



**Maurizio Romano**

Dipartimento di Scienze della Vita

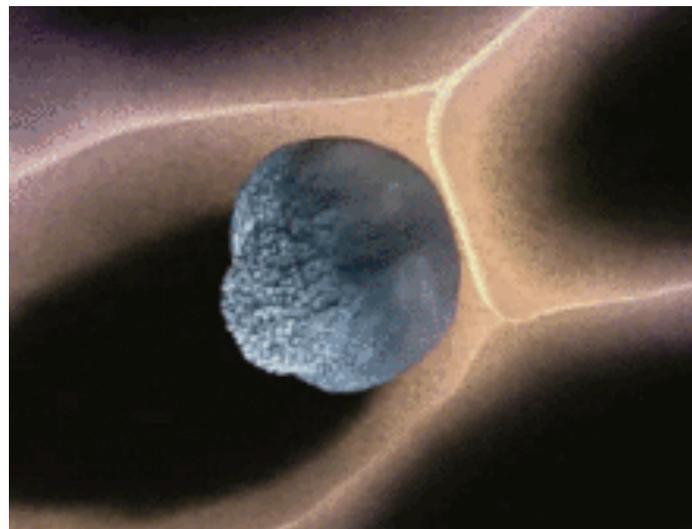
Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

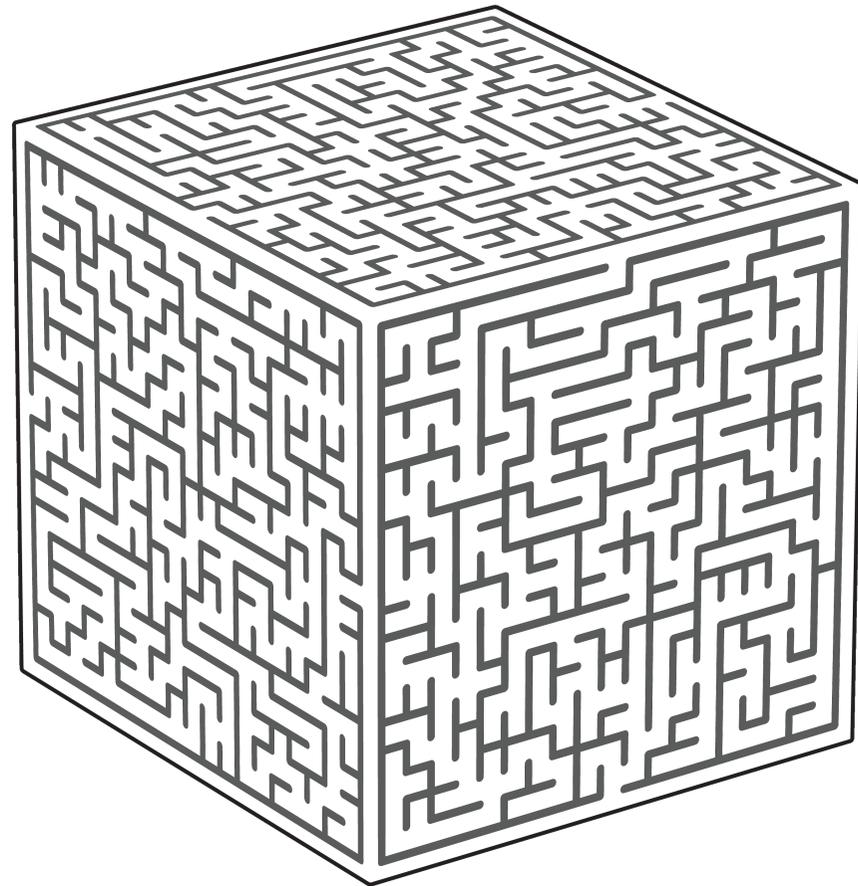
e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)

e-mail: [mromano@icgeb.org](mailto:mromano@icgeb.org)



**Esposti &  
ipersensibili a tutto?**

**Allergie...  
& Intolleranze  
Alimentari**



# Reazioni avverse agli alimenti



## Tossiche

- Tossine da pesci (sgombrotossine)
- Aflatossine (funghi)
- Cianuri (nel nocciolo di alcuni frutti)
- Solanina (patate crude)
- Tossine batteriche (salmonella, shigella, campylobacter ecc.)

## NON Tossiche



### Allergie Immunomediata

#### Ig E - mediate

Allergie alimentari

#### Non Ig E - mediate

- Celiachia
- S. Sistemida da Nickel

### Intolleranze NON immumediata

#### Enzimatiche

Lattosio, Favismo

#### Farmacologiche

Istamina, Tiramina

#### Idiopatiche

Additivi

# Tipi di reazioni avverse agli alimenti

- **Reazioni allergiche** propriamente dette dovute a meccanismi immunologici e dose-indipendenti (mediate dalle Ig E)
- **Reazioni da intolleranza** da deficit enzimatici (es. deficit di lattasi con intolleranza al latte)
- **Reazioni pseudo-allergiche** dovute a meccanismi extraimmunologici e dose-dipendenti (farmaci e alimenti liberatori di istamina)

- Allergia alimentare è **mediata da IgE** ed i sintomi sono scatenati dall'assunzione anche di piccole quantità dell'alimento responsabile.
- Sintomatologia scatenata entro pochi minuti dall'assunzione di un determinato alimento o gruppo di alimenti (da 2-3 minuti a 30-120 minuti), la quale mette in azione il nostro sistema immunitario.
- Può manifestarsi già in età pediatrica (tendenza alla regressione) oppure insorgere in età adulta (tendenza alla persistenza)
- Prevalenza: 5% dei bambini <3 anni, 4% adulti

## ELENCO DEI 14 ALLERGENI ALIMENTARI

<p><b>ARACHIDI E DERIVATI</b></p> <p>Snack confezionati, creme e condimenti in cui vi sia anche in piccole dosi</p> 	<p><b>CROSTACEI</b></p> <p>Marini e d'Acqua Dolce: gamberi, scampi, aragoste, granchi, e simili</p> 
<p><b>FRUTTA A GUSCIO</b></p> <p>Mandorle, nocciole, noci comuni, noci di acagiù, noci pecan, anacardi e pistacchi</p> 	<p><b>GLUTINE</b></p> <p>Cereali: grano, segale, orzo, avena, farro, kamut, inclusi ibridati derivati</p> 
<p><b>LATTE E DERIVATI</b></p> <p>Ogni prodotto in cui viene usato il latte: yogurt, biscotti, torte, gelato e creme varie</p> 	<p><b>LUPINI</b></p> <p>Presenti in cibi vegan sottoforma di: arrosti, salamini, farine e similari</p> 
<p><b>MOLLUSCHI</b></p> <p>Canestrello, cannolicchio, capasanta, cozza, ostrica, patella, vongola, tellina ecc</p> 	<p><b>SENAPE</b></p> <p>Si può trovare nelle salse e nei condimenti, specie nella mostarda</p> 
<p><b>PESCE</b></p> <p>Prodotti alimentari in cui è presente il pesce, anche se in piccole percentuali</p> 	<p><b>SEDANO</b></p> <p>Sia in pezzi che all'interno di preparati per zuppe, salse e concentrati vegetali</p> 
<p><b>SESAMO</b></p> <p>Semi interi usati per il pane, farine anche se lo contengono in minima percentuale</p> 	<p><b>ANIDRIDE SOLFOROSA E SOLFITI</b></p> <p>Cibi sott'aceto, sott'olio e in salamoia, marmellate, funghi secchi, conserve ecc</p> 
<p><b>SOIA</b></p> <p>Prodotti derivati come: latte di soia, tofu, spaghetti di soia e simili</p> 	<p><b>UOVA E DERIVATI</b></p> <p>Uovo e prodotti che lo contengono come: maionese, emulsionanti, pasta all'uovo</p> 

 **Alimeta**  
Consulenza HACCP per le Attività

## Allergie alimentari



## Allergie alimentari: domande chiave

- Domande chiave a cui bisogna ancora dare risposta per garantire la sicurezza alimentare sono:
  - ❖ Esiste una dose soglia di scatenamento per l'alimento allergenico o per gli ingredienti da esso derivati?
  - ❖ Esposizione a "basse dosi", all'alimento o alle proteine allergeniche da esso derivate, può provocare una reazione allergica?
  - ❖ Tutti gli ingredienti provenienti da quell'alimento rappresentano un rischio per la vita di individui sensibilizzati?
  - ❖ Ci sono altre fonti nascoste di allergeni?

# Dose soglia



Regulatory Toxicology and Pharmacology

Volume 117, November 2020, 104751



## Can we define a level of protection for allergic consumers that everyone can accept?

Charlotte B. Madsen <sup>a</sup>✉, Myrthe W. van den Dungen <sup>b</sup>, Stella Cochrane <sup>c</sup>, Geert F. Houben <sup>d, e</sup>, Rebecca C. Knibb <sup>f</sup>, André C. Knulst <sup>e</sup>, Stefan Ronsmans <sup>g</sup>, Ross A.R. Yarham <sup>h</sup>, Sabine Schnadt <sup>i</sup>, Paul J. Turner <sup>j</sup>, Joseph Baumert <sup>k</sup>, Elisa Cavandoli <sup>l</sup>, Chun-Han Chan <sup>h</sup>, Amena Warner <sup>m</sup>, René W.R. Crevel <sup>k, n</sup>

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104751>

Get rights and content

Under a Creative Commons [license](#)

 Open access

## Allergie alimentari: dose soglia

*“L’EFSA (European Food Safety Authority) e altre organizzazioni scientifiche (ILSI Europe) stanno valutando i dati riportati in letteratura per arrivare a proporre soluzioni adeguate in merito alla dose minima o sul livello soglia in grado di scatenare una reazione negli individui più sensibili.”*

- **I livelli soglia non sono stati ancora determinati per la maggior parte degli allergeni alimentari, e quelli conosciuti, uovo, arachide e latte, possono variare, da individuo a individuo, da pochi milligrammi a qualche grammo.**
- Proprio per questa variabilità, al momento non è possibile basare su questo parametro le regole di etichettatura.
- Soltanto per l’anidride solforosa e i solfiti è indicato dalle disposizioni vigenti il limite di 10 mg/kg o 10 mg/l espressi come SO<sub>2</sub>, il cui superamento implica l’obbligo di segnalazione in etichetta.
- Il livello di rischio posto da ingredienti derivati da fonti allergeniche è legato alla quantità di proteine allergeniche presenti nell’ingrediente stesso, alla natura della proteina ed al livello di uso dell’ingrediente nella formulazione dell’alimento.

*Soglia di sicurezza degli allergeni. Esse possono essere definite a due livelli, ossia **soglie individuali e soglie per popolazione**.*

- **Soglia individuale:** *quantità massima di allergene che può essere tollerata da un soggetto allergico.*
- **Soglia per popolazione:** *quantità massima di allergene che può essere tollerata da un’intera popolazione (o da un sottogruppo rappresentativo) di soggetti con allergia alimentare.*

## Considerazioni sulla Dose soglia

- Gli attuali dati clinici, epidemiologici e sperimentali non permettono di determinare livelli di soglia sicuri per gli allergeni che non scatenino reazioni avverse in un consumatore sensibilizzato.
- Diverse distribuzioni di probabilità di soglia distribuzioni di probabilità e dosi elicитanti (di solito ED01, ED05 o ED10, alle quali l'1 %, il 5 % o il 10 % della popolazione allergica è probabile che reagisca se esposta a quel livello di ingrediente allergenico) sono state stimati per pochi alimenti/ingredienti allergenici, che variano tra le pubblicazioni a seconda delle decisioni prese dai comitati di esperti riguardo alla quantità e alle caratteristiche degli studi di prova utilizzati, i modelli di distribuzione applicati e l'approccio seguito.

- Considerando che la maggior parte dei clinici esclude dagli studi di prova i pazienti che hanno le reazioni più gravi e che l'affidabilità di queste soglie non è stata ancora testata prospetticamente in condizioni di vita reale, le soglie derivate per le popolazioni e la gestione del rischio non possono essere usate dagli individui per gestire la propria allergia, a meno che non siano consapevoli dei propri livelli di soglia (individuali) in varie condizioni.

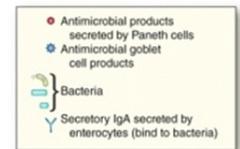
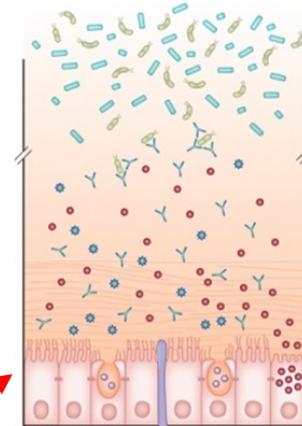
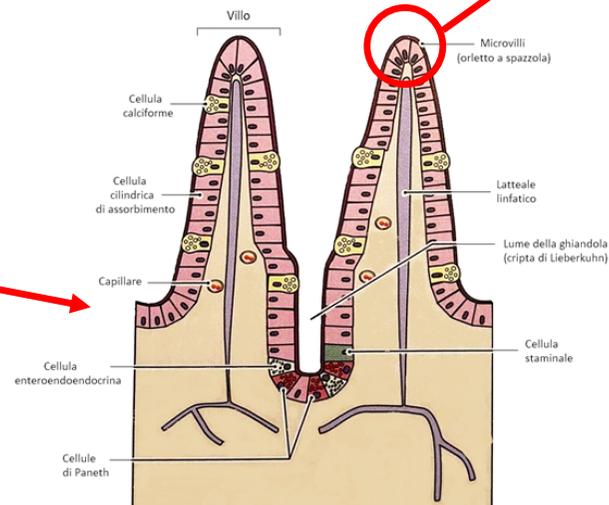
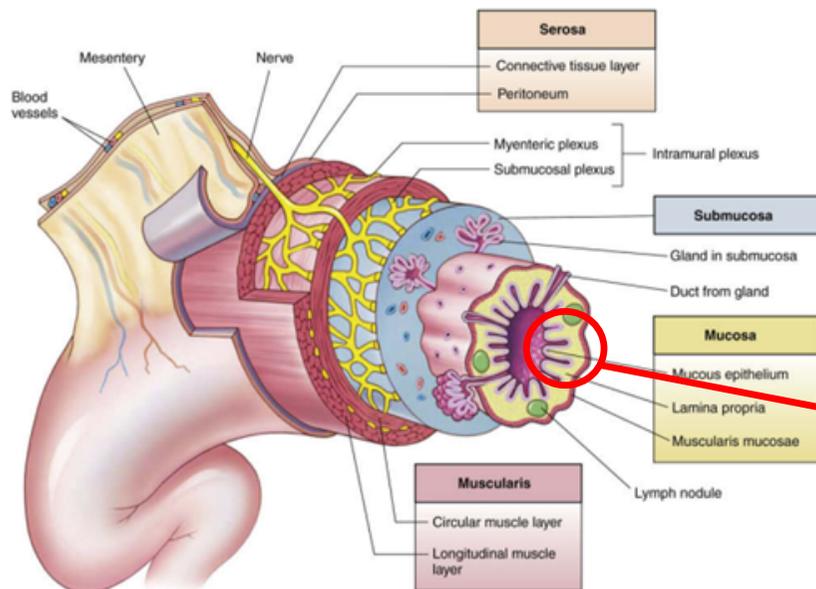
### Scenarios for the presence or absence of PAL

	Product without PAL	Product with PAL
Helpful to allergic consumers	<p>1. Product without PAL with low or no risk of inducing an allergic reaction, ie is safe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proper risk assessment by the food manufacturer</li> <li>• Conclusion that the allergen is not present in the product at a level that is likely to cause an allergic reaction</li> </ul>	<p>2. Product with PAL a real risk of inducing an allergic reaction, ie unsafe to consume</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proper risk assessment by the food manufacturer</li> <li>• Conclusion that the allergen may be present in the product despite allergen management and GMP (good manufacturing practice)</li> </ul>
Not helpful to allergic consumers	<p>3. Product without PAL with unknown risk of inducing an allergic reaction, ie may be safe or unsafe to consume</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No proper risk assessment by food manufacturer resulting in possible allergen presence without being mentioned on the label</li> <li>• No conclusion can be drawn about the presence of the allergen</li> </ul>	<p>4a. Product with PAL with unknown risk of inducing an allergic reaction, ie may be safe or unsafe to consume</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No proper risk assessment and allergen management to reduce the risk of unintended presence by manufacturer</li> <li>• No conclusion can be drawn about the presence of the allergen</li> </ul> <p>4b. Product with PAL with unquantifiable, possibly high risk of inducing an allergic reaction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk assessment by manufacturer for some but not all allergens</li> <li>• Misleading PAL: incomplete list of allergens in the PAL statement/ some allergens are present but not mentioned on the label</li> <li>• No conclusion can be drawn about the presence of the allergens not mentioned</li> </ul> <p>5. Product with PAL with low or no risk of inducing an allergic reaction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proper risk assessment by manufacturer</li> <li>• Decision to use PAL nevertheless by risk-averse manufacturer</li> </ul>

# La barriera intestinale

- Lo strato di muco costituisce la prima linea di difesa per l'epitelio intestinale. Forma un gel protettivo che riveste la mucosa, impedendo che questa venga danneggiata dall'acido cloridrico e dai batteri intestinali.
- I principali elementi che lo costituiscono sono le mucine (glicoproteine).

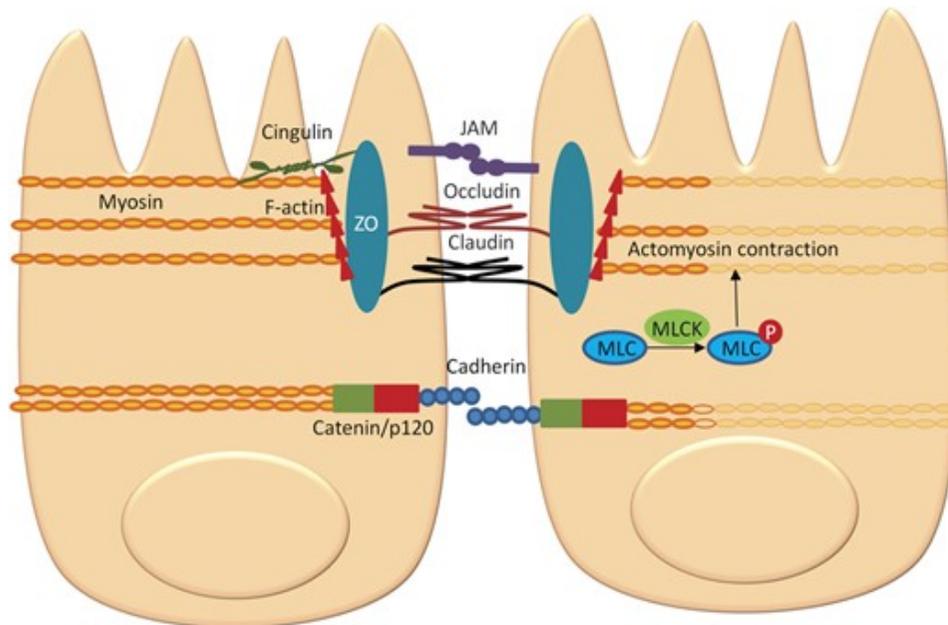
Attraverso i ripiegamenti della parete intestinale (pliche circolari, villi e microvilli) otteniamo un'ampia superficie che permette un buon assorbimento dei nutrienti.



