

ARGOMENTO 5

ALLERGIE E INTOLLERANZE ALIMENTARI

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN SCIENZE E CULTURE GASTRONOMICHE
PER LA SOSTENIBILITÀ (L-GASTR)**

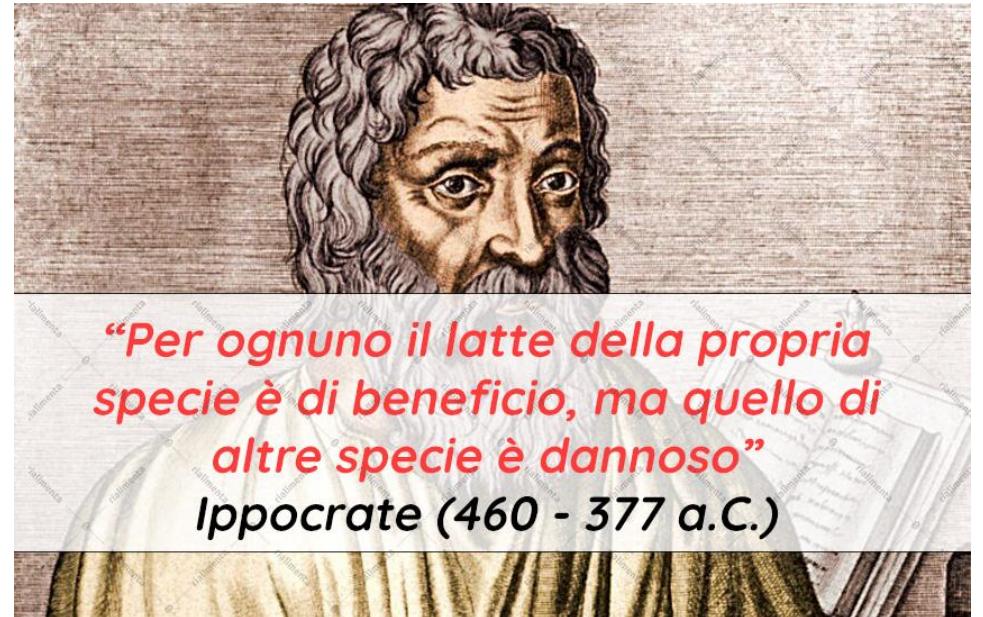
Introduzione e storia

Le prime osservazioni sui disturbi legati all'ingestione del cibo sono molto antiche

Già nel corso del I secolo a.C. i medici dell'antica Grecia avevano descritto l'esistenza di reazioni avverse agli alimenti

Ippocrate aveva osservato che l'ingestione di latte vaccino può provocare disturbi gastrici, orticaria e cefalea (da lì la sua famosa frase contro il latte vaccino)

Lucrezio affermava: “quello che per un individuo è cibo può essere per un altro veleno”



“Per ognuno il latte della propria specie è di beneficio, ma quello di altre specie è dannoso”
Ippocrate (460 - 377 a.C.)

!! Attenzione: questa frase ha più di 2000 anni, senza una base scientifica ma puramente osservazionale

Introduzione e storia

AFR: Adverse Food Reaction

Le “reazioni avverse al nostro organismo” (AFR, *adverse food reaction*) sono determinate anche da intolleranze, da pseudoallergie e da intossicazioni. Sono condizioni diverse, che richiedono ciascuna particolari attenzioni sul piano della prevenzione, della diagnosi e della cura.



Veri e propri avvelenamenti, causati da tossine naturali presenti negli alimenti (per esempio, nei funghi velenosi), o da inquinanti chimici (pesticidi), o da veleni prodotti da germi contaminanti (muffe e batteri)

Reazioni allergiche
Reazioni pseudoallergiche
Reazioni di intolleranza

Reazioni non tossiche

Comprendono tutte le reazioni avverse ad alimenti legate alla suscettibilità individuale per particolari tipi di cibo di solito innocui, sono generalmente indipendenti dalla dose ingerita, suddivise in:

Reazioni allergiche:

reazioni immunologiche, coinvolgono direttamente il sistema immunitario. Il nostro organismo produce anticorpi contro alcune sostanze presenti nel cibo.

