storia di anafilassi devono eseguire il test solo se la storia e test di laboratorio non sono in grado di formulare la diagnosi e devono essere eseguiti in terapia intensiva, oppure se si pensa abbiano perso col tempo la sensibilizzazione

Allergie alimentari multiple (rare), se sospettate devono essere confermate a DBPCFC

**METODI STANDARDIZZATI PER LA DIAGNOSI DELLE REAZIONI
ALLERGICHE AGLI ALIMENTI**

CRITICITA' del "Gold Standard":

QUANDO EFFETTUARE DBPC TEST?

**SOLO QUANDO LA STORIA CLINICA ED I TEST NON SONO
CONCLUSIVI PER L'IDENTIFICAZIONE DELL'ALIMENTO CAUSALE ?**

SOLO PER ALIMENTI ESSENZIALI ?

GESTIONE DEL RISCHIO

Tabella III. Concentrazioni di IgE alimento-specifiche predittive di reattività clinica

Allergene	Concentrazione soglia (kU _A /L)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Valore predittivo positivo (%)	Valore predittivo negativo (%)
Uovo	7	61	95	98	38
Bambini ≤ 2 anni *	2			95	
Latte	15	57	94	95	53
Bambini ≤ 2 anni §	5			95	
Arachide	14	57	100	100	36
Pesce	20	25	100	100	89
Soia	30	44	94	73	82
Grano	26	61	92	74	87
Frutta secca #	circa 15	-	-	circa 95	

Adattata da Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6. Usato con autorizzazione.

* Boyano MT, et al. Validity of specific IgE in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-9. § Garcia-Ara C. et al. Specifici IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90

#Valori probabili stimati

DIAGNOSI

Dosaggio IgE specifiche in vitro (CAP/RAST)

E' stato dimostrato che l'uso di una misurazione quantitativa di IgE specifiche per i cibi è più predittivo di una allergia alimentare IgE-mediata sintomatica

Livelli di IgE specifiche che superano valori diagnostici indicano che c'è una probabilità maggiore del 95% che il paziente abbia una reazione allergica qualora ingerisca l'alimento specifico

DIAGNOSI

TEST CUTANEI ALLERGOLOGICI

Prick by prick con alimenti freschi

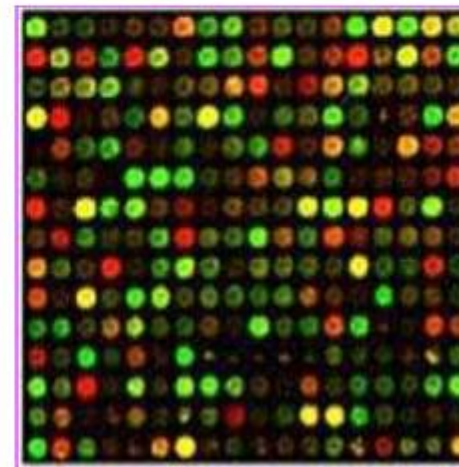
per la valutazione di allergie a molti frutti ed ortaggi (ad es. mele, banane, arance, patate, carote, sedano ecc.) gli estratti del commercio sono generalmente inadeguati a causa dell'instabilità dell'allergene per cui si possono usare alimenti freschi per la prova cutanea

ALLERGENI RICOMBINANTI

Usando gli antigeni ricombinanti è possibile allestire microarray per pannelli di allergeni differenti del singolo alimento

Componenti allergenici: alimenti

- f351 rPen a 1 tropomiosina (ricombinante)
- **f416 rTri a 19; Omega-5 Gliadin (ricombinante)**
- f419 rPru p 1 (ricombinante)
- **f420 rPru p 3 (ricombinante)**
- f421 rPru p 4 (ricombinante)
- f422 rAra h 1 (ricombinante)
- f423 rAra h 2 (ricombinante)
- f424 rAra h 3 (ricombinante)
- f352 rAra h 8 (ricombinante)
- **f427 rAra h 9 (ricombinante)**
- f417 rApi g 1.01 (ricombinante)
- f353 rGly m 4; (PR-10) (ricombinante)
- f354 rBer e 1 (ricombinante)
- f428 rCor a 1; (PR-10) (ricombinante)
- **f425 rCor a 8; (LPT) (ricombinante)**
- f355 rCyp c 1 (ricombinante)
- f426 rGad c 1 (ricombinante)



