

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

ISSN 2038-2553

Anno 40 - 2021 • Volume 39, n.3

**Allergie e intolleranze
alimentari**

I fiori nel piatto: rischio allergie?

**Il campionamento
pollinico in allergologia**



**Immunoterapia
orale per alimenti
in pediatria**

**Efficacia clinica
del LAIS Graminacee
in compresse**

DIRETTORE RESPONSABILE
Gianni Mistrello

PROGETTO GRAFICO
Maura Fattorini

Stampato da:
Ancora Arti Grafiche
via Benigno Crespi, 30 - 20159 Milano



AMMINISTRAZIONE E PUBBLICITÀ

Lofarma S.p.A.
Viale Cassala 40, 20143 - Milano
tel. +39 02 581981
fax +39 02 8322512
e-mail: redazione@lofarma.it
www.lofarma.it
www.lofarma.com

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980
Pubblicazione Quadrimestrale

Il Notiziario Allergologico è on-line su
www.lofarma.it

In copertina:
Comprese, pillole e capsule,
che modellano un pesce.
(iStock Photos)



L'uso terapeutico di farmaci è una pratica enormemente diffusa ed inevitabile per l'effetto benefico che essi possono esercitare quando assunti in maniera appropriata. Purtroppo possono anche produrre effetti avversi sull'ambiente tanto da essere considerati dei contaminanti emergenti dell'ambiente. Una volta somministrati molti farmaci infatti non sono metabolizzati e sono quindi escreti come tali con l'urina o le feci per riversarsi, attraverso il sistema fognario, nei fiumi e laghi fino al mare e poi ritornare negli esseri umani attraverso la catena alimentare. L'attenzione al problema venne suscitata una decina di anni quando si scoprì che nel pesce pescato a valle di un impianto di depurazione delle acque di Chicago si riscontrò la presenza di farmaci usati per la cura di diverse patologie. Uno studio recente finalizzato al monitoraggio dei farmaci in 258 fiumi del mondo (tra cui Tamigi, Mekong, Mississippi, Tigri, Danubio, Rio delle Amazzoni, Tevere) ha evidenziato in tutti la presenza di livelli significativi di antibiotici, anti-infiammatori, cardiovascolari, ipolipemizzanti, diuretici, estrogeni, ormoni, anti-diabetici, antitumorali, anti-allergici...). Ancora non esiste uno studio sistematico che provi un pericolo determinato o la tossicità da farmaci presenti nell'ambiente per l'uomo. Gli effetti potenziali sulle fauna selvatica o sugli organismi acquatici derivanti da una esposizione cronica tramite l'acqua o la catena alimentare sono stati ampiamente dimostrati. Un esempio è la drastica riduzione del numero di avvoltoi nel subcontinente indiano dovuto alla loro esposizione indiretta a diclofenac (un anti-infiammatorio non steroideo). Questa riduzione sarebbe attribuibile alla morte di questi uccelli a causa dei gravi danni renali che gli stessi subiscono cibandosi di carcasse contaminate da questo farmaco. E' ormai noto che una fonte importante di contaminazione da farmaci sono gli allevamenti di pollame e bestiame su larga scala che producono enormi quantità di rifiuti animali contaminati da ormoni, antibiotici, anti-infiammatori. Altri esempi di effetti negativi riscontrabili sono la sterilità delle rane attribuita alla presenza di contraccettivi orali nelle acque ovvero le alterazioni del comportamento sessuale che inducono una femminilizzazione dei pesci. Vero che questi effetti potrebbero essere il risultato di una esposizione cronica a cui questi organismi sono soggetti. Non si può però escludere che gli inquinanti farmaceutici ambientali possano provocare qualche danno anche agli esseri umani, visto che sono in cima alla catena alimentare. Che cosa possiamo fare per limitare questi potenziali danni all'ambiente? Per esempio evitare di gettare i farmaci scaduti nel lavandino o nel WC ma raccogliarli negli appositi contenitori che si trovano presso le farmacie o nei centri di raccolta comunali.



SOMMARIO

Notiziario Allergologico, Anno 40 - 2021 - Volume 39, n. 3

EDITORIALE

78

Gianni Mistrello



AGGIORNAMENTI

I Fiori nel Piatto: rischio Allergie?

79

*M. Lucarini, A. Copetta, A. Durazzo, P. Gabrielli,
G. Lombardi-Boccia, E. Lupotto, A. Santini, B. Ruffoni*

Allergie e intolleranze alimentari

92

*D. Gargano, F. De Bartolomeis, M.L. Guarciariello, C. Stellato,
L. Caiazza, V. Casolaro, P.Iovino.*

Immunoterapia orale per alimenti in pediatria

104

I. Dello Iacono, S. Tripodi

Il campionamento pollinico in allergologia

114

R. Ariano



RECENSIONI

Gianni Mistrello

Le caramelle gommose alla frutta: buone ma...

120

Ueno R. et al.

Anche l'estratto di radice di liquirizia se usato "male" può causare problemi.

121

Kimyon R.S. et al.



LOFARMA NEWS

Efficacia clinica del LAIS Graminacee in compresse

122

E. Compalati



EDITORIALE

a cura di Gianni Mistrello

Gentili lettrici e lettori, mi scuso per il ritardo nella pubblicazione del terzo numero 2021 del Notiziario Allergologico. Varie ragioni sono alla base di questo ritardo. Una è di gran lunga la più importante; mi riferisco alla prematura scomparsa del Presidente di Lofarma, Rubens Vaglio, a causa di un male rivelatosi incurabile e verso il quale ha lottato fino alla fine con irriducibile forza d'animo. Il Presidente è stato da sempre un generoso sostenitore del Notiziario che come noto viene distribuito gratuitamente a più di 2000 medici. Il Presidente nell'affidarmi diversi anni fa l'incarico di Direttore Responsabile della rivista a seguito della scomparsa del compianto Paolo Falagiani, ideatore e fondatore della stessa, mi sollecitò a perpetuare le finalità per cui la stessa era nata. In altre parole la rivista non doveva costituire uno strumento di propaganda dei prodotti Lofarma, ma bensì contribuire alla diffusione presso la classe medica della conoscenza in campo allergologico, monitorandone l'evoluzione scientifica con l'obiettivo di individuare gli argomenti di maggior interesse nonché gli autori in grado di discuterne in maniera credibile. Ho condiviso con entusiasmo l'intendimento del Presidente e mi auguro che, per il suo carattere divulgativo, essa rappresenti un punto di riferimento importante, offrendo ad un numero rilevante di medici, allergologi e non, un'occasione di aggiornamento scientifico su tematiche di interesse allergologico. Tutto questo grazie anche all'autorevolezza e competenza dei vari autori degli articoli pubblicati. Dopo un doveroso ricordo della figura del Presidente, veniamo agli articoli inseriti in questo numero della rivista.

L'uso in cucina dei fiori risale a migliaia di anni fa, dalla civiltà cinese a quelle romana e greca. Ma anche oggi, se ci pensiamo, alcuni fiori fanno parte della nostra dieta. Per es. i fiori di zucca ma anche le infiorescenze come i broccoli, i carciofi, i cavolfiori. In questo interessante articolo del Gruppo Crea in collaborazione con l'Università di Napoli, viene descritto il progetto Antea che riunendo partner italiani e francesi si è posto come obiettivo quello di creare una filiera che possa comprendere la raccolta, il trasporto e la conservazione dei fiori eduli. Nell'articolo vengono altresì mostrati in fotografia quelli più comunemente usati, evidenziandone le caratteristiche fitochimiche, organolettiche, nutrizionali come anche la sicurezza d'uso in rapporto ad eventuali rischi di reazioni allergiche.

L'allergia alimentare (AA) è causata da una reazione avversa agli alimenti mediata da un meccanismo immunologico. Da tempo essa rappresenta ormai un problema di salute pubblica molto importante perché in grado di alterare in maniera significativa la qualità della vita dei soggetti che ne sono affetti, siano essi in età pediatrica che adulta. In questo numero del Notiziario il problema viene trattato in due distinti articoli, uno che tratta l'aspetto delle manifestazioni cliniche, l'altro delle possibili strategie terapeutiche. In particolare il gruppo coordinato dal Dr. Gargano ha concentrato

l'attenzione sulle diverse tipologie di AA, distinguendo quelle IgE-mediate da quelle non IgE-mediate perché determinate da meccanismi immunologici cellulari e da quelle miste, cioè IgE e non IgE-mediate. In aggiunta gli autori hanno messo in evidenza un'altra distinzione da tenere presente, quella cioè che differenzia le AA dalle cosiddette intolleranze alimentari (IA), quest'ultime causate da eventi non immuno-mediati. E' infatti tuttora osservabile, in particolare tra i consumatori, ma non solo, una certa discrepanza tra la prevalenza percepita rispetto a quella effettiva delle AA rispetto alle IA. Da qui l'importanza di una gestione multi-specialistica del paziente al fine di evitare allo stesso l'adozione di un regime dietetico inappropriato con il rischio che possa determinarne una pericolosa carenza nutrizionale. Gli autori (Dssa Dello Iacono e Dr. Tripodi) del secondo articolo fanno una panoramica dettagliata sulle nuove strategie terapeutiche delle AA, concentrando l'attenzione sulla immunoterapia orale (OIT) o sublinguale (SLIT) consistente nella ingestione quotidiana dell'alimento causa della AA a partire da una dose inferiore alla dose soglia (quella in grado di scatenare la reazione avversa); tale dose viene poi incrementata nel tempo con l'obiettivo di rendere tollerante il soggetto nei confronti dell'alimento offending. Come sottolineato dagli stessi autori, anche se la tolleranza indotta da questo trattamento non sembra persistere dopo una sospensione dello stesso per un lungo periodo, la OIT in particolare, sulla base di una Revisione Sistemática degli studi clinici, si è rivelata efficace. Questo approccio clinico è quindi consigliabile, sostengono gli autori, per quei pazienti di età superiore ai 4-5 anni, con significative manifestazioni cliniche nei confronti di latte e uovo in particolare, per i quali risulta difficile evitarne anche inconsapevolmente l'ingestione. Va comunque sottolineato che il suddetto approccio può essere causa di eventi avversi anche frequenti e per tale motivo va attuata presso strutture sanitarie con consolidata esperienza nel trattamento delle anafilassi.

Negli ultimi decenni si è assistito ad un crescente interesse nello studio delle particelle biologiche presenti in atmosfera e sul loro impatto sulla salute umana. Il monitoraggio dell'aerosol può essere effettuato per diversi scopi scientifici mediante l'impiego di vari dispositivi e per diversi scopi scientifici. L'articolo del Dr. Ariano che da anni si occupa di aerobiologia, ha come oggetto la descrizione delle metodiche di campionamento pollinico ed i vari utilizzi che si intendono dare ai dati ottenuti, in primis una correlazione causa effetto ambiente-paziente. L'autore si dilunga quindi sulle varie problematiche connesse al suddetto campionamento come il tipo di dispositivo da usare, la sua collocazione, il tempo di raccolta le tecniche usate per l'identificazione e la conta dei granuli pollinici. I dati raccolti dalle varie stazioni di monitoraggio sparse sul territorio nazionale, consentono poi di fornire un bollettino che diffuso attraverso i mass media può risultare molto utile ai pazienti affetti da pollinosi.



I Fiori nel Piatto: rischio Allergie?

Massimo Lucarini¹, Andrea Copetta²,
Alessandra Durazzo¹, Paolo Gabrielli¹,
Ginevra Lombardi-Boccia¹, Elisabetta
Lupotto¹, Antonello Santini³, Barbara
Ruffoni²

¹CREA-Centro di ricerca per gli Alimenti e la
Nutrizione, Via Ardeatina 546, 00178 Roma.

²CREA Centro di ricerca Orticoltura
e Florovivaismo, .3 Dipartimento di Farmacia,
Università di Napoli Federico II, Napoli.

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 3: 79-91

INTRODUZIONE

L'uso dei fiori nella dieta dell'uomo e nelle preparazioni culinarie non è una novità ma si perde nella notte dei tempi. I fiori fanno parte della nostra dieta da migliaia di anni e nel mondo antico i fiori erano usati per scopi culinari nelle diverse culture, come indicato in varie scritture. I cuochi cinesi utilizzavano fiori commestibili già nel 3000 A.C. (1) e i romani violette e rose per guarnire i cibi e fiori di lavanda nelle loro salse (2). Anche le popolazioni mediorientali e indiane utilizzavano fiori nelle loro preparazioni alimentari (3). In Nord America, i fiori di zucca e le piante di zucca erano piuttosto popolari. La tribù Zuni, una popolazione amerindia di agricoltori che vive attualmente nello Stato del Nuovo Messico, è famosa per il suo amore e la sua passione per i fiori di zucca (4). Durante l'epoca vittoriana, i fiori commestibili hanno guadagnato popolarità in Inghilterra, Nord America e in tutta Europa (5). Varietà di specie

floreali commestibili appartenenti a famiglie diverse vengono utilizzati in tutto il mondo per scopi diversi. I fiori commestibili più comuni sono usati da molto tempo nelle insalate, nelle zuppe, nella preparazione di tè, vino, marmel-

late e sottaceti come esaltatori di sapidità e per fornire colori vivaci ai piatti. Mlcek e Rop (6) hanno esaminato più di cinquanta pubblicazioni per giustificare l'affermazione che i fiori commestibili fanno parte delle cucine di tutto il

RIASSUNTO

Parole chiave

- Fiori eduli • Reazioni avverse • Progetto ANTEA • Reazioni crociate
- Sicurezza d'uso fiori edibili

I fiori edibili sono presenti sempre più spesso nei nostri piatti in quanto l'attenzione dei consumatori è rivolta sempre più ad alimenti sani e attraenti. I fiori eduli, oltre a migliorare l'estetica delle preparazioni alimentari, sono una fonte interessante di composti bioattivi con potenziali caratteristiche nutrizionali e nutraceutiche.

La maggior parte dei fiori edibili ha origine in Asia e nelle regioni subtropicali, tra cui America e Africa e, considerando il processo di globalizzazione dei mercati, potremmo trovare nei nostri piatti anche fiori che non fanno parte della nostra tradizione alimentare. In questo scenario è necessario fornire al consumatore informazioni utili riguardo la sicurezza d'uso di questi prodotti, considerando le possibili reazioni avverse che possono svilupparsi a seguito della loro ingestione. Per quanto riguarda la sicurezza dei consumatori, si sottolinea che la corretta identificazione dei fiori commestibili è uno dei primi passi da compiere verso un utilizzo sicuro di questi alimenti.



mondo da diverse migliaia di anni. Attualmente c'è una riscoperta dell'utilizzo dei fiori commestibili che rappresentano una nuova tendenza alimentare. I fiori eduli da consumarsi crudi sono classificati, dal punto di vista normativo, come "erbe fresche- piante aromatiche". Alcuni fiori sono consumati come alimento e inseriti dal punto di vista merceologico all'interno del gruppo degli ortaggi come broccolo, cavolfiore, cime di rapa, fiore di zucca e zucchini. Altri sono annoverati tra le spezie come lo zafferano o nelle erbe aromatiche utilizzate per infusi come ad esempio, camomilla, genziana, malva, tiglio, sambuco, calendula e lavanda. Per sottolineare la complessa varietà nei colori e sapori dei fiori commestibili è interessante notare che anche varietà della stessa specie differiscono nel bouquet olfattivo. Un esempio possono essere i fiori di salvia (vedi tabella 1 in fondo all'articolo), che per molte varietà mostrano differenze evidenti nel tipo di colore, odore e sapore.

La domanda di fiori commestibili è in aumento stimolata dalla percezione dei consumatori di prodotti sicuri, che possono aggiungere ai piatti sapori e aspetti unici. Attualmente, il mercato dei fiori commestibili è in crescita, perché la globalizzazione non ha solo contribuito ad una maggiore consapevolezza dei consumatori, ma anche alla voglia di tornare a stili di vita precedenti, potenzialmente più sani, dove i fiori commestibili hanno giocato un ruolo importante (7). Questo fatto è inoltre evidenziato dall'aumento del numero di libri di cucina e articoli di riviste culinarie con ricette a base di fiori commestibili (7).

I fiori più comunemente utilizzati nella preparazione di varietà di piatti appartengono a Famiglie come *Asteraceae*, *Malvaceae* e *Fabaceae*. La maggior parte dei fiori edibili ha avuto origine in Asia e le regioni subtropicali, tra cui America e Africa (8). Considerando il processo di globalizzazione dei mercati, potremmo trovare nei nostri piatti anche fiori che non fanno parte della nostra tradizione alimentare ma che provengono da altre regioni del mondo.

Pur tenendo conto che alcuni fiori che da sempre consumiamo sono annoverati come ortaggi (come i fiori di zucca, i capolini di carciofo, i cavolfiori, i cavoli broccoli e i capperi), la vera novità dei fiori eduli è la commestibilità delle comuni specie floricole tradizionalmente utilizzate come "ornamentali". Infatti, esistono circa 400 specie di fiori interessanti a fini alimentari sebbene la disponibilità sul mercato sia ristretta a fiori per lo più decorativi (calendula, viola, begonia, borragine, zucchini, lavanda, garofano dei poeti, flox, primula, tagete, rosa di Vence).

Una novità tanto più interessante se si considera che i fiori eduli, oltre all'intrinseco valore decorativo dei piatti, possono avere effetti positivi sulla salute grazie sia alle loro proprietà nutrizionali che nutraceutiche. La tecnica colturale dei fiori eduli o commestibili è simile a quella delle comuni specie floricole da fiore reciso dove, però, parlando in questo caso di alimenti, occorre effettivamente garantire al consumatore la completa sicurezza alimentare, cioè l'assenza di residui di prodotti fitosanitari, di eventuali contaminazioni derivanti

dall'acqua utilizzata per l'irrigazione, e in generale per l'eventuale presenza di sostanze in grado di causare reazioni avverse. Per questo motivo non si possono considerare edibili i fiori comprati dai fioristi i quali sono trattati con fitofarmaci.

La commestibilità dei fiori è stata quindi decisa tempo fa dai nostri antenati. Sulla base della loro coraggiosa sperimentazione abbiamo potuto selezionare i fiori edibili da quelli che non lo sono (che contengono sostanze tossiche come gli alcaloidi). Ma anche tra i fiori edibili bisogna tener conto, come detto, di altre reazioni avverse che possono avvenire a seguito della loro ingestione, reazioni ad esempio dovute alla presenza di allergeni (se presenti è necessario siano indicati nell'etichetta alimentare che accompagna il prodotto) o alla presenza di agenti patogeni o sostanze tossiche (esempio salmonella o alcaloidi).

I fiori commestibili sono belli da vedersi, dai colori variopinti e vivaci, dai sapori più vari, gustosi e accattivanti, ma sono anche sicuri per il consumatore?

IL PROGETTO ANTEA

Il progetto Antea, "Attività Innovative per lo Sviluppo della filiera Transfrontaliera del Fiore Edule" (<https://interregantea.eu/Default.aspx>) ha riunito partner italiani e francesi con l'obiettivo di sviluppare e riorganizzare la filiera emergente del fiore commestibile attraverso l'applicazione di innovazione tecnologica in grado di mettere a valore ogni aspetto legato alla produzione. L'obiettivo è quello di creare una filiera vera



e propria, che comprenda la coltivazione, la raccolta, il trasporto e la conservazione dei fiori eduli e ne evidenzi e valorizzi le caratteristiche fitochimiche, organolettiche, nutrizionali nonché la sicurezza d'uso di questi alimenti.

Nelle diverse fasi del progetto sono state valutate 40 specie già utilizzate per la produzione di fiori eduli in base alle consuetudini alimentari di numerosi paesi del mondo. I fiori sono stati scelti in base al tipo di coltivazione, in vaso o in terra, e facilmente producibili per seme o per talea. Molte piante sono state selezionate perché i loro fiori presentano un gusto intenso, particolare e innovativo come *Acmella oleracea* (elettrico), *Bego-*

nia (acidulo), *Allium*, *Tulbaghia* (aglio), *Monarda* (origano) e *Mertensia* (ostrica) o dal gusto dolce e aromatico come *Agastache*, *Rosa*, *Tuberosa*, *Lavanda*, *Viola* e *Salvia*. Inoltre, fiori spontanei come tarassaco, fiordaliso, viola, pratolina e fiori esotici. Fiori appartenenti alla tradizione culinaria come fiori di zucca, calendula, borragine e nasturzio non trascurando fiori da balcone (agerato, petunia e geranio) e fiori da giardino (*Nepeta*, *Verbena* e varie tipologie di *Salvia*). L'attività progettuale ha previsto la protezione delle colture attraverso l'applicazione di moderne tecniche di coltivazione sostenibile che prevedono la lotta biologica per poter garantire il minore livello possibile di

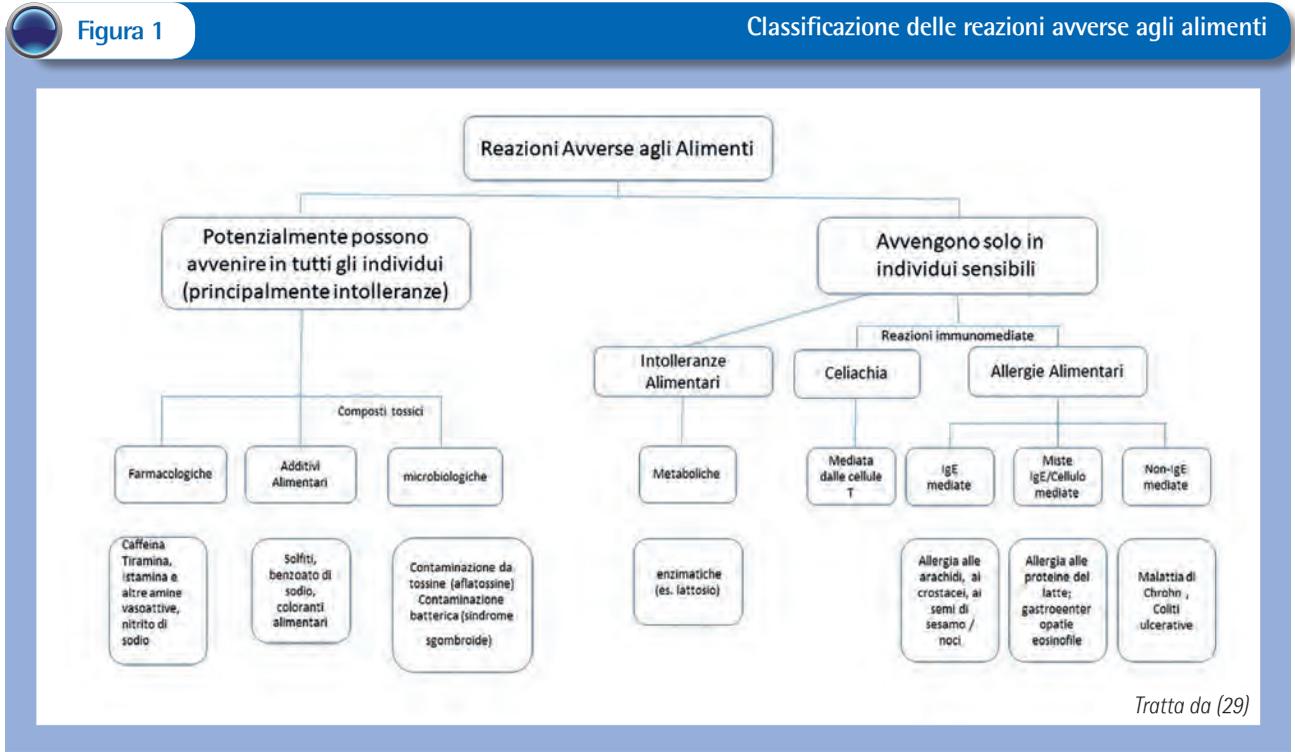
residui sul materiale edule. È essenziale la messa a punto di una etichetta contenente informazioni per un uso sicuro per il consumatore finale dei prodotti commestibili riferite ai tempi di utilizzo, alla presenza di eventuali allergeni e indicazioni sulla conservabilità.