Reazioni pseudoallergiche:

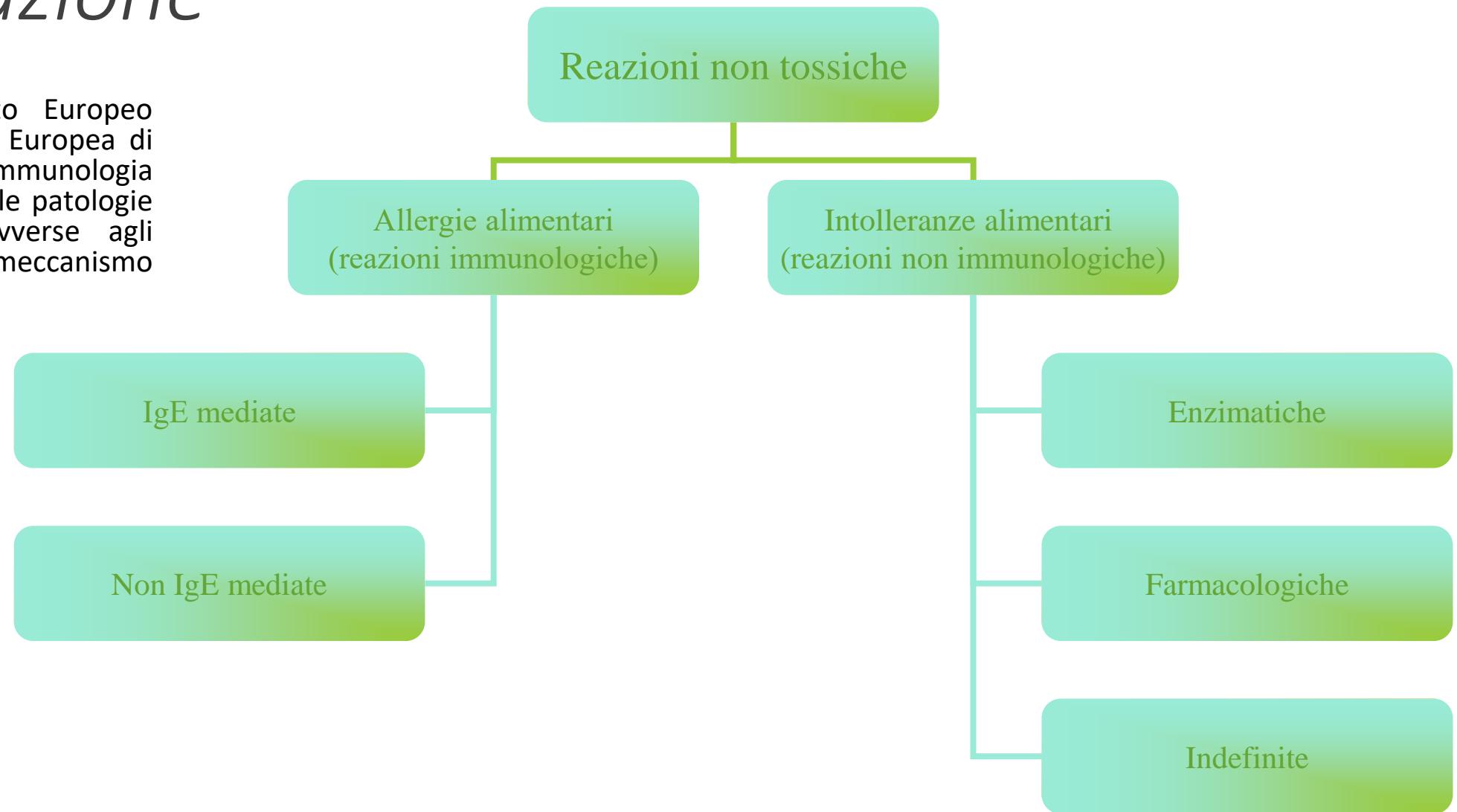
non attivano un meccanismo di tipo immunologico, ma sono causate, in genere, dalla presenza nel cibo di una particolare sostanza, l'istamina, oppure di composti che provocano la sua liberazione nell'organismo. L'istamina, da parte sua, determina reazioni tipiche (per esempio dermatosi) nei soggetti predisposti.

Reazioni di intolleranza:

dovute alla mancanza o alla scarsità nell'organismo di particolari sostanze (enzimi) che servono a digerire e assimilare i cibi. Una reazione di questo tipo è quella di chi non tollera il lattosio (lo zucchero del latte), perché il suo organismo non produce l'enzima necessario per digerirlo.

Classificazione

Nel 1995 il Comitato Europeo dell'EAACI (Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica) ha classificato le patologie legate a reazioni avverse agli alimenti in base al meccanismo biologico coinvolto.