Assume senza problemi TUTTI GLI ALIMENTI positivi sia ai test cutanei che a livello molecolare TRANNE LA FRUTTA SECCA

CRITICITA': PREVISIONE RISCHIO CLINICO

LABILI

Bet v 2 o Phl p 12 (Profilina)
Bet v 1 like (PR10)

STABILI

LTP
2s-Albumine
Cupine/Viciline
Parvalbumina

GRAVITA'

CCD

PROFILINA

Bet v 1 like

LTP

**TALE
"SEMPLIFICAZIONE"
HA SEMPRE VALIDITA'
CLINICA?**



PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Sebbene il test di permeabilità ai carboidrati sia una tecnica efficace e non invasiva per quantificare i cambiamenti della permeabilità intestinale, riflette il passaggio di piccole molecole attraverso la mucosa e non implica un'elevata permeabilità verso macromolecole come allergeni proteici.

Sono state usate altre tecniche:

TER: resistenza elettrica transepiteliale su tessuti montati in camere di Ussing che stima il passaggio di ioni attraverso la via paracellulare oppure può essere quantificato il passaggio di macromolecole come destrani, perossidasi del rafano ed allergeni specifici, indice affidabile dell'attraversamento epiteliale per via transcellulare

DIGESTIONE

- La risposta immune ad un Ag ingerito dipende in parte dalla natura fisica dell'Ag e dalla sua via di assorbimento nell'intestino.
- Ag particolati, proteine aggregate, immunocomplessi formati da IgA secretorie ed Ag, vengono captati dalle cellule M dell'epitelio, vengono a contatto con le cellule dendritiche che li presentano a linfociti vergini i quali possono orientarsi in senso soppressivo (tolleranza) oppure possono dare un risposta immunitaria
- Ag alimentari solubili sono comunemente captati dagli enterociti e presentati alle cellule immuni inducendo tolleranza

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Il passaggio della perossidasi del rafano è aumentato nei tessuti digiunali biopsiati da bambini allergici e ritorna normale dopo una dieta restrittiva

La permeabilità intestinale verso macromolecole, zuccheri od allergeni è aumentata durante la fase effettrice di una reazione allergica

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Sebbene il test di permeabilità ai carboidrati sia una tecnica efficace e non invasiva per quantificare i cambiamenti della permeabilità intestinale, riflette il passaggio di piccole molecole attraverso la mucosa e non implica un'elevata permeabilità verso macromolecole come allergeni proteici.

Sono state usate altre tecniche:

TER: resistenza elettrica transepiteliale su tessuti montati in camere di Ussing che stima il passaggio di ioni attraverso la via paracellulare oppure può essere quantificato il passaggio di macromolecole come destrani, perossidasi del rafano ed allergeni specifici, indice affidabile dell'attraversamento epiteliale per via transcellulare

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Il test L/M (lattulosio-mannitolo) è positivo in pazienti allergici ed anche in quelli in dieta restrittiva da sei mesi

La permeabilità è aumentata nei confronti di soggetti sani

La permeabilità è correlata positivamente con la gravità dei sintomi

Questo ci porta a dire che l'aumento della permeabilità può essere CAUSA di reazioni allergiche oppure che lo stato allergico della mucosa intestinale persiste a lungo, anche dopo l'ultima esposizione all'allergene e non ritorna a valori normali

PERMEABILITA' INTESTINALE NEL PAZIENTE ALLERGICO

Utilizzando il test L/M (lattulosio-mannitolo) la permeabilità intestinale verso i carboidrati è aumentata nei pazienti allergici sottoposti a test di provocazione oppure prima di una dieta restrittiva

Il test ritorna nella norma quando il paziente segue una dieta restrittiva

Questo ci porta a dire che l'aumento della permeabilità intestinale è la **conseguenza** delle reazioni allergiche

CORRELAZIONE TRA POSITIVITA' AI TEST PER ALLERGIE ALIMENTARI E SINTOMI:

RUOLO FAVORENTE DEI FARMACI

ANTIACIDI

**Molto utilizzati nella
popolazione generale anche
nell'adulto giovane** Furu and Straume,
Clin Epidem 1999



**RIDUCENDO LA DIGESTIONE PEPTICA
POSSONO FAVORIRE LA NON
NEUTRALIZZAZIONE DELLE
PROTEINE ALLERGENICHE**