FIORI EDIBILI: UNA MINIERA DI COMPOSTI BIOATTIVI

Oggi l'assortimento di fiori commestibili comprende diverse specie che vengono utilizzate per migliorare l'aspetto estetico, il colore e l'aroma degli alimenti, ma anche per le loro proprietà

Figura 1

Classificazione delle reazioni avverse agli alimenti



Tratta da (29)



Figura 2

Interfaccia del Database Allergen Nomenclature

(tratto da <http://www.allergen.org/>)

nutritive. L'introduzione dei fiori per il consumo ha sollevato interrogativi sul valore dei fiori commestibili. Oltre ad aggiungere aromi freschi ed esotici, un gusto delicato e un aspetto attraente, forniscono anche benefici per la salute del consumatore?

In relazione alla loro composizione, il nutriente principale dei fiori commestibili è l'acqua (oltre l'80%) mentre il loro contenuto di proteine e grassi è considerato basso, con quantità diverse di carboidrati totali, fibre alimentari e minerali a seconda del tipo di fiore (6, 9). La composizione nutrizionale è funzione dell'eterogeneità delle strutture botaniche delle diverse specie di fiori. Questa complessità fitochimica rende i fiori

commestibili particolarmente interessanti. Il loro valore nutritivo è fornito dal polline (ricco di proteine e aminoacidi), dal nettare (ricco di zuccheri) e dai tessuti della corolla (ricchi di pigmenti, vitamine e microelementi). Questa miscela di metaboliti primari (zuccheri, proteine, lipidi) e secondari (vitamine, pigmenti e microelementi) può contribuire ad integrare eventuali carenze nutrizionali nella dieta(9). Inoltre, ci sono diversi fattori che possono influenzare direttamente la composizione chimico-nutrizionale dei fiori, come le differenze di colore all'interno di cultivar della stessa specie, le condizioni pedoclimatiche, il sistema di produzione, la fase di fioritura, o anche il metodo di conservazione (10). Secondo

Lu et al. (8) i principali composti presenti nei fiori commestibili includono diverse classi di carotenoidi, composti fenolici, alcaloidi, composti contenenti azoto e composti organosolfurati. Per quanto riguarda la composizione chimica dei metaboliti secondari ad es. carotenoidi e flavonoidi si trovano principalmente nel polline mentre acidi organici, composti fenolici, alcaloidi e terpenoidi nel nettare e infine vitamine, minerali e pigmenti sono molto frequentemente presenti nei petali (11)

Per sfruttare i benefici forniti dalle sostanze bioattive presenti nei fiori, cresce l'interesse per lo sviluppo di alimenti funzionali a base di fiori commestibili. Il settore industriale ha testato varie possibilità per l'introduzione di bioattivi composti da fiori commestibili nella formulazione di nuovi prodotti alimentari mediante inserimento diretto di varie parti floreali integre (petali, steli) o incorporando i loro estratti o oli essenziali (12). Attualmente, sono disponibili studi che riportano la funzionalità dei composti fitochimici dei fiori quando applicati in diverse formulazioni, in particolare in prodotti lattiero-caseari come lo yogurt (13-15), il gelato (16) o prodotti di pasticceria (17).

La composizione chimico-nutrizionale di alcuni fiori edibili è inoltre riportata in alcuni data-base di composizione degli alimenti, che generalmente, per come sono costruiti, risultano più attendibili dei dati provenienti da una singola pubblicazione. La Banca Dati di Composizione degli Alimenti del Dipartimento di Agricoltura degli Stati Uniti ha riportato la composizione in nutrienti di alcu-



ni fiori edibili come zucca, ibisco, fiori melliferi selvatici, broccoli e fiori di zucca. Un altro esempio è dato da eBASIS (Bioactive Substances in Food Information Systems, <http://ebasis.eurofir.org/Default.asp>) (18), una banca-dati dove vengono descritti i profili in composti bioattivi di alcuni fiori edibili come trifoglio rosso, sorbo, echinacea, iperico, calendula, melissa, cavolfiore, camomilla, broccoli e carciofo.

SICUREZZA D'USO DEI FIORI COMMESTIBILI

Una delle maggiori preoccupazioni riguardanti i fiori edibili è se questi

siano sicuri o meno per il consumo. Sebbene molti siano commestibili e sicuri, inclusi i fiori delle principali piante di uso alimentare, una corretta identificazione è essenziale. Proprio perché molti dei fiori eduli derivano da specie utilizzate per ornamento ed ora convertite in alimento, uno dei principali problemi inerenti al consumo di fiori è relativo ad eventuali reazioni avverse che possono scatenarsi a seguito della loro ingestione. Molti fiori possono contenere sostanze tossiche prodotte dalla pianta a scopo difensivo, ed alcune di queste possono avere un effetto importante sulla salute (19-22).

FOCUS SUI FIORI EDULI

L'allergia alimentare si riferisce a una risposta immunologica anormale, specifica e riproducibile, legata all'ingestione di un alimento. Si verifica in individui suscettibili che a contatto con alcuni componenti dell'alimento (principalmente proteine glicosilate) hanno reazioni immediate o ritardate di diversa gravità (23).

Sono pressoché assenti in letteratura studi relativi a dati epidemiologici sul consumo di fiori così come articoli scientifici inerenti allergeni presenti nei fiori. Per la valutazione dell'esistenza di allergeni nei fiori oggetto dello studio



Figura 3

Interfaccia del Database COMprehensive Protein Allergen Resource (COMPARE)

The screenshot shows the COMPARE Database interface. At the top, there is a navigation menu with links: ABOUT DATABASE, PROCESS DEVELOPMENT, TIMELINE, EVENTS, FAQ, CONTACT US. Below the menu, the COMPARE Database logo is displayed, along with the text 'COMPARE 2022 DB Release Date: 01/26/2022'. A search bar is present with the text 'Database Search'. To the right of the search bar, there is a button labeled 'Run COMPARE (COMPARE Analysis of Sequences with Software)'. Below the search bar, there is a table with the following columns: Species, Common Name, Description, IUIS Name, Accession, Length, Year Adopted, and a 'VIEW' button for each row. The table contains the following data:

Species	Common Name	Description	IUIS Name	Accession	Length	Year Adopted	VIEW
Felis catus	cat	NPC2-like protein, partial		COMPARE00247	130	2022	VIEW
Cavia porcellus	domestic guinea pig	lipocalin	Cav p 1	A0A484HR04	166	2022	VIEW
Bionia tropicalis	mite	apolipoprotein		ABU97467.1	744	2022	VIEW
Bionia tropicalis	mite	chitinase		AAQ24549.1	461	2022	VIEW
Triticum aestivum	wheat	lipid transfer protein	Tri b 14	D2T2K2	92	2022	VIEW
Dermatophagoides farinae	American house dust mite	alpha-amylase	Der f 4	AH003190	525	2022	VIEW
Bombyx mori	silkworm	tropomyosin	Bomb m 3	NP_001103782.1	285	2022	VIEW
Arachis hypogaea	peanut	oleosin	Ara h 15	AAU21501.1	166	2022	VIEW

Page 1 of 124, showing 20 record(s) out of 2,403 total

(tratta da <https://comparedatabase.org/>)



del Progetto ANTEA abbiamo quindi scelto di consultare i database sugli allergeni disponibili in rete.

Il Database Allergen Nomenclature, disponibile sul sito web (<http://www.allergen.org/>), rappresenta il sito ufficiale di riferimento per la nomenclatura sistematica degli allergeni (richiesta da molte riviste scientifiche peer-review), approvato dalla sottocommissione per la nomenclatura degli allergeni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e

dell'Unione Internazionale delle Società Immunologiche (OMS/IUIS). La commissione, istituita nel 1984, è formata dai massimi esperti in caratterizzazione, struttura, funzione, biologia molecolare e bioinformatica degli allergeni. Nella Figura 2 è riportata l'interfaccia del Database Allergen Nomenclature.

Un altro esempio è il database *Comprehensive Protein Allergen Resource* (COMPARE) (Figura 3) consultabile sul sito web (<https://comparedatabase.org/>), basato sia su un elenco esaustivo di allergeni proteici clinicamente rilevanti che da lavori peer-review, incluse le informazioni sulle citazioni e l'identificazione delle specie. Sono disponibili le descrizioni degli allergeni e delle sequenze amminoacidiche che li caratterizzano.

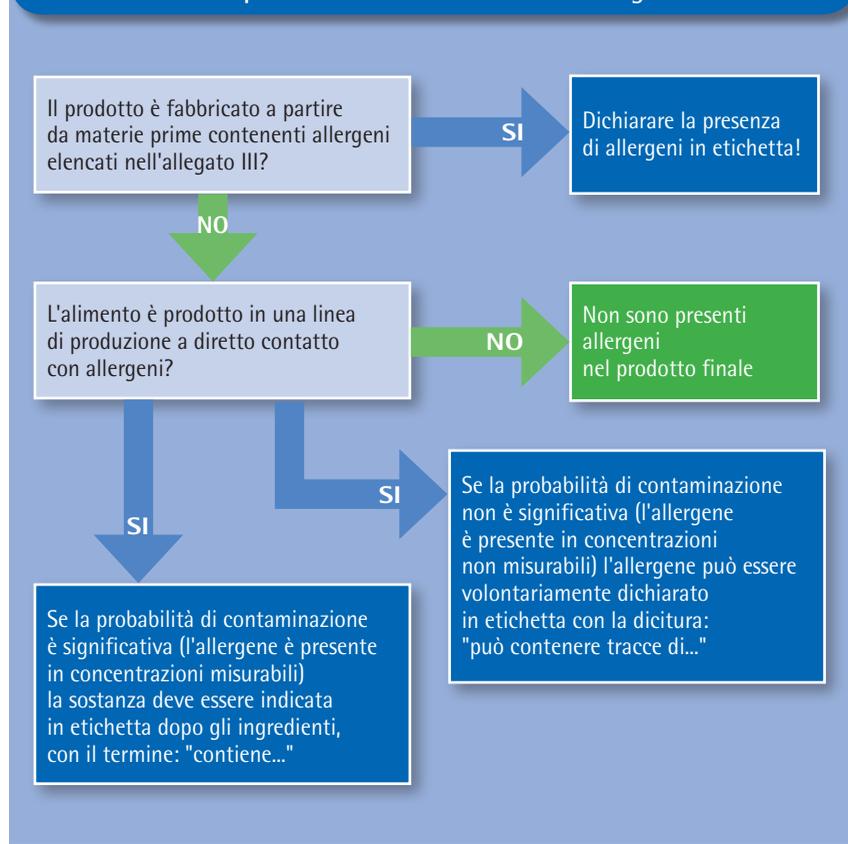
Altri esempi sono descritti anche nel lavoro di Tong et al. (24), che forniscono una fotografia dei principali database di allergeni e delle loro applicazioni. *Allergome* (<http://www.allergome.org/script/about.php>) è una raccolta completa di dati sulle molecole identificate che causano una patologia mediata da IgE (allergica, atopica) (anafilassi, asma, dermatite atopica, congiuntivite, rinite, orticaria) selezionati da riviste scientifiche internazionali e da risorse web. *AllergenOnline* (<http://www.allergenonline.org/>) fornisce l'accesso a una lista di allergeni da lavori peer-review e a un database di sequenze amminoacidiche destinato all'identificazione di proteine che possono presentare un potenziale rischio di cross reattività allergenica.

Lo *Structural Database of Allergenic Proteins* (SDAP) (<https://fermi.utmb.edu/>) rappresenta uno strumento per indagare la cross reattività tra allergeni noti, per testare le regole di allergenicità FAO/OMS per nuove proteine e per prevedere il potenziale di legame delle IgE alle proteine alimentari geneticamente modificate; attraverso il browser SDAP, è possibile recuperare informazioni relative a un allergene dai database di sequenze e strutture proteiche più comuni, trovare sequenze strutturalmente simili (*structural neighbours*) per un allergene e cerca-

re informazioni relative a un allergene dai database di sequenze e strutture proteiche più comuni, trovare sequenze strutturalmente simili (*structural neighbours*) per un allergene e cerca-

Figura 4

Descrizione della procedura di etichettatura per la dichiarazione di eventuali allergeni nell'alimento.





re la presenza di un epitopo all'interno dell'intera collezione di allergeni.

L'*Immune Epitope Database* (IEDB) (<https://www.iedb.org/>) è uno strumento per assistere nella previsione e nell'analisi degli epitopi: un catalogo di dati sperimentali sugli epitopi di anticorpi e cellule T nel contesto di allergie e altre malattie. Nel progetto ANTEA abbiamo utilizzato il *Database Allergen Nomenclature* e il *Database COMprehensive Protein Allergen Resource* (COMPARE) per identificare possibili allergeni nei fiori oggetto dello studio. La ricerca è stata effettuata inserendo il nome scientifico della potenziale fonte di allergeni e i risultati sono dati includendo differenti parti della pianta. Attraverso la ricerca nel database COMPARE, per *crocus sativus* riferito al polline e allo stame dello zafferano (25) abbiamo trovato come allergene la proteina profilina. Nel database *Allergen Nomenclature* due proteine allergeniche: Cro s 1 e Cro s 2, rispettivamente con peso molecolare di 21 e 14 kDa sono riportate per la specie *Crocus sativus*.

Utilizzando *Allergen Nomenclature*, abbiamo trovato una corrispondenza positiva con due allergeni per un'altra specie del genere *Cucurbita*, *Curcurbita maxima*: Cuc ma 4 (globulina 11S, 50 kDa) e Cuc ma 5 (albumina 2S, 14 kDa). I risultati ottenuti dai due database considerati (COMPARE e Allergen Nomenclature) hanno evidenziato due *alert* per due varietà di fiori edibili selezionate nel progetto.

Tuttavia, è importante sottolineare che tutte le banche dati considerate non permettono di escludere la presenza di



allergeni nelle varietà di fiori studiate, ma solo di affermare che allo stato attuale non esistono prove scientifiche in questo senso.

REATTIVITÀ CROCIATA

La corrispondenza di un anticorpo al suo antigene è specifica, ma nell'interazione anticorpo-antigene è coinvolto solo l'epitopo, non l'intera molecola dell'antigene. Se un altro antigene ha un epitopo molto simile, può essere riconosciuto e legato dallo stesso anticorpo, determinando una reazione crociata o una reazione di allergenicità crociata. Questo tipo di reazioni allergiche avvengono con l'esposizione a un secondo antigene (esempio di natura alimentare) in un individuo già sensibilizzato a

un diverso allergene (es proveniente da pollini): i due allergeni provenienti da diverse fonti avranno in comune delle strutture molto simili dei loro epitopi che saranno riconosciuti e non distinti dal sistema immunitario. Ad esempio, la sensibilizzazione al polline di betulla può portare ad allergia orale a vari frutti. In letteratura sono stati descritti molti altri esempi di reattività crociata (26). Le Asteraceae rappresentano fattori di rischio per potenziali allergie da contatto e sistemiche (27). Si suggerisce quindi attenzione nel discriminare le specie di Asteraceae e di utilizzare con cautela gli estratti/tisane/cosmetici di Asteraceae in soggetti molto sensibili. I sintomi allergici correlati alle Asteraceae comprendono eczema, raffreddore da fieno, asma o persino anafilassi. Inoltre,



è stata evidenziata reattività crociata con gli allergeni alimentari e pollini in pazienti sensibili agli allergeni delle Asteraceae. I sintomi dopo il contatto con le specie di Asteraceae (esempio calendula, carciofi) variano ampiamente e potrebbero essere gravi nei pazienti atopici. Quindi, il suggerimento per persone sensibili o che hanno manifestato reazioni avverse agli alimenti o ai pollini è quello di introdurre nuove varietà di fiori all'interno della dieta uno alla volta per valutare la comparsa di eventuali reazioni allergiche.

ETICHETTATURA ALIMENTARE DEI FIORI EDULI E NOVEL FOOD

La Direttiva sull'Etichettatura (2000/13/EC, Allegato IIIa), con successivi emendamenti, è il solo documento della legislazione UE specificamente riferito ad alimenti allergenici. Questa richiede che i produttori dichiarino tutti gli ingredienti presenti nei cibi preconfezionati distribuiti nell'UE, con poche eccezioni. Il Regolamento (EU) N. 1169/2011 richiede di fornire informazioni sull'allergenicità dei cibi sia preconfezionati che non confezionati, quando gli allergeni sono intenzionalmente incorporati negli alimenti come ingredienti. La presenza di allergeni così introdotti in un alimento non è soggetta ad alcuna soglia massima di concentrazione. La Figura 4 sintetizza i criteri standard di etichettatura. In base alla normativa europea, "novel food" è un termine che può essere usato per tutti gli alimenti non facenti parte della dieta prima della data del 15 Mag-

gio 1997. Alcune delle varietà di fiori, che potremmo ritrovarci nel piatto, non presentano uno storico del loro consumo nel nostro Paese e, per ragioni di sicurezza, richiedono una autorizzazione preliminare alla commercializzazione e devono sottostare alla regolamentazione vigente stabilita nel 2018, ovvero il Regolamento (EU) 2015/2283. Un nuovo aspetto è costituito dalla possibilità di valutare rapidamente alimenti convenzionali sulla base di una tradizione del loro uso in Paesi Terzi, con una procedura di valutazione semplificata. In tal modo, purché non vengano espresse riserve sulla sicurezza da parte dei paesi europei e dell'EFSA, tali alimenti tradizionali potranno essere introdotti sul mercato europeo. Sono in corso valutazioni per determinare se alcuni di fiori del progetto ANTEA possano essere considerati o meno "novel food", sulla base del loro effettivo consumo in Europa antecedente al 15 maggio 1997 (Regolamento (EC) 258/97 sui novel food e suoi ingredienti).

CONCLUSIONI

I fiori aggiungono un sapore caratteristico e sfumature di colore ai piatti, ma non tutti sono sicuri per l'alimentazione se non coltivati correttamente. Sebbene molti siano commestibili e sicuri, inclusi i fiori delle principali piante di uso alimentare, una corretta identificazione è essenziale. Dal punto di vista delle reazioni avverse causate dal consumo di fiori edibili, vanno considerati sia la presenza di composti tossici che il rischio di sviluppare reazioni allergiche.

I dati in letteratura riguardo a questi due punti sono scarsi e ricerche ulteriori sono necessarie in questo campo. Molti fiori possono contenere sostanze tossiche prodotte dalla pianta a scopo difensivo, ed alcune di queste possono avere un effetto importante sulla salute. I soggetti asmatici o allergici dovrebbero tener presente che i pollini di alcuni specifici fiori potrebbero scatenare reazioni allergiche. I risultati ottenuti dai due database considerati (COMPRISE e Allergen Nomenclature) hanno evidenziato due alert per due varietà di fiori edibili selezionate nel progetto ANTEA.

Come riportato nel paragrafo 6.0, è necessario considerare non solo le reazioni allergiche dirette, ma anche le reazioni crociate che possono verificarsi per soggetti già sensibilizzati al polline e il cui sistema immunitario potrebbe riconoscere un epitopo presente nelle componenti proteiche dei fiori come un eventuale allergene.

Un altro requisito di sicurezza è rappresentato da una chiara e verificata documentazione sul consumo tradizionale dei fiori edibili. Le specie studiate nel progetto ANTEA per le quali sono disponibili dati di consumo anteriori al maggio 1997 (e quindi non considerati "novel food") possono essere considerati sicuri dal punto di vista allergologico. Gli altri fiori edibili, per i quali non è dimostrabile il consumo prima di tale data, devono essere sottoposti all'EFSA per la loro classificazione come "novel food". Alcuni consigli per il consumo di fiori edibili sono riportati nella figura 5.



Tabella 1

Caratteristiche di alcuni fiori eduli studiati nel progetto ANTEA (28)

	Nome latino	Nome Volgare	Caratteristiche Organolettiche (28)	Periodo di fioritura
	<i>Acmella oleracea</i> (L.) R.K.Jansen	Crescione del Brasile	<i>Foglie e fiori hanno un sapore molto speciale. Sapore leggermente pepato, soprattutto i fiori che causano una sensazione di anestesia sulla lingua</i>	Tutto l'anno
	<i>Agastache aurantiaca</i> "Sunset Yellow"		<i>Sapore di menta e limone</i>	Maggio-Ottobre
	<i>Agastache mexicana</i> "Sangria"		<i>Sapore di menta</i>	Maggio-Ottobre
	<i>Agastache</i> sp "Arcado"		<i>Sapore di menta e anice</i>	Maggio-Ottobre
	<i>Agastache x</i> 'Blue Boa'		<i>Sapore di menta</i>	Maggio-Ottobre
	<i>Ageratum houstonianum</i> Mill.		<i>Pianta utilizzata in Messico. Ha un gusto che ricorda quello della carota. Al palato il fiore risulta resistente alla masticazione. Sono evidenti delle note amare, leggermente piccanti e speziate.</i>	Maggio-Novembre
	<i>Allium schoenoprasum</i> L.	Erba cipollina	<i>Tutta la pianta ha sapore e odore di cipolla</i>	Aprile-Giugno
	<i>Antirrhinum majus</i> L.	Bocca di Leone	<i>Il fiore ha un sapore caratteristico che ricorda la cicoria soprattutto per le sue note amare. Il fiore è molto coriaceo al palato</i>	Aprile-Dicembre
	<i>Begonia</i> spp. L.	Begonia	<i>Gradevole gusto di limone con retrogusto acidulo e leggermente amarognolo. All'olfatto gli aromi sono poco percepibili. Al palato i petali risultano succosi, freschi e piacevolmente resistenti alla masticazione</i>	Tutto l'anno
	<i>Bellis perennis</i> L.	Pratolina	<i>I petali sono decorativi e non hanno sapore</i>	Marzo-Aprile
	<i>Borago officinalis</i> L.	Borragine	<i>Il fiore ha un leggero sapore di cetriolo</i>	Tutto l'anno
	<i>Calendula officinalis</i> L.	Calendula	<i>I fiori hanno un sapore che ricorda quello dello zafferano con note leggermente acide e pungenti</i>	Tutto l'anno



AGGIORNAMENTI



Tabella 1

	Nome latino	Nome Volgare	Caratteristiche Organolettiche (28)	Periodo di fioritura
	<i>Centaurea cyanus</i> L.	Fiordaliso	<i>I petali sono decorativi e privi di gusto</i>	Giugno-Ottobre
	<i>Crocus sativus</i> L.	Zafferano	<i>I petali hanno un gusto floreale</i>	Ottobre-Novembre
	<i>Cucurbita moschata</i> L.	Zucca	<i>Sapore dolce e croccante con sapore simile a quello della zuccina sebbene molto più delicato</i>	Maggio-Settembre
	<i>Dahlia variabilis</i>	Dalia	<i>I petali ricordano il sapore delle castagne d'acqua, della mela e della carota</i>	Maggio-Ottobre
	<i>Dianthus chinensis</i> L.	Garofano comune	<i>Ha un gusto gradevole con note speciali e floreali. Nel suo complesso il sapore ricorda quello dei chiodi di garofano</i>	Aprile-Ottobre
	<i>Fuchsia regia</i>		<i>Sapore leggermente amarognolo, quasi neutro, che ricorda il ravanello</i>	Marzo-Novembre
	<i>Hemerocallis fulva</i> L.	Emerocallide	<i>I tepali delle Hemerocallis hanno gusto e croccantezza simili a quello dell'insalata invernale</i>	Giugno-Ottobre
	<i>Hibiscus sabdariffa</i>		<i>I fiori sono ricchi di mucillagini, il calice carnoso è acidulo</i>	Giugno-Ottobre
	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	Lavanda	<i>I fiori hanno un sapore uguale al profumo della lavanda</i>	Giugno-Settembre
	<i>Mertensia maritima</i> (L.) Gray	Erba ostrica	<i>Il suo sapore ricorda molto quello dell'ostrica</i>	Giugno-Ottobre
	<i>Monarda didyma</i> L.	Fireball	<i>Il fiore è dolce per il nettare che contiene e i petali sanno di origano anche essiccati</i>	Giugno-Agosto
	<i>Nepeta x faassenii</i>		<i>Il sapore di fiori e foglie è simile a quello della menta ma più delicato</i>	Marzo-Novembre



Caratteristiche di alcuni fiori eduli studiati nel progetto ANTEA (28)