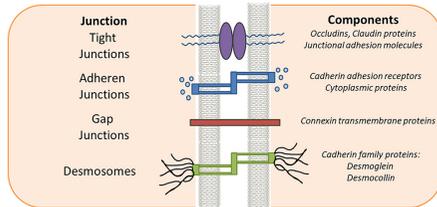
Epitelio intestinale, che ricopre i villi, è monostratificato ed è composto da sei tipi di cellule:

- ❖ Enterociti
- ❖ Cellule calciformi mucipare
- ❖ Cellule di Paneth
- ❖ Cellule enteroendocrine
- ❖ Cellule M
- ❖ Cellule a ciuffo

# Le giunzioni cellulari

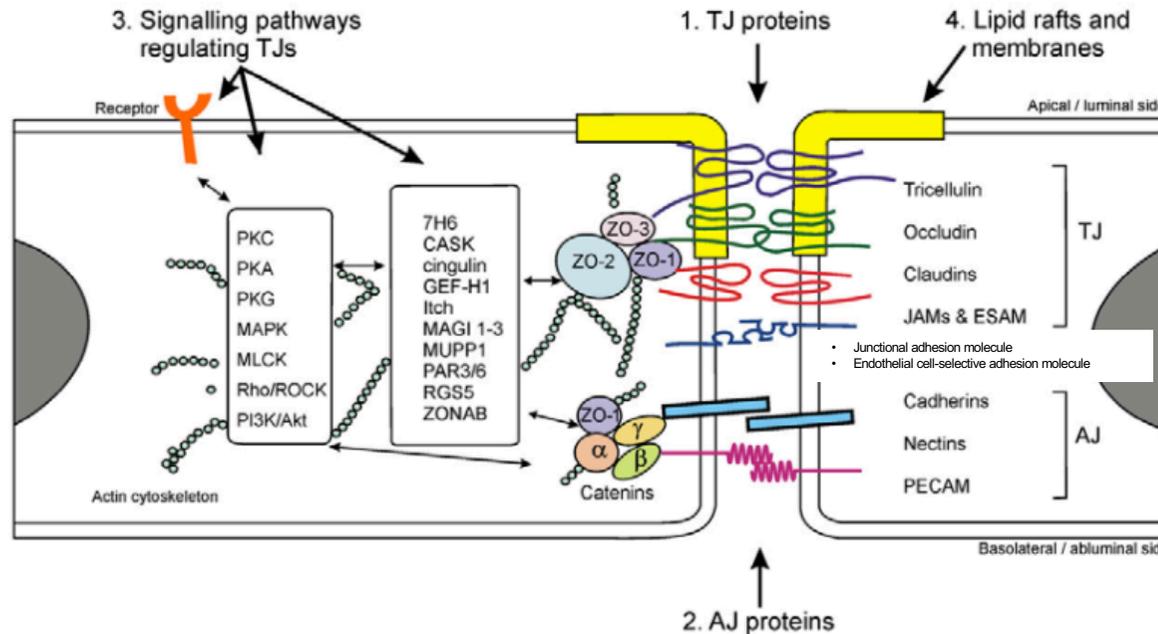


- **Giunzioni serrate o occludenti** (tight junctions; zonulae occludens)
- **Giunzioni ancoranti o di ancoraggio** (anchoring junctions; zonulae adherentes)
- **Giunzioni comunicanti** (gap junctions)



## Zoom sulle "tight junctions"

Front. Physiol., 23 January 2019 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01942>

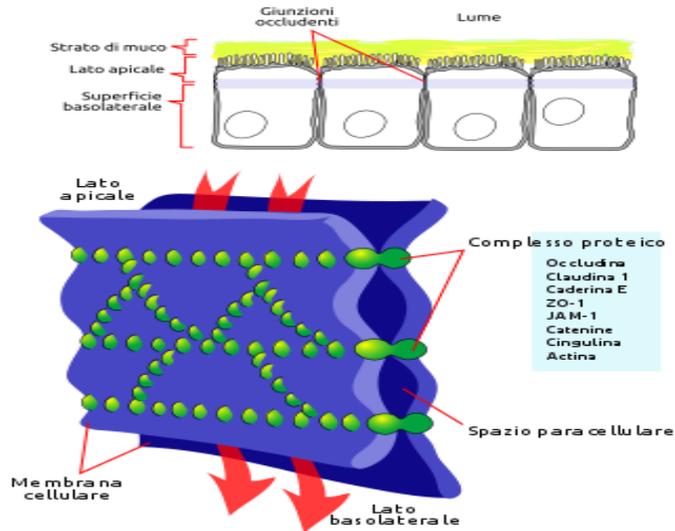


- In **condizioni normali** con lo strato epiteliale intatto, le cellule sono connesse da due principali tipi di giunzioni intercellulari: **giunzioni serrate** (tight junctions, TJ) e le **giunzioni aderenti** (adherens junctions, AJ), che **controllano la permeabilità paracellulare attraverso gli spazi intercellulari**.

- Nelle barriere epiteliali, le TJ e le AJ sono ben definite e distribuite: le **TJ costituiscono la parte apicale**, mentre le **AJ sono localizzate nella parte basolaterale sotto le TJ**
- Entrambe sono connesse al **citocostelettro di actina**.

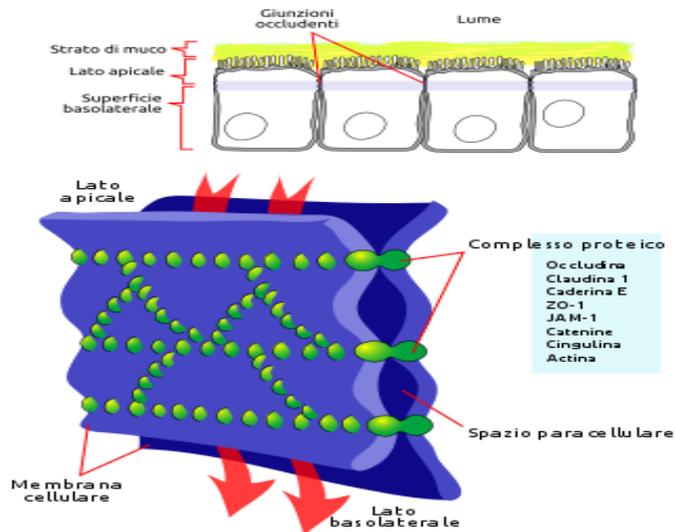
- Tali giunzioni sono caratterizzate da proteine (**zonuline, claudine, occludina, cingulina**), che formano dei veri e propri canali per la diffusione selettiva di liquidi e nutrienti.
- Una barriera epiteliale danneggiata perde tale selettività permettendo l'ingresso di patogeni, proteine e metaboliti di scarto e aumentando di conseguenza i livelli d'infiammazione nell'organismo.

# CLAUDINE



- Claudine (18-27 kDa) sono proteine con 2 loop extracellulari e un dominio citoplasmatico C-terminale.
- Costituiscono un'ampia famiglia genica in cui sono state identificate 24 isoforme espresse in maniera tessuto-specifica, che determinano la selettività della via paracellulare a livello di tessuto, carica e dimensione.
- Elementi critici nella perdita di funzione della "barriera" durante la carcinogenesi e il processo metastatico.
- Nel tratto gastrointestinale sono espresse le claudine -2, -3, -4, -7, -8, -12 e -15, con livelli di espressione e localizzazione subcellulare variabili nei diversi segmenti intestinali.
- Topi deficienti in claudina-15 mostrano un fenotipo da megaintestino con la parte superiore dell'intestino tenue due volte più grande del normale in termini di lunghezza e diametro.

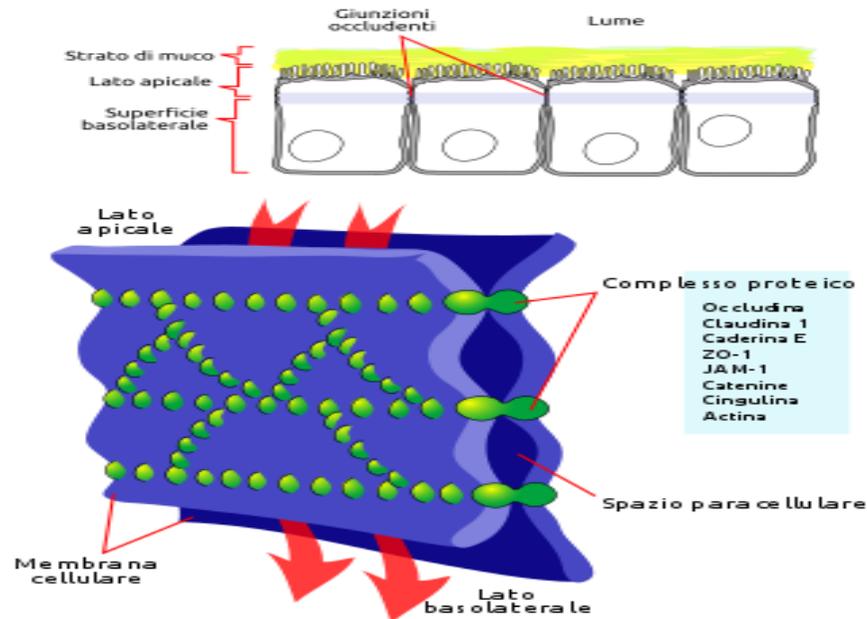
# OCCLUDINE



- Occludine (65 kDa) sono proteine con 4 domini transmembrana e 2 loop extracellulari ed esistono in 2 isoforme. Il dominio C-terminale, localizzato nel citoplasma, si lega direttamente a ZO-1 (zonula occludens) che a sua volta lega la parte apicale dell'actina.

- Questa porzione di occludina è **ricca di siti di fosforilazione** che possono essere modificati dalle chinasi e dalle fosfatasi.
- Occludina non fosforilata è distribuita nella membrana basolaterale e nelle vescicole citoplasmatiche.
- Occludina **fosforilata** è localizzata nelle TJ e **determina una ridotta permeabilità paracellulare**.
- In topi deficienti in occludina sono state osservate alterazioni (infiammazioni croniche o iperplasie) in tutti quei distretti caratterizzati dalla presenza delle TJ suggerendo delle funzioni più complesse da attribuire all'occludina, il cui ruolo non è ancora del tutto noto.

# ZONULINE

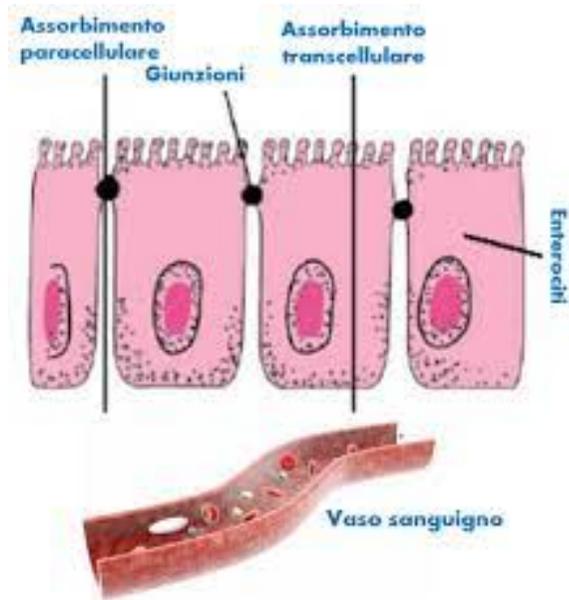


- La **Zonulina (ZO-1)** è stata scoperta e descritta per la prima volta dal Dr. Alessio Fasano nel 2000, il quale ha ipotizzato come la sua disregolazione potesse contribuire alla perturbazione della funzione di barriera intestinale.
- Fasano ipotizzò che le Zonuline partecipassero alla regolazione fisiologica delle giunzioni serrate intercellulari non solo nell'intestino tenue, ma anche in un'ampia gamma di epitelii extraintestinali e nell'onnipresente endotelio vascolare, compresa la barriera ematoencefalica. **Recettori cellulari per la zonulina sono presenti nell'intestino crasso, nel cuore e nel cervello.**

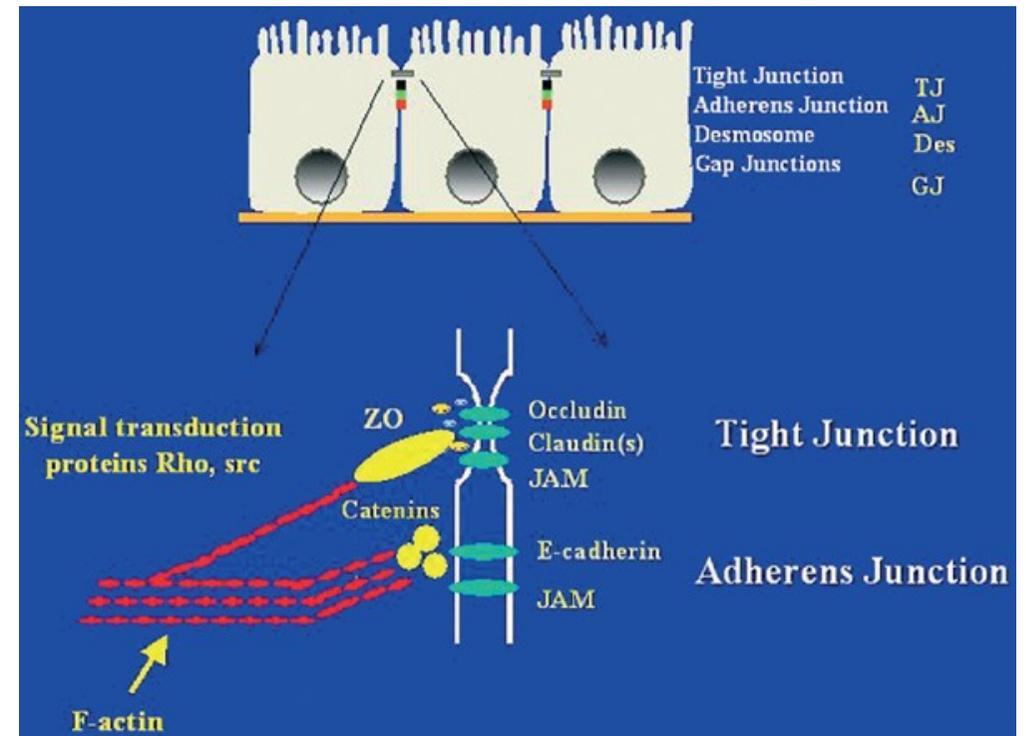
- Le proteine periferiche di membrana **zonula occludens (ZO)** sono cruciali per l'**assemblaggio e il mantenimento** delle TJ poiché possiedono domini multipli per l'interazione con altre proteine, incluse le proteine integrali di membrana e l'actina.
- Sul lato intracellulare della membrana, le **estremità carbossi-terminali di claudina, occludina e actina interagiscono con le proteine ZO-1 (220 kDa), ZO-2 (160 kDa) e ZO-3 (130 kDa).**
- Queste proteine appartengono alla superfamiglia delle **guanilato chinasi membrana-associate (MAGuK)** e hanno un dominio guanilato chinasi enzimaticamente inattivo. Il complesso multiproteico delle TJ è legato al citoscheletro di actina attraverso le proteine ZO che si legano alle proteine integrali di membrana con il dominio N-terminale e al citoscheletro di actina con il dominio C-terminale.

# Zonulina e dintorni

- La proteina che gioca il ruolo centrale è **ZO-1** che direttamente e indirettamente collega le proteine integrali di membrana (occludine e claudine) alle altre proteine citoplasmatiche delle TJ e al citoscheletro di actina.
- **ZO-2 e ZO-3** (come le occludine) non possono interagire direttamente con i filamenti di actina poiché i loro domini C-terminali mostrano similarità soltanto verso ZO-1
- Il legame al citoscheletro di actina è limitato a **ZO-1 che ha il potenziale di organizzare le componenti strutturali e di modulare la via paracellulare.**



*Modern Pathology* volume 17, pages 141–149 (2004)



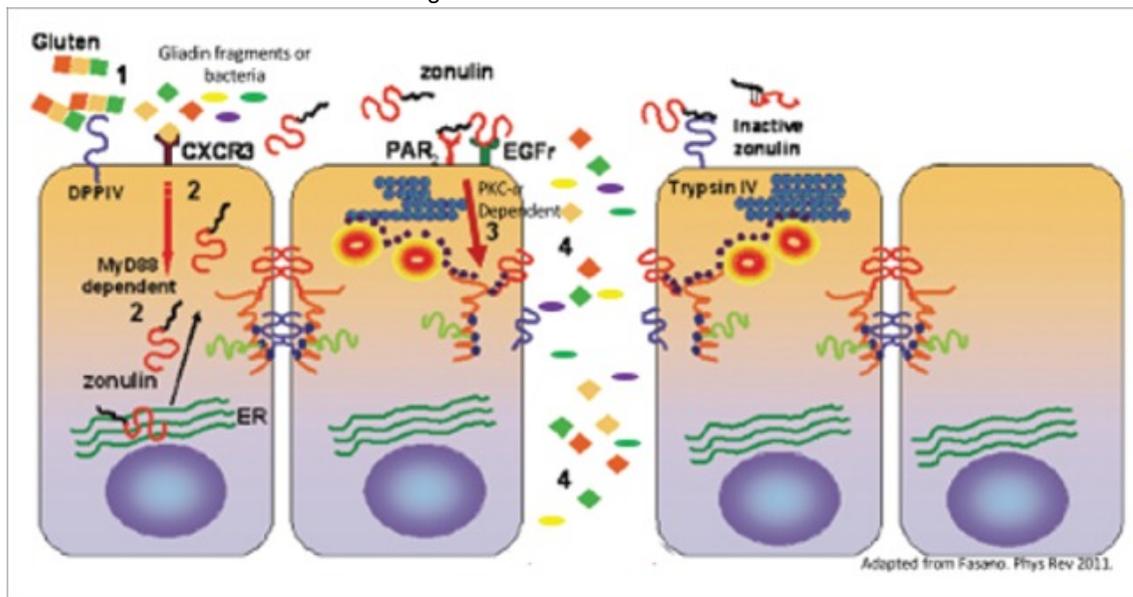
## Modulazione della permeabilità delle TJ

### ZONULINE

- Molti batteri alterano lo stato delle TJ molto probabilmente per favorire la loro crescita. *Vibrio cholerae* secreta diverse tossine e una di queste, la tossina zonula occludens (ZOT), è in grado di aumentare reversibilmente la permeabilità paracellulare interagendo con un recettore di superficie e attivando la via della PKC- $\alpha$  con conseguente contrazione dell'acto-miosina e disassemblaggio delle TJ.
- ZOT e Zonulina condividono una sequenza N-terminale conservata che corrisponde a un putativo sito di legame.
- ZOT e Zonulina si legano anche alla  $\beta$ -tubulina e questa interazione potrebbe contribuire alla regolazione delle TJ.
- Zot e i frammenti peptidici attivi ottenuti da Zot ( $\Delta$ G e AT1002) hanno effetti sulla modulazione delle TJ e sulla stimolazione dell'assorbimento.
- Il frammento attivo di Zot,  $\Delta$ G (12 kDa), migliora la biodisponibilità orale di farmaci idrofobici come la ciclosporina A, il ritonavir, il saquinovir e l'aciclovir
- Il frammento esapeptidico sintetico di Zot, AT1002, fa registrare nei ratti un aumentato assorbimento intestinale della ciclosporina A e nasale di marker idrofilici di 4 kDa come polietilenglicole (PEG) e inulina.
- Oltre alla via intestinale e a quella nasale, AT1002 potrebbe facilitare anche la somministrazione polmonare di agenti terapeutici.

- **Il distacco di ZO-1 e occludina** dalle TJ è stato dimostrato essere secondario a **fosforilazione PCK $\alpha$ -dipendente** di:
  - ✓ **ZO-1**, che causa una diminuzione delle interazioni proteina-proteina della giunzione serrata;
  - ✓ **Miosina-1C** che, insieme al riarrangiamento citoscheletrico, rimuove temporaneamente ZO-1 e occludina dal complesso giunzionale.
- **Il distacco di ZO-1 di per sé non è sufficiente a causare un difetto di barriera.**
- La combinazione con altri eventi di segnalazione intracellulare che interessano il TJ, tra cui lo spostamento dell'occludina, la polimerizzazione dell'actina e la fosforilazione della miosina-1C può contribuire a un riarrangiamento più profondo del complesso giunzionale che alla fine causa l'alterazione transitoria delle TJ.

Peptidi GLUTINE 111-130 e 151-170 iniziano a causare l'alterazione della permeabilità intestinale innescando il rilascio della zonulina MyD88-dipendente scatenato a sua volta dal legame con CXCR3.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214347/>

- Principali fattori scatenanti rilascio di ZO-1: **batteri e la gliadina.**
- Molti patogeni enterici sono in grado di produrre enterotossine che colpiscono le TJ dell'ospite. quando applicata alla superficie apicale
- La gliadina è l'altro fattore scatenante che è stato descritto per rilasciare la zonulina

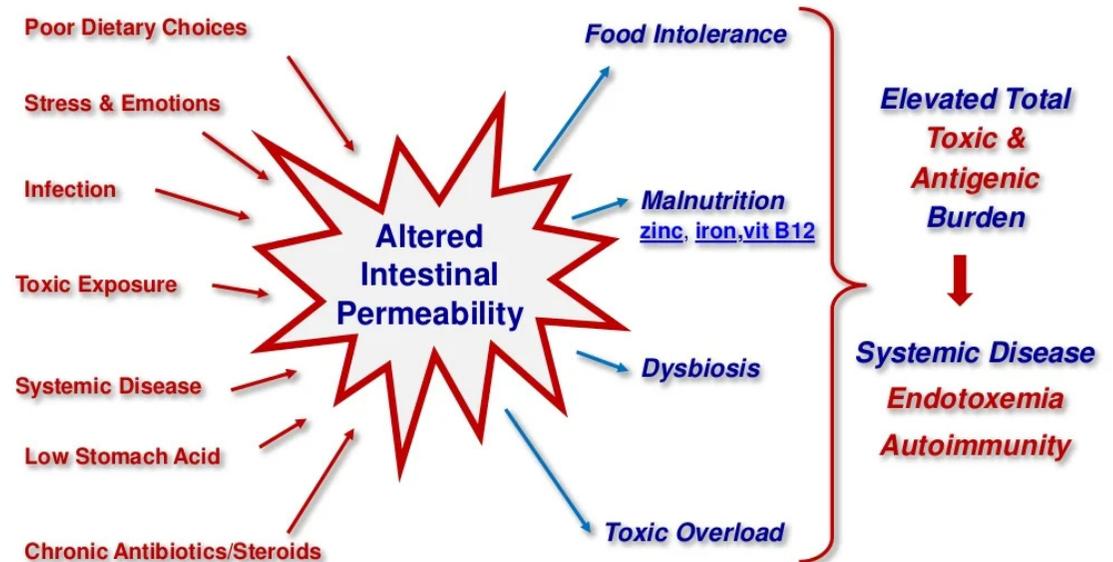
# ALTERAZIONE DELLA PERMEABILITA' INTESTINALE

Col termine inglese **leaky gut** si intende **alterata permeabilità intestinale**  
Che cosa causa l'alterazione nella permeabilità intestinale?