Sintomi: similitudini e differenze

Una delle maggiori difficoltà nel diagnosticare un'allergia o intolleranza alimentare sta nel fatto che i sintomi possono essere i più diversi. Ad esempio:

➤ Respiratori:

- Congestione nasale
- Starnuti
- Asma
- Tosse
- Respiro affannoso-sibilante

➤ Cutanei:

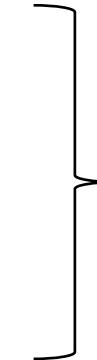
- Gonfiore labbra, bocca, lingua, faccia, gola
- Orticaria
- Eruzioni cutanee o rossori
- Prurito
- Eczema

➤ Gastrointestinali:

- Crampi addominali
- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Coliche
- Gonfiore

➤ Sistemici:

- Shock anafilattico



Le cause per questi sintomi possono essere molto variegate

Allergie alimentari

L'allergia alimentare è “un'alterazione immunitaria” in cui una sostanza normalmente innocua viene percepita come una minaccia, un allergene, e quindi viene attaccata dalle difese immunitarie dell'organismo.

Dato interessante: l'allergia si può manifestare anche con altri problemi difficili da ricondurre alla vera origine: crampi, dolori alle articolazioni, infezioni alla vescica, affaticamento cronico, mal di testa, irritabilità, aritmie, svenimenti...

I vari tipi di allergie alimentari producono di solito anche dei segni fisici che, associati ad alcuni dei disturbi più tipici anteriormente esposti, autorizzano a sospettare l'effettiva presenza di un'allergia (ad esempio cerchi intorno agli occhi, palpebre inferiori leggermente rigonfi e, ritenzione di liquidi, gonfi ore alle ghiandole linfatiche).



Allergie: incidenza

- Le allergie alimentari colpiscono circa:
 - 2-3% degli adulti
 - dal 3 al 7% dei bambini
- Intorno al 80-90% dei neonati con allergia supera l'ipersensibilità al raggiungimento del terzo anno di età
- Mentre le allergie infantile a uovo e latte vaccino possono scomparire, le allergie a noci, legumi, pesce e molluschi tendono a protrarsi per tutta la vita.

Inizio e propagazione della risposta allergica

I principali allergeni sono proteine e glicoproteine contenenti negli alimenti che assumiamo ad ogni pasto.



In condizioni fisiologiche la barriera gastrointestinale impedisce l'assorbimento degli antigeni alimentari grazie

- all'azione chimica dei succhi digestivi
- all'azione meccanica della mucosa intestinale

La barriera immunologica del intestino blocca la penetrazione di eventuali sostanze estranee ingerite grazie alla produzione di anticorpi IgA specifici

Il SI impara a riconoscere le varie molecole alimentari come innocue
e sviluppa nei loro confronti la tolleranza



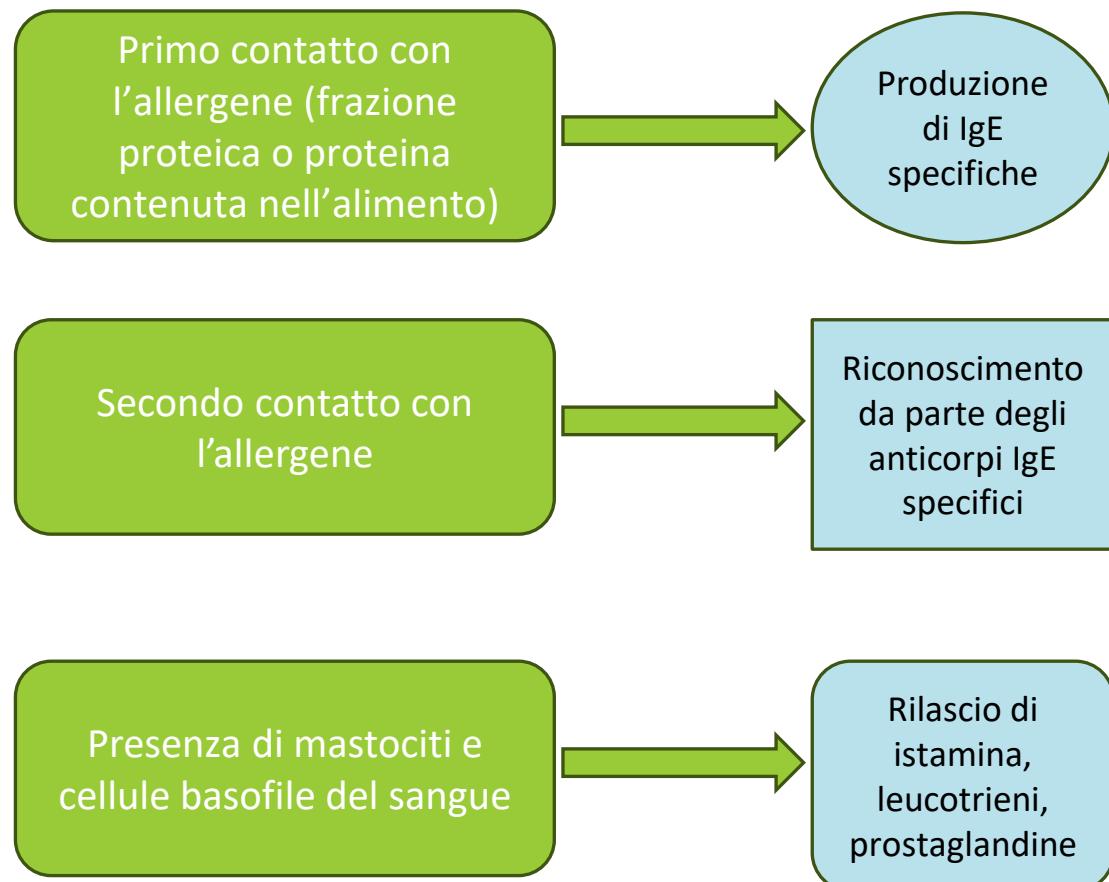
Soggetti con patologie o semplicemente predisposti, che presentano un'anomala relazione tra SI e sostanze alimentari.