	Nome latino	Nome Volgare	Caratteristiche Organolettiche (28)	Periodo di fioritura
	<i>Ocimum basilicum</i>	Basilico	<i>I gusti del fiore variano in funzione della varietà, troviamo la base basilico con altri aromi: cannella, anice, chiodi di garofano</i>	
	<i>Pelargonium odoratum</i> L.	Geranio	<i>Gusto e sapore cambiano con la varietà (es. mela, limone, cedro etc)</i>	Maggio-Luglio
	<i>Petunia x hybrida</i>		<i>Sapore molto simile a quello della salvia, dolce e delicato.</i>	Maggio-Luglio
	<i>Polianthes tuberosa</i>	Tuberosa	<i>Molto profumato con un gusto floreale molto delicato</i>	Giugno-Settembre
	<i>Primula</i> spp. L.	Primula	<i>I fiori sono decorativi ma privi di gusto</i>	Febbraio-Marzo
	<i>Pycnanthemum virginianum</i> (L.)		<i>i fiori sanno di menta</i>	Giugno-Settembre
	<i>Rosa</i> spp.	Rosa	<i>i petali sanno di rosa</i>	Maggio-Novembre
	<i>Salvia</i> "Purple Queen"		<i>Dolce per via del nettare, petalo con gusto leggermente fruttato</i>	Aprile-Novembre
	<i>Salvia discolor</i>		<i>Fiore dolce per via del nettare. La corolla sa di ribes con un retrogusto di pinolo. In estate la corolla diviene amara.</i>	Aprile-Novembre
	<i>Salvia dorisiana</i>		<i>Gusto fruttato simile a quello della pesca e albicocca</i>	Dicembre-Marzo
	<i>Salvia elegans</i> Vahl		<i>Sapore fruttato simile a quello dell'ananas</i>	Dicembre-Marzo
	<i>Salvia jamensis</i> x <i>S. Compton</i>	James Compton	<i>Sapore dolce per via del nettare gusto leggermente fruttato</i>	Aprile - Settembre



AGGIORNAMENTI



Tabella 1

Caratteristiche di alcuni fiori eduli studiati nel progetto ANTEA (28)

	Nome latino	Nome Volgare	Caratteristiche Organolettiche (28)	Periodo di fioritura
	<i>Salvia microphylla</i>		<i>I petali sono decorativi ma privi di gusto</i>	Aprile- Ottobre
	<i>Salvia splendens</i> Sellow ex Schult.		<i>I petali sono decorativi ma privi di gusto</i>	Maggio- Settembre
	<i>Tagetes lemmonii</i>		<i>Sapore di agrumi e frutto della passione, odore molto forte</i>	Tutto l'anno
	<i>Tagetes tenuifolia</i> Cav.	Tagete	<i>Sapore speziato</i>	Maggio-Ottobre
	<i>Taraxacum officinalis</i> Weber	Tarassaco	<i>I petali sono decorativi ma privi di gusto</i>	Febbraio-Maggio
	<i>Trifolium</i> spp. L.	Trifoglio	<i>Gusto di piselli freschi</i>	Aprile-Novembre
	<i>Tropaeolum majus</i> L.	Nasturzio	<i>Il gusto ricorda quello del ravanello con una nota piccante</i>	Tutto l'anno
	<i>Tulbaghia cominsii</i> Vosa		<i>I fiori sono ricchi di mucillagini, il calice carnoso è acidulo</i>	Giugno-Ottobre
	<i>Tulbaghia simmleri</i> Beauverd		<i>I fiori hanno un sapore di piselli e asparagi freschi e un retrogusto molto delicato di aglio</i>	Dicembre-Marzo
	<i>Tulbaghia violacea</i> Harv.		<i>I fiori hanno un sapore di aglio</i>	Giugno-Ottobre
	<i>Verbena bonariensis</i> L.		<i>Leggero gusto di rucola</i>	Aprile-Novembre
	<i>Viola</i> spp. L.	Viola	<i>I fiori di viola hanno un sapore floreale molto debole e risultano piacevolmente profumate</i>	Ottobre-Giugno
	<i>Viola odorata</i> L.	Viola mammola	<i>i fiori sanno di viola</i>	Febbraio-Giugno



Bibliografia

1. Stradley L. Edible flowers are the new rage in haute cuisine. What's Cooking America website, 2015.
2. McGuffin M. American Herbal Products Association's botanical safety handbook, CRC press, 1997.
3. Deka K, and Nath N. Documentation of Edible Flowers of Western Assam. *Am J of Phyt and Clin Therap*, 2014; 1-6.
4. Murphy H-Foods indigenous to the Western hemisphere. *Am. Indian Health and Diet Project* (2015). <http://www.aihd.ku.edu/foods/squash.html>
5. Fernandes L, Casal S, Pereira JA, et al. Edible flowers: A review of the nutritional, antioxidant, antimicrobial properties and effects on human health. *J Food Compos Anal*, 2017, 60: 38-50.
6. Mlcek J, Rop O. Fresh edible flowers of ornamental plants . A new source of nutraceutical foods. *Trends Food Sci. Technol.*, 2011; 22: 561-569.
7. Rop O, Mlcek J, Jurikova T, et al. Edible flowers. A New Promising Source of Mineral Elements in Human Nutrition. *Molecules*, 2012; 17: 6672-6683.:
8. Lu B, Li M, Yin R. Phytochemical content, health benefits, and toxicology of common edible flowers: A review (2000-2015). *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2016; 56: S130-S148.
9. Pires TC, Dias M I, Barros L, et al. Edible flowers as sources of phenolic compounds with bioactive potential. *Food Res Int* 2018; 105: 580-588.
10. Fernandes L, Ramalhosa E, Pereira JA, et al. The unexplored potential of edible flowers lipids. *Agric* 2018; 8(10): 146.
11. Pires TCSP, Barros L, Santos-Buelga C, et al. Edible flowers: Emerging components in the diet. *Trends Food Sci Technol* 2019; 93: 244-258.
12. Zheng J, Lu B, Xu B. An update on the health benefits promoted by edible flowers and involved mechanisms. *Food Chem* 2021; 340: e127940.
13. Qiu L, Zhang M, Mujumdar AS, Chang L. Effect of edible rose (*Rosa rugosa* cv. Plena) flower extract addition on the physicochemical, rheological, functional and sensory properties of set-type yogurt. *Food Biosci* 2021; 43: e101249.
14. Escher GB, Borges LDCC, Santos JS, et al. From the field to the pot: Phytochemical and functional analyses of calendula officinalis L. flower for incorporation in an organic yogurt. *Antioxidants* 2019; 8: 5920.
15. Pires TCSP, Dias MI, Barros L, et al. Incorporation of natural colorants obtained from edible flowers in yogurts. *LWT Food Sci Technol* 2018; 97: 668-675.
16. Roriz C, Barreira JCM, Morales P, et al. *Gomphrena globosa* L. as a novel source of food-grade betacyanins: Incorporation in ice-cream and comparison with beet-root extracts and commercial betalains. *LWT* 2018; 92: 101-107.
17. Karra S, Sebii H, Bouaziz MA, et al. Male date palm flower powder: Effect of incorporation on physico-chemical, textural, and sensory quality of biscuits. *J Food Process Preserv* 2020 44(3):e14687.
18. Plumb J, Pigat S, Bompola F, et al. eBASIS (Bioactive Substances in Food Information Systems) and bioactive intakes: Major updates of the bioactive compound composition and beneficial bio effects database and the development of a probabilistic model to assess intakes in Europe. *Nutrients* 2017; 9: 320.
19. Kristanc L, Kreft S. European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part I: Plants with carcinogenic, teratogenic and endocrine-disrupting effects. *Food and Chem Toxicol* 2016; 92: 150-164.
20. Pinela J, Carvalho AM, Ferreira ICFR- Wild edible plants: Nutritional and toxicological characteristics, retrieval strategies and importance for today's society. *Food and Chem Toxicol*. 2017; 110: 165-188.
21. Egebjerg MM, Olesen PT, Eriksen FD, et al. Are wild and cultivated flowers served in restaurants or sold by local producers in Denmark safe for the consumer? *Food Chem Toxicol* 2018; 120:129-142.
22. Matyjaszczyka E, miechowski M. Edible flowers. Benefits and risks pertaining to their consumption. *Trends in Food Science and Technology*, 2019; 91: 670-674.
23. Sathe SK, Liu C, Zaffran VD. *Food Allergy. Annu Rev Food Sci Technol* 2016; 7: 191-220.
24. Tong JC, Lim SJ, Muh HC, et al. Allergen Atlas: a comprehensive knowledge center and analysis resource for allergen information. *Bioinformatics* 2009; 25(7): 979-980.
25. Feo F, Martinez J, Martinez A, et al. Occupational allergy in saffron workers. *Allergy*. 1997; 52(6): 633-41.
26. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015; 70(9): 1079-90.
27. Denisow-Pietrzyk M, Pietrzyk, Ł, Denisow B. Asteraceae species as potential environmental factors of allergy. *Env sc and poll res intern* 2019, 26(7), 6290-6300.
28. Copetta A. I 40 fiori di ANTEA. <https://interregantea.eu/Doc/Poster/01.pdf>.
29. Lucarini M, Copetta A, Durazzo A, et al. A Snapshot on Food Allergies: A Case Study on Edible Flowers. *Sustainability* 2020; 12(20): e8709.
30. Lucarini M., Copetta A., Durazzo A., et al. Reazioni avverse sugli alimenti: Focus sui fiori eduli. (consultabile su <http://www.interregantea.eu/Poster.aspx>). In: *Attività innovativa per lo sviluppo della filiera transfrontaliera del fiore edule*.



Allergie e intolleranze alimentari

D. Gargano¹, F. De Bartolomeis¹,
M.L. Guarciariello¹, C. Stellato²,
L. Caiazza², V. Casolaro², P. Iovino².

¹Unità Operativa di Allergologia e Immunologia
Clinica, Azienda Ospedaliera di Rilievo
Nazionale ed Alta Specializzazione S.G. Moscati,
Avellino.

²Dipartimento di Medicina, Chirurgia
e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana",
Università di Salerno.

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 3: 92-103

REAZIONI AVVERSE IMMUNOMEDIATE AD ALIMENTI

Le reazioni immuno-mediate agli alimenti possono essere classificate, a seconda del tipo, in IgE-mediate, non-IgE-mediate e miste IgE-/non-IgE-mediate (Figura 1). Al centro della patogenesi di queste malattie vi è lo sviluppo di una risposta immunitaria allergene-specifica che può portare alla sintesi di anticorpi IgE, ad un aumento di eosinofili nel circolo ematico e/o in determinati organi bersaglio ed una infiammazione a carico di questi ultimi, e tutto ciò è la risultante finale da una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali. L'ipotesi igienica, invocata per spiegare l'aumento della prevalenza delle malattie allergiche negli ultimi 40 anni, fornisce un quadro concettuale per comprendere come un ambiente modificato possa favorire una reattività immunologica anormale e squilibrata in individui geneticamente predisposti (4). Il sistema immunitario della mucosa intestinale incontra quoti-

dianamente enormi quantità e varietà di allergeni verso i quali sviluppa tolleranza attraverso complessi meccanismi immunologici. Un compito fondamentale è svolto dalla barriera intestinale che oltre a consentire l'assorbimento di nutrienti evita la penetrazione di antigeni estranei mediante tre meccanismi: 1) l'integrità delle cellule epiteliali intestinali unite dalle tight-junction (giunzioni serrate) e ricoperte dallo strato mucoso con caratteristiche chimiche (pH) ed enzimatiche specifiche; 2) componenti dell'immunità innata costituita dalle cellule NK, neutrofilo, macrofagi e dai Toll-like Receptor (TLR), recettori espressi sulle membrane di cellule sentinella come macrofagi e cellule dendritiche che riconoscono strutture tipiche dei patogeni; 3) elementi dell'immunità acquisita costituita dai linfociti intraepiteliali, placche del Peyer, citochine e IgA secretorie prodotte dalle plasmacellule della mucosa intestinale. Nel bambino tale barriera risulta essere non completamente matura e questo rende ragione della maggiore prevalenza delle AA in età pediatrica.

Nonostante questi meccanismi di difesa, una parte delle proteine ingerite viene assorbita in maniera immodificata ed è quindi potenzialmente immunogena, ma nella maggior parte dei casi si sviluppa tolleranza. Alla base di questo meccanismo di tolleranza ci sono popolazioni di linfociti T detti regolatori (Treg), che secernono la citochina IL-10 ad attività soppressoria, e cellule presentanti l'antigene (APC) che presentano gli antigeni ai linfociti senza tuttavia esprimere molecole costimolatorie che normalmente attivano una risposta immunitaria effettiva (Figura 2). Anche la flora microbica, o microbiota, intestinale sembra giocare un ruolo importante nel promuovere l'attivazione e l'espansione delle cellule Treg, attraverso l'interazione di alcune componenti batteriche con i recettori dell'immunità innata, tra cui i già citati TLR (5). Il microbiota intestinale si sviluppa già dalla nascita, attraverso il transito vaginale e successivamente con l'allattamento materno e durante il resto della vita la sua composizione è influenzata dalle abitudini alimentari (6,7). È



RIASSUNTO

Parole chiave

- Allergia alimentare • Anafilassi • Malattie gastrointestinali eosinofile
- Dermatite atopica • Celiachia • Intolleranza alimentare
- Lattosio • Nutrizione • Malnutrizione

Acronimi

- RAA, reazioni avverse ad alimenti • AA, allergie alimentari
- IA, intolleranze alimentari • FPIES, Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome
- FPE, Food Protein Enteropathy • FPIAP, Food Protein Induced Allergic Proctocolitis
- FODMAP, oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili
- NCGS, sensibilità al glutine non celiaca • NCWS, sensibilità al frumento non celiaca

Le reazioni avverse agli alimenti (RAA) possono essere distinte, in base al meccanismo fisiopatologico, in allergie alimentari (AA) ed intolleranze alimentari (IA). Nelle AA le manifestazioni cliniche coinvolgono il sistema immunitario, mentre le IA sono dovute ad eventi non immuno-mediati. Per quanto questa possa sembrare una distinzione semplice, sia tra consumatori che tra operatori sanitari, spesso c'è ancora molta confusione. Inoltre vi è una discrepanza tra la prevalenza percepita e quella effettiva delle AA rispetto alle IA, queste ultime estremamente comuni. Il rischio di un approccio diagnostico e dietetico inappropriato delle RAA può determinare delle significative carenze nutrizionali. Per questo motivo la gestione di pazienti con tali problematiche deve essere multi-specialistica e deve prevedere il coinvolgimento dell'immuno-allergologo, del gastroenterologo, del nutrizionista e dello psicologo, al fine di migliorare la qualità di vita del paziente ottimizzando i costi economici della sua gestione.

noto che queste interazioni ospite-microbiota hanno un impatto critico su più componenti del sistema immunitario, contribuendo all'omeostasi del sistema ed alla maggiore o minore suscettibilità allo sviluppo di malattie infettive e infiammatorie. Alcuni studi indicano che la somministrazione di probiotici alle madri ed ai neonati avrebbe un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo della dermatite atopica.

A. Allergia alimentare IgE-mediata

Una reazione allergica IgE-mediata è generalmente caratterizzata dalla rapidità di insorgenza che varia da pochi minuti a qualche ora dopo l'ingestione. Il tratto gastrointestinale è un bersaglio e le principali manifestazioni cliniche possono interessare il solo cavo orale (in tal caso si parla di sindrome orale allergica: SOA) o tutto il tratto gastrointestinale (nausea, dolore addominale, crampi, vomito e/o diarrea), ma anche altri organi ed apparati possono essere parimenti coinvolti (Tabella 1). La SOA è caratterizzata da sensazione di prurito e formicolio della mucosa orale e/o eritema della mucosa periorale e orale (talvolta anche edema labiale) che si manifesta entro pochi minuti dall'ingestione di alcuni alimenti, soprattutto frutta fresca e verdure (8). Questa reazione localizzata si verifica principalmente nei pazienti con allergie respiratorie (come rinocongiuntivite o asma); ad esempio i pazienti allergici al polline di betulla possono presentare SOA dopo aver ingerito nocciole, mele, carote o sedano. I segni ed i sintomi della SOA sono localizzati ed autolimitanti in quanto le

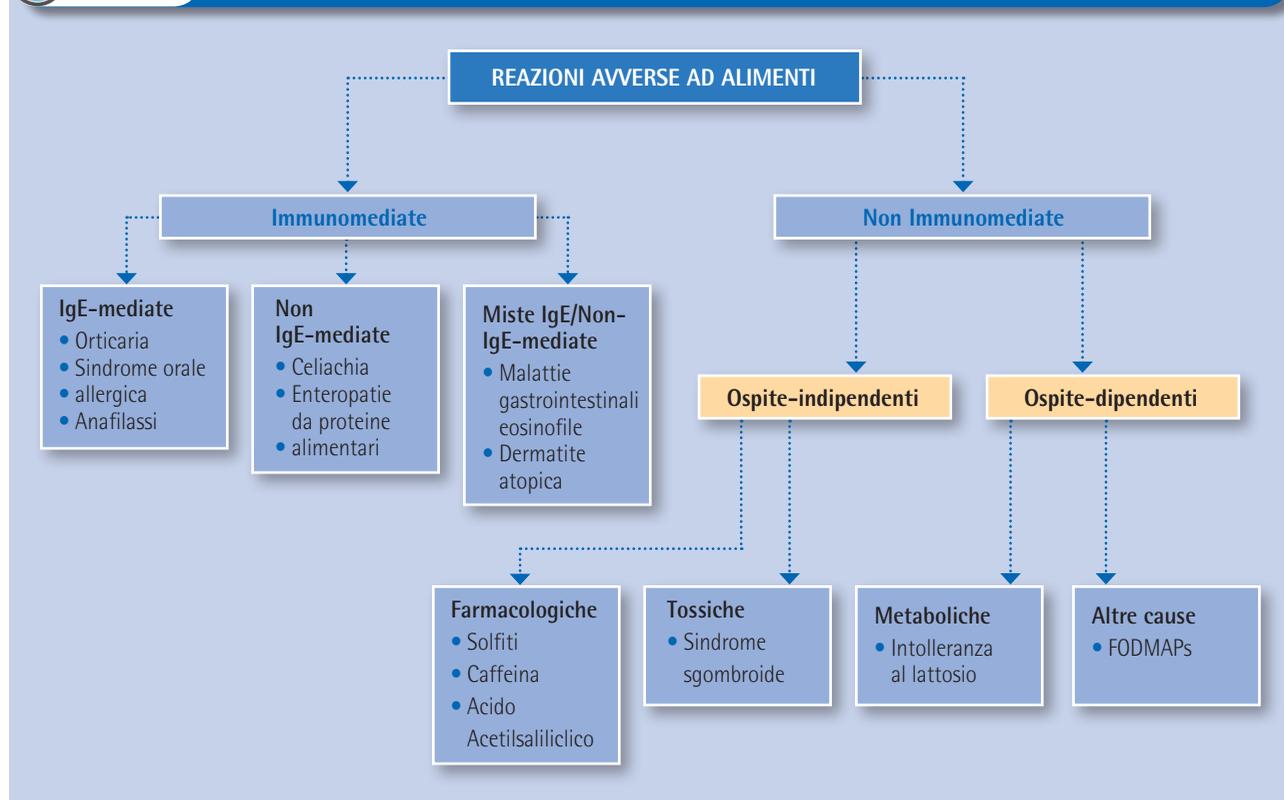
proteine allergeniche sono denaturate dall'ambiente acido dello stomaco; queste proteine sono inoltre anche labili al calore, tant'è che la maggior parte dei pazienti con SOA può tollerare lo stesso alimento se cotto. L'anafilassi è definita come una grave reazione allergica che esordisce rapidamente ed è potenzialmente pericolosa per la vita (9). Tale reazione comprende manifestazioni cutanee e mucose (orticaria, angioedemi) associate al coinvolgimento del sistema respiratorio, cardiovascolare (vertigini,

debolezza, tachicardia, ipotensione, sincope) e/o gastrointestinali. È importante sottolineare che in alcuni pazienti gravemente allergici, anche quantità minime di alimenti possono causare anafilassi: alcuni individui possono sviluppare sintomi in seguito all'esposizione ai vapori di cottura dei cibi (es. pesce) o al contatto con sostanze biologiche (saliva, liquido seminale) di persone che hanno assunto l'alimento responsabile (10). La frutta a guscio (arachidi, noci, mandorle, noci pecan, anacardi, nocciole,



Figura 1

Classificazione eziopatogenetica delle reazioni avverse ad alimenti



noci del Brasile, ecc.), latte, uova, semi di sesamo, pesce e crostacei, grano e soia sono gli alimenti più comunemente implicati in queste reazioni, tuttavia qualsiasi alimento può potenzialmente comportarsi da allergene. La prevalenza degli alimenti responsabili di AA è ampiamente variabile nei diversi paesi in base all'influenza delle varie culture sulle abitudini alimentari: ad esempio, l'allergia alle arachidi è una delle cause più comuni di anafilassi alimentare negli USA, nel Regno Unito e in Australia, mentre l'allergia alla pesca è molto più frequen-

te nel sud Europa (11). Alcuni alimenti come le carni rosse possono innescare una anafilassi fino a 4-12 ore dopo l'ingestione, a seguito della sensibilizzazione al galattosio- α -1,3-galattosio (α -gal) (12). Un fenomeno particolare infine è l'anafilassi indotta da esercizio fisico alimento-dipendente (FDEIA) che si verifica quando il cibo sensibilizzante viene ingerito durante le 4 ore precedenti un'attività fisica (corsa, ballo, lunghe passeggiate) o nell'ora successiva. Altri fattori che, in combinazione con gli alimenti, possono comportarsi da trigger

scatenanti una reazione allergica includono i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), l'alcol, la temperatura fredda o calda, il ciclo mestruale e l'esposizione ai pollini (13).

Nella gestione diagnostica e terapeutica dell'AA IgE-mediata fondamentale è per il medico la raccolta dettagliata dell'anamnesi che documenti tempi e caratteristiche cliniche delle reazioni attribuite agli alimenti. Rilevanti ai fini diagnostici sono: 1) le caratteristiche anamnestiche dell'alimento potenzialmente responsabile (tipo, quantità, crudo o cotto, pre-



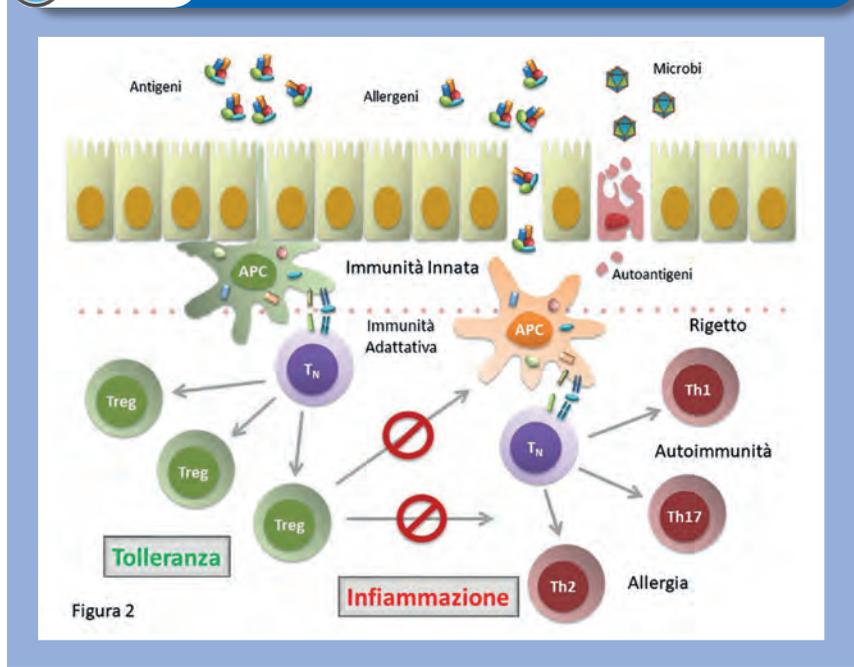
cedente tolleranza); 2) circostanze delle manifestazioni (esercizio fisico, ingestione di FANS o alcol, malattie virali); 3) caratteristiche specifiche del paziente, come la storia di malattie atopiche e/o la presenza di comorbidità. Come supporto diagnostico il medico si può avvalere di strumenti diagnostici in vivo, che includono lo skin prick test (SPT), il prick-by-prick (PBP) con l'alimento sospetto, la dieta di eliminazione ed il test di provocazione orale, e di strumenti diagnostici in vitro che si basano sulla determinazione delle IgE specifiche (sIgE) contro le proteine alimentari e sul test di attivazione dei basofili (BAT) (Tabella 2).