Le principali cause di un'alterazione della funzionalità della barriera intestinale che si accompagna con l'attivazione della zonulina sono:

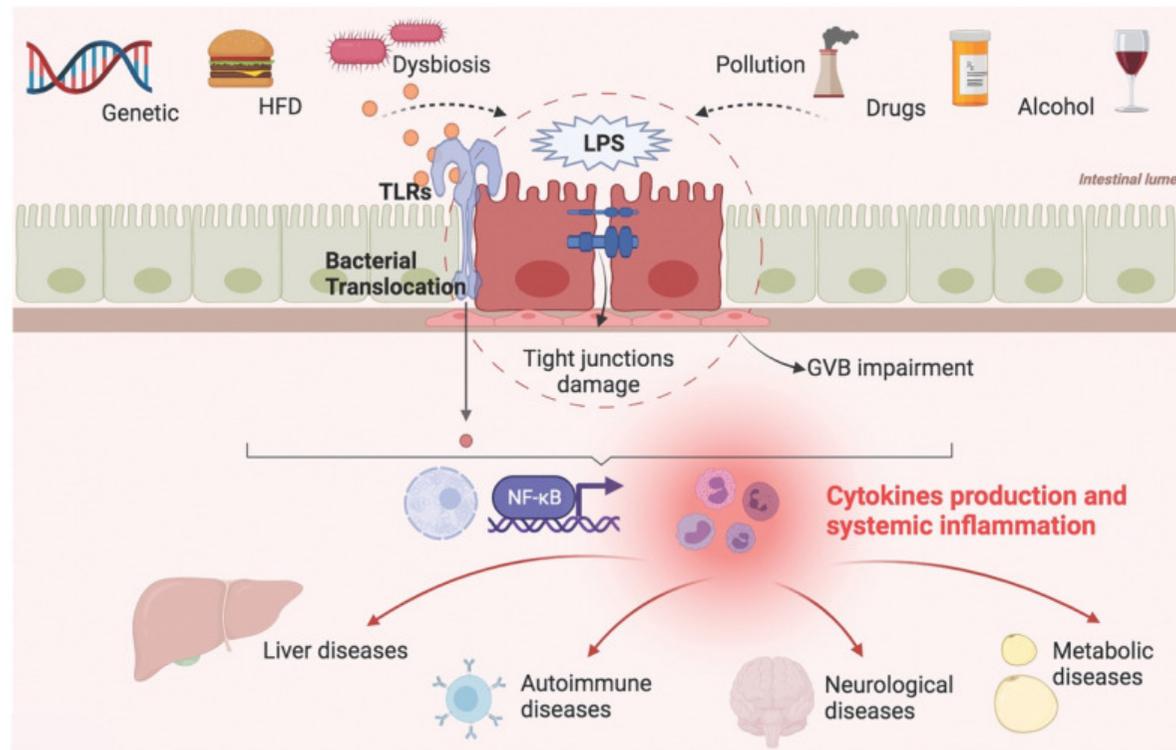
- cambiamento nella composizione del microbiota (disbiosi);
- uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- chemio- e radio-terapici;
- alcol;
- stress;
- infiammazione sistemica;
- infezioni.

## ↑ Intestinal Permeability Pathophysiology



## Alterazione della barriera intestinale

- Alterazioni della funzione di barriera permettono il passaggio di elementi luminali nel circolo, determinando il rilascio di citochine pro-infiammatorie.
- Un'eccessiva stimolazione del sistema immunitario può portare a patologie anche a livello extra-intestinale.

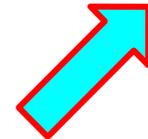
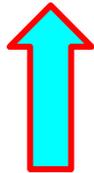


Malattie infiammatorie  
croniche intestinali

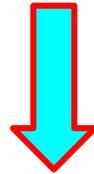
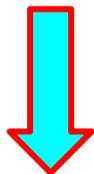
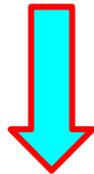
Morbo celiaco

Malattie autoimmuni

Malattie metaboliche



Implicazioni cliniche della Leaky Gut  
Syndrome



Malattie  
cardiovascolari

Cancro

Malattie respiratorie

Malattie del sistema  
nervoso

Intolleranze e allergie  
alimentari

# Sintomi e quadri clinici

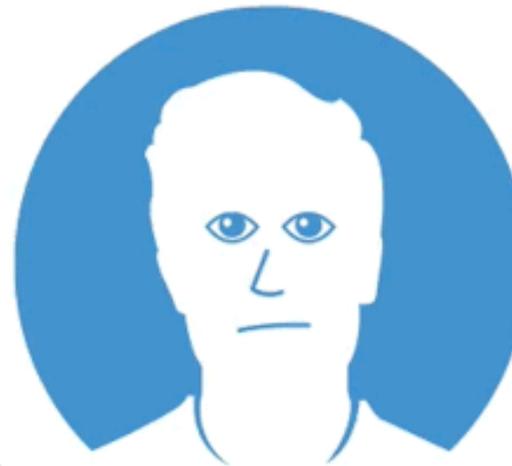
**COLD or ALLERGIES?**

Aches & Pains?

Runny Nose?

Sneezing?

Cough?



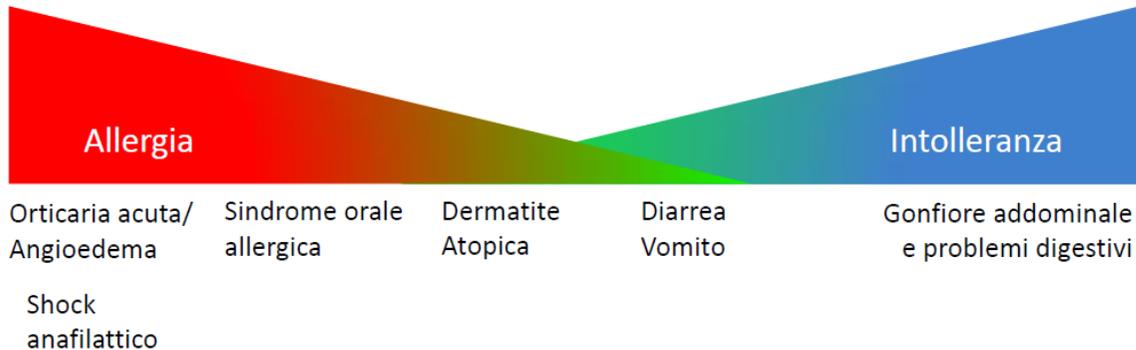
Congestion?

Itchy Eyes?

Sore Throat?

# Sintomi e quadri clinici

Conoscere i diversi quadri clinici che ne possono derivare, caratteristici di ogni età, permette di indirizzare il paziente verso il più corretto iter diagnostico.



## Quadri clinici più comuni suggestivi di allergia e intolleranza alimentare

- **Ampio spettro di manifestazioni cliniche** (da lievi fino a shock anafilattico)
- **Latenza:** da pochi minuti a poche ore (precocità in relazione alla gravità)
- **SEDI:** Interessamento di più organi e apparati
- Nel bambino associazione più che causalità con dermatite atopica nel bambino
- Gravità dipende da tipo di proteina verso cui il soggetto sviluppa anticorpi IgE:

**termo- e gastro- labilità** => **reazioni locali e/o lievi**  
**termo- e gastro- resistenza** => **reazioni sistemiche e/o gravi**

### Sindrome orale allergica

- Cross-reattività tra pollini e alimenti, causata cioè da allergeni ubiquitari (proteine termo- e gastro-labili) nel mondo vegetale
- Edema, prurito e/o bruciore localizzati al cavo orale, in genere a risoluzione spontanea
- Alimenti più frequentemente in causa: mela, pera, pesca, carota, melone
- La cottura dell'alimento determina l'inattivazione dell'allergene responsabile e consente l'assunzione dell'alimento senza alcuna reazione.



# Come nasce un'allergia

- ❖ Ad ogni pasto assumiamo migliaia di particelle diverse:  
ognuna è un potenziale **allergene** => nei soggetti **predisposti** => **reazione allergica**
- ❖ I principali allergeni sono proteine e glicoproteine
- ❖ In condizioni fisiologiche, la barriera gastrointestinale impedisce l'assorbimento degli antigeni alimentari grazie a:  
  
**azione chimica dei succhi digestivi + azione meccanica della mucosa intestinale**
- ❖ **Barriera immunologia** blocca la penetrazione di eventuali sostanze estranee ingerite grazie alla produzione di **IgA specifiche**
- ❖ **In condizioni fisiologiche** il **sistema immunitario** impara a riconoscere le varie molecole alimentari come innocue e sviluppa nei loro confronti la **tolleranza**
- ❖ In alcuni soggetti, a causa di un'anomala relazione tra il sistema immunitario intestinale ed alcune sostanze alimentari verso le quali non si è instaurata o si è **interrotta la tolleranza**, si sviluppano **allergie alimentari**

# Come nasce un'allergia

❖ Affinché l'allergia si sviluppi è necessario che l'organismo si sensibilizzi nei confronti dell'allergene. La sensibilizzazione prevede:

- ✓ **Primo contatto con l'allergene** (di solito una proteina) che avviene a seguito di assunzione diretta, in quantità anche piccolissima, dell'alimento con produzione di IgE specifiche
- ✓ **Secondo contatto** con l'allergene induce il suo riconoscimento da parte delle IgE specifiche
- ✓ **Presenza di mastociti** (cellule tissutali) e **cellule basofile** (del sangue) che, quando sono a contatto con le IgE, rilasciano istamina o altre sostanze come leucotrieni e prostaglandine, provocando i sintomi allergici.

due tipi di allergeni:

## 1) **Allergeni stabili o sequenziali**

**Allergenicità è legata alla successione degli aminoacidi nel segmento proteico**

**Arachidi, merluzzo,  $\beta$ -lattoglobulina del latte, ovoalbumina dell'albume d'uovo: sono tutti resistenti al calore e attivi dopo cottura**

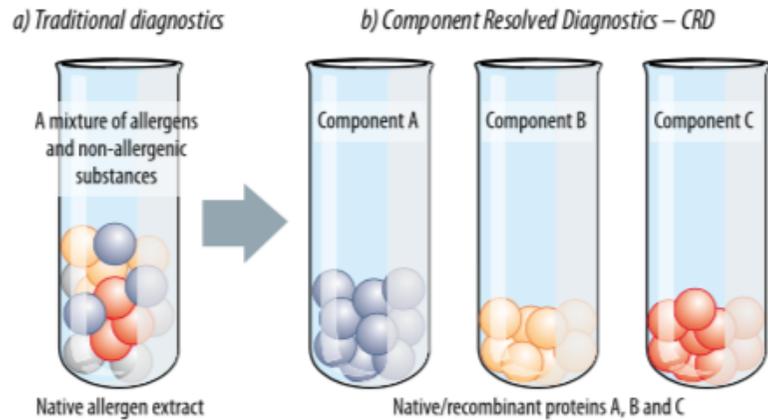
## 2) **Allergeni labili o conformazionali**

**Allergenicità è legata alla struttura della proteina**

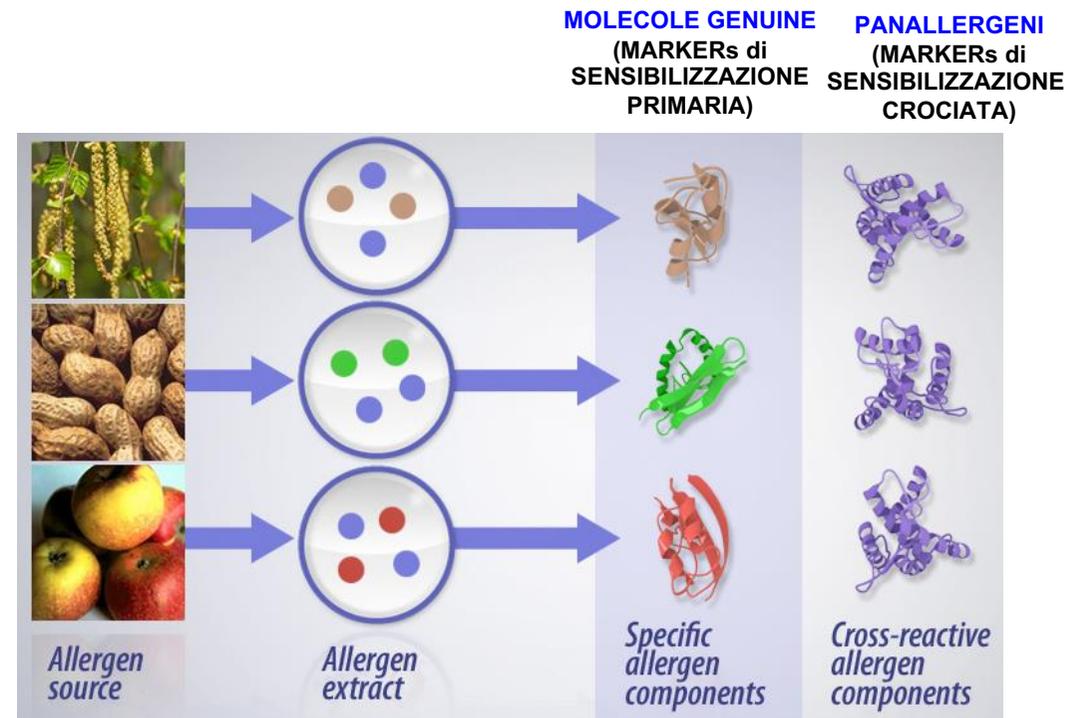
**Il calore altera la struttura proteica: frutta, verdura, carni, spesso perdono la loro allergenicità con la cottura**

## Dal concetto di "allergia ad alimenti" al concetto di "allergia alle proteine allergeniche degli alimenti"

La diagnostica a componenti risolti (CRD) nelle allergie alimentari è un approccio utilizzato per caratterizzare i componenti molecolari di ogni allergene coinvolto in una risposta IgE specifica (sIgE) mediata.

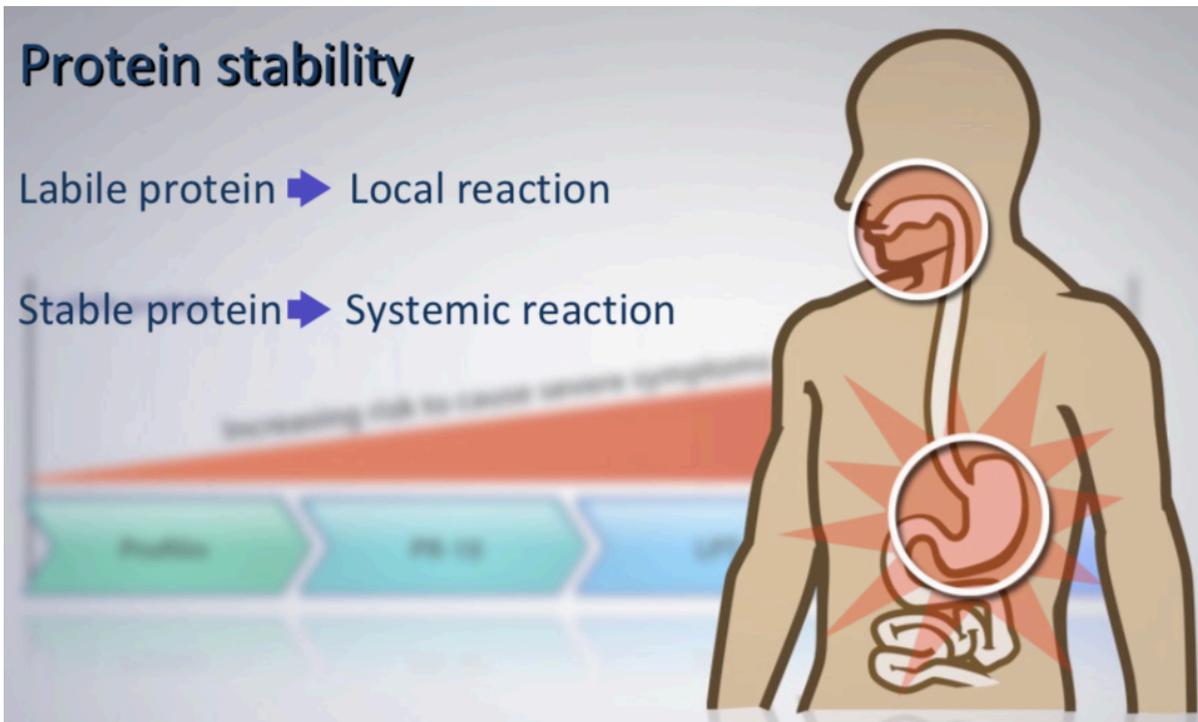


**Figure 1.** Different allergen compositions in tests for traditional diagnostics (a) vs. tests for Component Resolved Diagnostics (b).



[Cross-reactivity in plant food allergy - NHS Networks](#)

## " STABILITA' " dell'ALLERGENE & MANIFESTAZIONI CLINICHE



**STABILITA' PROTEICA**  
↔  
**SEVERITA' dei SINTOMI**



# Classificazione degli allergeni

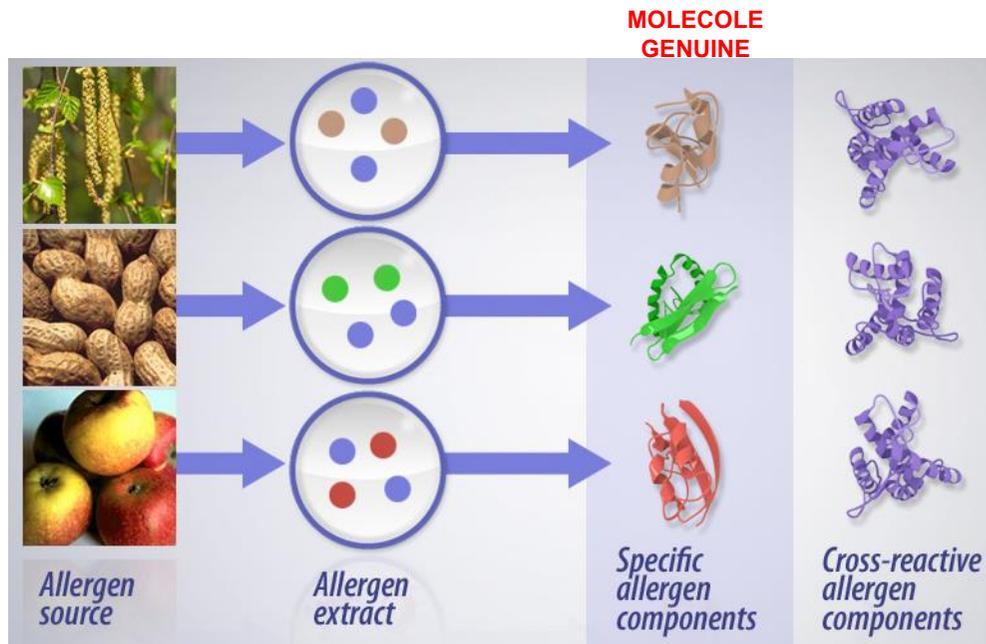
## Markers di sensibilizzazione primaria - "Allergeni genuini"

SPECIE SPECIFICI

Proteine contenute in fonti allergeniche tassonomicamente correlate  
(Veri marcatori di una determinata fonte allergenica).

## Markers di cross-reattività – "Panallergeni"

Proteine molto simili, presenti in differenti famiglie botaniche o animali non necessariamente correlate tassonomicamente.



PANALLERGENI

Molecular diagnosis in allergy.  
Sastre J. Clin Exp Allergy 2010; 40: 1442-60.