In questi soggetti, non si istaura o si interrompe la tolleranza e si sviluppano allergie alimentari

Sensibilizzazione all'allergene

Inizio e propagazione della risposta allergica (II)

Sensibilizzazione all'allergene



Avviene a seguito di assunzione diretta, in quantità anche piccolissima

Le reazioni negative sono immediate e di solito localizzate. Alcune reazioni impiegano ore o addirittura giorni a manifestarsi dopo l'esposizione ad una proteina estranea, in tal caso si parla di reazioni di ipersensibilità ritardata. In un numero limitato di persone può verificarsi una reazione allergica violenta che può essere letale (anafilassi)

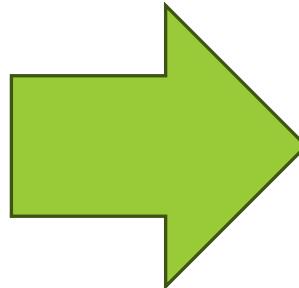
I mastociti e i basofili, quando sono a contatto con le IgE, rilasciano istamina o altre sostanze come leucotrieni e prostaglandine, provocando i sintomi allergici

Alimenti responsabili e allergie più comuni

Tutti gli alimenti possono scatenare reazioni allergiche,
tuttavia
solo pochi ricorrono come causa

Gli alimenti responsabili sono quelli consumati più frequentemente e in quantità consistente in una dieta

Non tutto l'alimento, ma solo alcune sue frazioni proteiche circoscritte fungono da allergeni, i trofoallergeni, e inducono sensibilizzazione nei soggetti predisposti



- **Allergia alla proteina del latte vaccino**
- Allergia alle uova
- Allergia alle arachidi
- Allergia alla soia
- Allergia alla frutta oleosa
- Allergia a frutta e verdure
- **Allergia al nichel**
- **Allergia al frumento (Arg. 6: Celiachia e patologie glutine-relate)**

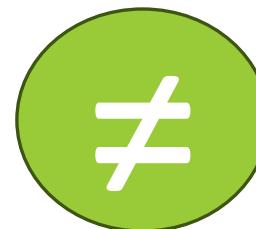
Allergie più comuni: allergia alla proteina del latte vaccino

- È tra le forme allergiche più diffuse nella prima infanzia.
- I sintomi più frequenti sono:
 - gastrointestinali (vomito, diarrea, mal di pancia)
 - manifestazioni cutanee (eczema)
 - problemi respiratori (asma, meno frequente)

Se prevalgono i disturbi intestinali si può avere malassorbimento (il bambino non riesce ad assorbire gli alimenti), con un rallentamento più o meno importante della crescita. In genere, però, i casi con manifestazioni gastrointestinali sono quelli a prognosi migliore e i bimbi raggiungono spesso la tolleranza entro l'anno di vita.