Per quanto riguarda le IgEs, l'approccio della diagnostica molecolare chiamato Component Resolved Diagnosis (CRD) consente di identificare le sIgE per proteine specifiche di ciascun alimento ai fini di una stratificazione del rischio individuale che permette di evitare inutili restrizioni nutrizionali e sociali. Ad esempio, un riscontro di sIgE dirette contro proteine della famiglia delle lipid transfer proteins (LTP) è associato con un rischio di reazioni da moderate a gravi poiché queste proteine sono particolarmente resistenti alla digestione peptica ed al calore della cottura, al contrario della sensibilizzazione ad una profilina che generalmente provoca solo una SOA. Il BAT è un test di terzo livello, cioè da riservare solo a casi particolari (es. casi dubbi o per discriminare soggetti allergici da soggetti tolleranti), che misura la capacità delle IgE di indurre la degranolazione dei basofili ematici del paziente in seguito al legame con l'allergene (14).

Una dieta di eliminazione a fini diagnostici consiste nell'evitare (per un periodo limitato) uno o più alimenti sospettati di scatenare reazioni, scelti in base all'anamnesi ed ai test in vivo e/o in vitro. La dieta deve essere attentamente monitorata e i risultati ottenuti valutati per stabilire o confutare la diagnosi, per evitare inutili restrizioni dietetiche. Il gold standard diagnostico dell'allergia alimentare rimane il test di provocazione orale (TPO) con l'alimento, test che può essere eseguito in aperto o in cieco: nel primo caso il paziente è consapevole di dover ingerire l'alimento incriminato, nel secondo caso l'alimento è "nascosto" al paziente (talvolta anche al medico se il

TPO è eseguito in doppio cieco) al fine di evitare "influenze" sui sintomi avvertiti dal paziente e sul giudizio finale del medico (15). Generalmente i TPO in cieco sono "controllati" (cioè confrontati) con un placebo. Un TPO inizialmente positivo può essere ripetuto nel tempo per dimostrare la persistenza della reattività o l'acquisizione della tolleranza. Questo fornisce indicazioni dietetiche appropriate, garantendo una corretta alimentazione attraverso una graduale liberalizzazione dell'alimento in caso di tolleranza, oppure indicando la necessità di fonti alternative. La gestione terapeutica immediata delle reazioni IgE-mediate prevede la somministrazione di antistaminici, cortisonici e nelle

Figura 2 Meccanismi alla base della tolleranza immunologica





forme più gravi (anafilassi) dell'adrenalina, mentre le strategie terapeutiche a lungo termine prevedono la rimozione degli alimenti nocivi dalla dieta (dieta di evitamento) e la pronta disponibilità di farmaci di emergenza come l'adrenalina auto-iniettabile, dispositivo verso il quale il paziente (oppure il genitore nel caso del bambino) deve essere educato all'uso.

Esiste infine la possibilità di prevenire reazioni all'esposizione accidentale ad alimenti a rischio e/o di consentirne la reintroduzione nella dieta. Tali obiettivi possono essere perseguiti grazie alla terapia desensibilizzante specifica, un intervento mediante il quale si somministrano quantità inizialmente piccole e gradualmente crescenti dell'allergene responsabile delle manifestazioni cliniche, con l'obiettivo di raggiungere la tolleranza a lungo termine o almeno una ipo-reattività in caso di riesposizione accidentale. Le criticità legate ad una dieta di eliminazione riguardano il rischio di un'alimentazione inadeguata che, nel lungo tempo, può essere responsabile di carenze relative ai macro- e micronutrienti. La gestione cambia anche in base alla tipologia di paziente trattato: si riscontra una maggiore compliance da parte del paziente adulto, rispetto al paziente pediatrico, tenendo presente che le sensibilizzazioni in età neonatale e pediatrica possono essere innumerevoli e mutevoli nel tempo, richiedendo da parte dello specialista dedicati continui adattamenti dello schema alimentare sulla base dei cambiamenti delle condizioni di tolleranza.

Sebbene la maggior parte delle allergie

IgE-mediate si risolvano tra i 5 e i 10 anni, va tenuto conto che la giusta sostituzione e/o supplementazione dei nutrienti eliminati diventa il punto cruciale dell'inquadramento nutrizionale del paziente, allo scopo di evitare, soprattutto per gli individui in crescita, carenze in grado di influenzare negativamente le varie fasi dello sviluppo evolutivo (16). Una inadeguata sostituzione di alimenti base come latte, uova e grano può comportare un aumento di rischio di carenze nutrizionali che possono spaziare da condizioni patologiche come specifiche ipovitaminosi fino a comorbidità gravi come l'insorgenza della sindrome detta Kwashiorkor. Poiché uno dei maggiori allergeni in età pediatrica è il latte vaccino, pilastro nella dieta dei bambini, una sua privazione comporterebbe il rischio di incorrere in stati carenziali rilevanti. A tal proposito, sono state messe a punto formule con proteine idrolizzate e con supplementazione anche di probiotici (come il *Lactobacillus Rhamnosus*), allo scopo di ricostituire il microbiota e promuovere la tolleranza a lungo termine nei pazienti allergici (17). Laddove la sintomatologia persista, il latte vaccino viene sostituito da una bevanda vegetale, come quelle a base di riso o di soia, che possono però essere responsabili di altre carenze come calcio e vitamina D e predisporre il bambino ad una non corretta formazione dell'apparato scheletrico. Per questo motivo nelle diete di eliminazione vanno previste anche supplementazioni di micronutrienti (minerali e vitamine). Oltre alle esigenze nutrizionali, è necessario considerare che l'adesione ad una dieta di eliminazione provoca un

notevole stress per i giovani pazienti e le loro famiglie, e questo porta a notevoli restrizioni a condurre una normale vita sociale.

B. Allergia alimentare mista IgE/non-IgE mediata

Questo gruppo comprende le malattie gastrointestinali eosinofile (EoGD) e la dermatite atopica (DA). Le prime condividono una complessa patogenesi innescata dagli alimenti in cui una componente IgE-mediata è integrata con meccanismi immunologici mediati dai linfociti T e sono caratterizzate da una predominante infiltrazione eosinofila del tratto gastrointestinale. I pazienti con EoGD hanno presentazioni cliniche variabili a seconda del sito interessato e del grado di infiammazione eosinofila. Questi includono l'esofagite eosinofila (EoE), la gastrite eosinofila, la gastroenterite eosinofila e la colite eosinofila.

La DA è una malattia infiammatoria cronica recidivante della pelle che colpisce bambini e adulti. La sua patogenesi riconosce una complessa interazione tra disfunzione della barriera cutanea e fattori ambientali come agenti irritanti, microbi e allergeni. La sua presentazione clinica e la gravità variano ampiamente sebbene alla base vi siano delle lesioni eczematose rappresentate da papule e papulo-vescicole che possono confluire in grandi placche che trasudano e si incrostano. Le lesioni in genere colpiscono il viso, le mani e gli estensori, ma possono anche localizzarsi al cuoio capelluto, al collo ed al tronco.



Tabella 1

Organi ed apparati coinvolti nelle reazioni IgE-mediate ad alimenti

Cutanei: Orticaria-angioedema/prurito	Per ingestione o contatto con l'alimento (si stima che il 20% dei casi di orticaria acuta sia correlato all'allergia alimentare) [16].
Respiratori: Rinocon- iuntivite/asma	Raramente isolati; comunemente associati al coinvolgimento di altri organi/apparati. Può essere innescato dall'ingestione di allergeni o dall'inhalazione tramite aerosol (come nell'asma del panettiere).
Neurologici	Vertigini o debolezza, cambiamento dello stato mentale, perdita di coscienza (generalmente associata ad anafilassi).
Cardiovascolari	Tachicardia, ipotensione, collasso (generalmente associato ad anafilassi).

Nel 30-40% dei bambini affetti da DA gli allergeni alimentari possono indurre lesioni orticarioidi, prurito e riacutizzazioni eczematose ma il loro ruolo nella patogenesi e nella gravità della DA rimane controverso e generalmente si risolve automaticamente con la crescita (18).

Nelle EoGD la diagnosi è basata sulla valutazione endoscopica e sull'identificazione biotipica di un infiltrato eosinofilo all'interno del segmento gastrointestinale coinvolto. La presentazione clinica e l'anamnesi possono indirizzare verso l'esecuzione di SPT o la ricerca di sIgE, ma spesso tali test sono negativi o c'è scarsa correlazione con la clinica. In questi casi una dieta di eliminazione seguita da una riesposizione orale è un procedimento da considerare per iden-

tificare l'allergene alimentare causale (19).

Talvolta, se non è identificabile un allergene alimentare IgE-correlato si ricorre ad una dieta di eliminazione empirica di sei alimenti quali latte e derivati, frumento, uova, soia, noci e frutti di mare e in assenza di miglioramento si passa ad una dieta elementare a base di aminoacidi. L'approccio dietetico mostra buoni risultati nella EoE e nella gastrite eosinofila, mentre non è altrettanto efficace nella gastroenterite e nella colite eosinofila. Altre strategie terapeutiche efficaci nelle EoGD sono rappresentate dall'uso glucocorticoidi, di inibitori della pompa protonica (nel caso della EoE e della gastrite eosinofila) e di farmaci biologici come il Dupilumab (19). La DA viene diagnosticata solo sulla

base dell'anamnesi e della presentazione clinica. SPT e sIgE possono identificare una sensibilizzazione ad allergeni inalati o alimentari che generalmente confermano una condizione atopica ed in questi casi si può ricorrere ad una dieta di eliminazione mirata solo se vi è una netta evidenza del ruolo di reazioni IgE-mediate ad alimenti nelle riacutizzazioni della malattia. Un altro approccio dietetico utile nella DA sembra essere la dieta a basso contenuto di istamina, che aiuterebbe ad alleviare il prurito e le riacutizzazioni (21). Bisogna tuttavia tener presente che il trattamento cardine della DA è di tipo cosmetologico, ossia la cura della pelle con creme emollienti e detergenti adeguati, al quale si possono affiancare steroidi topici o sistemici o immunosoppressori, fino ai più recenti farmaci biologici (ad es. Dupilumab). L'approccio nutrizionale in grado di controllare la risposta immunologica nelle reazioni avverse miste IgE/non-IgE-mediate contempla, ancora una volta, la possibilità di una dieta di esclusione. È il caso dei pazienti affetti da EoE, nei quali, come già citato prima, si adotta uno schema nutrizionale che elimina gli alimenti con maggiore potere allergizzante (six-food diet), talvolta limitato alla sola esclusione di frumento e latte. In questi pazienti, il grano, fonte energetica essenziale, viene sostituito con alimenti alternativi in grado di fornire il giusto apporto calorico, oltre alla quota di micronutrienti da integrare (soprattutto vitamine del gruppo B) non presenti nelle fonti nutrizionali vegetali. Se da una parte è possibile pensare alla dieta



di esclusione come ad una terapia non farmacologica in grado, nei pazienti responsivi, di portare ad una remissione della malattia nel lungo tempo, bisogna comunque tener presente che le restrizioni alimentari non adeguatamente bilanciate possono essere responsabili di sindromi carenziali, e che determinate limitazioni alimentari si riflettono sullo stile di vita dei pazienti rischiando nel lungo tempo, nonostante i benefici acquisiti, di non essere sostenibili.

C. Allergia alimentare non IgE-mediata

Questo gruppo include la malattia celiaca (CD), l'enterocolite indotta da alimenti (FPIES: Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome), l'enteropatia indotta da proteine alimentari (FPE: Food Protein Enteropathy) e la proctocolite allergica (FPIAP: Food Protein Induced Allergic Proctocolitis) (1,22). La CD è un disturbo immuno-mediato innescato dal glutine, una proteina presente nei cereali come frumento, segale e orzo. Il disturbo è caratterizzato da una patologia dell'intestino tenue che porta a manifestazioni gastrointestinali ed extra-intestinali e alla produzione di anticorpi diretti contro la gliadina ed autoanticorpi anti-endomisio ed anti-transglutaminasi tissutale (TTG) (23). A differenza della CD il restante gruppo di allergie non IgE-mediate scatenate dalle proteine alimentari ha tipicamente un esordio precoce (entro il primo anno di vita) e si manifesta esclusivamente con disturbi gastrointestinali. Questi ultimi nonostante siano spesso drammatici hanno una progno-



Tabella 2

Strumenti diagnostici per la diagnosi di AA IgE-mediata

TEST IN VIVO	
Dieta di eliminazione	Prevede un piano alimentare che elimina un alimento o un gruppo di alimenti che si ritiene responsabili per un periodo di tempo per poi reintrodurli, consentendo in questo modo di identificare gli alimenti causali. Ad es. l'eliminazione di 6 alimenti, uova, soia, latte vaccino, grano, frutti di mare e frutta a guscio, può essere terapeutica e diagnostica nell'EoE.
Test di provocazione orale	Rappresenta il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare. Consiste nel somministrare l'alimento sospetto a dosi stabilite e nell'osservare la risposta clinica in ambiente protetto.
Skin prick test (SPT)	Il test si esegue pungendo leggermente la cute con un'apposita lancetta per prick test attraverso una goccia di allergene applicata sulla cute dell'avambraccio
Skin Prick by Prick (PbP)	Simile all'SPT, ma eseguito utilizzando al posto della goccia di estratto commerciale, direttamente l'alimento, cotto o crudo.
Atopy Patch Test (APT)	Il cibo sospetto viene applicato direttamente sulla cute mediante appositi supporti e rimosso dopo 48-72 h per studiare le risposte non IgE (cellulo-mediate) o miste IgE/cellulo-mediate
TEST IN VITRO	
Atopy Patch Test (APT)	Misura la concentrazione totale di IgE nel sangue. Utile per valutare la presenza di un substrato allergico, ma non identifica specifici fattori scatenanti.
IgE sieriche specifiche	Misura la presenza di IgE dirette contro i singoli allergeni. I valori possono essere correlati con la probabilità di reazione clinica per specifici alimenti.
Component Resolved Diagnosis (CRD)	Simile al dosaggio delle IgE specifiche, ma utilizza allergeni purificati nativi o ricombinanti per rilevare gli anticorpi contro le singole molecole allergeniche.
Test di attivazione dei basofili (BAT)	Misura mediante citometria a flusso l'espressione di marcatori di attivazione espressi sulla superficie dei basofili in seguito al contatto con l'allergene.



si favorevole, e nella maggior parte dei casi si risolvono all'età di 3-5 anni. Nella FPIES il vomito ripetitivo acuto, la letargia e il pallore compaiono da 30 a 240 minuti dopo l'assunzione dell'alimento scatenante, rappresentato di solito da latte vaccino, soia, cereali, pesce, uova, carni in genere, frutta o legumi (arachidi, piselli, fagiolini). Le reazioni a più alimenti non sono rare. La diarrea può anche comparire da 5 a 10 ore dopo l'ingestione, sebbene questa sia una caratteristica meno comune (25-50%). I sintomi possono essere piuttosto gravi, e in un 15% dei pazienti può comparire instabilità emodinamica. La FPIES cronica si verifica tipicamente per una esposizione persistente al latte vaccino o al latte di soia e si presenta con diarrea acquosa cronica (occasionalmente con sangue o muco), vomito intermittente, distensione addominale e scarso accrescimento. Sebbene la FPIES si manifesti generalmente nella prima infanzia, sono stati descritti casi che compaiono in età adulta, e gli alimenti più frequentemente implicati sono i molluschi (24). Infine, è stata recentemente segnalata una rara insorgenza di FPIES fetale e neonatale sintomatica, dovuta a sensibilizzazione intrauterina (25,26). Nella FPE i sintomi si sviluppano nei bambini poco dopo l'introduzione del latte vaccino, con diarrea cronica e caratteristiche di malassorbimento come steatorrea e ritardo della crescita. Anche il vomito è frequentemente segnalato. Soia, pollo, riso, pesce possono essere altri alimenti scatenanti e la risoluzione si verifica entro 1-2 anni di età, come nel caso della FPIAP. Quest'ultima si

verifica più spesso nei bambini allattati esclusivamente al seno entro le prime settimane di vita, a causa dell'esposizione indiretta alle proteine alimentari tramite il latte materno, sebbene anche l'alimentazione diretta possa scatenare sintomi. Questi bambini si presentano con feci molli e sanguinolente, a volte con muco, ma generalmente appaiono in buona salute. La diagnosi delle malattie non IgE-mediate indotte dalle proteine alimentari si basa sul quadro clinico, ad eccezione della FPE e della celiachia nell'adulto in cui è richiesta la conferma istologica. Un TPO dovrebbe essere considerato nella FPIES e nella FPIAP in caso di un episodio isolato o quando l'alimento incriminato rimane sfuggente. Gli idrolisati di latte o le formule elementari di aminoacidi ad elevata tollerabilità (AAF) possono essere utili strategie di gestione a lungo termine. Alcune volte FPIES o FPIAP possono insorgere durante l'allattamento. In questi casi se viene individuato un trigger la madre dovrà seguire una dieta di eliminazione.

Le strategie nutrizionali correlate alle allergie alimentari non-IgE mediate consistono in una rigorosa eliminazione del glutine a lungo termine nella CD ed in una rigorosa sorveglianza nutrizionale solo per periodi limitati nelle altre condizioni patologiche. Quando l'alimento scatenante è il latte, è importante integrare la dieta con Calcio e Vitamina D. Anche la FPIAP è tipicamente indotta dalle proteine del latte vaccino, alimento che va eliminato dalla dieta del bambino o da quella della madre nel periodo dell'allattamento al seno.

REAZIONI AVVERSE NON IMMUNOMEDIATE AD ALIMENTI

Classificazione e fisiopatologia

Le reazioni avverse non immunologiche ad alimenti sono state suddivise in ospite-indipendenti e ospite-dipendenti (Figura 1), che riconoscono un meccanismo fisiopatologico dipendente rispettivamente da fattori "interni" o "esterni" al nostro organismo. Il trait d'union è la mancanza di un meccanismo immunitario sottostante identificabile. Alcune intolleranze alimentari possono non essere facilmente spiegate nemmeno con l'attuale classificazione, e sono quindi classificate come "da causa non definita", quali ad esempio le IA riportate dai pazienti con sindrome dell'intestino irritabile (IBS). In generale, le manifestazioni cliniche dell'IA coinvolgono più di un organo o apparato, tuttavia sintomi gastrointestinali come dolore addominale, gonfiore, distensione addominale, flatulenza e diarrea sono prevalenti e molto comuni. Al contrario delle AA, la gravità dei sintomi delle IA è in relazione alla quantità di cibo ingerito; queste sono pertanto definite come reazioni dose-dipendenti.

A. Reazioni avverse al cibo non immunologiche indipendenti dall'ospite

Negli alimenti si possono trovare migliaia di sostanze chimiche con potenziale attività farmacologica, alcune delle quali naturali come le amine vasoattive (es. istamina) e i salicilati, altre sintetiche come glutammati (ad es. glutammato monosodico), solfiti e benzoati, sostanze



spesso aggiunte (da cui il termine additivi alimentari) per conservare e migliorare le proprietà organolettiche del cibo. In alcuni casi le reazioni indotte possono simulare le reazioni immunologiche vampate di calore, orticaria, angioedema, asma, disturbi gastrointestinali, vertigini, cefalea, palpitazioni ed ipotensione.

L'intolleranza all'istamina assunta con gli alimenti è descritta in letteratura medica dal 1980 ed è stato proposto sia dovuta ad una alterata degradazione dell'istamina nell'intestino a causa della ridotta attività dell'enzima diaminossidasi (DAO), che porta al suo accumulo nel plasma (27). Questo nesso causale, tuttavia, non è stato ancora dimostrato in maniera conclusiva. La maggior parte delle reazioni avverse ai solfiti sono riportate in soggetti particolarmente suscettibili come gli asmatici. I meccanismi proposti includono l'inalazione di anidride solforosa generata da solfiti ingeriti, carenza di solfito ossidasi e reazioni IgE-mediate (28). Un altro meccanismo proposto prevede una ridotta attività della solfito-ossidasi del sistema parasimpatico, che induce rilascio di acetilcolina responsabile della broncocostrizione (29). Nella gestione diagnostica e terapeutica di questo tipo di IA fondamentali sono un'anamnesi dettagliata e un'accurata raccolta dei sintomi. Gli elementi indicativi di una intolleranza possono essere una storia di sintomi scatenati da alimenti non correlati o da un alimento specifico preparato commercialmente che invece è tollerato quando cucinato in casa. In quest'ultimo caso è fondamentale controllare le etichette degli alimenti confezionati. Al momento non sono disponibili test diagnostici per valutare questo tipo di

reazioni avverse. Un TPO in doppio cieco controllato con placebo è considerato da alcuni l'approccio diagnostico standard anche per l'identificazione di IA ma può anche essere presa in considerazione una dieta priva di additivi (per non più di 4 settimane) seguita da un challenge. Per le reazioni mediate dall'istamina sono stati proposti una serie di test complementari, come la misurazione dell'attività della DAO nel sangue o nella biopsia intestinale, la misurazione dell'istamina fecale o l'identificazione di marcatori genetici, per i quali tuttavia mancano ancora studi basati sull'evidenza. Le modifiche dietetiche costituiscono l'approccio diagnostico/terapeutico principale che prevede l'assunzione di cibo a basso contenuto di istamina, ma non vi è un univoco consenso sulla lista di alimenti da limitare. In alcuni casi l'uso regolare di antistaminici può essere preso in considerazione, sebbene non ancora sostenuto da studi rigorosi. In altri casi sono stati prescritti degli stabilizzanti della membrana mastocitaria come il sodio cromoglicato, assunto prima dei pasti. Molto diffuso invece è l'utilizzo di integratori a base di DAO, estratta principalmente dal rene di maiale, sebbene pochi studi abbiano verificato l'efficacia clinica di questo trattamento preventivo.

Reazioni avverse nei confronti di alcune molecole e/o componenti degli alimenti (es. istamina, salicilati, caffeina) comportano tipicamente la necessità di esclusione dell'alimento che li contiene. Operare una scelta in questo senso può portare facilmente ad una esclusione multipla, condizione che potrebbe essere potenziale causa di innumerevoli carenze. Molti di questi pazienti presentano comorbidità

come IBS o asma e non è ben chiaro se una singola sensibilità possa essere responsabile dello sviluppo di altre nello stesso soggetto, restringendo di fatto la scelta degli alimenti "sicuri" da poter consumare senza la preoccupazione di incorrere in reazioni avverse.

B. Reazioni avverse al cibo non immunologiche dipendenti dall'ospite

L'intolleranza al lattosio è la più comune delle intolleranze metaboliche. Il lattosio è un disaccaride costituito da galattosio e glucosio, che per essere assorbito viene scisso sulla superficie dell'intestino tenue dalla lattasi. La sintesi della lattasi è geneticamente programmata per diminuire dopo lo svezzamento, una condizione chiamata non persistenza della lattasi (30). Un deficit secondario o acquisito di lattasi può verificarsi come conseguenza di gastroenteriti virali, malattie infiammatorie intestinali, celiachia, resezioni chirurgiche, rapido transito intestinale e proliferazione batterica nell'intestino tenue. Forme ereditarie congenite di carenza di lattasi sono rare. Il lattosio non assorbito nel tenue si comporta come osmolita attirando liquidi nel lume intestinale ed una volta nel colon viene fermentato dai batteri residenti con produzione di acidi grassi a catena corta e gas tra cui idrogeno (H₂), anidride carbonica (CO₂) e metano (CH₄). Tutto questo si traduce nel corteo sintomatologico caratterizzato da dolore addominale, gonfiore, borborigmi e diarrea. Altri sintomi possono includere cefalea, affaticamento, artromialgie e cambiamenti comportamentali. Questi sintomi sono riportati anche dai pazienti con intestino irritabile



e fibromialgia. Un gruppo di carboidrati presenti in natura in un'ampia varietà di alimenti, definito con l'acronimo FODMAP (oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili), sono stati identificati come fattori scatenanti dei sintomi nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile (31). Un difetto nel loro assorbimento determinerebbe un effetto osmotico con passaggio dell'acqua nel lume intestinale insieme a un passaggio accelerato del cibo al colon, con conseguente fermentazione da parte dei batteri del colon e conseguente aumento della produzione di gas. Questo porta ad una distensione del viscere con lo scatenamento di dolore e gonfiore addominale. È stato suggerito che alimenti ad alto contenuto di FODMAP possano anche promuovere un'attivazione immunitaria e conseguente ipersensibilità viscerale (32).