Molecular allergology approach to  
allergic diseases in the paediatric age.  
Alessandri C. et al. IJP 2009; 35: 29

## Classificazione degli allergeni

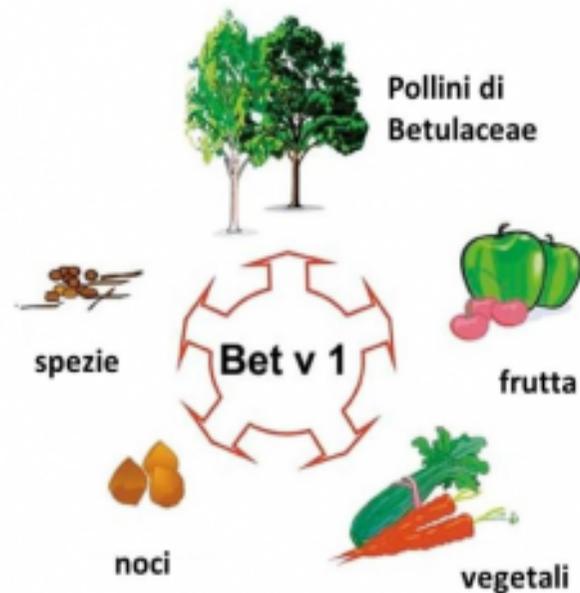
La lista di tali molecole è costantemente aggiornata nella:

[Official list of allergens \(http://www.allergen.org/\)](http://www.allergen.org/)

approvata da World Health Organization + International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature

betulla verrucosa

Bet v 1



La sigla che le contraddistingue è ottenuta usando:

- le prime tre lettere del genere (seguite da)
- una singola lettera indicante la specie (e da)
- un numero che corrisponde alla cronologia della purificazione allergenica.

# Classi di proteine

- La maggior parte degli allergeni alimentari vegetali appartiene a solo **4 famiglie strutturali**.
- Strutture filogeneticamente conservate possono avere un ruolo nel determinare cross-sensibilizzazione/reazione.

Protein family	Sensitivity to heat & proteases	Examples of plant food allergen sources	Clinical expression
<b>PR-10 proteins</b> (Bet v 1 homologues)	Sensitive*	<i>Betulaceae</i> : hazelnut* <i>Rosaceae</i> : e.g. apple, cherry, peach <i>Apiaceae</i> : e.g. carrot, celery*, fennel, parsley <i>Fabaceae</i> : e.g. peanut*, soybean*, mungbean	Mainly OAS*
<b>nsLTGs</b> (non-specific Lipid Transfer Proteins)	Stable	<i>Betulaceae</i> : hazelnut <i>Rosaceae</i> : e.g. apple, cherry, peach Other: maize, peanut, barley, grape, cabbage	Systemic reactions common
<b>Profilins</b> (Bet v 2 homologues)	Sensitive	Profilins are widely distributed in plants Typically: citrus fruits, melon, banana, tomato	Mainly OAS**
<b>Storage proteins</b> (2S albumins, 7S/11S globulins)	Stable	Kernels/nuts/seeds: e.g. peanut/soybean, tree nuts, seeds, cereals	Systemic reactions common
<b>CCDs</b> (Cross-reactive Carbohydrate Determinants)	Stable	CCDs are widely distributed in plant food CCD allergenicity has been proposed for celery, tomato and zucchini	**

\* Bet v 1 homologues in hazelnut, celery, peanut & soybean have been found to be partially heat stable and systemic reactions exist.

\*\* IgE antibodies to profilins and CCDs are in general considered to have less clinical relevance than to other allergen components, but should not be neglected.

## LABILI

- **Profiline** (panallergeni)
- **Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCDs)**
- **PR-10 + omologhi di Bet v1**

## STABILI

- Lipid Transfer Protein (LTP)
- Sieroalbumine
- Parvolbumine
- Storage protein
- Tropomiosine

# PROFILINE

- ❖ Panallergeni con grande **omologia e cross-reattività** anche tra specie vegetali scarsamente correlate (tra pollini, e tra pollini e alimenti).
- ❖ Positività nel 20-40% dei pz con pollinosi Bet-v2 (Marker).
- ❖ Sono proteine citosoliche di 12-15 kDa contenute nelle cellule eucariote.
- ❖ Le profiline delle piante rivestono un importante ruolo nella loro crescita e germinazione.
- ❖ Le profiline mostrano ampia omologia (70-85%) e cross-reattività con specie vegetali anche non botanicamente correlate (sia tra i pollini, ma anche tra pollini e alimenti vegetali e lattice).
- ❖ Caratteristiche:
  - **GASTROLABILI:** Degradate dalla digestione proteolitica
  - **TERMOLABILI:** degradate dalla cottura
  - **Sintomi:** spesso silenti; SOA da alimenti crudi e freschi.
- ❖ Basta testare una proteina marker (Bet v 2) per diagnosticare o escludere la sensibilizzazione alle profiline.

■ <b>Bet v2</b>	<b>betulla</b>
■ <b>Mal d4</b>	<b>mela</b>
■ <b>Pru p4</b>	<b>pesca</b>
■ <b>Ara h5</b>	<b>arachide</b>
■ <b>Hev b8</b>	<b>lattice</b>
■ <b>Api g4</b>	<b>sedano</b>
■ <b>Cuc m2</b>	<b>melone</b>
■ <b>Fra a4</b>	<b>fragola</b>

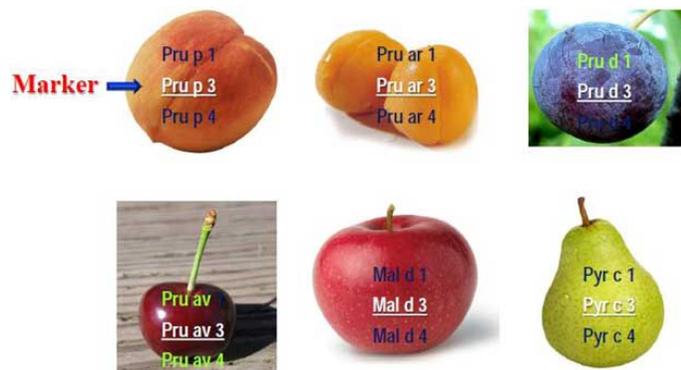
## PATHOGENESIS- RELATED PROTEINS (PR-10)

- ❖ Le **Pathogenesis-Related Proteins** costituiscono una serie di **14 famiglie, non correlate tra loro**, e comprendenti molti allergeni ubiquitari presenti nel regno vegetale.
- ❖ Al numeroso gruppo di proteine PR-10 appartiene l'allergene maggiore della betulla (Bet v 1) a cui è sensibile più del 95% degli allergici al **polline di betulla**.
- ❖ Caratteristiche:
  - **GASTROLABILI:** Degradate dalla digestione proteolitica
  - **TERMOLABILI:** degradate dalla cottura
  - **Sintomi:** solitamente locali (Sindrome orale Allergica-SOA) da alimenti crudi e freschi (tolleranza succhi del commercio).
- ❖ Durante la stagione di fioritura è stato documentato a livello della mucosa intestinale di soggetti allergici alla betulla, un aumento di eosinofili, mastociti e cellule dendritiche che si associano ad esofagite eosinofila e sintomi gastro-intestinali.
- ❖ Utile testare le IgE verso i marker (Bet v 1) e (Mal d 1).

PR- 9	Peroxidase	Strengthening of plant cell wall
PR- 10	Ribonuclease-like proteins (RLP)	
PR- 11	Endochitinase	Cell wall chitin of fungi
PR- 12	Defensin	Antifungal and antibacterial activity
PR- 13	Thionin	Antifungal and antibacterial activity
PR- 14	Lipid-transfer proteins	Antifungal and antibacterial activity
PR- 15	Oxalate oxidase	Produce H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> that inhibits microbes and also stimulates host defense
PR- 16	Oxalate oxidase-like with super dismutase activity	Produce H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

# Lipid Transfer Protein (LTP) – Proteine di trasferimento lipidico

- ❖ Proteine di trasporto dei monomeri di cutina e suberina verso lo strato esterno delle piante. Contenute sia:
  - nella buccia della frutta fresca (Rosaceae), in particolare nella peluria, possono indurre sensibilizzazioni anche per via respiratoria o per contatto. **I pazienti sensibilizzati in genere hanno buona tolleranza per la frutta sbucciata**
  - nella frutta secca.
- ❖ LTP sono altamente omologhe e giocano un importante ruolo nella embriogenesi e nella germinazione. Tale funzione rende ragione della alta omologia in specie vegetali anche evolutivamente divergenti: presentano un grado variabile ma elevato di omologia (dal 35 al 95%) anche tra vegetali non botanicamente correlati.
- ❖ Caratteristiche:
  - **GASTRORESISTENTI**
  - **TERMORESISTENTI** (non degradate dalla cottura)
  - **Sintomi:** spesso sistemici e reazioni severe (pesca)
- ❖ Sono responsabili del ~ 60% dei casi di allergia alimentare a frutta e verdura.
- ❖ Possono causare reazioni sistemiche



Famiglia delle Rosaceae

Frutta	Noci
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rosaceae</b></li> <li>• <b>Pesca</b></li> <li>Pera</li> <li>Ciliegia</li> <li>Albicocca</li> <li>Prugna</li> <li>Mela</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noce</li> <li>• <b>Nocciola *</b></li> <li>• Mais</li> <li>• Semi di sesamo</li> <li>• Semi di girasole</li> <li>• Birra <small>(LTP dell'orzo, stabilizzante per fermentazione)</small></li> <li>• Uva</li> <li>• Arachidi (Ara h 9)</li> <li>• Senape</li> </ul>

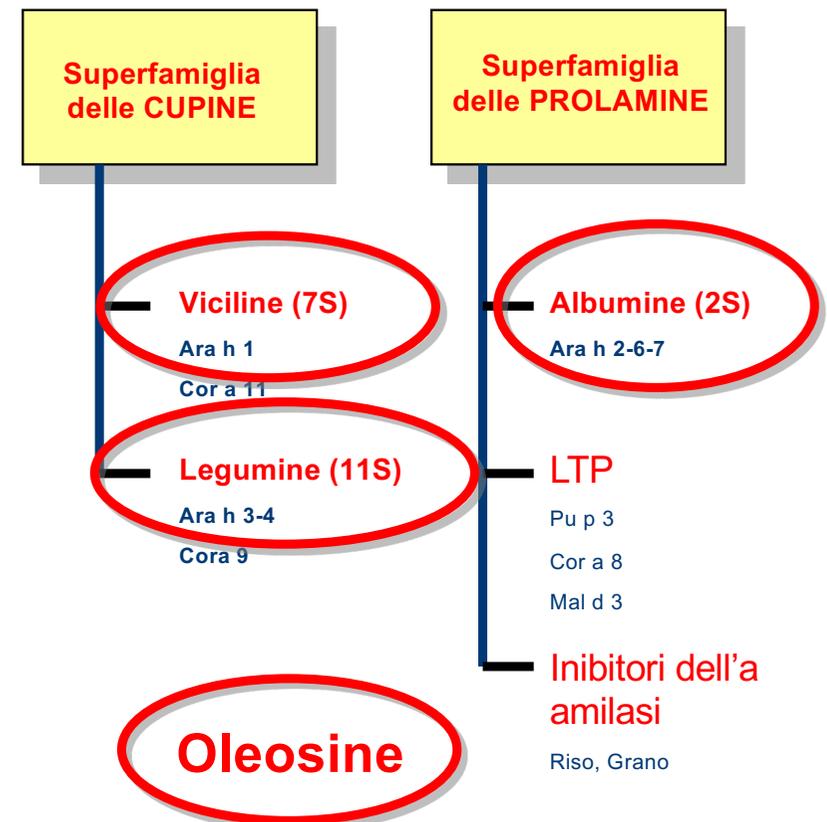
Frutta & Noci

## Proteine di deposito

- La famiglia delle proteine di deposito è composta da vari tipi di proteine appartenenti a due superfamiglie: **Prolamine e Cupine**. La loro definizione si basa spesso sul coefficiente di sedimentazione: le globuline 7S e 11S appartengono alle CUPINE, le albumine 2S e le proteine di trasferimento lipidico appartengono invece alle PROLAMINE.
- Le prime sono contenute nei semi di molte piante e comprendono le globuline della soia, dell'arachide, dell'anacardo e della noce. Alle cupine appartengono anche la legumina della nocciola e della mandorla, la cui tostatura non influisce sulla capacità allergenica e sul pericolo di scatenare reazioni gravi.
- **Sensibilizzazione per via gastrointestinale e respiratoria;**

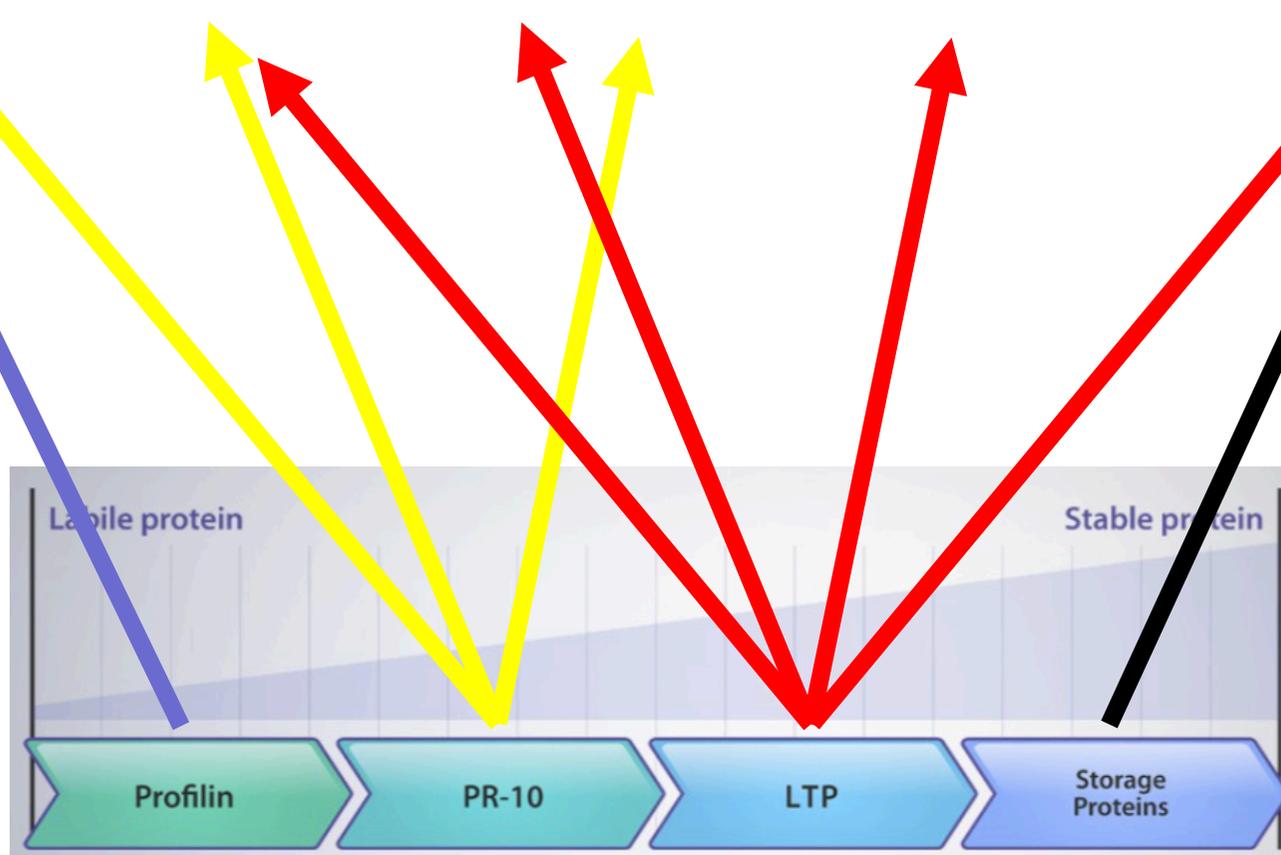
### ❖ Caratteristiche:

- **GASTRORESISTENTI**
- **TERMORESISTENTI** (non degradate dalla cottura)
- **Sintomi:** spesso sistemici e reazioni severe



# Manifestazioni cliniche

## QUADRI CLINICI



## Allergeni negli Alimenti di origine vegetale

### Proteine termo- e gastro- labili

Pru p1	Pr 10
Pru p4	Profilina
MUXF3	CCD

### Proteine termo- e gastro- stabili

<b>Frutta fresca</b>	Pesca Mela	Pru p3 Mal d3	LTP
<b>Frutta secca</b>	Nocciola Arachide	Cor a 9 Cor a 14 Ara h1 Ara h2 Ara h3 Jug r1	Proteine di deposito
	Nocciola Arachide Noce	Cor a8 Ara h9 Jug r3	LTP
<b>Soia</b>		Gly m5 Gly m6	Proteine di deposito
<b>Grano</b>		Tri a14	LTP
		Tri a19 Gliadina	ω 5 gliadina α, β, γ, ω

# Allergie & reazioni crociate

## ALLERGENI CROSS-REATTIVI Profilassi alimentare nelle allergie

Pollini e alimenti possono "incrociare" i loro effetti allergici: alcuni cibi inducono anche sintomi respiratori e viceversa, l'inalazione di pollini può dare anche reazioni intestinali. Fra gli alimenti che crociano si devono escludere solo quelli che effettivamente causano qualche disturbo (ad esempio la sindrome orale allergica, problemi gastroenterici, orticaria, etc.), altrimenti il rischio è quello di impoverire inutilmente la dieta del Paziente.

### TUTTI I TIPI DI ALLERGIA CIBI DA EVITARE

- Alimenti ricchi di istamina**
- formaggi fermentati (es. brie e gorgonzola)
  - bevande fermentate (vino e birra)
  - crauti
  - insaccati di maiale (salumi crudi come saliccia, salame e mortadella)
  - tonno, alici, sardine, salmone (freschi o surgelati)
  - uova di pesce, crostacei, frutti di mare

### Alimenti liberatori di istamina

- uova di gallina (in part. l'albume)
- molluschi
- fragole
- pomodori crudi
- cioccolato e derivati
- alcool
- caffè
- noci, nocciole, mandorle, arachidi
- lenticchie, fave

### ALLERGIA ALLE GRAMINACEE CIBI DA EVITARE

- melone
- pomodoro
- anguria
- arancia (agrumi)
- kiwi
- albicocca
- ciliegia
- pesca
- mandorla
- prugna
- frumento
- mais

### ALLERGIA ALLE URTICACEE CIBI DA EVITARE

- gelso (moracee)
- basilico
- ortica
- melone
- ciliegia

### ALLERGIA AGLI ACARI CIBI DA EVITARE

- molluschi
- gamberi
- lumache
- latte vaccino

### ALLERGIA AL NICHEL CIBI DA EVITARE

- cibi in scatola
- aringhe e ostriche
- fagioli
- asparagi
- cipolle
- spinaci
- pomodori
- melanzane
- piselli
- funghi
- granturco
- farina di grano intero
- pere (fresche / cotte)
- rabarbaro
- the
- cacao e cioccolato
- lievito in polvere

### ALLERGIA AL LATTICE CIBI DA EVITARE

- castagna
- banana
- kiwi
- noce
- nocciola
- melone
- pomodoro

### ALLERGIA ALLE COMPOSITE CIBI DA EVITARE

- sedano
- anguria
- melone
- camomilla
- olio di girasole
- prezzemolo
- tarassaco
- banana
- carota
- arachide
- mela
- zucca
- cicoria
- castagna
- peperone
- nocciola
- finocchio
- anice
- mango

### ALLERGIA ALLE BETULLE CIBI DA EVITARE

- mela
- pera
- pesca
- albicocca
- prugna
- carota
- banana
- mandorla
- finocchio
- noce
- nocciola
- sedano
- patata
- fragola
- kiwi
- ciliegia
- prezzemolo
- frutta secca



SE SEI ALLERGICO A:	REAZIONE CROCIATA:	RISCHIO:	SE SEI ALLERGICO A:	REAZIONE CROCIATA:	RISCHIO:
UN LEGUME Arachide	ALTRI LEGUMI Fagioli, piselli	5%	UN CEREALE Frumento	ALTRI CEREALI Orzo, segale	20%
UNA NOCE Noce	ALTRE NOCI Anacardi, nocciole	37%	POLLINI Betulla, ambrosia	FRUTTA/ VERDURA Mela, pesca	55%
UN PESCE Salmone	ALTRI PESCI Pescespada, sogliola	50%	PESCA	ALTRE ROSACEAE Mela, ciliegia, pera	55%
UN CROSTACEO Gamberetto	ALTRI CROSTACEI Granchio, aragosta	75%	MELONE	ALTRI FRUTTI Anguria, banana, avocado	92%
LATTE VACCINO	CARNE DI MANZO	10%	LATTICE Guanti	FRUTTA Kiwi, banana, avocado	35%
LATTE VACCINO	LATTE DI CAPRA	92%	FRUTTA Avocado, kiwi, banana	LATTICE Guanti	11%
LATTE VACCINO	LATTE DI CAVALLA	4%			

Fonte: Sicherer SH, Clinical implications of cross-reactive food allergens. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 881-90

▪ **Intolleranza alimentare:** agisce in relazione alla quantità di alimenti non tollerati ingeriti e con un fenomeno di accumulo nell'organismo di cosiddette "tossine".