Allergia alla proteina
del latte

Attivazione del SI



Intolleranza al
lattosio

Carenza enzimatica

Allergie più comuni: allergia al nichel

- In genere si manifesta con dermatite o con orticaria per contatto diretto con il metallo o con composti che lo contengono.
- Il nichel, però, è presente anche in molti alimenti e la sua assunzione tramite il cibo può aggravare i sintomi.
- La regola da seguire è quella di non mangiare cibi in scatola, né cucinati in pentole smaltate o di alluminio (per cuocere si devono usare solo acciaio inox o vetro).
- Per quanto riguarda gli alimenti, il nichel è presente in quantità significativa in: cacao, fagioli, liquirizia, lenticchie, nocciole, arachidi, uova di gallina, aringhe, ostriche, funghi, lievito in polvere, cioccolato, piselli, asparagi, lattuga, margarina, cavoli, broccoli, cipolle, spinaci, carote, pomodori, uva, vino, granoturco, farina di grano integrale, pere, rabarbaro, tè.

Allergia al nichel: meccanismo e cellule implicate

- La risposta si scatena quando il nichel attiva i keratinociti, che attivano a sua volta le cellule APC (presentatrici di antigeni) come le cellule dendritiche e i mastociti. Queste ultime liberano istamina, inducendo una risposta sistemica. Le APC presentano gli antigeni ai linfociti T, attivando anche essi.
- Le principali cellule implicate sono i MASTOCITI, che con la loro degradazione liberano grandi quantità di ISTAMINA.
- A differenza di altre allergie classiche, NON è COINVOLTA LA IgE.
- Sono coinvolte molte citochine e chemochine
- Generazione di elevate quantità di istamina e serotonina, che scatenano la degranulazione dei mastociti
- Esistono due tipi di risposta:
 - Systemic Nickel Allergy Syndrome (SNAS): sindrome sistemica di allergia al nichel. Sintomatologia generale, con sintomi gastrointestinali e nella dermis.
 - Systemic Contact Dermatitis (SCD): dermatite di contatto. La sintomatologia è fondamentalmente a livello cutaneo, e avviene in seguito a un'esposizione al nichel da contatto.

Saito M, Arakaki R, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Ishimaru N. Molecular Mechanisms of Nickel Allergy. Int J Mol Sci. 2016 Feb 2;17(2):202. doi: 10.3390/ijms17020202

Altre allergie sempre più comuni

Allergia all'acido acetilsalicilico (aspirina)

In questi ultimi anni è cresciuto il numero di chi non tollera l'acido acetilsalicilico (ASA), il principale componente dell'aspirina, presente anche in diversi alimenti. I disturbi associati all'allergia possono essere diversi: orticaria, gonfiore delle labbra, delle palpebre e della lingua, con eventuale difficoltà a deglutire e a respirare, starnuti, asma, naso chiuso. In vari alimenti l'ASA è presente come componente naturale: albicocche, arance, banane, cetrioli, ciliegie, fichi, fragole, insaccati, lamponi, mandorle, mele, meloni, mirtilli, more, pane a cassetta, pesche, zucchine, uva, pomodori. Inoltre si può ritrovare come additivo nei prodotti conservati.

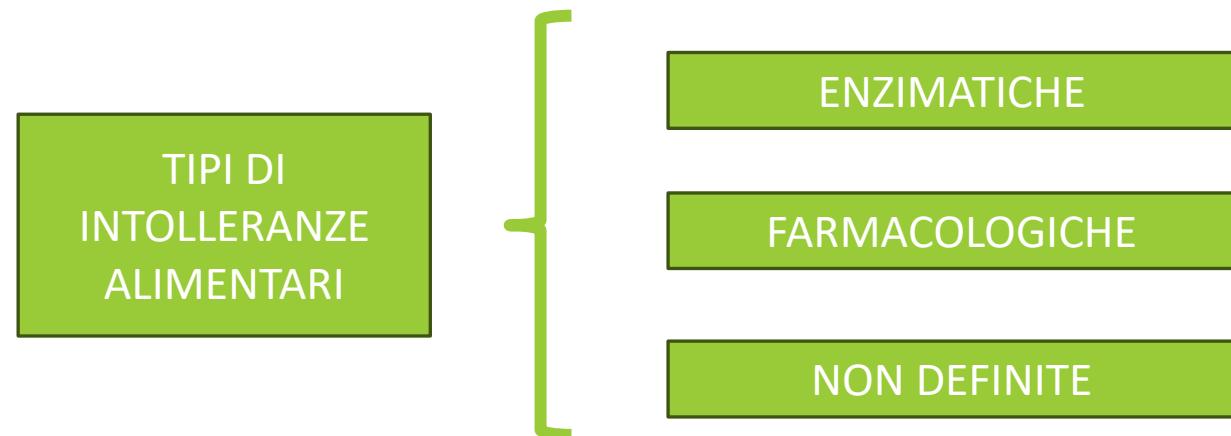
Allergie e pseudoallergie agli additivi

A volte, le allergie di origine alimentare non sono dovute al cibo in sé, ma agli additivi usati per produrlo. La maggior parte degli alimenti conservati o confezionati contiene additivi di vario genere: conservanti, antiossidanti, coloranti... che possono causare reazioni pseudoallergiche.