Il glutine è la principale proteina di stoccaggio dei chicchi di grano, risultante dalla combinazione di un complesso di diverse proteine, principalmente gliadina e glutenina. Esso innesca una reazione immunitaria nella celiachia ma in pazienti non celiaci è stato associato a una vasta gamma di sintomi gastrointestinali come gonfiore, dolore addominale ed alvo irregolare, oltre a sintomi extraintestinali come mal di testa, "mente annebbiata", affaticamento, fibromialgia ed eruzioni cutanee (33). Questa condizione è stata definita "sensibilità al glutine non celiaca" (NCGS) anche se alcuni studi indicherebbero che il glutine potrebbe non essere l'esclusivo colpevole (34). Infatti, altri componenti del frumento e di altri cereali possono innescare simili manifestazioni cliniche,

portando all'adozione della definizione più completa di "sensibilità al frumento non celiaca" (NCWS) (35). I meccanismi alla base della NCWS non sono ancora completamente compresi.

Il sospetto diagnostico di una intolleranza al lattosio segue un'anamnesi accurata, una valutazione clinica e la risoluzione dei sintomi dopo una dieta di esclusione di latte e derivati di 5-7 giorni. Per la diagnosi, invece, di maldigestione di lattosio si può ricorrere a test genetici, enzimatici o del respiro, anche se la determinazione dell'attività dell'enzima lattasi nelle biopsie dell'intestino tenue dà riscontri più specifici (36). Il test del respiro (breath test), che rileva l'idrogeno esalato dopo l'ingestione di una quantità predefinita di lattosio, è una tecnica non invasiva ed è il metodo di scelta per identificare una maldigestione del lattosio. La maldigestione del lattosio è una condizione necessaria ma non sufficiente per diagnosticare una intolleranza al lattosio, condizione morbosa caratterizzata dai segni e sintomi precedentemente descritti che dovrebbero manifestarsi durante l'esecuzione del breath test parallelamente all'aumento dell'idrogeno esalato, cosa che non sempre accade. Questo perché le persone che maldigeriscono il lattosio, anche se sintomatiche, possono in realtà tollerare senza sviluppare sintomi quantità moderatamente elevate (12-24 g al giorno, corrispondenti a circa 1-2 bicchieri di latte) per un fenomeno noto come adattamento colico batterico. Una strategia proposta in tal senso, finalizzata a rendere questi pazienti tolleranti al lattosio, prevede l'induzione di cambiamenti della flora intestinale con l'uso di probiotici o il con-

sumo regolare di prodotti contenenti lattosio (37). In questi casi si è osservato, in particolare, un aumento nell'attività della beta-galattosidasi che migliora la digestione e riduce i prodotti di fermentazione. Il trattamento di base dell'intolleranza al lattosio consiste nell'uso di lattasi esogene somministrate in capsule o compresse prima dei pasti, la cui efficacia è stata confermata in diversi studi (38).

La dieta ha acquisito una notevole importanza anche nella gestione dei pazienti con IBS. Le indicazioni del NICE (National Institute Health and Care Excellence) suggeriscono come trattamento di prima linea dell'IBS un corretto stile di vita e consigli dietetici come il consumo di pasti regolari e l'evitamento di sospetti cibi trigger, mentre come trattamento di seconda linea viene prescritta una dieta a basso contenuto di FODMAP, preferibilmente preceduta da un breath test al lattosio per valutare la necessità di una restrizione del lattosio a lungo termine (39). Il passo dietoterapico successivo prevede viceversa una dieta a basso contenuto di FODMAP che consta di 3 fasi che dovrebbero essere seguite da un dietista: 1) riduzione a breve termine (2-8 settimane) dell'assunzione di FODMAP; 2) reintroduzione per gruppi di alimenti per valutare la tolleranza; 3) mantenimento a lungo termine dove sono stati esclusi solo gli alimenti che hanno causato sintomi durante la reintroduzione (40).

I derivati del latte costituiscono una importante fonte di proteine, calcio, magnesio, zinco e vitamina D e l'intolleranza al lattosio può avere un impatto rilevante sulla nutrizione in quanto molto spesso vengono esclusi dalla dieta anche i deriva-



ti delattosati. Come ogni dieta restrittiva, anche uno schema a basso contenuto di FODMAP potrebbe avere conseguenze come uno scarso apporto di prebiotici ed una riduzione di alcune specie batteriche intestinali come i Bifidobatteri e i Faecalibatteri.

La maggior parte dei pazienti con NCWS evita l'assunzione non solo del glutine ma anche di altri alimenti legati al frumento, come formaggi e cibi confezionati, considerati associati alla sintomatologia gastrointestinale. Regimi nutrizionali di questi tipi hanno un impatto negativo sulle restrizioni calorico-proteiche e sullo stato generale di salute. Bisogna, inoltre, tener conto dell'impatto economico, considerando che gli alimenti gluten-free sono generalmente più costosi rispetto ai corrispettivi tradizionali e non sempre rimborsabili.

Un nuovo sito web

UN NUOVO MODO DI INFORMARE

- Una sezione news sempre aggiornata.
- Schede specifiche dedicate all'approfondimento di tutte le principali allergie respiratorie.
- Lofarma Shop. E-commerce con alcuni prodotti, che sono un valido supporto per chi è allergico, e una pratica soluzione per chi non lo è.
- Community social di Lofarma, per essere sempre informato sui temi del settore allergologico.

www.lofarma.it



Lofarma



Bibliografia

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126(6): 1105-1118.
2. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and burden of food allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020; 20(2):6.
3. Sicherer SH, Warren CM, Dant C et al. Food allergy from infancy through adulthood. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(6):1854-1864.
4. D'Amato G, Akdis CA. Global warming, climate change, air pollution and allergies. *Allergy* 2020;75(9): 2158-2160.
5. Schluter J, Peled JU, Taylor BP et al. The gutmicrobiota is associated with immune cell dynamics in humans. *Nature* 2020;588 (7837):303-307.
6. Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 2016;351(6279):1296-1302.
7. Stephen-Victor E, Crestani E, Chatila TA. Dietary and microbial determinants in food allergy. *Immunity* 2020;53(2):277-289.
8. Sampson, H.A. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113(5):805-819.
9. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ. J.* 2020;13(10):100472.
10. Liccardi G, Caminati M, Senna G et al. Anaphylaxis and intimate behaviour. *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* 2017;17(6):350-355.
11. Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK et al. Food allergy in adults: Substantial variation in prevalence and causative foods across europe. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7(6):1920-1928.e11.
12. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L et al. Investigation into the alpha-gal syndrome: Characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7(7):2358.e2344.



13. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-Induced anaphylaxis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2003;3(1):15–21.
14. Santos AF, Du Toit G, Douiri A et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135(1):179–186.
15. Sampson HA, vanWijk RG, Bindslev-Jensen C et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American academy of allergy, asthma & immunology-european academy of allergy and clinical immunology practical consensus report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130(6):1260–1274.
16. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(1):41–58.
17. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G et al. Effect of lactobacillus gg on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: A randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(2):580–582.
18. Rowlands D, Tofte SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatol. Ther.* 2006; 19(2):97–103.
19. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(4):777–782.
20. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158(1):111–122.e110.
21. Chung BY, Cho SI, Ahn IS et al. Treatment of atopic dermatitis with a low-histamine diet. *Ann. Dermatol.* 2011;23:S91–S95.
22. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. Eoaci food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69(8):1008–1025.
23. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2021;160(1):63–75.
24. Du YJ, Nowak-Wegrzyn A, Vadas P. Fpief in adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):736–738.
25. Ichimura S, Kakita H, Asai S, Mori M et al. A rare case of fetal onset, food protein-induced enterocolitis syndrome. *Neonatology* 2019;116(4):376–379.
26. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA et al. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr.* 2005;94(10):1514–1515.
27. Halpern GM, Scott JR. Non-Ige antibody mediated mechanisms in food allergy. *Ann. Allergy* 1987;58(1):14–27.
28. Skypala LJ, Williams M, Reeves L et al. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: A review of the evidence. *Clin. Transl. Allergy* 2015;5:34.
29. Vally H, Misso NL. Adverse reactions to the sulphite additives. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench* 2012;5(1):16–23.
30. Deng Y, Misselwitz B, Dai N et al. Lactose intolerance in adults: Biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015;7(9):8020–8035.
31. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ et al. A diet low in fodmaps reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146(1):67–75.e65.
32. Chen BR, Du LJ, He HQ et al. Fructo-Oligo-saccharide intensifies visceral hypersensitivity and intestinal inflammation in a stress-induced irritable bowel syndrome mouse model. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(47):8321–8333.
33. Volta U, Bardella MT, Calabro A et al. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med.* 2014;12:85.
34. Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al. Non-celiac gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5(10):3839–3853.
35. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH et al. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2018;154(3):529–539.e522.
36. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019;68(11):2080–2091.
37. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996;64(2):232–236.
38. Ianiro G, Pecere S, Giorgio V et al. Digestive enzyme supplementation in gastrointestinal diseases. *Curr. Drug Metab.* 2016;17(2):187–193.
39. Hookway C, Buckner S, Crosland P et al. Irritable bowel syndrome in adults in primary care: Summary of updated nice guidance. *BMJ* 2015;350:h701.
40. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM et al. The low fodmap diet in the management of irritable bowel syndrome: An evidence-based review of fodmap restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2018;31(2):239–255.



Immunoterapia orale per alimenti in pediatria

Iride Dello Iacono¹,
Salvatore Tripodi²

¹Pediatra Allergologo, libero professionista,
Benevento

²Pediatra Allergologo, libero professionista,
Roma; Servizio Allergologia,
Policlinico Casilino, Roma

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 3: 104-113

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni l'AA è diventata un problema medico molto significativo sia nella popolazione pediatrica, colpendo fino all'8% dei bambini, che in età adulta in cui raggiunge il 5% nei paesi occidentalizzati. Per tale motivo lo sviluppo di nuove terapie per questa condizione potenzialmente pericolosa per la vita è diventata una priorità per la salute pubblica (1).

L'AA rappresenta una reazione avversa agli alimenti mediata da un meccanismo immunologico. Si distinguono le reazioni IgE-mediate in cui sono implicate le IgEs nei confronti degli alimenti, le non IgE-mediate determinate da meccanismi cellulari e le reazioni miste IgE e non IgE-mediate (2).

In questo articolo ci concentreremo solo sulla immunoterapia orale per alimenti per l'AA IgE-mediata.

Le reazioni IgE-mediate si manifestano da pochi minuti a massimo due ore dalla ingestione dell'alimento responsabile, con sintomi a carico della cute (prurito, orticaria-angioedema), degli occhi (pru-

RIASSUNTO

Parole chiave

- AA - Allergia Alimentare • IgEs - IgE specifiche AA
- OIT - Immunoterapia Orale per Alimenti • TPO - Test di Provocazione Orale
- PbP - Prick by Prick • CRD - Component-Resolved Diagnosis
- EoE - Esofagite eosinofila • CCT - Controlled Clinical Trial • LV - Latte Vaccino

L'Allergia Alimentare (AA) rappresenta un rilevante problema medico, responsabile di importante morbilità, alterazione della qualità della vita e notevoli costi sanitari. Per tale motivo vi è un considerevole interesse verso nuove strategie terapeutiche, in particolare nei confronti della Immunoterapia Orale per Alimenti (AA-OIT) rivolta alla AA-IgE mediata. L'AA-OIT consiste nella ingestione quotidiana dell'alimento offending a partire da una dose inferiore alla dose soglia in grado di elicitare una reazione avversa ed incrementandola nel tempo con l'obiettivo di aumentare la tolleranza clinica all'alimento. Nella AA-OIT l'allergene può essere immediatamente ingerito (OIT) oppure trattenuto sotto la lingua per un periodo di tempo e poi sputato, ed in tal caso si parla di Immunoterapia Sublinguale (SLIT). Benchè ipotizzabile, allo stato attuale non è stata confermata una "sustained unresponsiveness", ossia una tolleranza che persista anche dopo sospensioni dell'alimento di lungo periodo. La OIT rappresenta potenzialmente una terapia indicata per pazienti di età superiore ai 4-5 anni, che abbiano evidenti manifestazioni di AA IgE-mediata nei confronti di latte, uovo di gallina ed arachide, nei quali le misure di evitamento siano inefficaci, indesiderabili e causino severe limitazioni della qualità della vita. In questi pazienti una recente Revisione Sistemica (RS) con metanalisi ha dimostrato un sostanziale beneficio della OIT, con qualunque protocollo essa sia stata condotta. Durante la AA-OIT sono stati segnalati frequentemente eventi avversi, ma pochi soggetti interrompono il trattamento a causa di questi. Tenendo ►



RIASSUNTO

conto delle attuali evidenze, AA-OIT dovrebbe essere eseguita solo in centri di ricerca o in centri clinici con una vasta esperienza nel trattamento della anafilassi. I pazienti e le loro famiglie dovrebbero ricevere informazioni dettagliate sulla procedura e sul trattamento delle reazioni avverse per consentire loro di prendere una decisione informata sulla terapia.

rito, arrossamento, lacrimazione, edema periorbitario), dell'orofaringe (prurito, secchezza, rigonfiamento delle labbra, della lingua, del faringe), dell'apparato respiratorio (prurito, congestione nasale, rinorrea, starnuti, raucedine, disfonia, edema laringeo, tosse, wheezing, dispnea, dolore e costrizione toracica), dell'apparato gastrointestinale (dolore addominale, nausea, vomito, diarrea), dell'apparato cardiocircolatorio (tachicardia, ipotensione), dell'apparato neurologico (vertigini, difetto di concentrazione, lipotimia, convulsioni, incontinenza) fino ad una reazione grave, multisistemica, talora associata a shock, pericolosa per la vita, definita Anafilassi (3).

L'AA IgE-mediata è una condizione che impone restrizioni dietetiche al paziente ed ai suoi familiari con l'obiettivo di prevenire reazioni avverse. Il peso della malattia deriva sia dai rischi effettivi di una ingestione accidentale che da quelli percepiti dal paziente, inclusa la possibilità di una reazione grave, pericolosa per la vita. Questo onere, manifestandosi in livelli variabili di ansietà e di limitazioni sociali, impatta significativamente sulla qualità della vita del paziente e della sua famiglia (4-5).

L'attuale gestione standard dell'AA IgE-mediata consiste nel completo evita-

mento dell'allergene *offending* (quello che scatena la reazione allergica) nella dieta, associato ad un opportuno training su come riconoscere e trattare prontamente le reazioni avverse ed alla prescrizione di adrenalina auto-iniettiva qualora il paziente abbia manifestato reazioni anafilattiche (2). Benché l'evitamento sia attualmente riconosciuto come un approccio sicuro, esso ha una capacità limitata di migliorare la percezione di sicurezza dei pazienti sulla loro condizione e sulle limitazioni ad essa associate il che ha condotto alla ricerca di opzioni terapeutiche alternative, principalmente in età pediatrica (6).

L'AA-OIT consiste nella ingestione quotidiana dell'alimento *offending* a partire da una dose inferiore alla dose soglia in grado di elicitare una reazione avversa ed incrementandola nel tempo con l'obiettivo di aumentare la tolleranza clinica all'alimento. Il primo caso di OIT è stato descritto nel 1908 nei confronti dell'uovo di gallina (7). Essa è stata successivamente proposta come potenziale alternativa all'evitamento, benché il suo sviluppo sia tuttora limitato. Ciò è dovuto principalmente al rischio di reazioni allergiche associate alla OIT che è difficilmente conciliabile con gli attuali standard di pratica clinica che sono fo-

Tabella 1 Controindicazioni relative ed assolute all'OIT

1. ABSOLUTE:
a. Poor adherence
b. Uncontrolled or severe asthma
c. Active malignant neoplasia(s)
d. Active systemic, autoimmune disorders
e. Active EoE or other gastrointestinal eosinophilic disorders
f. Initiation during pregnancy
2. RELATIVE: FA-AIT should only be used with caution in an individual patient when benefits outweigh potential risks
a. Severe systemic illness or severe medical conditions such as cardiovascular diseases
b. Systemic autoimmune disorders in remission/organ specific (i.e. thyroiditis)
c. Uncontrolled active atopic dermatitis/eczema
d. Chronic urticaria
e. Beta-blockers
f. ACE inhibitors
e. Mastocytosis

(tratta da ref. n. 3)

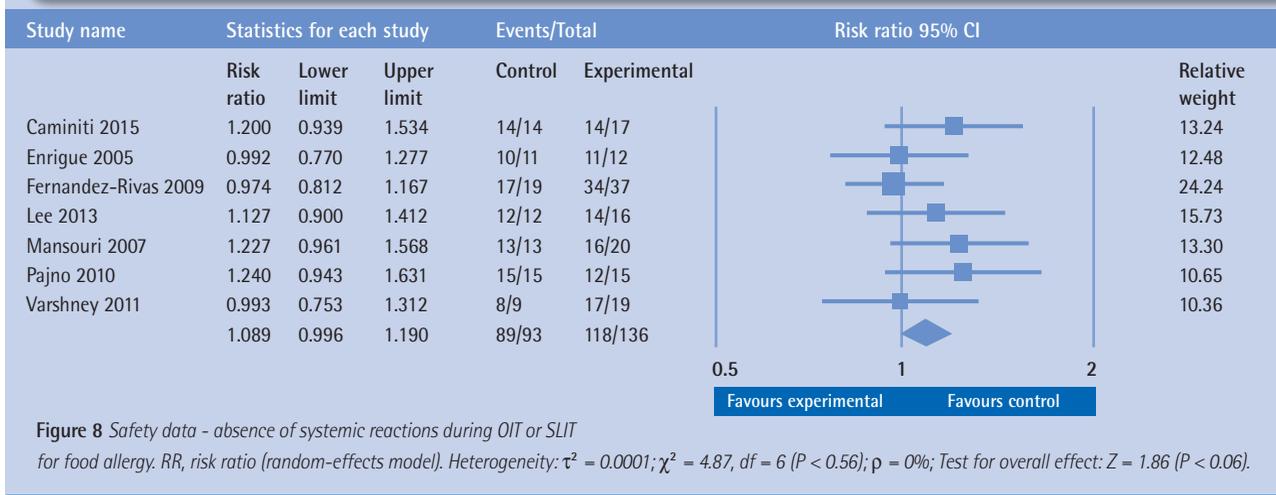
calizzati sull'evitamento delle reazioni a tutti i costi e sono discutibilmente radicati in una cultura della paura (3).

L'obiettivo finale della AA-OIT è di ottenere una "post-discontinuation effectiveness", ovvero che il paziente possa assumere una porzione normale dell'alimento *offending* senza alcuna reazione anche in caso di sospensioni di lungo periodo. Tale condizione corrisponde alla vera tolleranza o "sustained unre-



Figura 1

Reazioni sistemiche durante l'OIT (tratta da ref. n. 13)



sponsiveness”. Il periodo di tempo di interruzione (1 mese, 2 mesi, ecc.) dell’assunzione necessario affinché si possa parlare di una “*post-discontinuation effectiveness*” non è ancora ben definito. In base alle attuali evidenze un obiettivo maggiormente raggiungibile è l’efficacia durante il trattamento indicata tipicamente come “*desensitization*” che si riferisce alla possibilità di assunzione dell’alimento senza reazioni, ma che è una risposta clinica reversibile o parzialmente reversibile essendo dipendente dalla continua esposizione agli allergeni. Se la somministrazione dell’allergene viene interrotta, si può ripristinare il livello precedente di reattività (3).

In questa sede sarà presa in esame esclusivamente la OIT.

Nella stragrande maggioranza dei casi gli studi condotti fino ad oggi hanno utilizzato prodotti alimentari non processati, estratti grezzi o farine, a vol-

te opportunamente diluiti, ma sono stati pubblicati anche studi effettuati con prodotti in polvere o liofilizzati. A tutt’oggi sono molto pochi gli studi che hanno utilizzato estratti alimentari con la quantificazione dei principali allergeni, preparati a tale scopo da aziende farmaceutiche o da farmacie ospedaliere (11-12).

L’outcome primario dell’AA-OIT è un incremento della dose soglia in grado di innescare una reazione allergica, determinata mediante un TPO iniziale, preferibilmente eseguito in doppio cieco-contro placebo. Ulteriori parametri sono stati studiati nel monitoraggio dell’AA-OIT, ad esempio il diametro medio del pomfo agli Skin-Prick-Test (SPT), i livelli di IgEs, le determinazioni di IgG e di IgG4 nel siero, ma anche il test di attivazione dei basofili (BAT), le citochine (IL-10, IL-5 e IFN- γ) e le cellule T-reg.

Nel 2018 sono state pubblicate le prime linee guida (LG) sulla AA-OIT da parte della European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) e sulla base di queste ultime affronteremo più dettagliatamente il problema della OIT in età pediatrica, alla luce delle attuali evidenze. L’obiettivo di queste LG è quello di emanare delle raccomandazioni per il trattamento attivo della AA-OIT (3).

INDICAZIONI ALLA OIT

La OIT rappresenta potenzialmente una terapia indicata per pazienti che abbiano evidenti manifestazioni di AA IgE-mediata nei quali le misure di evitamento siano inefficaci, indesiderabili e causino severe limitazioni della qualità della vita. Prima di avviare una OIT è indispensabile confermare la diagnosi di AA IgE-mediata. Essa si basa sulla presenza



di una chiara storia clinica di reazioni acute dopo aver consumato l'alimento *offending*, associata alla dimostrazione di IgEs in vivo (SPTs o PbPs) o in vitro (IgEs verso gli estratti allergenici o suoi componenti: CRD). Inoltre è sempre necessario eseguire un TPO iniziale in modo da confermare la diagnosi e anche per individuare la dose soglia di reattività del paziente nei confronti dell'alimento. Fino ad oggi sono stati realizzati Randomised Controlled Trial (RCT) che hanno arruolato pazienti di età differenti e con diverse presentazioni cliniche rivelando, quindi, una ampia eterogeneità (13). Alcuni di questi studi sono stati condotti anche su lattanti e bambini in età prescolare che hanno tollerato il trattamento con un certo grado di sicurezza, benché si debba sempre tener conto di come bambini così piccoli non siano

capaci di riferire le loro reazioni avverse (14). D'altra parte, pazienti di questa età hanno una elevata probabilità di acquisire una tolleranza spontanea nei confronti dell'alimento, soprattutto se si tratta di latte, uovo, grano e soia (15-18). Per tale motivo la AA-OIT dovrebbe essere iniziata intorno ai 4-5 anni, benché una differente decisione potrebbe essere assunta in casi individuali (19).

I pazienti ed i loro familiari debbono essere motivati, aderenti al trattamento ed in grado di somministrare i farmaci di emergenza, inclusa l'adrenalina autoiniezione qualora si determinino eventi avversi.

CONTROINDICAZIONI ALLA OIT

La scarsa aderenza del paziente e/o dei suoi familiari rappresenta una controin-

dicazione assoluta al trattamento come pure l'essere affetto da asma bronchiale non controllato. Altre controindicazioni assolute e relative alla OIT sono riportate nella Tabella 1.