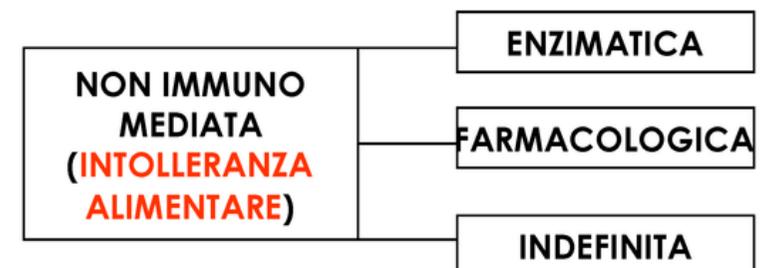
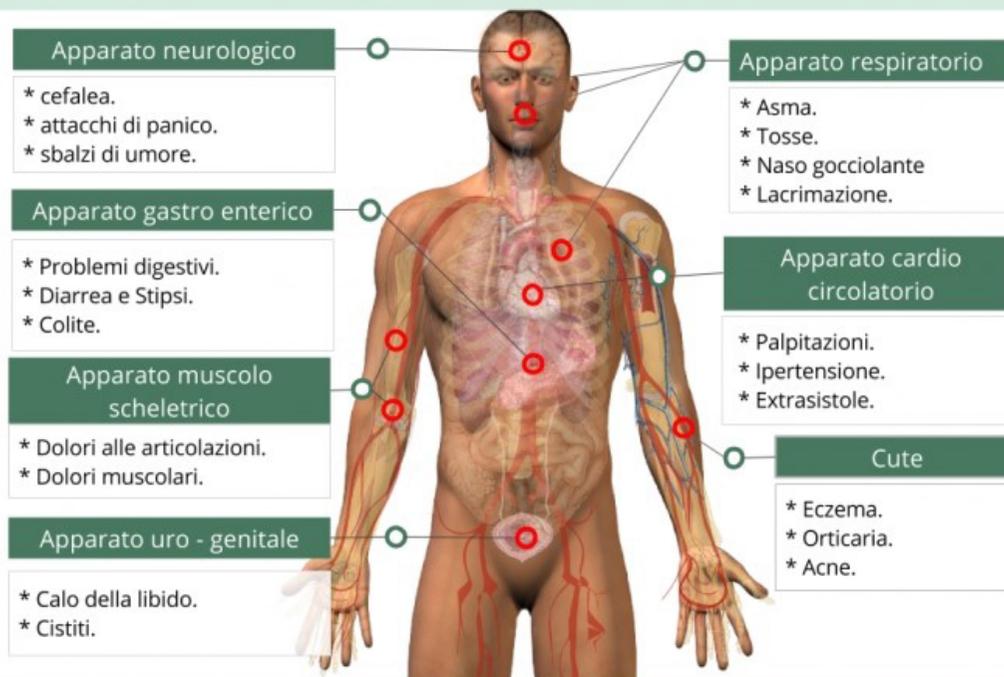
▪ **Sempre legata alla quantità di alimento assunto (dose-dipendente).**

▪ Determinata da **molecole che sono farmacologicamente attive**, oppure da **disfunzioni dell'apparato digerente o delle catene enzimatiche deputate all'assorbimento attivo dei principali costituenti alimentari.**

- **Non è mediata da IgE**
- **Non coinvolge direttamente il sistema immunitario**
- **Sintomi spesso sovrapponibili a quelli delle allergie**

## Intolleranze alimentari

### ■ Sintomi delle intolleranze alimentari:



# Intolleranze alimentari

## Intolleranze farmacologiche

molecola	cibi in cui è presente	sintomi dell'intolleranza
<b>amine vasoattive</b>		
istamina	pesci della famiglia degli scombridi, altri pesci di mare non ben refrigerati, alcuni formaggi, vini rossi, estratto di lievito birra	nausea, vomito, diarrea, crampi intestinali, vampate di calore, sensazione di bruciore e formicolio in bocca, orticaria, abbassamento della pressione, mal di testa, palpitazioni cardiache
tiramina	formaggi Camembert e Cheddar, estratto di lievito, vini rossi, aringhe marinate, salse derivate dalla soia	mal di testa, aumento della pressione, palpitazione, vampate di calore, sudorazione, nausea, vomito
feniletilamina	vino rosso, cioccolato	
<b>altre sostanze</b>		
caffeina	caffè e bevande commerciali	ansia, attacchi di panico
capsicina	peperoncino	eritemi, bruciore della pelle
miristicina	noce moscata	calore e rossore della pelle, nausea, vomito, secchezza della bocca, palpitazioni, allucinazioni
accolitico	bevande alcoliche	calore e rossore della pelle, nausea, vomito, tachicardia, abbassamento della pressione, sonnolenza, coma

## Intolleranze da additivi

additivo	cibi in cui è presente	sintomi della reazione
<b>antiossidanti</b>		
solfiti, butilidrossianisolo, butilidrossitilene	molte bevande (vino, birra, succhi di frutta), formaggi, frutta secca, salse, crostacei	asma, rinosinusite vasomotoria, prurito, orticaria, angiodema
<b>conservanti</b>		
sorbati, benzoati, p-idrossibenzoati	molte bevande, formaggi, marmellate, salse, pesce in scatola, prodotti da forno preconfezionati	asma
nitrito e nitrato di sodio	carni salate, stagionate, essiccate, in scatola	mal di testa, vasodilatazione al viso
<b>esaltatori di sapidità</b>		
glutammato di sodio	carni in scatola, alimenti preconfezionati, dadi per brodo, piatti tipici della cucina orientale	sindrome del ristorante cinese (mal di testa, senso di costrizione al torace, nausea, sudorazione, bruciore alla parte posteriore del collo)
<b>dolcificanti</b>		
aspartame		mal di testa, orticaria
sorbitolo	caramelle, gomme da masticare	dolore addominale, flatulenza, diarrea
addensanti	dolci, caramelle, gelati, creme, budini, formaggi molli, condimenti commerciali	eczemi, asma, rinite, orticaria

## Intolleranze enzimatiche

## DEGRANULATORI MAST-CELLULE

Latte  
Bianco  
uovo  
Pesci  
Pomodori  
Cioccolata  
Fragole  
Molluschi  
Ananas

### 4 alimenti ricchi di istamina



## Pseudoallergie

### CONTENENTI ISTAMINA

Formaggi fermentati  
(1000-1300µg/gr)

Cibi inscatolati  
(10-350µg/gr)

Crauti  
(160µg/gr)

Pomodori  
(22µg/gr)

Crostacei  
Tonno, acciuga, Spinaci  
Insaccati, Vino, birra

Tabella 1. Contenuto di amine biogene in alimenti.

Table 1. Contents of biogenic amines in different foods.

Alimenti Istamina	Tiramina	Amine biogene (mg/kg – mg/L)	Limite per l'istamina
Prodotti della pesca		nd	100-400 (normativo)
Sgombro	1-1788		
Aringa	1-479		
Sardina	nd-2000		
Tonno	nd-402		
Formaggi			
Gouda	10-900	10-900	-
Camembert	0-1000	0-4000	
Cheddar	0-2100	0-1500	
Emmental	5-2500	0-700	
Svizzero	4-2500	0-700	
Parmigiano	10-581	0-840	
Prodotti della carne			
Salami	0-654	nd-1237	
Prosciutto	38-217	123-618	
Vegetali			
Crauti	0-229	2-951	10 (suggerito)
Spinaci	30-60		
Melanzane	26		
Ketchup	22		
Bevande alcoliche			2 (suggerito)
Vino bianco	nd-10	1-8	
Vino rosso	nd-30	nd-25	
Champagne	670		

Modificato da Maintz e Novak (2007).

# Intolleranza all'ISTAMINA

- **SINTOMI:** **SOGLIA =>>> 500 mg/Kg**  
Prurito, arrossamento del viso e del collo, orticaria, nausea, vomito, diarrea, cefalea e vertigini.
- Variabili in base alla [sostanza] + sensibilità individuale
- Tendono a svanire abbastanza rapidamente
- Nei casi più gravi possono arrivare a produrre un brusco calo della pressione arteriosa, fino al collasso cardio-circolatorio.
- **A rischio:**
  - 1% della popolazione (soggetti intolleranti all'istamina)
  - soggetti con insufficienza primaria o secondaria di DAO (da farmaci\*).
  - Enzima diaminossidasi (DAO) partecipa infatti ai meccanismi endogeni di degradazione dell'istamina a livello intestinale.

\*acetilcisteina, abroxolo, aminofillina, amitriptilina, acido clavulanico, cloroquina, isoniazide, metamizolo, metoclopramide, propafenone, verapamil

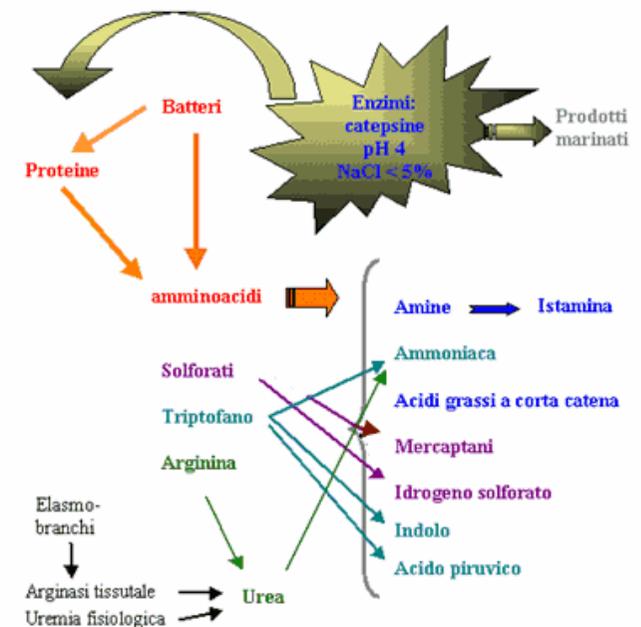
- **Formaggi, vini rossi, spinaci e pomodori (specie se in scatola), estratto di lievito, cibi fermentati anche vegetali (crauti) e birra, può scatenare sintomi da intossicazione di istamina.**
- **Istamina è resistente al calore (si inattiva solo con 90 minuti a 116 ° C)**

# Sindrome Sgombroide



- Pesce conservato troppo a lungo o in maniera inopportuna.  
**Tonno, Sgombro, Sardine, Aringhe, Acciuga**  
(La sindrome sgombroide - Histamine Fish Poisoning)  
[\\*http://spvet.it/arretrati/numero-38/sgombroide.html](http://spvet.it/arretrati/numero-38/sgombroide.html)
- Formazione di **istamina** => **DECARBOSSILAZIONE ISTIDINA** da **enzimi batterici** derivati da proliferazione di **Gram negativi contaminanti le carni** (Morganella, Klebsiella, Proteus, Hafnia, Enterobacter, Citrobacter, Vibrio, Photobacterium).

Istidina libera presenti nel pesce:	
Merluzzo nordico	23 mg/100g
Salmone	11 mg/100g
Pesci piatti	1 mg/100g
Sgombro	676 mg/100g
Tonno	1500 mg/100g



# Diagnosticare allergie ed intolleranze : Istamina & DAO

## PERCHÈ ANALIZZARE ISTAMINA E DAO

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

- **Diaminossidasi (DAO):** enzima molto sensibile e può risultare inibito anche da alcuni alimenti e bevande.
- **DAO inibitori:** Alcol, tè nero, il tè verde, il tè mate e le bevande energetiche.
- Test viene eseguito mediante metodica E.L.I.S.A.
- Per una maggiore attendibilità si consiglia solo ed esclusivamente previo consenso medico di sospendere temporaneamente la somministrazione di farmaci che possano inibire l'enzima DAO (tra cui, antinfiammatori, antidepressivi, diuretici, antibiotici, mucolitici e procinetici) e gli antistaminici per 24 ore.

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

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

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

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

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

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

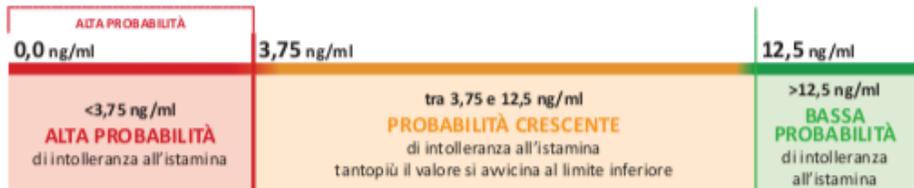
# Istamina & DAO

## ISTAMINA



L'intervallo di riferimento relativo all'istamina è compreso tra 0,2 e 2,5 ng/ml: questo intervallo NON deve essere interpretato nel senso di valore ottimale per l'istamina. Piuttosto, rappresenta l'intervallo di riferimento per il 95% degli individui selezionati casualmente nella popolazione.

## Enzima DAO



L'intervallo di riferimento dell'enzima DAO va da 3,75 a 12,5 ng / ml (10-3 U / ml): questo intervallo NON deve essere interpretato nel senso di valore ottimale per l'enzima DAO. Piuttosto, rappresenta l'intervallo di riferimento per il 95% degli individui selezionati casualmente nella popolazione.

## RAPPORTO DAO/ISTAMINA



<4



l'attività dell'enzima DAO non è sufficiente per degradare l'istamina libera. Più il rapporto è basso maggiore è la probabilità di un'intolleranza all'istamina. Va notato che la sintomatologia simile all'intolleranza all'istamina può essere anche dovuta a livelli di DAO normali, associati ad alti livelli di istamina.

4-12



un valore compreso fra 4 e 12 corrisponde ad una condizione intermedia di probabilità di intolleranza all'istamina. Tale probabilità aumenta tanto più il valore del rapporto è prossimo al limite inferiore ed è da valutare prendendo in considerazione i singoli valori di DAO e istamina.

>12



l'attività dell'enzima DAO è sufficiente a degradare l'istamina, oppure nonostante l'enzima DAO sia relativamente basso, i livelli di istamina libera non sono sufficienti per generare uno scompenso del rapporto DAO/istamina.

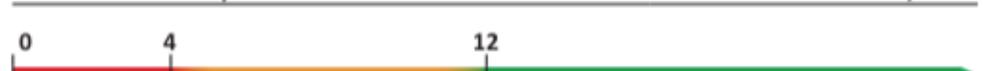
## ISTAMINA



## ENZIMA DAO



## RAPPORTO DAO/ISTAMINA



# COME GESTIRE I RISULTATI DEI TEST

## ISTAMINA, DAO E LORO RAPPORTO

L'istamina elevata in concomitanza con bassi livelli dell'enzima DAO (e conseguente disregolazione del rapporto DAO/istamina) indica un'inflammatione generalizzata a livello intestinale e l'incapacità di mantenere i livelli di istamina sotto controllo da parte dell'enzima DAO. **Questa condizione determina un'elevata probabilità di intolleranza all'istamina.**

Per avere un quadro più completo si consiglia di indagare l'eventuale presenza di problematiche quali, ad esempio, disbiosi intestinale che potrebbe determinare l'inibizione dell'enzima DAO, eventuale intolleranza al glutine o celiachia e condizioni infiammatorie dell'intestino, come la sindrome dell'intestino irritabile.

**In caso di probabile intolleranza all'istamina si consiglia di:**

**EVITARE**

Evitare alimenti che possono inibire l'azione dell'enzima DAO (alcol, energy drink, tè,...) e, **solo ed esclusivamente previo consenso medico**, farmaci come: antinfiammatori non steroidei, anti-depressivi, modulatori immunitari, anti-aritmici, antistaminici);

**ASSUMERE**

i principali cofattori dell'enzima DAO con integratori di vitamina B6, vitamina C e sali minerali e, in alcuni casi, un'integrazione di DAO può essere utile a ridurre la sintomatologia.

**Qualora anche il valore di istamina risulti molto elevato si consiglia di:**

**EVITARE**

cibi che contengono istamina (formaggi stagionati, pesce in scatola, pesce affumicato, salame e insaccati, pomodori, crauti, spinaci, fragole, noci, cioccolata e vino);

**ASSUMERE**

ceppi di probiotici che diminuiscono la produzione di istamina: il *Lactobacillus ramosus* e il *Bifidobacterium lactis* possono ridurre la produzione di istamina, mentre il *Lactobacillus casei* la può aumentare.

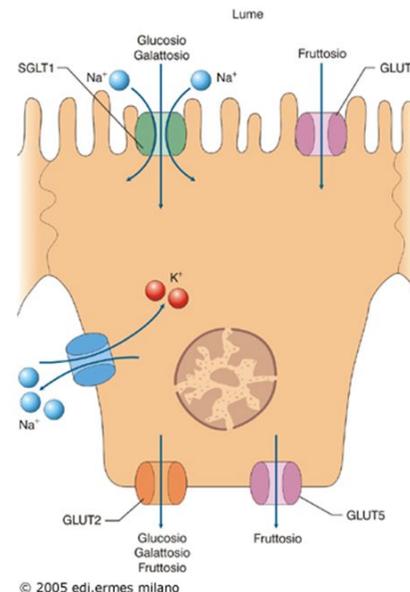
# Intolleranza al e Malassorbimento del Fruttosio

## Intolleranza al Fruttosio

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

## Malassorbimento del Fruttosio

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



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

Il fruttosio viene assorbito per *diffusione facilitata*.

Il glucosio derivato dalla digestione di amido e lattosio è assorbito nell'intestino solo per *co-trasporto con Na<sup>+</sup>*.

## Altre intolleranze farmacologiche

Sono determinate dall'effetto farmacologico di sostanze contenute in alcuni alimenti quali :

- **Tiramina** (formaggi stagionati, vino, birra, lievito di birra, aringa),
- **Caffeina, alcool, solanina** (patate),
- **Teobromina** (tè, cioccolato),
- **Triptamina** (pomodori, prugne),
- **Teniletilamina** (cioccolato),
- **Serotonina** (banane, pomodori).

# Intolleranze da meccanismi non definiti

- Le **intolleranze da meccanismi non definiti** riguardano reazioni avverse provocate da **additivi** (nitriti, benzoati, solfiti) per i quali non è stato ancora possibile dimostrare scientificamente un meccanismo immunologico.
- La loro effettiva importanza clinica va attentamente valutata, con diete di esclusione e reintroduzione, prima della prescrizione di una dieta definitiva di eliminazione
- Sostanze bioattive come **salicilati, glutammati ed amine** sembra possano determinare un'**attivazione diretta, non immunomediata, dei mastociti, con liberazione di leucotrieni ad azione vasodilatatoria e stimolanti il muscolo liscio**
- E' ipotizzabile che la attivazione dei **canali TRP** sulla membrana cellulare dei neuroni del sistema nervoso periferico enterico determini sintomi g.i. quali diarrea, vomito, meteorismo, ipersensibilità luminale, dolori addom.
- Ma diete a basso contenuto di salicilati non sembrano ad oggi aver dato risposte cliniche soddisfacenti, per la difficoltà di standardizzazione

# Additivi alimentari

"Sostanze prive di potere nutritivo impiegate a scopo non nutritivo, che si aggiungono in qualsiasi fase della lavorazione alla massa o alla superficie degli alimenti per conservarne nel tempo le caratteristiche chimiche, per evitarne l'alterazione spontanea, per impartire loro o esaltarne favorevolmente particolari caratteristiche di aspetto, sapore, odore e consistenza." (D.M. 31/3/65)

**GLI ADDITIVI NELLE ETICHETTE SI RICONOSCONO DA UNA SIGLA FORMATA DA UNA "E" SEGUITA DA UN NUMERO**

**Ecco gli additivi più comuni:**

## **Conservanti**

**(E 200 - 299)**

E 211 - Sodio benzoato

E 210 - Acido benzoico

E 200 - Acido sorbico

E 202 - Potassio sorbato

E 201 - Sodio sorbato

E 223 - Sodio metabisolfito

## **Antiossidanti**

**(E 300 - 321)**

E 300 - Acido L-ascorbico

E 301 - Sodio L-ascorbato

E 307 - Alfa tocoferolo

E 310 - Propile gallato

E 320 - Butil-idrossi-anisolo

E 321 - Butil-idrossi-toluene

## **Emulsionanti**

(E 322) Lecitine

## **Addensanti**

E 400 - Sodio alginato

E 406 - Agar-agar

E 407 - Carragenine

## **Dolcificanti**

E 420 - Sorbitolo

E 421 - Mannitolo

E 967 - Illtolo

E 954 - Saccarina

E 951 - Aspartame Sintetici

## **Aromi**

(non hanno

sigle particolari)

Naturali

Natural-identici

Per additivo alimentare si intende ai sensi del Reg. 1333/2008

"qualsiasi sostanza abitualmente non consumata come alimento in sé e non utilizzata come ingrediente caratteristico di alimenti, con o senza valore nutritivo, la cui aggiunta intenzionale ad alimenti per uno scopo tecnologico nella fabbricazione, nella trasformazione, nella preparazione, nel trattamento, nell'imballaggio, nel trasporto o nel magazzinaggio degli stessi, abbia o possa presumibilmente avere per effetto che la sostanza o i suoi sottoprodotti diventino, direttamente o indirettamente, componenti di tali alimenti".