Intolleranze alimentari

Qualsiasi reazione avversa al cibo che si manifesta da qualche ora a qualche giorno dopo l'ingestione di uno o più alimenti

La reazione è sempre riproducibile e dose-dipendente, non è modulata dal sistema immunitario, ma da meccanismi biochimici specifici



APPARATO GASTROINTESTINALE

- Gonfiore addominale
- Diarrea
- Dispepsia
- Dolori Addominali
- Vomito

CUTE E MUCOSE

- Rash eritematoso
- Prurito
- Orticaria

APPARATO RESPIRATORIO

- Occlusione
- Difficoltà respiratorie

APPARATO CARDIO CIRCOLATORIO E NEUROLOGICO

- Alterazioni pressorio
- Sincope
- Cefalea

ATTRIBUIBILI A INTOLLERANZA ALIMENTARE

SCARSAMENTE ATTRIBUIBILI A INTOLLERANZA ALIMENTARE

Intolleranze alimentari: enzimatiche

- Causate dalla mancata o scarsa produzione di specifici enzimi indispensabili per metabolizzare e rendere assimilabili alcune componenti alimentari
- Questi deficit enzimatici sono responsabili di un gruppo di patologie legate ad alterazioni del metabolismo dei carboidrati e si manifestano con sintomi diversi in funzione dello specifico enzima assente
- Intolleranze alimentari causate da deficit enzimatico più comuni:
 - **Intolleranza al lattosio**
 - **Intolleranza al fruttosio**
 - Galattosemia
 - Favismo

Intolleranza al lattosio

- La più diffusa tra le intolleranze da difetti enzimatici nella popolazione generale.
- Ridotta capacità di digestione e assorbimento del lattosio legato ad una diminuita produzione dell'enzima lattasi (che digerisce il lattosio, zucchero contenuto nel latte) da parte delle cellule della mucosa intestinale.
- Interessa circa il 3-5% dei bambini di età inferiore ai 2 anni. Nel periodo dell'allattamento i casi di intolleranza sono quasi sempre secondari a patologie intestinali (diarrea, flatulenza e dolori addominali).
- Il mancato assorbimento e la permanenza del lattosio nell'intestino ne promuovono la fermentazione ad opera della flora batterica intestinale che causa sintomi quali: meteorismo, distensione dell'addome, crampi, diarrea.
- Nell'adulto è dovuta principalmente al cambiamento delle abitudini alimentari e alla diminuzione dell'attività lattasica. La presenza e disponibilità della lattasi aumenta in relazione alla quantità di latte consumato.
- Una volta diagnosticata, gli alimenti che contengono lattosio devono essere assunti in quantità controllata a seconda della tolleranza individuale.

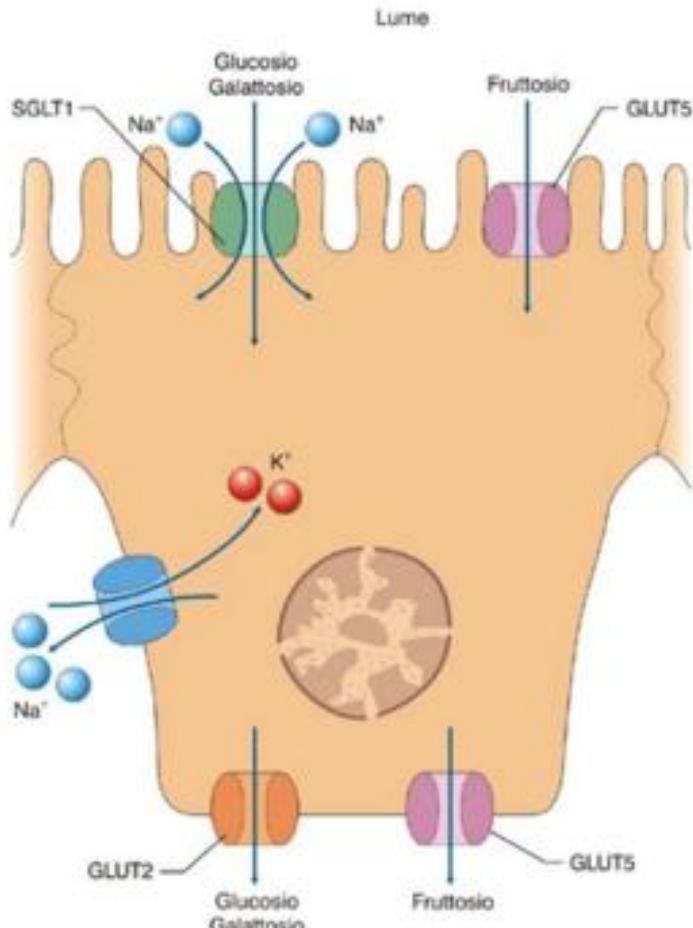
Intolleranza al fruttosio Vs. malassorbimento del fruttosio