SETTING CLINICO E SICUREZZA DELLA OIT

La OIT rappresenta una procedura altamente impegnativa dal punto di vista logistico, di notevole durata temporale e gravata da effetti collaterali, generalmente lievi ma non si escludono reazioni sistemiche, inclusa l'anafilassi. Per questo motivo dovrebbe essere intrapresa solo in centri con idonea formazione professionale, con adeguata esperienza nel trattamento delle reazioni avverse e con opportune strutture di rianimazione qualora durante il percorso di incre-



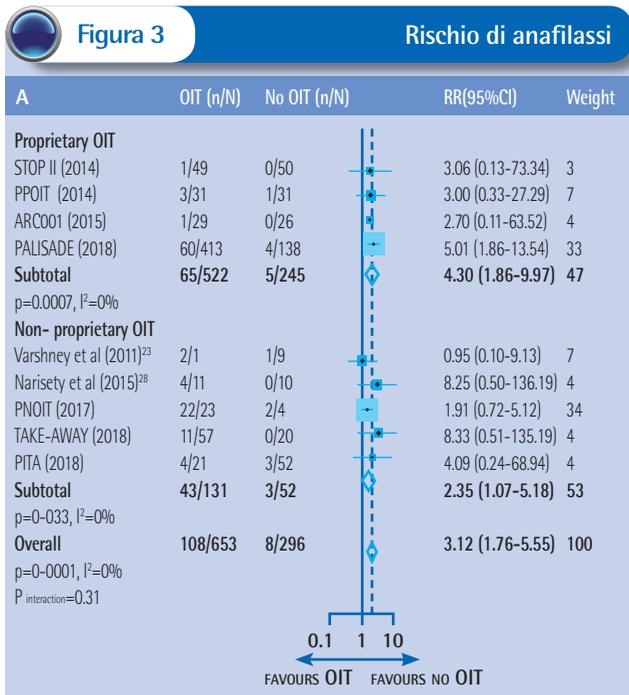
Figura 2

Reazioni locali durante l'OIT (tratta da ref. n. 13)

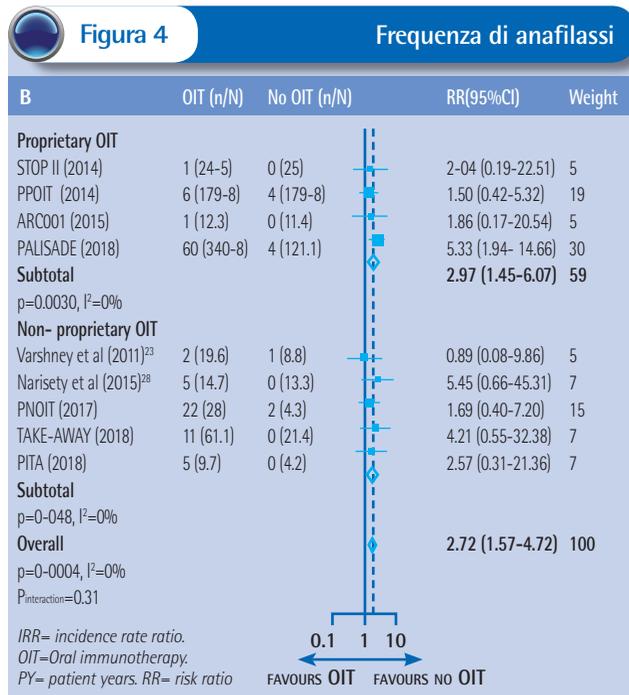


Figure 8 Safety data - absence of local reactions during OIT or EPIT for food allergy.

RR, risk ratio (random-effects model). Heterogeneity: ($\tau^2 = 0.182$; $\chi^2 = 48.412$, $df = 8$ ($P < 0.0001$); $I^2 = 83\%$; Test for overall effect: $Z = 4.253$ ($P < 0.0001$).



(tratta da ref. n. 24)



(tratta da ref. n. 24)

mento delle dosi si incorra in reazioni anafilattiche. Le dosi tollerate nel setting clinico sono successivamente assunte a domicilio. I pazienti necessitano di chiare istruzioni scritte su come trattare le eventuali reazioni avverse e debbono opportunamente recare con sé adrenalina auto-iniettiva sul cui funzionamento vanno adeguatamente formati i familiari o loro stessi se l'età lo consente. L'aspetto della sicurezza risulta essere ancora più rilevante della efficacia nella OIT. Eventi correlati alla sicurezza sono stati presi in considerazione dalla revisione sistematica (RS) e metanalisi di Nurmatov et al. (13) ma, a causa della eterogeneità degli studi, risultano poche le pubblicazioni che sono state inserite

nella metanalisi. Nonostante ciò, è stato dimostrato che i pazienti che ricevevano il trattamento mostravano eventi avversi sistemici e locali maggiori rispetto a quelli che ricevevano il placebo (Figure 1 e 2). Nessuna morte è stata riportata nella metanalisi.

Si raccomanda, certamente, di monitorare con estrema attenzione le reazioni allergiche sistemiche e locali durante la OIT, soprattutto durante le fasi di incremento della dose. Il somministrare la dose a stomaco vuoto, l'assunzione irregolare, l'esercizio fisico, l'uso di farmaci, in particolare FANS, le infezioni, le mestruazioni, il sub ottimale controllo dell'asma o della rinite allergica, possono incrementare il rischio di reazioni

soprattutto durante la fase di mantenimento, allorché i pazienti continuano il trattamento a casa (20-22). Gli adattamenti della dose vengono effettuati in base alla gravità delle reazioni allergiche. Nelle reazioni lievi le dosi possono rimanere le stesse secondo il protocollo ma, se sono ripetute e risultano dannose per il paziente, l'incremento delle dosi può essere interrotto o addirittura ridotto. Qualora, invece, le reazioni siano sistemiche, le dosi sono generalmente ridotte e si può prendere in considerazione un prolungamento del protocollo o una premedicazione con antistaminici o omalizumab, l'anticorpo monoclonale diretto contro le IgE (23).

Recentemente è stata pubblicata una RS



con metanalisi sulla efficacia e la sicurezza della OIT per arachidi confrontata con l'evitamento o con il placebo (24). Sono stati inclusi 12 trials di pazienti con età media di 8,7 anni. La metanalisi ha dimostrato che l'immunoterapia orale versus non immunoterapia aumentava il rischio di anafilassi, la frequenza di anafilassi e l'uso di adrenalina sia durante la fase di incremento che durante la fase di mantenimento (Figura 3 e 4).

Gli Autori concludono che vi sono chiare evidenze che, in pazienti con allergia alle arachidi, la immunoterapia orale incrementa le reazioni avverse ed anafilattiche rispetto all'evitamento od al placebo

I PROTOCOLLI

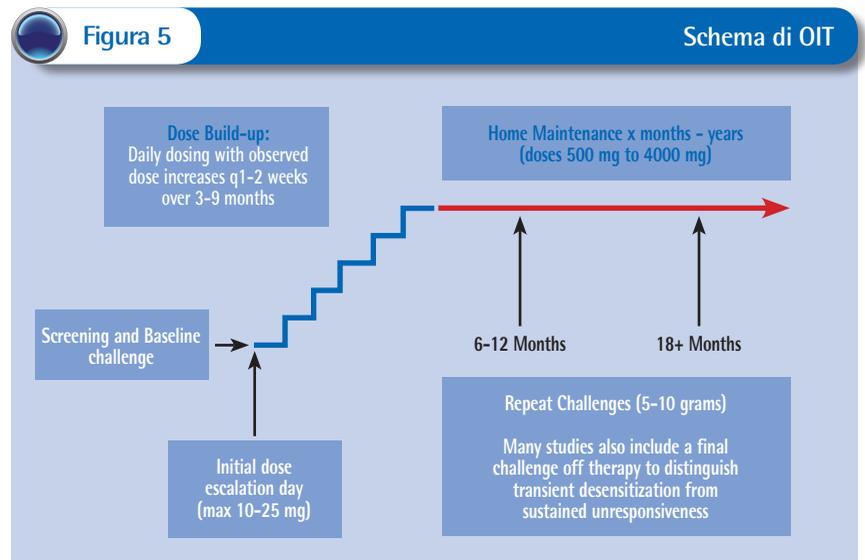
Nella Figura 5 si riporta la raffigurazione schematica di un tipico approccio alla OIT.

Sono stati utilizzati differenti schemi nei vari trials pubblicati. Meglio, ad esempio, ha proposto un metodo matematico, simile a quello utilizzato dai musicisti del 17° secolo per l'accordatura degli strumenti musicali, basato sul calcolo di un fattore che consenta l'incremento costante delle dosi di alimento somministrate in un determinato periodo di tempo prestabilito. Il metodo viene definito BACH, "Building an Allergen-augmentation Curve Harmonious", in sintonia con il nome del famoso musicista (26). Longo et al., in pazienti con severe reazioni allergiche alle proteine del latte vaccino, hanno proposto un protocollo costituito da una fase rush iniziale, condotta in regime di ricovero ospedaliero e volta al raggiungimento di

una dose quotidiana di 20 ml, seguita da una fase di lento incremento domiciliare (27). Dello Iacono et al., in una popolazione pediatrica di anafilattici per le proteine dell'uovo, hanno impiegato un protocollo con raddoppi della dose in regime di Day Hospital ed incrementi lievi domiciliari (28). Blumchen et al., in bambini con anafilassi alle arachidi, hanno condotto un protocollo con una fase rush iniziale di 7 giorni, seguita da una fase di lievi incrementi della durata fino a 20 mesi, una successiva fase di mantenimento della dose raggiunta di 2 mesi e successivo evitamento per 14 giorni per verificare con un secondo TPO la persistenza o meno del grado di tolleranza raggiunto (29). Sia i protocolli convenzionali che quelli rush (latte, uovo ed arachidi) raggiungono una desensibilizzazione significativamente maggiore rispetto ai controlli (13). Uno

studio clinico sulla OIT per uovo ha dimostrato che un incremento settimanale della dose del 30% portava una maggiore desensibilizzazione rispetto all'incremento quotidiano del 5% (30). I protocolli per OIT hanno utilizzato vari prodotti. La maggior parte dei trials hanno usato prodotti a base di alimenti e non farmacologici. Non sono stati pubblicati confronti testa a testa tra prodotti alimentari e farmacologici. Tuttavia, una metanalisi sulla OIT per arachidi (24) ha dimostrato che entrambi i preparati sono in grado di aumentare la percentuale di anafilassi riportate rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda l'uso dell'omalizumab associato alla OIT verso placebo, sono stati eseguiti 3 RCTs. Di questi uno ha valutato l'omalizumab combinato ad una OIT per latte vaccino standard (31) non rivelando alcuna differenza stati-



(tratta da ref. n. 25)



sticamente significativa nella “sustained unresponsiveness” a 32 mesi, pur essendo minori le dosi richieste per raggiungere il mantenimento e gli eventi avversi nel gruppo con omalizumab. Gli altri due trials hanno associato il trattamento con omalizumab ad una OIT accelerata rispettivamente per alimenti multipli e per arachidi, osservando una minore incidenza di eventi avversi ed una maggiore percentuale di desensibilizzazione con omalizumab piuttosto che con placebo a 14-28 settimane (32-33).

SICUREZZA A LUNGO TERMINE

La sicurezza a lungo termine non è stata valutata nei trials, tuttavia, lo sviluppo di una EoE dopo OIT è stata riportata. In una RS, la comparsa di una EoE in relazione ad una OIT è stata riscontrata nel 2,7% dei pazienti ma tutti gli studi sono stati analizzati retrospettivamente, con significativi bias di pubblicazione. Ciò nonostante, si raccomanda di monitorare i pazienti per la comparsa di

sintomi di un esordio di EoE in corso di AA-OIT (34).

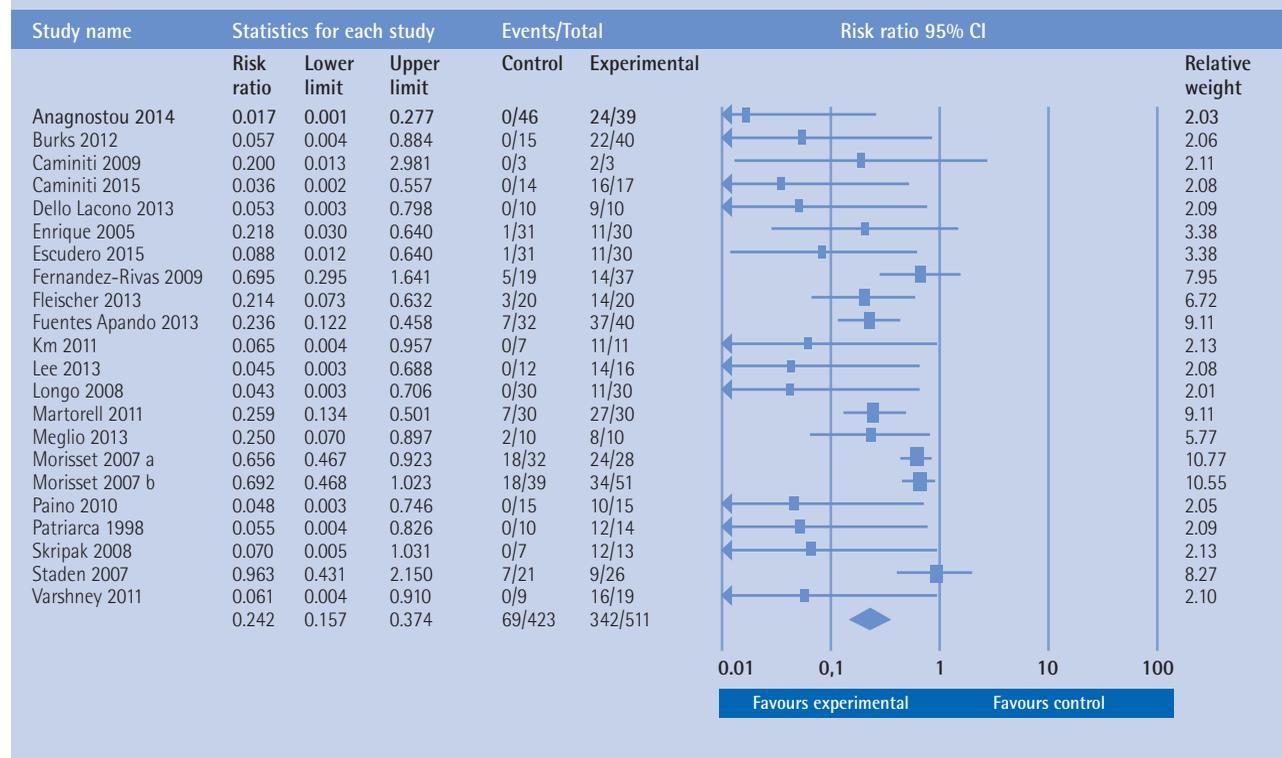
EFFICACIA DELLA OIT

Una recente RS sulla AA-OIT ha incluso 23 trials: 18 RCTs e 5 CCTs (13). La metanalisi di 22 di questi trials ha incluso 982 soggetti dimostrando un sostanziale beneficio per i pazienti (bambini e popolazione mista) sottoposti ad OIT per LV, uovo ed arachide per quanto attiene all'efficacia durante il trattamento



Figura 6

Desensibilizzazione dopo OIT o SLIT



(tratta da ref. n. 13)



(RR 0.14, 95% CI 0.08,0.24) (Fig. 6). 7 studi inclusi nella RS hanno valutato la “*post-discontinuation effectiveness*”, ma solo 4 di essi sono stati inclusi nella metanalisi (35-38). Questi 4 trials hanno coinvolto 169 pazienti sottoposti ad OIT per uovo e 25 ad OIT per latte vaccino valutando l’efficacia dopo un periodo di sospensione della OIT di 1-3 mesi. L’analisi eseguita su questi dati suggerisce, ma non conferma i benefici a lungo termine della OIT (RR 0.29, 95% CI 0.08-1.13). I dati fino ad ora pubblicati non consentono l’individuazione di un protocollo ideale, sia per quanto riguarda le dosi, che gli intervalli tra esse. Inoltre, la definizione di “*effectiveness*” (ad es. incremento della dose soglia) e la sua valutazione varia tra gli studi sicché la magnitudine dell’effetto non può essere stabilita.

In sintesi, l’AA-OIT viene raccomandata per l’allergia persistente al LV, all’uovo di gallina ed all’arachide a partire dai 4-5 anni di vita ed il trattamento si basa sulla dimostrata capacità di accrescere la dose soglia delle reazioni cliniche. Allo stato attuale ci sono dati insufficienti per raccomandare la OIT per altri alimenti e per gli adulti fuori dai trials clinici (3).

Pochi studi hanno valutato l’efficacia della SLIT. La RS con metanalisi di Nurmatov et al. (13) ha identificato 4 RCTs ed 1 CCT per valutare l’efficacia della SLIT. Il numero totale dei pazienti trattati è limitato (n=189) e gli alimenti coinvolti sono stati arachide (39-40), nocciola (11), pesca (41) per quanto riguarda gli RCTs ed alimenti vari nel CCT (42). Nel complesso la SLIT comporta effetti benefici per i pazienti per quanto attiene

MESSAGGI CHIAVE

- AA-OIT rappresenta una strategia terapeutica rivolta a bambini di 4-5 anni di età con sintomi persistenti di allergia IgE-mediata al LV, all’uovo di gallina, all’arachide
- Poiché la maggioranza dei bambini allergici al latte e all’uovo sviluppano una tolleranza spontanea nei primi anni di vita, si raccomanda un periodo di attesa prima di intraprendere una OIT
- Controindicazioni assolute alla OIT sono la scarsa aderenza, l’asma severo o incontrollato, malattie autoimmuni, neoplasie, EoE
- La OIT deve essere eseguita in un setting costituito da personale competente, equipaggiamento di rianimazione e con la presenza di un medico in grado di gestire le reazioni anafilattiche
- Allo stato attuale si consiglia di eseguire l’OIT con alimento naturale fresco
- La dose da cui partire ed ogni aumento di dose durante la fase di incremento debbono avvenire in ambiente protetto
- Eventi avversi sono ampiamente imprevedibili e possono verificarsi anche con dosi precedentemente tollerate in presenza di cofattori quali l’esercizio fisico, infezioni virali, non ottimale controllo dell’asma, assunzione di farmaci, riacutizzazione dei sintomi rinitici/asmatici durante la stagione pollinica
- L’OIT risulta essere maggiormente efficace della SLIT, benché associata ad una maggiore frequenza di eventi avversi
- La maggior parte dei pazienti sottoposti ad OIT raggiunge una desensibilizzazione e solo una minoranza acquisisce una vera tolleranza. Allo stato attuale le strategie di trattamento post-desensibilizzazione sono in attesa di miglioramento
- L’associazione di omalizumab alla OIT ne aumenta la sicurezza ma i dati riguardanti la maggiore efficacia necessitano di conferma.

la desensibilizzazione, ma nessuno degli studi inclusi nella RS ha stabilito una efficacia post-discontinuatione.

CONCLUSIONI

Anche nella OIT, come in ogni altro aspetto della medicina moderna, si rincorre l’obiettivo della standardizzazione

che, oltre a diffondere certamente la pratica clinica, consentirebbe di ottenere dati quantitativi in grado di valutare i risultati in assenza di eterogeneità. Tuttavia, nella OIT, come abbiamo visto, è essenziale adattare i protocolli alle esigenze dei pazienti. Inoltre, la standardizzazione dei prodotti e dei protocolli non ha dimostrato di fornire benefici clinici



rispetto alle loro alternative adattabili e potrebbe condizionare un aumento di barriere e costi che renderebbero la OIT ancora meno praticabile (43).

Gli approcci personalizzati, d'altronde, rappresentano una sfida per il trasferimento di competenze, a partire dallo sviluppo di iniziative formative e dall'elaborazione di modelli clinici ed organiz-

zativi che favoriscano, anche nell'ambito della OIT, la medicina di precisione. Occorrono strumenti decisionali condivisi, rivolti sia agli allergologi che ai professionisti delle cure primarie, che includano consensi informati con delucidazioni chiare sui protocolli impiegati, sul management delle reazioni avverse, sull'incremento delle dosi domiciliari,

sull'utilizzo dei farmaci, in particolare l'adrenalina auto-iniettiva e sulle istruzioni per i contatti con il centro allergologico di riferimento. Inoltre, tutti gli operatori sanitari coinvolti si debbono concentrare anche sugli aspetti biologici, psicologici e sociali della OIT, il che rende necessario un percorso formativo continuo.



Bibliografia

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and metaanalysis. *Allergy*. 2014;69:992-1007
2. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-1025
3. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S et al. on behalf of EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. *Allergy*. 2018;73:799-815
4. Moen OL, Opheim E, Trollvik A. Parents experiences raising a child with food allergy; a qualitative review. *J Pediatr Nurs*. 2019;46:e52-63. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.02.036>
5. Cortes A, Castillo A, Sciarafa A. Food allergy: children's symptom levels are associated with mothers' psycho-socio-economic variables. *J Psychosom Res*. 2018;104:48-54
6. Johnson SF, Woodgate RL. Qualitative research in teen experiences living with food-induced anaphylaxis: a meta-aggregation. *J Adv Nurs*. 2017;73(11):2534-46
7. Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet*. 1908;171(4410):716
8. Bindslev-Jensen C, vanTuijver E, Boot JD, et al. Peanut specific immunoglobulin levels following SCIT-treatment with a chemically modified, aluminum hydroxide adsorbed peanut extract (HAL-MPE1) in peanut allergic patients. Abstract n.312. EAACI Congress, Vienna 2016
9. Zuidmeer-Jongean L, Huber H, Swoboda I, et al. Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first in man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166:41-51
10. Jones SM, Sicherer SH, Burks W, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1242-1252
11. Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1073-1079
12. Pajno GB, Cox L, Caminiti L et al. Oral immunotherapy for treatment of immunoglobulin e-mediated food allergy: the transition to clinical practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27:42-50
13. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1133-1147
14. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:173-181
15. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:805-812
16. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:492-499
17. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy*



- Asthma Immunol.* 2009;102:410-415
18. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC et al. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:683-686
 19. Nurmatov U, Devereux G, Worth A et al. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2014;111:12-22
 20. Varshney P, Steele PH, Vickery BP, et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1351-1352
 21. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;12:610-612
 22. Pajno GB, Caminiti L, Chiera F, et al. Safety profile of oral immunotherapy with cow's milk and hen egg: a 10-year experience in controlled trials. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:400-403
 23. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1103-1110
 24. Chu DK, Wood RA, French S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet.* 2019.
 25. Wood RA. Food allergen immunotherapy: current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr
 26. Meglio P. Oral food desensitization: the BACH proposal for the very gradual reintroduction of a food. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 1 June 2013
 27. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* February 2008
 28. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M et al. Specific oral tolerance induction with raw's hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controller trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Feb
 29. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* June 14, 2010
 30. Martin-Munoz MF, Belver MT, Alonso Lebrero E, et al. Egg oral immunotherapy in children (SEICAP I): daily or weekly desensitization pattern. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(1):81-92.
 31. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1103-1110.e11.
 32. Andorf S, Purington N, Block WM, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(2):85-94.
 33. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):873-881.e8.
 34. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:624-629
 35. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med.* 2012;367:233-243
 36. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* 2007;62:1261-1269
 37. Escudero C, del Rio PR, Sanchez-Garcia S, et al. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1833-1843
 38. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, et al. Oral immunotherapy for egg allergy: a double blind placebo controlled study, with postdesensitization follow-up. *J Allergy Clin Immunol. In practice* 2015;70:99
 39. Kim EH, Bird JA, Kulis M, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:640-646
 40. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:119-127
 41. Fernandez-Rivas M, Fernandez SG, Nadal JA, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy.* 2009;64:876-883
 42. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1662-1672
 43. Bégin P, Chan ES, Kim H et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol (2020)* 16:20



Il campionamento pollinico in allergologia

Renato Ariano

Allergologo e Responsabile della Sezione di Aerobiologia AAIITO

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 3: 114-119

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, si è verificato in tutto il mondo un allarmante aumento delle malattie allergiche, come rinite allergica, asma bronchiale e dermatite atopica che hanno raggiunto fino al 30% della popolazione mondiale. Per questo motivo c'è un crescente interesse riguardo le particelle biologiche presenti nell'atmosfera terrestre (il cosiddetto *aerosol biologico*) e sul loro impatto su salute umana. Questo approccio interdisciplinare è noto come *Aerobiologia*, branca della biologia che studia le particelle organiche, come batteri, spore fungine, piccoli insetti, granuli di polline e virus presenti in atmosfera, le fonti che le producono, le modalità con cui queste vengono trasportate dall'aria, i loro effetti sull'ambiente sia in ambienti chiusi che all'aperto. Tra tutti questi agenti, i granuli di polline e le spore fungine rappresentano gli allergeni più predominanti nell'aria. Tuttavia, per un'efficace diagnosi e gestione tera-

peutica di questi disturbi, è essenziale un'informazione dettagliata sulle loro presenze in atmosfera e le loro variazioni giornaliere, stagionali e annuali delle varie particelle biologiche, valutate con criteri qualitativi e quantitativi (1) In

particolare, fin dai primordi della disciplina allergologica, gli studiosi hanno rivolto l'attenzione ai granuli pollinici in quanto ritenuti importanti allergeni inalatori in tutto il mondo e causa di pollinosi (2-4).