## **COLORANTI**

**(E 100-199)**

### **Naturali**

E 100 Curcumina

E 120 Cocciniglia

E 140 Clorofille e clorofilline

E 160 e/f Carotenoidi

E 161 Xantofille

E 162 Rosso di betola

E 150 Caramello

E 163 Antociani

### **Sintetici**

E 102 Tartrazina

E 104 Giallo di chinolina

E 110 Giallo arancio

E 122 Azorubina

E 127 Eritrosina

E 124 Rosso cocciniglia

E 131 Blu patent

E 151 Nero brillante

E 132 Indigotina

## Reazioni ai solfiti: intolleranza o allergia?

- I solfiti rientrano nella lista dei nove allergeni alimentari più diffusi, anche se la reazione più comune dell'organismo a questi additivi (che vedremo meglio nel prossimo paragrafo) non è effettivamente considerata una vera e propria allergia.
- Causano problemi a circa lo 0,05-1% della popolazione. Correlazione con **ASMA (5% dei soggetti asmatici)**
- Solo in minima parte della popolazione risulta effettivamente positiva al test per l'allergia cutanea con un chiaro coinvolgimento del sistema immunitario (IgE-mediata).
- **Contatto dei solfiti alimentari con l'acidità gastrica =>> anidride solforosa, =>> gas capace di indurre attacchi di broncospasmo nei soggetti asmatici.**
- Anche persone che non soffrono di asma possono sviluppare una intolleranza ai **solfiti**. **Causa: deficit dell'enzima necessario per degradare i solfiti (solfito ossidasi)**. Questa condizione può svilupparsi a qualsiasi età e varia d'intensità da persona a persona. I sintomi si manifestano di solito entro 15 a 30 minuti dopo il consumo di un alimento contenente queste sostanze.
- La maggior parte delle reazioni sono lievi, anche se una minoranza di persone sensibili verifica reazioni acute gravi che vanno da problemi respiratori a problemi renali. Alcuni dei sintomi principali sono: difficoltà respiratorie, dispnea, attacchi di asma, sbalzi d'umore, palpitazioni, sintomi influenzali, congestione nasale e naso che cola, edemi (tra cui gonfiore del viso, labbra, bocca, lingua, occhi, mani e piedi), problemi di digestione (crampi, gonfiore, diarrea, nausea e vomito), pressione bassa con conseguente senso di affaticamento, difficoltà di concentrazione, arrossamento della pelle, eruzioni cutanee, orticaria ed eczema.
- **I solfiti si trovano generalmente a livelli più alti nel vino bianco che nel vino rosso**, che si conserva meglio perchè protetto da tannini naturali e da un grado alcolico più elevato.

**IL TEST MOLECOLARE GENOMA INTOLLERANZA AI SOLFITI**  
**RAPIDO INDOLORE AFFIDABILE**

Il test genetico GENOMA è di facile esecuzione, non doloroso e non invasivo: prevede il semplice prelievo della saliva tramite kit da noi fornito; I tempi di risposta sono rapidi (circa 7 giorni), il referto completato da una relazione tecnica dettagliata con consigli terapeutici per la vostra salute.

Vengono analizzate quattro mutazioni del gene SUOX Solfito Ossidasi (Q364X, S3705, S370Y e Cod.381del TAGA) e due del gene CBS (C699T e T1080C) coinvolte nella attività di detossificazione dei solfiti nel nostro organismo.

Tali polimorfismi provocando carenze importanti tra cui quella di vitamina B12 ed uno squilibrio nel metabolismo dell' omocisteina nel sangue vengono anche associati ad un rischio ridotto di insorgenza di patologie coronariche.

In caso di SUOX e CBS alterati andrebbero evitati oltre ai cibi con solfiti gli alimenti ricchi in zolfo, gli integratori come il GSH, MSM, NAC, nonché monitorati con molta cautela alcuni farmaci utilizzati come antipertensivi, antibiotici o chelanti.

Un nostro esperto sarà a vostra disposizione per ulteriori informazioni o chiarimenti.

**Scopri i tuoi geni  
Conosci te stesso**

**GENOMA**  
Molecular Genetics Laboratory

<b>E:</b>	
<b>220</b>	Anidride solforosa
<b>221</b>	Solfito di sodio
<b>222</b>	Bisolfito di sodio
<b>223</b>	Metabisolfito di sodio
<b>224</b>	Potassio metabisolfito
<b>227</b>	Bisolfito di calcio
<b>228</b>	Bisolfito di potassio

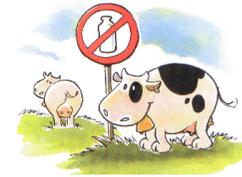


# Intolleranze alimentari: Lattosio





# Intolleranze alimentari: Lattosio



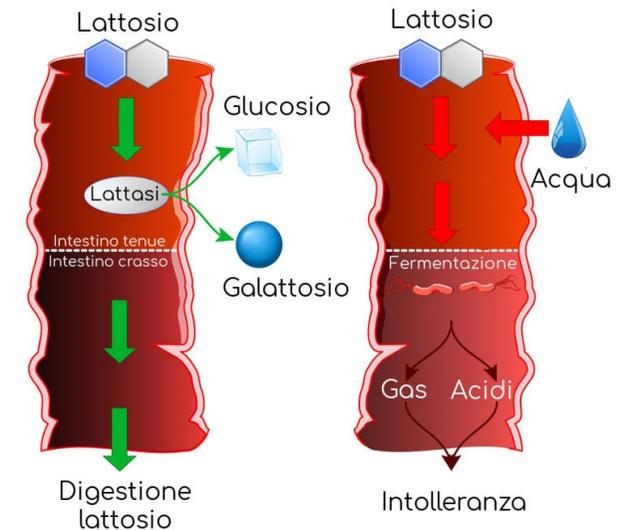
- La **lattasi** è un enzima che si trova sulla **mucosa della prima parte dell'intestino** e che serve a spezzare il **lattosio** (zucchero composto da due molecole: il **glucosio** e il **galattosio**) in zuccheri più facilmente assorbiti.
- Coloro che non hanno o hanno in scarsa quantità quest'enzima non digeriscono il lattosio che richiama acqua nell'intestino, è digerito dai batteri intestinali in acido lattico e provoca diarrea acquosa e acida.
- Il lattosio che si trova nel latte, è scisso durante la preparazione dei formaggi o digerito dai fermenti lattici durante la fermentazione dello yogurt.
- **Pertanto chi presenta deficit di lattasi non può bere latte, ma può mangiare i formaggi e lo yogurt.**

TABELLA 1: Contenuto di lattosio nel latte e alcuni suoi derivati.

ALIMENTO (100g)	CONTENUTO DI LATTOSIO (g)
LATTE VACCINO INTERO	4.8
LATTE VACCINO PARZIALMENTE SCREMATO	4.9
LATTE VACCINO MAGRO (SCREMATO)	4.9
LATTE DI CAPRA	4.2
LATTE DI BUFALA	4.9
LATTE IN POLVERE INTERO	35.1
LATTE IN POLVERE MAGRO	50.5
YOGURT	3-4
RICOTTA FRESCA VACCINA	4.0
RICOTTA ROMANA DI PECORA	3.2
FORMAGGINI	6
FORMAGGI FRESCHI (CRESCENZA, CAPRINO, MOZZARELLA)	1-3
EMMENTHALER E FORMAGGI A SEMIDURA	0.1
PARMIGIANO REGGIANO, GRANA PADANO E FORMAGGI A PASTA DURA	0
LATTE UMANO	7.0

Tutti i mammiferi neonati possiedono la **lattasi**, che nell'intestino tenue, svolge questo compito.

Alla fine dello svezzamento, quando cambia la dieta, per la maggior parte delle persone la produzione dell'enzima cala e tra i cinque e i dieci anni cessa quasi del tutto (con un meccanismo e per quali ragioni evolutive non ancora ben compresi).



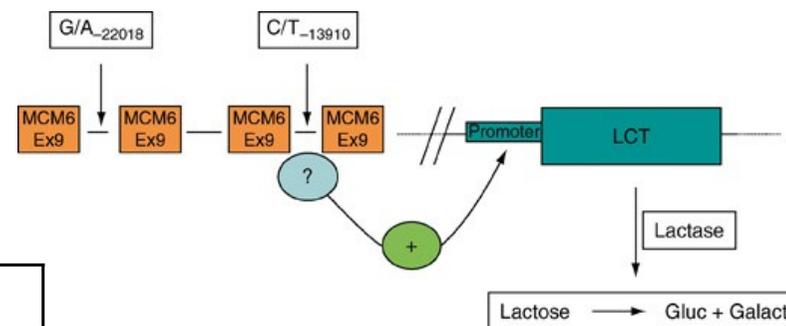
# Intolleranza al Lattosio

- Sino a circa 40 anni fa si pensava che tutti gli adulti producessero normalmente la lattasi e si parlava di deficienza della lattasi per chi non era in grado.
- Ora si sa che è esattamente il contrario e che i primi studi avevano generalizzato una situazione tipicamente europea: **solo il 35% degli esseri umani adulti ha la capacità di metabolizzare il lattosio mentre il 65% ne è incapace.**
- Europa: la persistenza della lattasi è la situazione comune con punte dell'89%-96% in Scandinavia e nelle isole Britanniche e % via via più basse andando verso sud (solo il 15% in Sardegna).
- In India: nel nord la % di adulti che produce lattasi è del 63%, diminuendo fino al 23% spostandosi verso sud.
- Nella maggior parte del resto dell'Asia e tra le popolazioni native americane la persistenza della lattasi è molto rara.
- In Africa la distribuzione è a zone: tribù tradizionalmente dedite alla pastorizia mostrano alti livelli di persistenza dell'enzima mentre popolazioni contigue ma non pastorali hanno percentuali molto più basse.

TABELLA 2: Epidemiologia dell'ipolattasia primaria acquisita<sup>6</sup>

POPOLAZIONE	PREVALENZA
NORD-EUROPEI	2-15%
AMERICANI CAUCASICI	15%
ITALIANI	40-50%
ARABI	20-75%
INDIANI D'AMERICA	80-100%
ASIATICI	95-100%
NERI AMERICANI	60-80%
ABORIGENI AUSTRALIANI	85%

13910	22018	INTOLLERANZA
C/C	G/G	SI
C/C	A/A oppure G/A	SI sintomatologia lieve
T/T oppure C/T	A/A oppure G/A	NO



# Intolleranze alimentari: carenza di G6PD

## Cos'è il deficit di G6PD?

•Il deficit di G6PD o favismo è una condizione determinata dalla carenza dell'enzima glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD), importante in una via metabolica minore del glucosio. Questa via metabolica è uno dei modi in cui l'organismo utilizza il glucosio disponibile, ed è importante soprattutto nei globuli rossi maturi per proteggere la membrana cellulare dai danni ossidativi causati da numerosi farmaci e sostanze.

## Come si manifesta la malattia?

•Si manifesta con emolisi, cioè rottura della membrana dei globuli rossi e conseguente rilascio di emoglobina. Per questo motivo si può instaurare un'anemia di tipo emolitico.

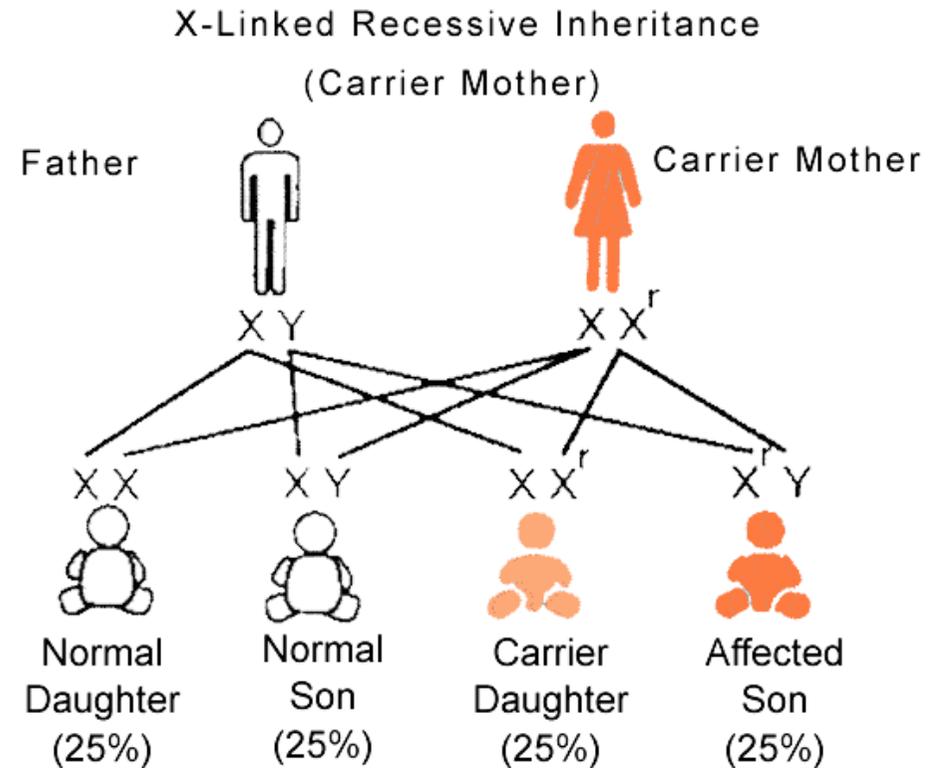
## Perché si manifestano i sintomi della malattia?

•Nelle persone affette da deficit di G6PD, a causa dell'insufficiente attività dell'enzima G6PD i globuli rossi diventano estremamente sensibili allo stress ossidativo.

# Intolleranze alimentari: carenza di G6PD

## A cosa è dovuto il deficit enzimatico?

- Il gene codificante per l'enzima G6PD si trova sul **cromosoma X**.
- Esistono numerose varianti di questo gene che portano alla produzione di G6PD con diverso grado di attività.
- Le forme che causano manifestazioni patologiche sono caratterizzate da una grave riduzione dell'attività enzimatica.
- Le varianti di G6PD vengono distinte in 5 classi a seconda del livello di attività enzimatica e delle manifestazioni cliniche: la classe 1 comprende le varianti con minore attività enzimatica e che presentano emolisi cronica (le forme più gravi ma anche più rare). All'aumentare della classe aumenta il livello di attività di G6PD e le manifestazioni cliniche sono meno gravi. I soggetti portatori di varianti di classe 2 o 3 manifestano l'emolisi solo in seguito ad esposizione a fattori scatenanti.

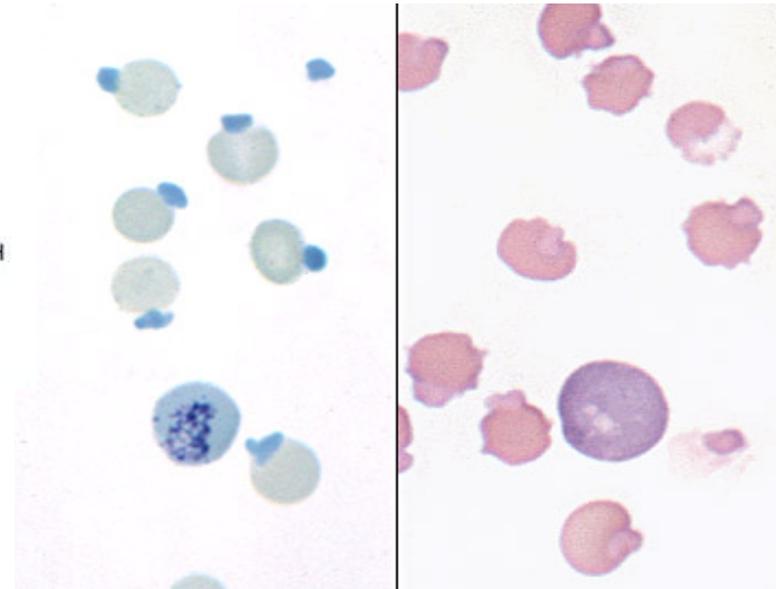
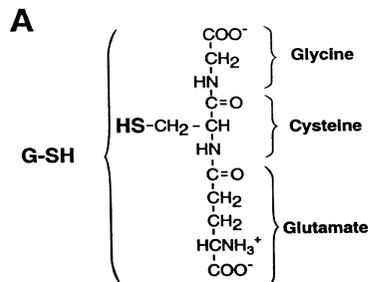
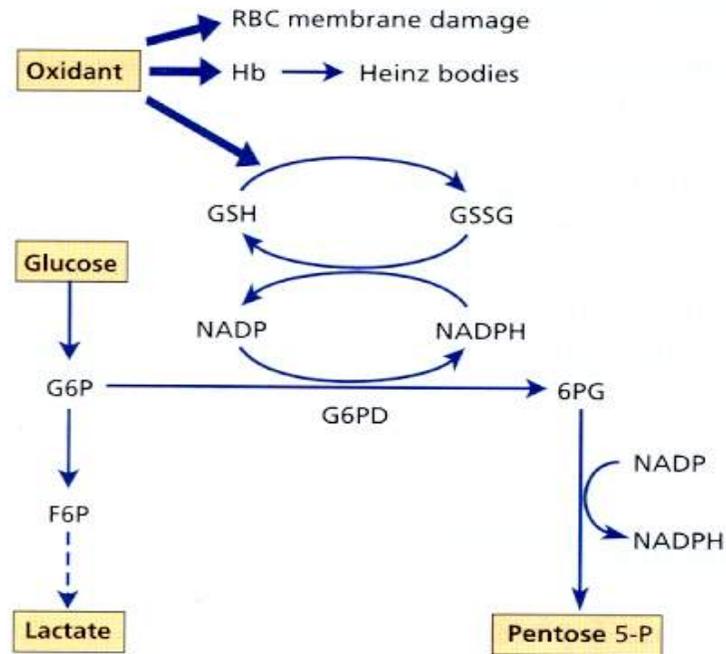
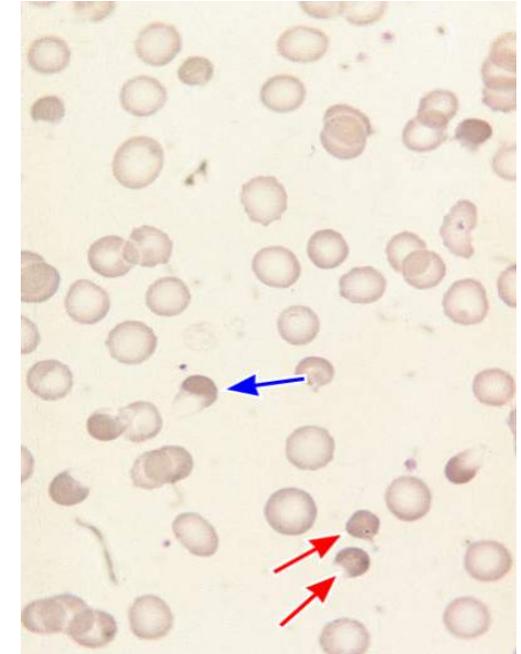


## Esiste una terapia per il deficit di G6PD?

- Non esiste attualmente una terapia in grado di restituire funzionalità all'enzima G6PD nelle persone affette; pertanto i portatori del difetto devono evitare accuratamente tutte le sostanze che possono causare crisi emolitiche.

# Deficienza di Glucosio- 6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)

- ❖ G6PD è importante per la rigenerazione del Glutatione (antiossidante).
- ❖ Alterazioni nello shunt dell'esoso monofosfato o nel metabolismo del glutatione che siano legate ad una ridotta od assente attività enzimatica, diminuiscono la capacità di autoprotezione del gloulo rosso rispetto alle lesioni ossidative di membrana e conducono ad una anemia emolitica.