Intolleranza al fruttosio

- Rara patologia ereditaria causata dall'assenza dell'enzima necessario per metabolizzare il fruttosio, fruttosio-1,6-difosfato aldolasi, codificato dal gene ALDOB (9q31.1).
- Si trasmette con modalità autosomica recessiva: il figlio eredita il gene alterato (mutato) da entrambi i genitori che sono portatori sani per cui non manifestano alcun sintomo ma, a ogni concepimento, hanno un rischio del 25% di avere un bambino malato.
- Il deficit di questo enzima determina l'accumulo del fruttosio nel fegato, nei reni e nel piccolo intestino.
- Per la diagnosi è necessaria l'analisi di un campione di tessuto epatico

Malassorbimento del fruttosio

- Tutti i monosaccaridi (tra cui il fruttosio) sono assorbiti nel digiuno ed immessi nel circolo portale.
- Il fruttosio viene assorbito dagli enterociti per diffusione facilitata da un carrier specifico (GLUT5) che si trova sulla membrana apicale;
- Sulla membrana basolaterale si trova invece un altro carrier (GLUT2) che immette il fruttosio in circolo.
- GLUT5 ha un $K_m=5-10 \text{ mmol/L}$, quindi si satura facilmente => l'ingestione di grossi quantitativi di fruttosio può essere seguita da disturbi intestinali quali gonfiore e dolore addominale, diarrea.



Glucosio e galattosio sono trasportati attraverso meccanismi di trasporto attivo e competono l'uno con l'altro per l'utilizzo del trasportatore.

Il fruttosio viene assorbito per diffusione facilitata.

Il glucosio derivato dalla digestione di amido e lattosio è assorbito nell'intestino solo per co-trasporto con Na^+ .

Intolleranze alimentari: farmacologiche

- L'assunzione di quantità elevate di alimenti contenenti sostanze farmacologicamente attive può essere causa di reazioni abnormi.
- **L'histamina, la tiramina, la feniletilamina (amine biogene), la caffeina, la teofillina, l'alcol.**
- L'orticaria e l'angioedema sono i sintomi tipici, ma possono associarsi anche dispepsia, dolori addominali e diarrea

Intolleranza ad effetto farmacologico

1. Amine biogene

Composti organici presenti in alimenti prevalentemente proteici (carne, salumi, formaggi) come prodotti della loro degradazione:

- **Istamina:** induce vasodilatazione, ipotensione, edema, orticaria, crampi addominali, diarrea e raramente shock anafilattico
- **Tiramina:** contenuta nei formaggi fermentati, nelle salse ottenute dalla soia, in alcuni pesci affumicati, vino rosso e cioccolato
- **Feniletilamina:** contenuta nei cibi fermentati, cioccolato, vino rosso.

Le possibili **cause** sono:

- ✓ Ridotta tolleranza individuale per l'istamina
- ✓ ↑ sintesi endogena di istamina da parte della flora batterica intestinale (dieta ricca di carboidrati)
- ✓ ↑ assunzione di cibi ricchi di istidina e sua trasformazione in istamina nel processo digestivo
- ✓ ↑ assunzione di amine biogene attraverso il cibo
- ✓ Produzione di amine biogene durante la cottura degli alimenti, per trasformazione termica degli aa da cui derivano

Intolleranza all'istamina

- SINTOMI: prurito, arrossamento del viso e del collo, orticaria, nausea, vomito, diarrea, cefalea e vertigini.
- Variabili in base alla quantità della sostanza ingerita e alla sensibilità individuale
- Tendono a svanire abbastanza rapidamente
- Nei casi più gravi possono arrivare a produrre un brusco calo della pressione arteriosa, fino al collasso cardio-circolatorio.
- A rischio: circa 1% della popolazione (soggetti intolleranti all'istamina), soggetti con insufficienza primaria o secondaria di DAO (da farmaci*).
- L'enzima diaminossidasi (DAO) partecipa infatti ai meccanismi endogeni di degradazione dell'istamina a livello intestinale.
- L'istamina è resistente al calore, è possibile inattivarla solo dopo 90 minuti a 116 gradi C.