RIASSUNTO

Parole chiave

• Aerobiologia • Granuli pollinici • Allergeni del polline • Calendari pollinici

Viene esposto come l'incremento dei pazienti allergici in tutto il mondo abbia causato negli studiosi, negli ultimi decenni, un crescente interesse per lo studio delle particelle biologiche presenti in atmosfera e sul loro impatto sulla salute umana. Aerobiologia è lo studio dell'aerosol, della trasmissione aerea e della deposizione di materiali biologici e viene utilizzata anche in Allergologia. Gli allergologi si sono sempre occupati, sin dai primordi della loro disciplina, dello studio dei granuli pollinici considerati degli allergeni inalatori importanti. Vengono descritte le metodiche di campionamento pollinico attualmente utilizzate in Italia e problematiche relative al tipo di campionamento e alle previsioni delle diverse tendenze di fioritura delle piante nel corso delle diverse stagioni. Sono, infine, indicati i pollini allergenici più importanti in Italia e le Reti delle stazioni di monitoraggio attive che riescono a fornire un bollettino del polline settimanale, oltre alle previsioni delle tendenze di fioritura, che possono essere molto utili ai pazienti ai quali sono diffuse sui mass media.



MONITORAGGIO DEGLI ALLERGENI DEL POLLINE NELL'ARIA

Per conoscere meglio la conoscenza delle fluttuazioni diurne, stagionali e annuali dei pollini e delle spore fungine in atmosfera in qualsiasi area geografica è necessario effettuare un costante monitoraggio. Questo viene effettuato tramite campionamenti aerobiologici quotidiani che utilizzano diversi dispositivi. Il monitoraggio dell'aerosol biologico può essere effettuato anche per numerosi e diversi scopi scientifici, non solo limitati all'allergologia (epidemiologico, tossicologico, botanico, fitopatologico, medico legale, ecc.). Per questo, prima di iniziare il campionamento atmosferico, è importante stabilire l'obiettivo di ricerca che si vuole ottenere definendo le particelle che vogliamo studiare ricercare (pollini, spore miceti, particelle inorganiche, organiche, ecc.) e dell'utilizzo che s'intende fare dei dati ottenuti (ricerca pura, correlazione causa effetto ambiente-paziente, ecc.), se la ricerca è effettuata indoor o outdoor, se s'intende effettuare un campionamento personale.

Sono pure importanti sono la scelta del luogo dove porre il campionatore, il tempo del campionamento, il numero di campioni da effettuare, la valutazione delle eventuali variazioni ambientali durante il campionamento, le tecniche utilizzate per l'identificazione e la conta del materiale isolato. Ai fini allergologici, vi sono diversi metodi per il campionamento di pollini e di spore fungine; le apparecchiature maggiormente im-

piegate dalle Reti di monitoraggio, al momento attuale, utilizzano apparecchi cosiddetti volumetrici. Le condizioni meteo giocano un ruolo diretto nella gravità e nella durata della stagione delle allergie e possono far aumentare o diminuire la quantità di produzione di polline a seconda del loro andamento. Un inverno mite può produrre una stagione di allergia precoce, mentre un clima secco e ventoso diffonde rapidamente il polline, aumentando i sintomi di allergia. La pioggia può ridurre il numero di pollini lavando il polline dall'aria, fornendo così sollievo per chi soffre di allergie. Per questo sono stati sviluppati diversi modelli di previsione dei livelli di polline in atmosfera che però risentono degli stessi problemi di affidabilità delle previsioni meteo (5).

Studi aerobiologici e allergologi mostrano che la mappa pollinica dell'Europa sta cambiando anche a causa di fattori culturali (es. importazione di piante come betulle e cipressi per i parchi urbani), maggiori spostamenti internazionali (es. colonizzazione da parte dell'ambrosia in Francia, nord Italia, Austria, Ungheria ecc.) e il cambiamento climatico. A questo proposito, la maggiore frequenza di condizioni meteorologiche estreme, come i temporali, e l'aumento degli episodi di trasporto a lungo raggio di polline allergenico rappresentano nuove sfide per i ricercatori (6-8). Inoltre, negli ultimi anni, i dati sperimentali sulla struttura del polline, il suo ruolo patogenetico le sue interazioni con gli inquinanti atmosferici, hanno fornito nuove conoscenze sui meccanismi delle malattie allergiche respiratorie (9-10).



FIGURA 1

Spore trap volumetrico modello Burkard

Malgrado negli ultimi anni siano state sviluppate nuove metodiche, basate su tecnologie molecolari, in grado di misurare con precisione la quantità di allergene presente nell'aria, queste non sono ancora utilizzabili su larga scala. Infatti, il costo ed il numero limitato di allergeni misurabili rendono l'aerobiologia molecolare un campo ancora in fase iniziale e al momento non è prevedibile un suo utilizzo per il monitoraggio (11, 12) (Figura 1).

Il metodo volumetrico, con lettura microscopica dei campioni, è quello oggi maggiormente utilizzato per indagini aerobiologiche di tipo qualitativo e quantitativo su spore fungine e granuli pollinici. Si fonda sulla possibilità di catturare particelle aerodisperse, componenti dell'aerosol biologico, utilizzando il principio dell'impatto per depressione. Una pompa ad alimentazione elettrica, collocata nella parte inferiore dell'apparecchiatura, permette di produrre il vuoto al suo interno. In altri

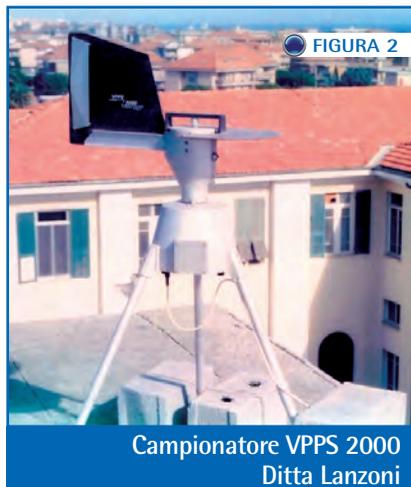


FIGURA 2

Campionatore VPPS 2000
Ditta Lanzoni



FIGURA 3

Fenditura
di aspirazione

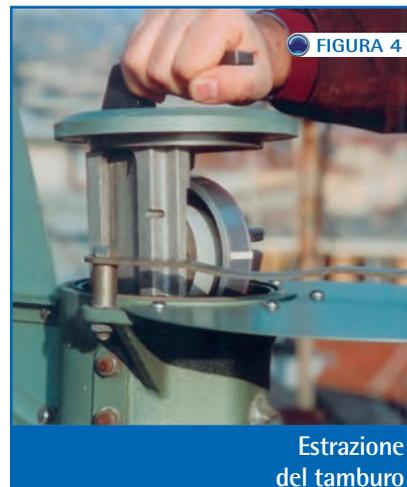


FIGURA 4

Estrazione
del tamburo

termini la pompa aspirante determina la suzione di un volume noto d'aria attraverso una fenditura di dimensioni note e fisse. L'apparecchio classico che sfrutta questa metodica è quello elaborato nel 1952 da Hirst (13). Dal modello originario del quale sono stati, in seguito, costruiti i campionatori attualmente più diffusi ovvero il Burkard Spore Trap, il VPPS 2000 Lanzoni (Figura 2).

Questi apparecchi sono costruiti in metallo leggero trattato in modo da prevenire la corrosione da agenti esterni. L'aspirazione dell'aria è effettuata tramite una pompa, la quale ha una forza aspirante di circa 10 litri al minuto, pari a 0,6 m³ ogni ora, attraverso una fenditura di 2 x 14 mm² orientata sempre contro vento grazie all'azione di un alettone verticale che fa girare l'apparecchio sul suo asse. Il volume d'aria campionato in 24 ore è di 0,6 x 24 = 14,4 m³. L'apparecchiatura capta generalmente particelle provenienti da un'area circolare di circa 10 km se il territorio circostante è

pianeggiante. L'aria aspirata è veicolata su di un tamburo di 345 mm di circonferenza mosso da un sistema interno ad orologeria che ruota alla velocità di 2 mm/ora e che ha un'autonomia di sette giorni. In tale maniera il tamburo compie una rotazione completa nell'arco di una settimana (Figura 3).

In realtà, alla fine dei sette giorni residuano 9 mm di nastro non esposto, pari ad un intervallo di 4 ore e 30 minuti, prima che i reperti catturati si sovrappongano se il nastro non è sostituito in tempo. Sul tamburo, che scorre in prossimità della fenditura, è distesa una striscia di plastica trasparente (nastro melinex 200) ricoperta di materiale adesivo adatto alla cattura delle particelle aerodisperse. L'apparecchio è riparato dalla pioggia e dal vento in quanto è chiuso da ogni lato. In caso di forte vento e/o pioggia, per evitare che possa filtrare acqua all'interno, è sufficiente stendere uno strato sottile di pasta al silicone sull'orlo superiore del corpo dell'appa-

recchio (Figura 4).

La lettura dei vetrini permette l'identificazione dei tipi di polline e la loro concentrazione media giornaliera di particelle per metro cubo d'aria. In questa maniera si possono monitorare le presenze dei diversi granuli pollinici in atmosfera e le loro concentrazioni per metro cubo d'aria. Malgrado negli ultimi anni siano sorte nuove metodiche basate su metodiche molecolari, più precise nella definizione della presenza degli allergeni in atmosfera, da punto di vista pratico il metodo delle conte su vetrino è ancora il più diffuso e utilizzato. Al termine della settimana il tamburo è accuratamente rimosso ed il nastro adesivo, sollevato dal tamburo con le pinzette, è disteso sulla striscia di plexiglas provvista di divisioni trasversali giornaliere per poter essere tagliato in segmenti di 48 mm l'uno, corrispondenti ai giorni di campionamento. Nel rimontare il tamburo, dopo averlo caricato con una nuova striscia adesiva ed aver avvitato il



dado in ottone del complesso ad orologeria, occorre controllare che l'inizio del nastro si trovi in corrispondenza della fenditura esterna.

L'esatta posizione dell'apparecchio è segnalata da apposite incisioni colorate sul tamburo. È importante ricordare che l'orologio va caricato in senso antiorario. Ogni volta che si cambia il nastro bisogna ispezionare la fenditura in modo da assicurarsi della sua pervietà. L'efficienza del campionatore raggiunge valori inferiori al 100%, che variano con la velocità del vento e con la grandezza delle particelle. Nell'impossibilità di tarare l'apparecchio paragonandone l'efficienza con quella dei "tunnel del vento", occorre almeno controllare periodicamente la regolarità del flusso d'aria con un adatto flussimetro. È pure molto importante verificare che il campionatore sia tarato correttamente e cioè che la distanza fra l'interno della fessura ed il tamburo sia di 0,5 mm. Può capitare infatti che durante il trasporto o al momento di smontarlo per il rimessaggio invernale, un allentamento delle viti causi una variazione di questo valore. È molto utile collocare accanto al campionatore un'apparecchiatura per la registrazione dei dati meteorologici come la temperatura, umidità, precipitazioni di pioggia misurati in mm, direzione e velocità del vento. In caso non si disponga di queste apparecchiature è opportuno richiederli alla più vicina stazione meteorologica territoriale (Figura 5).

L'apparecchio tipo Hirst esiste sia nel modello a conta settimanale, sia nel modello a campionamento giornaliero. In questo caso, all'interno del contenitore



FIGURA 5
Pollini di *Parietaria officinalis*

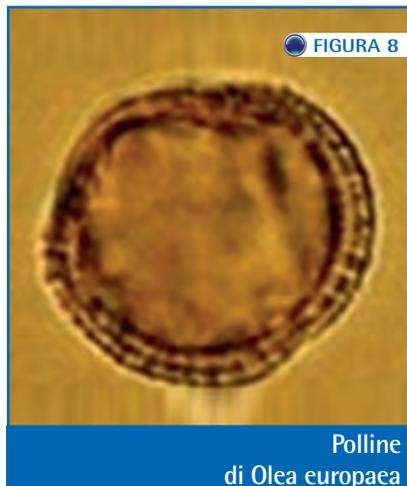
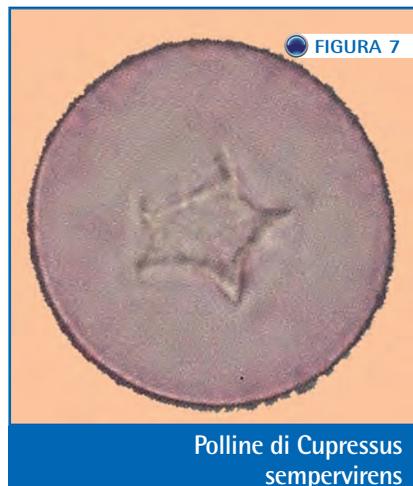
c'è una slitta, in cui è posto un vetrino che si muove ad una velocità di 2 mm l'ora. Questo vetrino deve essere sostituito ogni 24 ore. La scelta del punto in cui installare il campionatore tipo Hirst è molto delicata. Occorre sempre tener conto del fatto che il campionatore volumetrico è sempre alimentato dalla corrente elettrica (dalla rete elettrica urbana o da pannelli solari fotovoltaici) e viene fissato al supporto su cui resterà fisso per tutto il periodo del campionamento. Per avere una visione generale della situazione aerobiologica l'apparecchio non deve essere installato troppo in alto, in zone atmosferiche dove predominano i granuli pollinici provenienti dagli alberi, ma nemmeno troppo in basso, dove si rischierebbe di captare soprattutto i granuli pollinici provenienti dalle erbe. Viene indicata come ottimale l'altezza dal suolo di 20 metri che permette al campionatore di restare nell'ambito degli strati turbolenti dell'atmosfera. È consigliabile che l'apparecchio sia posto



FIGURA 6
Allestimento del vetrino di lettura

lontano da parchi o da boschi, in modo da evitare di captare i pollini soprattutto da queste aree, sovrastimando la presenza di determinati pollini, provenienti da queste sorgenti. È anche consigliato di mantenere il campionatore lontano da fonti inquinanti, come ciminiere e camini. In questo caso il vetrino campionatore potrebbe essere costantemente ricoperto di polveri sottili provenienti da queste fonti. Inoltre, il campionatore non dovrebbe essere sistemato su balconi chiusi da uno a più lati, per l'ovvio motivo che si perderebbe una significativa percentuale di campionamento dovuta alle barriere architettoniche interposte.

Per la cattura delle particelle aerotrasportate si utilizza una soluzione di olio di silicone in tetracloruro di carbonio. Il nastro viene fissato al tamburo grazie ad una piccola striscia, adesiva su entrambi i lati, disposta trasversalmente alla direzione del nastro. Il nastro viene poi suddiviso in sette parti che corrispondono



ai giorni della settimana e per ogni parte si allestisce un vetrino microscopico (Figura 6).

La lettura dei vetrini ci permette l'identificazione dei tipi di polline e la loro concentrazione media giornaliera di particelle per metro cubo d'aria. In questa maniera si possono monitorare gli andamenti dei diversi pollini in atmosfera e le loro concentrazioni per metro cubo d'aria. In questa maniera si riesce ad ottenere il monitoraggio in tempo reale dei diversi pollini che, come è noto, subiscono notevoli variazioni da un anno all'altro a seconda delle variazioni meteo e anche il calendario pollinico relativo alle diverse aree geografiche. (Figura 7).

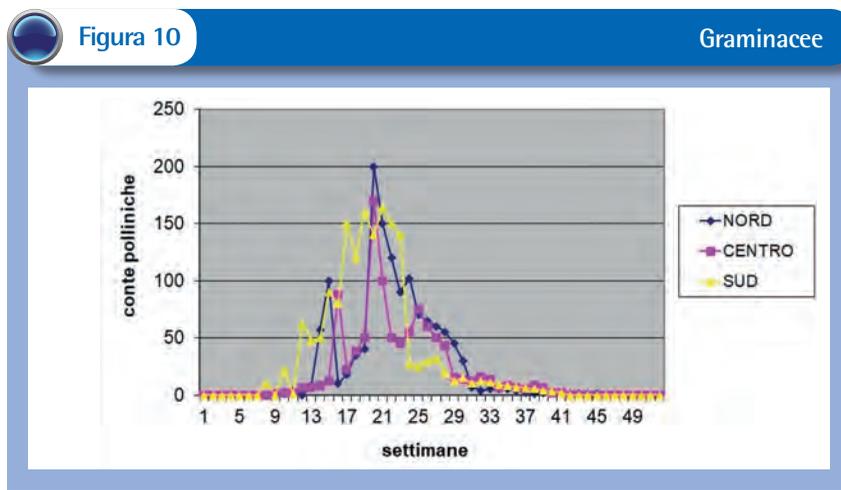
Concludendo, malgrado tutti i limiti sopraesposti, legati alla necessità delle conta microscopica e alla difficoltà di previsioni accurate su larga scala, dovuta alla grande variabilità dei movimenti atmosferici, il monitoraggio pollinico in Allergologia è ancora ri-

tenuta dagli studiosi (14) un'attività molto utile per la gestione dei pazienti pollinosi (Figura 8).

CALENDARI POLLINICI IN ITALIA

I pollini allergenici più importanti in Italia sono quelli delle Graminacee

(prevalenza dal 70% al 40% dal Nord al Sud Italia), Urticaceae (Parietaria, in cui la prevalenza si inverte dal 70% al 30% dal Sud al Nord Italia), Betulaceae e Corylaceae (dal 5% al 33%), Oleaceae (10-30%), Cupressaceae (10-30%), Compositae (25-10%) tra cui, al Nord, è importante l'Ambrosia (con elevati picchi di prevalenza in Lombardia),





Fagaceae (7 – 15%). Dal monitoraggio costante si può ricavare per ogni anno un calendario che varia a seconda della zona geografica, come si può vedere qui sotto dal calendario delle Graminaceae in Italia (Figura 9).

Esistono, in Italia, alcune reti di monitoraggio pollinico come quella rappresentate dalle stazioni ARPA, afferenti al S.N.P.A., la rete A.I.A. e la rete AAIITO (allergologi italiani ospedalieri e territoriali). I Centri di Monitoraggio sono costituiti da diversi Enti pubblici e privati (A.R.P.A. partecipanti alla Sistema Nazionale di Prevenzione Ambientale, Università, Aziende Sanitarie Locali, Ospedali) che aderiscono alla Rete mettendo disposizione i propri dati. Tra le diverse reti esiste peraltro una collabora-

zione scientifica (vedi ad es. il progetto CCM).

La Rete AAIITO ha un indirizzo prevalentemente clinico, con numerosi articoli in cui i dati delle conte sono periodicamente commentati da specialisti allergologi. I suoi dati sono presenti sul sito www.pollinieallergia.net

Il periodo di rilevamento e conferimento dei dati a livello nazionale inizia la prima settimana di gennaio e termina l'ultima settimana di dicembre.

I BOLLETTINI DEL POLLINE

Il monitoraggio pollinico viene effettuato su base settimanale e aggiornato ogni mercoledì e fornito sui mass media

come *Bollettino del polline*.

Viene anche effettuata la previsione della tendenza di fioritura dei principali pollini allergenici, per la settimana successiva.

L'utilizzo dei dati forniti dal monitoraggio è utile agli specialisti allergologici per una migliore definizione delle *diagnosi*, correlate tra periodo di sintomatologia e presenze polliniche in atto, per un *prevenzione dei sintomi* in quanto la previsione settimanale può favorire la prescrizione tempestiva di farmaci antiallergici, per il *controllo clinico* dei pazienti durante la fioritura verificando l'efficacia delle cure in tempo reale, infine i dati della conte possono essere utilizzati nel corso di *studi clinici controllati*.



Bibliografia

1. Gregory P.H. *The microbiology of the atmosphere*. Leonard Hill, Bucks, England, 1972.
2. Blackley CH. *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus (Hay-Fever and Hay-Asthma)*. London, Ballière Tindall and Cox, 1873.
3. D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, et al. *Pollen-related allergy in Europe*. *Allergy*. 1998 Jun;53(6):567-78.
4. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. *Allergenic pollen and pollen allergy in Europe*. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):976-90.
5. Suanno C, Aloisi I, Fernández-González D, Del Duca S. *Monitoring techniques for pollen allergy risk assessment*. *Environ Res*. 2021 Jun;197:111109.
6. Ariano R, Canonica GW, Passalacqua G. *Possible role of climate changes in variations in pollen seasons and allergic sensitizations during 27 years*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Mar;104(3):215-22
7. Lake IR, Jones NR, Agnew M, et al. *Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe*. *Environ Health Perspect*. 2017 Mar;125(3):385-391.
8. Oh JW. *Pollen Allergy in a Changing Planetary Environment*. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022 Mar;14(2):168-181.
9. D'Amato G, Cecchi L. *Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases*. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (8): 1264-74
10. Schiavoni G, D'Amato G, Afferni C. *The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Mar;118(3):269-275.
11. Cecchi L. *From count to pollen potency: the molecular era of aerobiology*. *European respiratory Journal* 2013, 42:898-900.
12. Asam C, Hofer H, Wolf M, et al. *Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective*.
13. Hirst J.M. *An automatic volumetric spore trap*. *Annals of Applied Biology* 1952 39, 257-265.
14. Geller-Bernstein C, Portnoy JM. *The Clinical Utility of Pollen Counts*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Dec;57(3):340-349.



RECENSIONI

Le caramelle gommose alla frutta: buone ma...

A case of pediatric anaphylaxis caused by gummy tablets containing fish collagen.

Ueno R. et al.

Asia Pacific allergy, 2020, 10(4), e35.
<https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e35>

Il collagene di pesce ampiamente utilizzato nella produzione di vari prodotti alimentari e oltre che nell'industria cosmetica e farmaceutica.

In questo articolo si descrive il caso di una bambina giapponese di quasi 9 anni che dopo aver consumato (gli autori riportano "inavvertitamente") 2 caramelle gommose al gusto frutta, ha avuto una reazione anafilattica importante per cui stata è stata portata al pronto soccorso dove le hanno somministrato broncodilatatore nebulizzato. In passato la bambina aveva avuto reazioni allergiche scatenate da sgombro alla griglia (due anni prima) e salmone crudo (3 mesi prima). Vista la sospetta allergia al pesce, la bambina aveva escluso dalla dieta il pesce e prodotti derivati. Contattata dai medici l'Azienda produttrice delle compresse gommose ha informato gli stessi che tra gli ingredienti usati vi era collagene derivato da pesce, esattamente 0.38 g in ogni compressa da 4 g. Si tratta di un valore relativamente alto, considerato che un pezzo di filetto di pesce da 80 g contiene circa 80-280 mg di collagene.

I medici hanno poi sottoposto la paziente ad una serie di test (prick-by-prick con lo stesso tipo di compresse gommose che hanno scatenato la reazione e con pesce cotto (sgombro e salmone, determinazione delle IgE specifiche per diversi allergeni di pesce) che hanno dato tutti esito positivo, particolarmente verso le caramelle gommose. I valori di IgE specifiche nei confronti della gelatina di diverse specie di pesce sono risultati piuttosto elevati a differenza di quelli decisamente più bassi osservati verso la parvalbumina, noto costituire l'allergene principale dei pesci.