# Deficienza di Glucosio- 6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)

Esistono più di 400 varianti di G6PD, distinte per caratteristiche biochimiche e funzionali. Solitamente si suddividono queste varianti in 4 gruppi:

1. associata ad anemia emolitica cronica non sferocitica (forma più severa);
2. deficit enzimatico severo (forma mediterranea; attività enzimatica <10%);
3. deficit moderato (attività enzimatica 10%-60%);
4. deficit molto lieve (forma asintomatica; attività enzimatica >60%);

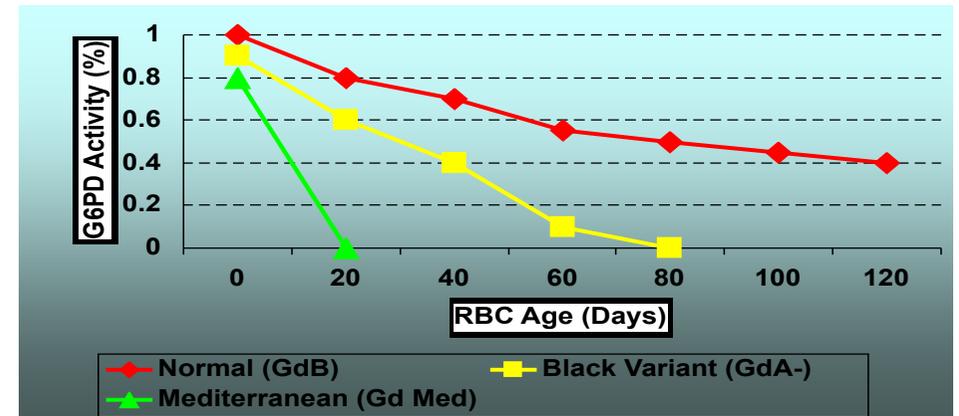
- Due varianti normali principali:

**G6PD tipo B**, più comune, **G6PD tipo A**, più frequente nelle popolazioni africane.

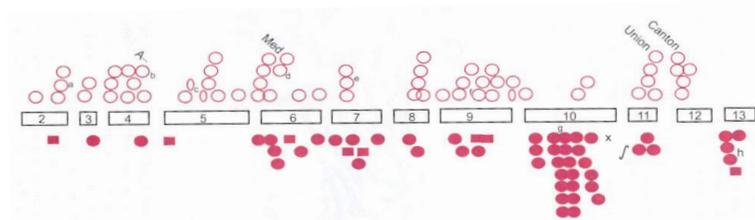
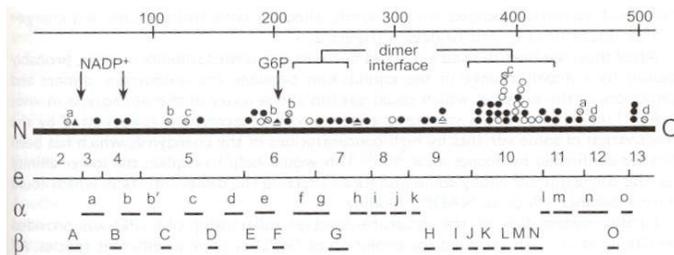
- Molte altre varianti più rare, con attività normale o ridotta.

- Varianti mutate più frequenti: G6PD A- e “tipo mediterraneo” codificano per enzima meno efficiente e ridotto quantitativamente.

- Deficit enzimatico più grave nel “tipo mediterraneo”.



Tipi di mutazioni	Numero
Singola missenso	111
Doppia/Triplice missenso	8
Piccole delezioni “in frame”	8
Sito splicing 3' introne 10 (G6PD Vansdorf)	1
Nonsense (femmina eterozigote) (G6PD Georgia)	1
<b>Totali</b>	<b>129</b>



**Distribuzione delle mutazioni nel gene G6PD**

# Deficienza di Glucosio- 6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)

- ✓ **FARMACI** (primachina, sulfonamidi, nitrofurani) possono scatenare la crisi emolitica
- ✓ I radicali liberi esercitano un'azione ossidante sugli eritrociti carenti di G6PD
- ✓ L'esposizione al farmaco provoca ossidazione del GSH a glutatione, attraverso la produzione di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Accumulo di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> => ossidazione del gruppo eme e provoca inoltre l'ossidazione dei gruppi sulfidrilici delle catene globiniche =>> denaturazione e precipitazione dell'Hb => corpi di Heinz, che diminuiscono la deformabilità dell'eritrocita facilitandone il sequestro nella milza. I macrofagi "strappano" i corpi di Heinz - "pitting" -> sferocitosi).
- ✓ I portatori della deficienza non mostrano emolisi se non quando vengono a contatto con agenti ossidanti. La crisi emolitica segue dopo un intervallo di 2-3 giorni e si scatena con un episodio emolitico acuto caratterizzato da emoglobinemia, emoglobinuria e diminuzione dell'ematocrito
- ✓ **Deficit di G6PD e alimentazione: alcuni alimenti e farmaci causano crisi emolitica e devono essere eliminati o somministrati con cautela.**
- ✓ **Gravità della crisi non è proporzionale alla quantità di cibo ingerito e risente di fattori individuali non ancora chiari oltre che al modo di preparazione dell'alimento.**

## Sostanze e Farmaci da evitare

- Acetanilide (Analgesico e antipiretico – non più usato)
- Acido acetilsalicilico (Analgesico e antipiretico)
- Acido nalidixico (Chemioterapico, antibatterico): betaxina, nalidixim, naligram, nalissina, neg gram, uralgin, uriflor, urogram, uropan
- Blu di metilene (Terapia metaemoglobinemia; Evidenziatore fistole; In pazienti con metaemoglobinemia): methylene bleu, panatone, desmoid jilleu, desmoid pillen, urolene bleu, vitabluc
- Blu di toluidina (Evidenziatore tumori)
- Cloramfenicolo (Antibiotico)
- Doxorubicina (Antitumorale): adriblastina
- Fenazopiridina (Analgesico urinario): pyridium
- Fenilidrazina (Anti-policitemia – non più utilizzato)
- Furazolidone (Chemioterapico, antibatterico): furazone, ginecofuran, tricofur
- Naftalina (Antitarme; Usata in passato come antelmintico e nel trattamento della pediculosi e della scabbia): scent. off.
- Niridazolo (Antelmintico): ambilhar
- Nitrofurantoina (Chemioterapico, antibatterico): cistofuran, furadantin, furedan, furil, nitrofur, urolisa, macrodantin, neofuradantin
- Primachina (Antimalarico): primaquine, primachina, plasmachina, cloroquina
- Sulfacetamide (Chemioterapico, antisettico astringente, sedativo): minims sulfacet, prontamid, sulfacetamide sod, brumeton, visulefarite, aufcomix, chemyterral, cosmiciclina
- Sulfametoxazolo (Chemioterapico, antisettico, sedativo): gantanol, abacin, bacterial, bactrim, chemitrim, cusaprim, gantrim, isotrim, medixin, streptoplus, suprin valeas, trim, pulmotrim
- Sulfanilamide (Chemioterapico): exoseptoplix, solfanilamide, otocaina
- Sulfapiridina (Chemioterapico; pazienti non responsivi al dapsona nelle dermatiti erpetiformi; la sulfapiridina è un componente della sulfasalazina): salazopyrin en, salisulf, daganan
- Tiazole sulfone (Antilebbra)
- Trinitrotoluene (Esplosivo)

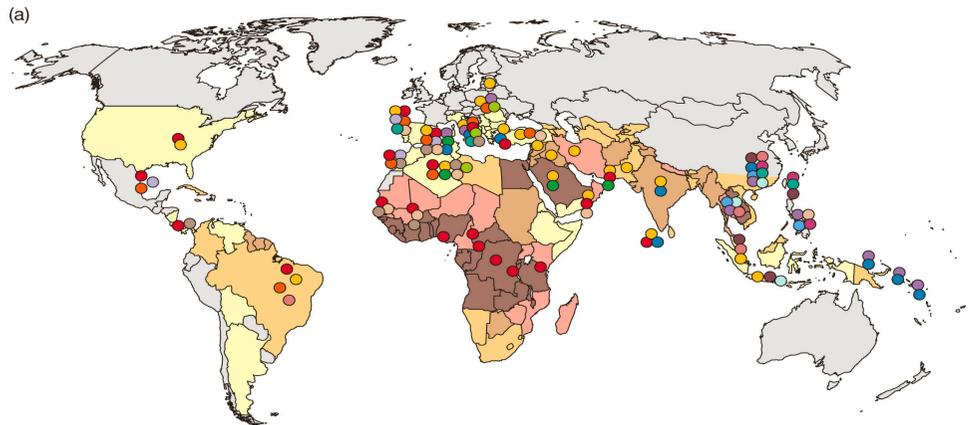
## Sostanze e Farmaci che a dosi terapeutiche non causano crisi emolitiche

- Acido ascorbico (vitamina C, usare con cautela)
- Acido para-aminobenzoico (vitamina H)
- Aminopirina [amidopirina] (antipiretico analgesico)
- Antazolina (antistaminico-decongestionante nasale)
- Antipirina (antipiretico analgesico)
- Benzexolo (antiparkinsoniano)
- Chinidina (antiaritmico)
- Chinina (antimalarico; usare con cautela)
- Clorguanidina (antimalarico)
- Colchicina (antiartrite)
- Difendramina (antistaminico)
- Fenacetina (antipiretico analgesico)
- Fenilbutazone (antipiretico analgesico)
- Fenitoina (anticonvulsivante)
- Isoniazide (chemioterapico anti-TBC)
- L-dopa (antiparkinsoniano, usare con cautela)
- Menadione Na bisolfite (vitamina)
- Menaptona (vitamina K, usare con cautela)
- Paracetamolo, Flurbiprofene (antipiretico analgesico)
- Pirimetamina (antimalarico, antipneumocisti; come antitossoplasmosi usare con cautela)
- Plobeneid (antigottoso)
- Procainamide idrocloruro (antiaritmico)
- Streptomina (Antibiotico)
- Sulfacatina (chemioterapico)
- Sulfadiazina (chemioterapico; usare con estrema cautela)
- Sulfaguanidina (chemioterapico)
- Sulfamerazina (chemioterapico)
- Sulfametossipiridazina (chemioterapico)
- Sulfisoxazolo (chemioterapico)
- Trimetoprim (chemioterapico)
- Tripelenamina (antistaminico)
- Vitamina K (vitamina)

Fonti: Ernest Beutler, M.D., Prof. Lucio Luzzatto, Prof. P. Marradi, Istituto Superiore di Sanità.

Le informazioni di tipo sanitario contenute in queste pagine non possono in alcun modo intendersi come sostitutive del proprio medico curante. Nonostante gli sforzi fatti per assicurare che queste informazioni, e quelle contenute nel sito del Fivismo, siano corrette e aggiornate, né gli autori del pieghevole, né l'Associazione Italiana Fivismo - Deficit di G6PD possono garantire che non ci siano degli errori, delle incompiutezze e delle omissioni. L'Associazione Italiana Fivismo - Deficit di G6PD e i suoi affiliati non possono in alcun modo ritenersi responsabili di eventuali effetti negativi diretti o indiretti derivanti dall'uso di queste informazioni.

# Deficienza di Glucosio- 6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)



**Nel mondo circa 200 milioni di persone sono affette da deficit di G6PD che allo stato eterozigote fornirebbe alle donne una resistenza superiore alla malaria.**

**In alcune popolazioni la frequenza è particolarmente elevata:**

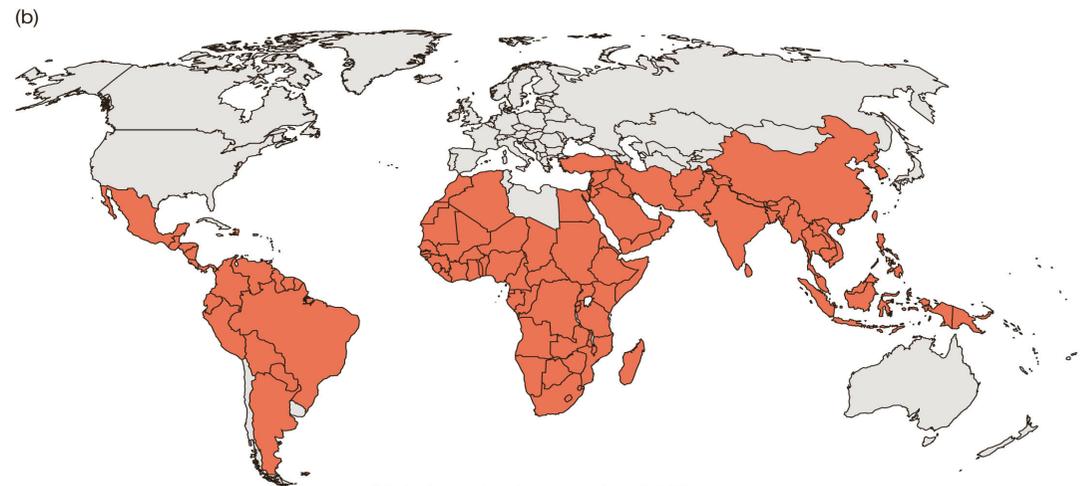
**Curdi 62%,**

**Negri Americani 11%,**

**Sauditi 13%,**

**alcuni villaggi della Sardegna 30%;**

**Italia continentale, incidenza media e' dello 0,4%**



Malaria endemic countries, 2000

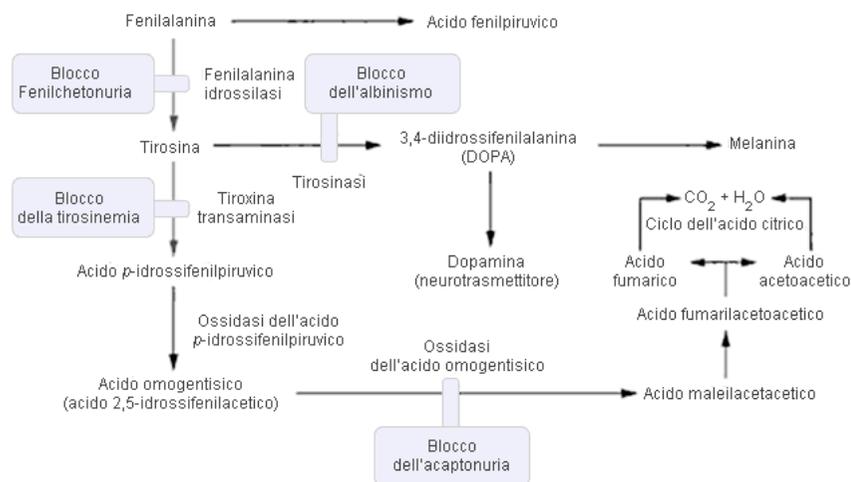
	No malaria
	Endemic malaria, risk limited to certain areas

Copyright © 2004 Pearson Prentice Hall, Inc.

**Intolleranze alimentari:  
Fenilchetonuria**

# Intolleranze alimentari: Fenilchetonuria

- La fenilchetonuria (P.K.U.): malattia metabolica ereditaria autosomica recessiva, la cui frequenza varia tra i diversi gruppi etnici.
- 1 ogni 15.000 nascite (da 1 su 4.500 in Irlanda, a 1 su 13.000 in Norvegia, a 1 su 100.000 circa in Finlandia, nella popolazione Turca è 1 su 2600, in Italia, 1 su 10.000)
- Appartente al gruppo delle iperfenilalaninemie, la fenilchetonuria compromette significativamente il metabolismo della fenilalanina e in particolare la sua conversione in tirosina
- Comporta elevati livelli urinari di fenilalanina e di alcuni derivati (fenilpiruvato, fenilacetato, fenilattato e fenilacetilglutamina).
- La complicanza più grave della fenilchetonuria è costituita dal ritardo mentale.



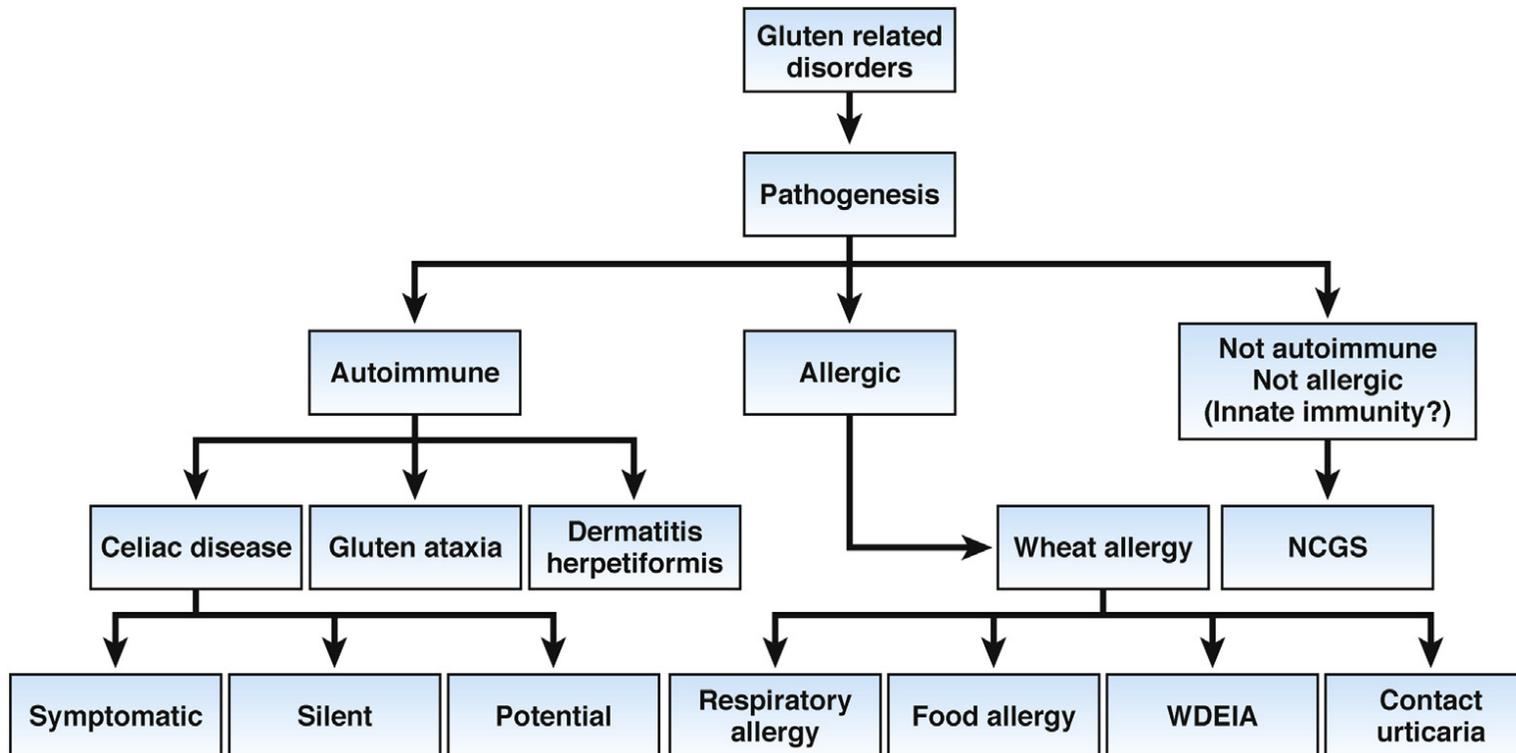
## Sapropterin

Kuvan



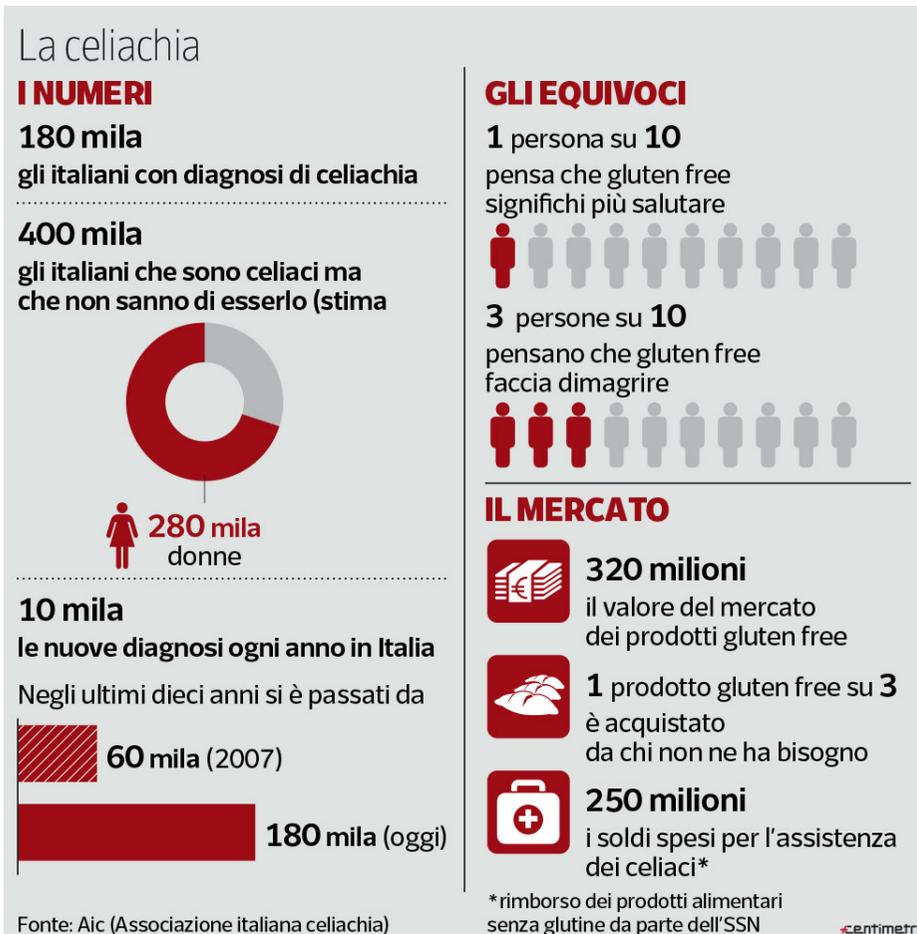
- **Kuvan:** farmaco a base del principio attivo **Sapropterina Dicloridrato**, appartenente alla categoria degli **Metabolici trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA)**.
- **Sapropterina dicloridrato** è una copia sintetica di **6R-BH4, tetraidrobiopterina (BH4), cofattore enzimatico presente naturalmente nell'organismo umano, che agisce in associazione all'enzima fenilalanina-idrossilasi (PAH) per la metabolizzazione della fenilalanina (Phe) in tirosina.**
- **Dati clinici suggeriscono che sapropterina dicloridrato** riduce significativamente i livelli di Phe nel sangue nei pazienti che rispondono alla BH4.