PERCHÈ ANALIZZARE ISTAMINA E DAO

La determinazione dell'istamina e dell'enzima DAO, insieme ad una storia dettagliata, aiuta a differenziare l'allergia alimentare e l'intolleranza all'istamina.

L'istamina è coinvolta in molti processi infiammatori e allergici.

Il rilascio di istamina nel corpo può essere innescato a causa di una varietà di fattori come: allergie (reazioni IgE-mediate), disbiosi intestinale, permeabilità intestinale, stati infiammatori dell'intestino, intolleranza al glutine, sanguinamento gastrointestinale, alimenti ricchi di istamina, insufficienza dell'enzima DAO o assunzione di inibitori, mutazioni genetiche (comuni nelle persone di origine asiatica), malattie infiammatorie intestinali.

I sintomi di un'elevata produzione di istamina comprendono: naso che cola, starnuti, congestione, prurito, orticaria, vertigini, emicrania, nausea, crampi intestinali, flatulenza, diarrea, ciclo mestruale anomala, frequenza cardiaca anomala, alta pressione sanguigna, gravi reazioni allergiche (anafilassi).

L'attività dell'enzima DAO può essere inibita sia da fattori genetici, che dalla mancanza di cofattori come vitamina C, vitamina B6, rame o ioni di manganese. In particolare il rame e la vitamina B6 sono cofattori centrali dell'enzima DAO, una carenza di questi fattori può comportare un'insufficiente produzione di DAO e una conseguente inibizione del processo degradativo dell'istamina.

Poiché la produzione di DAO si verifica nel sistema gastrointestinale, livelli inferiori a quelli normali suggeriscono una disfunzione digestiva e possono causare problemi di permeabilità intestinale. Oltre a problemi intestinali (es. diarrea, mal di stomaco, crampi, flatulenza...), questa condizione può causare mal di testa, emicrania, eruzioni cutanee, prurito, orticaria, problemi respiratori, asma, rinite, nausea e tachicardia.

L'ingestione di cibo ricco di istamina, alcol o farmaci che rilasciano istamina o inibiscono DAO, possono provocare uno squilibrio tra l'istamina accumulata e la capacità di degradarla, determinando una condizione di "intolleranza all'istamina".

Istamina: lista alimenti

Alimenti a elevato contenuto di istamina:

- ❖ Formaggi stagionati, in particolare fermentati o erborinati: roquefort, camembert, pecorino, emmenthal, fontina, taleggio, brie, gorgonzola, ecc
- ❖ Cibi fermentati (crauti)
- ❖ Bevande fermentate (vino, birra)
- ❖ Salumi e salsicce
- ❖ Crostacei e molluschi, bottarga o acciughe, aringhe, sardine, salmone, tonno, sgombro (freschi o conservati)
- ❖ Pomodori, spinaci, banane, avocado
- ❖ Cioccolato
- ❖ Cibi in scatola o bevande fermentate (vino, birra) o salse

Alimenti che liberano istamina:

- ❖ Pomodoro, fragole
- ❖ Crostacei, frutti di mare
- ❖ Albume d'uovo
- ❖ Cioccolato
- ❖ Cibi in scatola
- ❖ Salumi, carne di maiale
- ❖ Formaggi stagionati
- ❖ Frutti esotici(ananas, papaya)

Intolleranze alimentari: non definite

- Ogni alimento, al termine dei processi di produzione e di trasformazione, può contenere oltre ai principi nutritivi anche additivi alimentari e, talvolta, contaminanti immessi non intenzionalmente.
- Alcuni soggetti possono sviluppare intolleranze agli additivi, molecole naturali o di sintesi usate nell'industria alimentare allo scopo di migliorare l'aspetto e il gusto degli alimenti e la loro conservazione, consentite dalla legge. I sintomi si manifestano con prurito, orticaria, rinite, asma, cefalea ed emicrania
- Le nuove tecniche utilizzate dall'industria, unite alle modificazioni dello stile di vita e all'aumentata richiesta di cibi già pronti, hanno favorito la realizzazione e l'uso di sostanze, additivi alimentari, utilizzate dall'industria di trasformazione degli alimenti allo scopo di garantire la sicurezza e l'igiene, contrastarne la degradazione e migliorarne l'aspetto.

Riassumendo...

- Allergia: definizione e tipi
- Intolleranza alimentare: definizione e tipi
- Differenze tra allergia alla proteina del latte vaccino e intolleranza al lattosio
- Istamina e modulazione del SI

Prossima lezione... Celiachia e patologie glutine-relate