Non si capisce il motivo per cui gli stessi medici dopo aver effettuato un primo test di provocazione con 2 gr di pesce che ha indotto nella paziente sintomi di una certa gravità, hanno deciso di compiere, a distanza di 5 mesi dall'episodio di anafilassi, un secon-

do test di provocazione con 0.3 gr di collagene fornito dalla stessa Azienda produttrice delle compresse gommose. Quest'ultimo ha scatenato una reazione ancor più grave della precedente con ipotermia delle parti distali degli arti che ha richiesto la somministrazione di adrenalina nebulizzata, oltre a prednisolone e fisiologica. Tutti i sintomi si sono risolti fortunatamente a 3 ore dalla prova. Per confermare, ammesso che ce ne fosse bisogno, la presenza di IgE specifiche verso il collagene di pesce, il siero della bambina, è stato testato in immunoblotting con lo stesso collagene presente nelle compresse gommose e con gelatina di maiale (disponibile in commercio), e successivamente con collagene di salmone e altri campioni di pesce cotto (sgombro, salmone...). Dalle analisi è emerso il riconoscimento di una proteina di circa 120 kDa e di bande multiple nei campioni di collagene di pesce. Una successiva analisi alla spettrometria di massa ha evidenziato nella componente catena alfa 1, collagene tipo I, presente principalmente nella pelle, l'allergene causa dell'anafilassi. Non è stata invece osservata alcuna cross-reattività con la gelatina di maiale. I risultati indicano quindi il collagene di pesce come l'antigene responsabile dell'allergia della bambina,

In conclusione, questo studio conferma che il collagene di pesce può essere la causa di anafilassi nei bambini con allergie al pesce. È importante che i medici e le persone allergiche al pesce siano consapevoli che alcuni prodotti ad uso alimentare come le caramelle gommose alla frutta possono contenere collagene di pesce e quindi determinare nei soggetti sensibilizzati reazioni allergiche gravi. Nel caso poi di sospetta allergia al collagene di pesce, è fortemente consigliabile effettuare i test di provocazione orale (OFC) con dosi contenute in modo da evitare reazioni allergiche gravi.





Anche l'estratto di radice di liquirizia se usato "male" può causare problemi.

Kimyon R.S. et al.

Allergic Contact Dermatitis (ACD) to Licorice Root Extract.

Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug, 2019, 30(3), 227-228.



Le proprietà benefiche della radice di liquirizia (Fig.1) da piante appartenenti al genere *Glycyrrhiza*) sono note da migliaia di anni. Dati i suoi molteplici effetti è utilizzata come pianta officinale per trattare una varietà di malattie, dal raffreddore ai problemi digestivi. La liquirizia trova però ampio impiego anche nell'industria alimentare come aromatizzante e come ingrediente base di molte caramelle e bevande (chi non conosce il tipico liquore calabrese).

Il principale principio attivo della radice di liquirizia è la glicirrizina un glicoside triterpenico responsabile dell'effetto antinfiammatorio, dotato anche di un elevato potere dolcificante (in greco *Glycyrrhiza* significa appunto "radice dolce"). Meglio però evitare alte dosi perché può essere causa di effetti avversi quali ipertensione ed edema.

Più recentemente l'estratto di radice di liquirizia è anche usato a livello topico per i suoi effetti lenitivi sulla pelle, e viene anche impiegato in prodotti per il trattamento dell'eczema. Non sempre però il suddetto estratto esprime proprietà benefiche.

L'articolo di Kimyon et al. descrive infatti il caso di un uomo affetto da una dermatite al viso da diversi anni e che più recentemente si era estesa sulla fossa del gomito e sulle estremità inferiori. In precedenza, il paziente era stato sottoposto a un test T.R.U.E. (Thin-layer Rapid Use Epicutaneous patch test), un patch test pronto all'uso per la diagnosi di ACD, risultando positivo per metilisotiazolinone/metilcloroisotiazolinone, composti utilizzati come conservanti nell'industria cosmetica. Nonostante avesse scrupolosamente evitato prodotti contenenti tali composti, la sua dermatite continuava a persistere malgrado la somministrazione di corticosteroidi, antimicotici, e farmaci immunosoppressori. Alla visita il paziente presentava papule eczematose squamose di colore rosa-rosso e placche intorno alle labbra, sulle guance, dietro

l'orecchio e al collo, nella parte centrale del dorso, nella piega del gomito sinistro e ad entrambi i polpacci.

Dato il sospetto di ACD, il paziente è stato sottoposto a patch test con la serie standard del North American Contact Dermatitis Group, ed anche con i suoi prodotti personali quali il balsamo post-rasatura "Dermalogica Post-Shave Balm" e la crema "Eucerin Eczema Relief Cream". La lettura del patch test al giorno 4 ha evidenziato una reazione positiva all'estratto di radice di liquirizia (Lotioncrafter LLC, 25% petrolato), alla crema Eucerin, e alla dimetilaminopropilamina, oltre a diverse reazioni dubbie, tra cui quella al balsamo Dermalogica.

Dal confronto degli ingredienti dei prodotti Eucerin e Dermalogica dell'articolo originale è emerso che entrambi contenevano composti derivati dalla liquirizia (estratto di radice di *G. inflata* nella crema Eucerin, e glicirrizato di potassio e di ammonio nel balsamo Dermalogica). Dopo 5 settimane senza utilizzare prodotti contenenti estratto di liquirizia e derivati, il paziente ha riferito un miglioramento pressoché totale su corpo e viso.

Gli autori hanno individuato in letteratura altri casi di ACD all'estratto di liquirizia e ai suoi derivati, ipotizzando che l'insolita sensibilizzazione osservata nel paziente in questione poteva essere riconducibile ai derivati della liquirizia che vengono applicati sulla cute danneggiata o irritata (ad esempio dopo rasatura, dopo trattamenti esfolianti per il viso, etc).

Il componente allergenico dell'estratto di radice di liquirizia non è stato definitivamente identificato, ma sono state identificate diverse molecole con potenziale sensibilizzante, in particolare acido glicirrizico, e acido glicirretinico (ottenuto dall'idrolisi dell'acido glicirrizico).



L'immunoterapia specifica sublinguale in formulazioni liquide è disponibile da diverse decenni, ma solo con lo sviluppo dell'allergoide monomero carbamitato nei primi anni '90 è giunto il primo prodotto per graminacee in compresse (1). Anche il primissimo studio pediatrico randomizzato in doppio cieco nella storia della sublinguale con compresse, condotto da Caffarelli et al. e pubblicato sulla rivista *Allergy* nel 2000 (2), va riferito a tale prodotto. Negli anni a venire, numerose altre prove sperimentali (3-8) hanno ribadito il beneficio terapeutico, ma soprattutto il profilo di sicurezza particolarmente spiccato in virtù della modifica chimica dell'estratto che ne dimezza o più la reattività nei confronti delle IgE specifiche. Ciò ha permesso progressivamente di ridurre fino ad eliminare la storica fasi di induzione a dosi crescenti, senza compromettere la tollerabilità della cura in adulti e bambini (9).

Negli ultimi anni si è assistito ad una crescente esigenza da parte delle autorità regolatorie europee e della comunità scientifica di assistere alla formalizzazione delle evidenze cliniche dei prodotti per immunoterapia. Questo pure riguarda la giustificazione delle dosi impiegate, al fine di garantire che l'efficacia clinica non sia raggiunta a discapito della sicurezza per l'occorrenza di effetti collaterali, in un rapporto accettabile di rischio e beneficio. Non va infatti dimenticato che in passato gli effetti dose-dipendenza dell'immunoterapia venivano per lo più valutati in

Efficacia clinica del LAIS Graminacee in compresse

Studio clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo conferma l'efficacia dell'immunoterapia specifica con allergoide carbamitato in compresse nella rinite allergica stagionale da graminacee.

Compalati Enrico,

Direzione Medica Lofarma S.p.A., Milano

maniera retrospettiva sulla base delle dosi somministrate in studi dal risultato favorevole. Solo più di recente tali valutazioni si sono spostate in senso prospettico nei cosiddetti dose-ranging trials.

TRIALS CLINICI DI TIPO REGISTRATIVO

Nel 2017, uno studio multicentrico randomizzato tedesco ha riportato l'esito del confronto in doppio cieco tra quattro dosaggi giornalieri di allergoide monomero di graminacee (300 UA, 600 UA, 1000 UA, 2000 UA) stabilendo che, sulla base del miglioramento della reattività locale al test di provocazione congiuntivale dopo 12 settimane di trattamento, la dose da 1000 AU risulta ottimale e sicura (10).

Un successivo studio di fase III di recente conclusione, ha confermato in

un contesto di esposizione naturale il beneficio clinico rispetto a placebo di tale dosaggio giornaliero in soggetti affetti da rino-congiuntivite stagionale moderata-grave, con o senza asma controllata. Gli effetti della terapia pre-stagionale di 7-9 mesi per i 75 soggetti di età 12-54 anni analizzati nella popolazione Intention-To-Treat è stata valutata nel corso della stagione delle graminacee 2020 in 11 centri di ricerca italiani distribuiti su tutto il territorio.

I pazienti, selezionati sulla base di una sensibilizzazione genuina per allergeni maggiori di graminacee, positività del test cutaneo e della provocazione nasale con *Allerkin*[®] test, storia clinica di sintomatologia moderata-grave da almeno due anni e punteggio elevato di score retrospettivo, hanno compilato un diario nei mesi di aprile, maggio e giugno riportando quotidianamente il livello di sintomi (punteggio 0-3) e l'eventuale assunzione di farmaci al



bisogno (antistaminici orali e oculari, cortisonici topici e orali) (punteggio 0-3) al fine di misurare un punteggio complessivo combinato come raccomandato dai documenti di consenso EAACI (11), in varie finestre temporali: 1) 14 giorni consecutivi di massimo carico pollinico; 2) giorni di picco pollinico (≥ 50 pollini/m³); 3) intero trimestre di stagione pollinica (≥ 3 pollini/m³). Le conte polliniche per macroarea del 2020 sono state fornite dalla rete aerobiologica dell'Associazione Allergologi e Immunologi Territoriali e Ospedalieri (AAITO). Per evitare fattori confondenti, non erano ammessi soggetti con malattia moderata/severa da allergeni perenni o stagionali diversi con diffusione localmente rilevante o sovrapposta al periodo di interesse, né soggetti con forme di rinite cronica o rino-sinusite.

L'endpoint primario dello studio ha indicato che nel periodo di 14 giorni consecutivi con massima conta pollinica il trattamento attivo è risultato mediamente superiore, in maniera statisticamente significativa, rispetto a quanto osservato nel gruppo di controllo (-28%; $p = 0.0002$) per quanto riguarda i sintomi di rinocongiuntivite e l'assunzione di farmaci antiallergici combinati (si veda la figura). Durante il picco pollinico, come precedentemente definito secondo i criteri EAACI (12), la differenza relativa tra i due gruppi è stata notevolmente a favore del trattamento attivo (-46%; $p < 0.0001$); sull'intero trimestre la differenza è stata del -30% ($p < 0.0001$). Nelle tre finestre temporali, il livello di sintomatologia nel gruppo

attivo è sempre risultato inferiore, nonostante che l'assunzione di farmaci al bisogno sia stata ampiamente inferiore rispetto ai soggetti che assumevano placebo (-36%, -50%, -36%, rispettivamente). Ciò è particolarmente degno di nota in quanto uno degli obiettivi dell'immunoterapia è quello di svezzare progressivamente il paziente dall'assunzione farmacologica anche in ottica di vantaggio farmaco-economico. E' peraltro da notarsi come il punteggio combinato, che ha potenzialmente un range di variabilità 0-6, non abbia mai raggiunto il livello di 2, ciò suggerendo come anche nel gruppo placebo i soggetti mediamente abbiano accusato relativamente poco la stagione pollinica, fenomeno confermato dal grado di soddisfazione soggettiva espresso in entrambi i gruppi rispetto alla stagione precedente. D'altra parte non ci si può dimenticare come nella primavera 2020 gli effetti della pandemia da Coronavirus abbiano implicato restrizioni e confinamenti, nonché l'utilizzo importante di mascherine facciali, capaci di limitare l'esposizione naturale agli allergeni (13). Risulta intuitivo che in tal contesto diviene ancora più complicato dimostrare vantaggi terapeutici nei modelli sperimentali, potendo tutti i soggetti trarre indistintamente un beneficio di base. Ciò nonostante questo studio è riuscito a raggiungere l'obiettivo prefissato. Purtroppo l'esiguo numero di soggetti adolescenti inclusi (13 nel gruppo attivo e 4 nel gruppo di controllo) non ha permesso una analisi approfondita di questo sottogruppo.

Per quanto riguarda la tollerabilità, la

frequenza di eventi avversi riportati (principalmente rinite e congiuntivite) è stata di analoghe proporzioni nei due gruppi ed un solo soggetto in entrambi i gruppi ha interrotto la cura a seguito di essi. Non si sono verificati eventi avversi seri. Tutti i soggetti affetti da asma di entrambi i gruppi non hanno perso il controllo della malattia. Non sono state registrate anomalie rilevanti nell'ambito delle fluttuazioni dei segni vitali e dei parametri di laboratorio nel previsto regime di monitoraggio in Good-Clinical-Practice.

CONCLUSIONI

In conclusione, tale studio ha confermato in un modello sperimentale complesso e robusto che la dose da 1000 UA di allergoide monomero di graminacee somministrata quotidianamente, in una finestra temporale che anticipi la stagione pollinica di almeno quattro mesi, determina nei soggetti con rino-congiuntivite moderata-grave un beneficio coerentemente percepito lungo l'intero periodo di osservazione, compresi i periodi di maggior carico pollinico.



Bibliografia

1. Mistrello G, Brenna O, Roncarolo D et al. Monomeric chemically modified allergens: immunologic and physicochemical characterization. *Allergy* 1996;51(1):8-15.
2. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F et al. Preseasonal local allergoid immunotherapy



Bibliografia

- to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000;55(12):1142-7.
3. Bordignon V, Di Bernardino L. Efficacy of a new oral immunotherapy for grass. Three years parallel study. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1994;4:153-9.
4. Palma-Carlos AG, Santos AS, Branco-Ferreira M et al. Clinical efficacy and safety of preseasonal sublingual immunotherapy with grass pollen carbamylated allergoid in rhinitic patients. A double-blind, placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34(5):194-8.
5. Lombardi C, Gargioni S, Venturi S et al. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: effect on bronchial hyperreactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001a;11(1):41-5.
6. Quercia O, Bruno ME, Compalati E et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid: comparison between two different treatment regimens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43(6):176-83.
7. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001b;56(10):989-92.
8. Mösges R, Ritter B, Kayoko G et al. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais® tablets. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2010;19(3):3-10.
9. Agostinis F, Foglia C, Bruno ME et al. Efficacy, safety and tolerability of sublingual monomeric allergoid in tablets given without up-dosing to pediatric patients with allergic rhinitis and/or asthma due to grass pollen. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41(6):177-80.
10. Mösges R, Rohdenburg C, Eichel A et al. Dose-finding study of carbamylated monomeric allergoid tablets in grass-allergic rhinoconjunctivitis patients. *Immunotherapy* 2017;9(15):1225-38.
11. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69(7):854-67.
12. Pfaar O, Bastl K, Berger U, Buters J, Calderon MA, Clot B, Darsow U, Demoly P, Durham SR, Galán C, Gehrig R, Gerth van Wijk R, Jacobsen L, Klimek L, Sofiev M, Thibaudon M, Bergmann KC. Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis - an EAACI position paper. *Allergy* . 2017 May;72(5):713-722.
13. Compalati E, Erlewyn-Lajeunesse M, Runa Ali F, Ojeda Fernández P, Garcia Nuñez I, Frati F, Mistrello G. Allergen Immunotherapy in the Era of SARS-CoV-2. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(6):459-461.

FOLLOW ME

Vi trasferite e volete continuare a ricevere il **Notiziario Allergologico?** Comunicateci il **vostro nuovo indirizzo.**

 per telefono

02 581981

 per fax

02 8322 512

 per e-mail

redazione@lofarma.it commer@lofarma.it

 per posta

v.le Cassala 40, 20143 Milano

Istruzioni per gli autori

Il **Notiziario Allergologico** è una pubblicazione quadrimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline ad essa correlate, rivolta ai Medici ed ai Ricercatori. Il Notiziario Allergologico non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati tra la Redazione e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Il Comitato Scientifico partecipa al reperimento delle informazioni e controlla la correttezza scientifica della rivista; comunque le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Comitato Scientifico o della Redazione.

• I **manoscritti** per la pubblicazione devono venire inviati tramite posta elettronica a: **redazione@lofarma.it**

Nei manoscritti, oltre al nome completo degli Autori, dovrà essere indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.

• Il **testo** dovrà essere in formato Word o analogo senza usare programmi di impaginazione specifici.

• Le **illustrazioni**, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in files separati (JPG, TIFF, PDF).

RIASSUNTO E SUMMARY

Ogni articolo sarà preceduto da un riassunto breve (250 parole, 1700 caratteri spazi inclusi) e da un summary in inglese più ampio (450 parole, 3000 caratteri spazi inclusi).

• **Parole chiave:** la lista di 4-8 parole chiave deve mettere in evidenza gli argomenti più significativi trattati nel lavoro.

BIBLIOGRAFIA

La bibliografia verrà scritta in base alle indicazioni riportate di seguito:

• **Lavori comparsi in periodici:** cognome e iniziale del nome degli Autori, titolo del lavoro, titolo abbreviato del periodico, anno, numero del volume, pagina iniziale e finale.

Es: Holt PG - *Mucosal immunity in relation to the development of oral tolerance/sensitization. Allergy 1998;4:16-19.*

• **Monografie e i trattati:** cognome e iniziale del nome degli Autori, titolo, editore, luogo e anno di pubblicazione.

Es: Errigo E - *Malattie allergiche. Etiopatogenesi, diagnostica e terapia. Lombardo Editore, Roma, 1994.*

• **Lavori pubblicati come capitoli di volumi:** indicare cognome e iniziale dei nomi degli Autori, titolo del capitolo, titolo del volume in cui il lavoro è pubblicato, preceduto dall'indicazione del Curatore, e seguita da quella dell'Editore, luogo e anno di pubblicazione, pagina iniziale e finale del capitolo citato.

Es: Philips SP, Whisnant JP - *Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (Eds.) Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed., New York, Raven Press, 1995, p. 465-478.*

La bibliografia verrà ordinata in ordine di citazione nel corso del testo e ogni citazione verrà contrassegnata da un numero progressivo di identificazione. In casi particolare, quando la bibliografia sia composta da riviste sintetiche, trattati, monografie e sia limitata a poche voci, non verrà citata nel testo ma raggruppata alla fine del lavoro sotto il titolo "Letture consigliate". I titoli delle riviste dovranno essere abbreviati secondo le indicazioni del Cumulated Index Medicus.

CITAZIONI DI SPECIALITÀ

Ogni composto farmaceutico deve essere citato in base al suo nome chimico e/o alla sua denominazione comune internazionale, evitando di citare il nome del marchio. Quest'ultimo potrà essere indicato solo se inevitabile e con la lettera iniziale in maiuscolo.

ABBREVIAZIONI

Abbreviazioni e simboli usati, secondo gli standard indicati in Science 1954; 120: 1078.

Una volta definiti, essi possono venire usati come tali nel corso del testo.

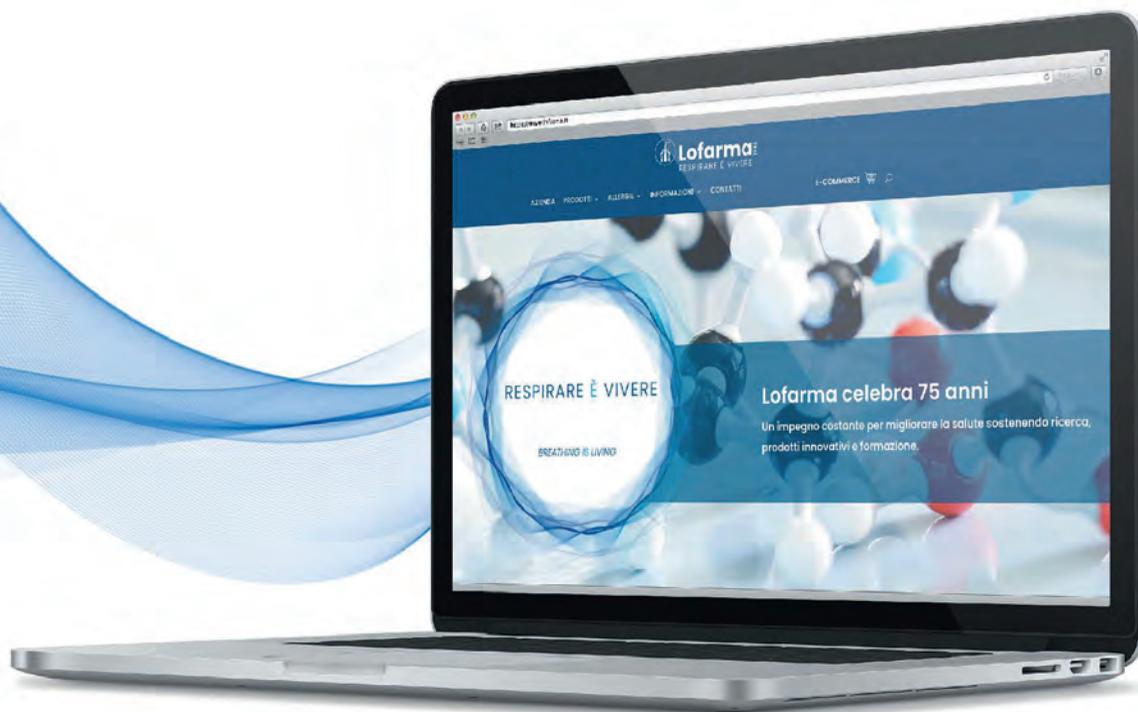
BOZZE

Le prime bozze verranno inviate al primo Autore, a meno che non venga altrimenti indicato. Le seconde bozze verranno corrette in Redazione. Le bozze dovranno venire restituite nello spazio di sette giorni dalla data di arrivo, con l'approvazione dell'Autore.

Unità di misura Unit

conte per minuto	<i>counts per minute</i>	cpm
curie	<i>curie</i>	Ci
millicurie	<i>millicurie</i>	mCi
microcurie	<i>microcurie</i>	μC
chilogrammo	<i>kilogram</i>	Kg
grammo	<i>gram</i>	g
milligrammo	<i>milligram</i>	mg
microgrammo	<i>microgram</i>	μg
nanogrammo	<i>nanogram</i>	ng
picogrammo	<i>picogram</i>	pg
femtogrammo	<i>femtogram</i>	fg
litro	<i>litre</i>	L
millilitro	<i>millilitre</i>	mL
microlitro	<i>microlitre</i>	μL
nanolitro	<i>nanolitre</i>	nL
picolitro	<i>picolitre</i>	pL
chilometro	<i>kilometre</i>	Km
metro	<i>metre</i>	m
centimetro	<i>centimetre</i>	cm
millimetro	<i>millimetre</i>	mm
micrometro	<i>micrometre</i>	μm
nanometro	<i>nanometre</i>	nm
picometro	<i>picometre</i>	pm
Angstrom	<i>Angstrom</i>	Å
kilo Daltons	<i>kilo Daltons</i>	kDa
ora	<i>hour</i>	h
minuto primo	<i>minute</i>	min
minuto secondo	<i>second</i>	sec

Formazione scientifica? Ora è digitale, grazie al nuovo portale dedicato ai medici



Non si arresta il processo di digitalizzazione di **Lofarma**, l'azienda farmaceutica leader nella diagnosi e nel trattamento delle malattie respiratorie allergiche, che si rinnova presentando il **nuovo portale digitale dedicato alla classe medica**. Registrandosi all'**area riservata ai medici** è possibile accedere a un **ricco archivio digitale** e diventare protagonisti di iniziative ed esclusivi programmi di formazione dedicati al mondo delle allergie.

Il portale, consultabile sul **sito di Lofarma**, offre contenuti formativi in costante aggiornamento, tra cui **studi e pubblicazioni, rubriche tematiche, webinar e video di divulgazione** realizzati grazie al prezioso contributo di medici specializzati. All'interno dell'area riservata, nella sezione Lofarma Academy, i medici hanno accesso a **incontri di informazione, formazione e divulgazione scientifica**. Per approfondire le tematiche legate all'ampia branca delle allergie respiratorie.

“Migliorare la qualità della vita delle persone ALLERGICHE, perché tutto ha inizio con un respiro”