# Spettro delle patologie correlate al glutine

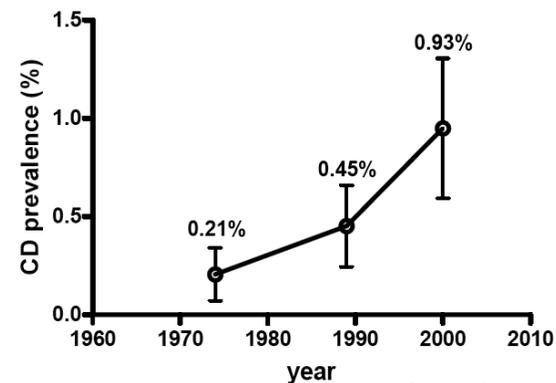


# Malattia Celiaca - Intolleranza al glutine

- La **malattia celiaca** è una **enteropatia immuno-mediata** ( o patologia sistemica ) causata da una **reazione alle gliadine** del grano e alle proteine analoghe solubili in alcool (prolamine) di **Grano, Segale, Orzo** in soggetti geneticamente predisposti.
- **Dato il meccanismo con cui si sviluppa, la celiachia è anche una malattia autoimmune**



Increased prevalence over time in USA  
(in line with other autoimmune diseases)



**Durante gli ultimi 35 anni la reale prevalenza di malattia è raddoppiata ogni 15 anni**

Catassi, et al. Ann Int Med 2010

# Glutine

Orzo



Farro



Frumento



Segale



**Il glutine non è presente**

**RISO**



**SESAMO**



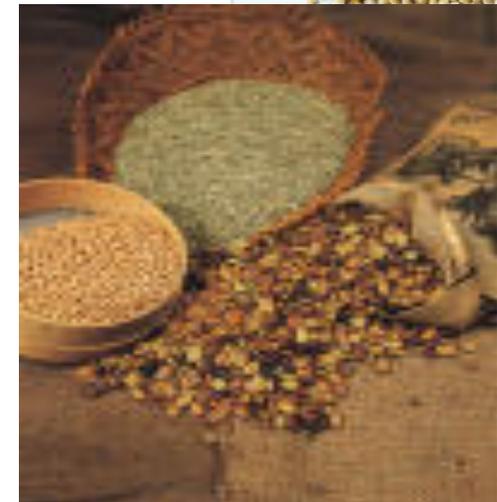
**MIGLIO**



**MAIS**



**LEGUMI**



# ALIMENTI: Carne, pesce e uova



- **Tutti i tipi di carne e pesce**
- **Pesce conservato: al naturale, sottolio, affumicato o surgelato**
- **Uova**
- **Prosciutto crudo**



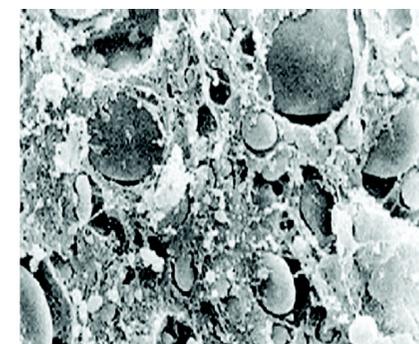
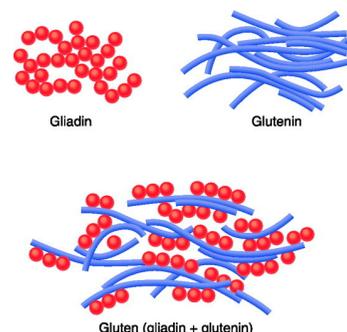
- **Salumi (salsiccia, cotechino, zampone, p.cotto, spek, bresaola, wurstel, coppa, pancetta, mortadella, salame )**
- **Sughi pronti del commercio tipo ragù di carne**
- **Piatti pronti o precotti di carne o pesce**



- **Carne in scatola conservata**
- **Carne o pesce impanati, infarinati o cucinati con salse e sughi addensati con farina**
- **Pesce surgelato precotto e pronto da cuocere o friggere**

# Glutine

- Il termine "**glutine**" deriva dal latino [**gluten** , **colla**] una sostanza che si ricavava quando l'amido veniva liberato dalla farina.
- "Glutine" : complesso di proteine di cereali contenenti prolamine tossiche nella celiachia.
- **Prolamine**: parte proteica dei cereali (insolubili in acqua e in alcol puro; solubili nelle miscele acqua-alcol).
- I diversi tipi di prolamine contengono diversi aminoacidi e **quanto più alto è il contenuto di prolina e glutamina tanto più quella prolamina** (quindi, il cereale che la contiene sarà tossico per il paziente).
- I livelli più elevati di prolina e glutamina sono in **grano, orzo e segale**.

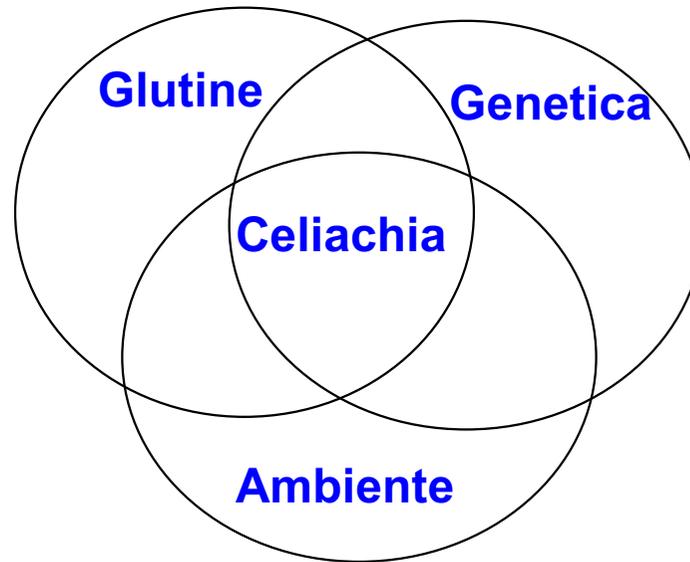


CEREALE	TIPO DI PROLAMINA	COMPOSIZIONE IN AMINOACIDI DELLE PROLAMINE				TOSSICITA' NELLA MALATTIA CELIACA
		Alanina	Leucina	Prolina	Glutamina	
<b>Grano</b>	a - Gliadina			17-23%	36%	++++
<b>Orzo</b>	Ordeina			17-23%	36%	++
<b>Segale</b>	Secalina			17-23%	36%	++
<b>Avena</b>	Avenina			<5%	<30%	+
<b>Mais</b>	Zeina	Alto	Alto	-	Basso	-
<b>Miglio</b>	-	Alto	Alto	-	Basso	-
<b>Riso</b>	-	Alto	Alto	-	Basso	-



# Patogenesi della malattia celiaca

**Glutine** (grano, orzo, segale, avena?): presenza di specifica sequenza aminoacidica che determina la sensibilizzazione della lamina propria dei linfociti.



## **Genetica:**

- ✓ 2-5% di parenti di 1° grado di celiaci sono celiaci-sintomatici
- ✓ 10% di parenti di 1° grado di celiaci asintomatici
- ✓ Associazione con i fenotipi HLA:

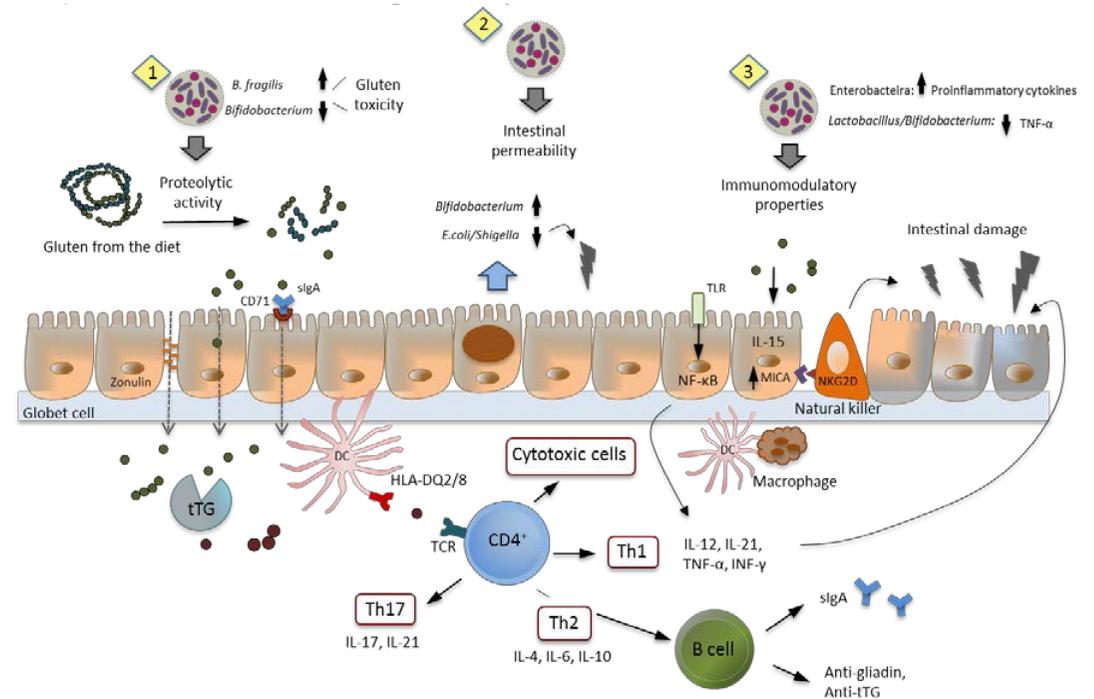
oltre il 90% dei pazienti celiaci presenta la molecola HLA DQ2/DQ8.

## **Fattori Ambientali**

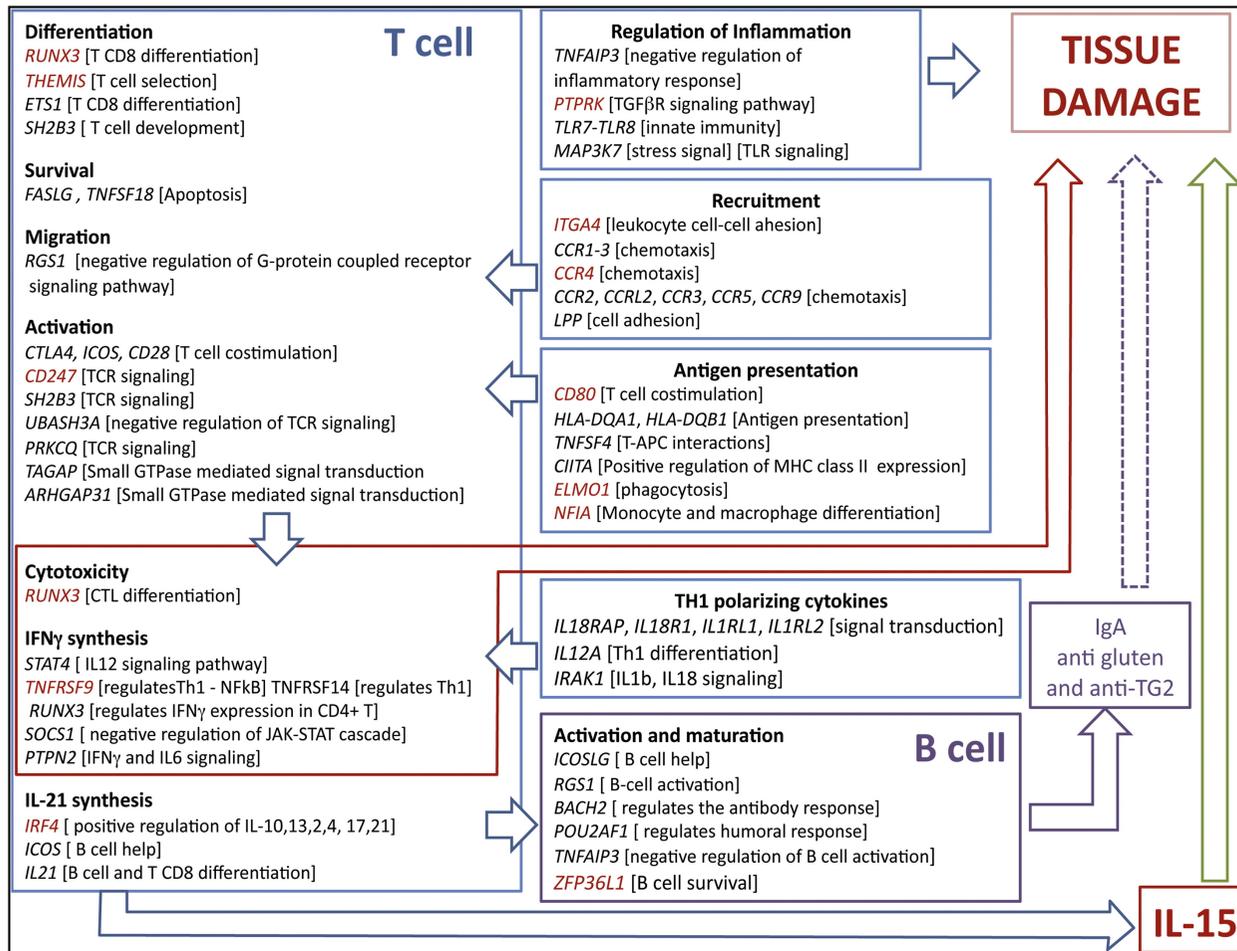
- ✓ 30% di discordanza relativa alla celiachia in gemelli identici
- ✓ 70% di discordanza negli HLA indentici
- ✓ Differente età di esordio nella stessa famiglia
- ✓ Esordio scatenato da interventi chirurgici intestinali, gravidanza, antibiotici, diarrea intercorrente.

# Fattori ambientali coinvolti

- 1) Epoca di introduzione del glutine nella dieta
- 2) Allattamento
- 3) Quantità e qualità del glutine
- 4) Infezioni intestinali
- 5) Microbiota intestinale



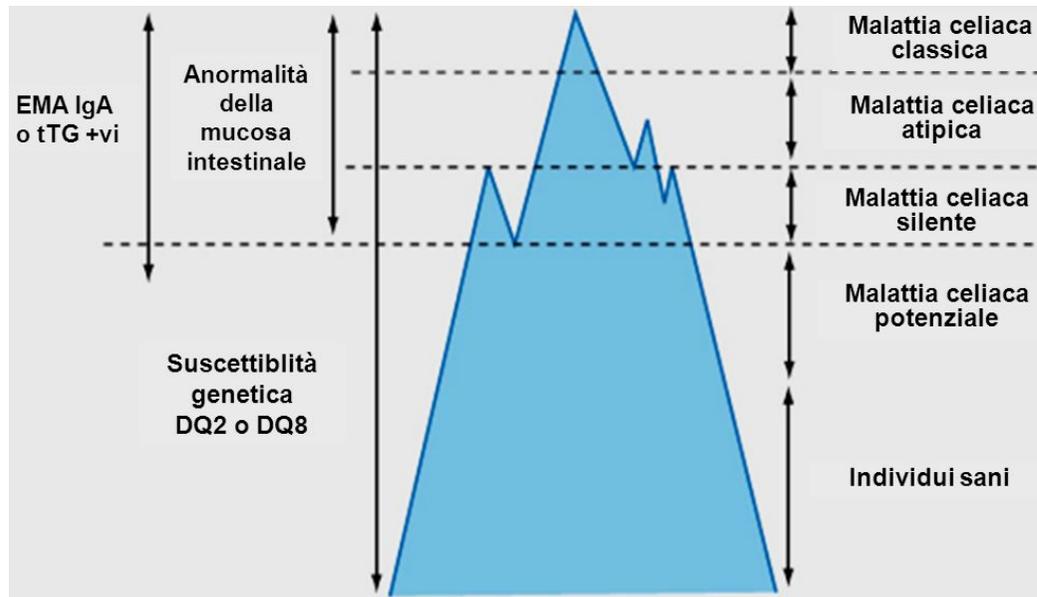
# Fattori genetici coinvolti



I geni del complesso di istocompatibilità HLA contribuiscono alla predisposizione genetica per la celiachia attraverso le molecole:

- **HLADQ2** presenti nel 95 % dei celiaci
- **HLADQ8** presenti nel 5%
- I soggetti DQ2 e DQ8 negativi hanno un rischio bassissimo di essere celiaci.
- **~30-40% della popolazione generale presenta l'aplotipo DQ2: solo l'1% sviluppa la celiachia => L' elevato valore predittivo negativo (quasi 100%)**

- I loci non HLA associati al CD sono arricchiti di geni in grado di controllare l'attivazione delle cellule T (segnalazione TCR, presentazione dell'antigene e differenziazione del reclutamento in cellule effettrici) e cellule B.
- Loci specifici per CD sono in rosso. Quelli condivisi con altre malattie autoimmuni (tra cui T1D) sono in nero.
- Sono mostrati gli ipotetici gruppi di geni che possono partecipare all'attivazione delle cellule T, alla citotossicità delle cellule T, alla produzione di IL-21 e alla risposta IgA. E' stata suggerita la possibile interazione tra IL-21 e IL-15 nel danno tissutale



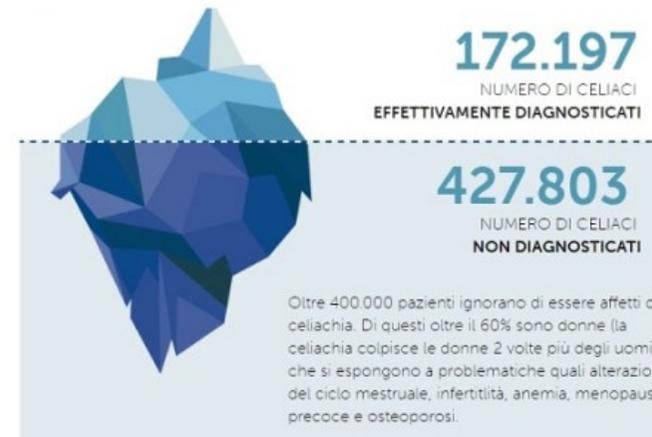
# ICEBERG Celiachia

## L'ICEBERG DELLA CELIACHIA

In Italia il numero atteso di celiaci è 600.000, l'1% della popolazione.

La celiachia non diagnosticata può portare a problematiche quali fratture spontanee ripetute in uomini e donne, aborti spontanei ripetuti, infertilità, disturbi della gravidanza, carenza di ferro o anemia, fino a complicanze drammatiche tra cui il linfoma intestinale.

In media sono richiesti ancora **6 anni** dall'inizio dei sintomi per arrivare ad una diagnosi.



I DIAGNOSTICATI IN ITALIA PER GENERE:

**50.233**  
Uomini

**121.964**  
Donne

RAPPORTI MASCHI-FEMMINE:

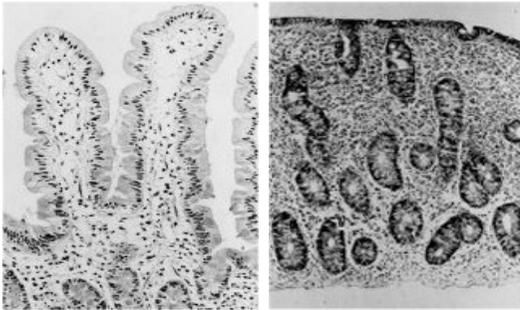
**1/2**

**6 Anni**

IN MEDIA PER ARRIVARE A UNA DIAGNOSI

# INTESTINO => CLINICA

## Processo di atrofia intestinale

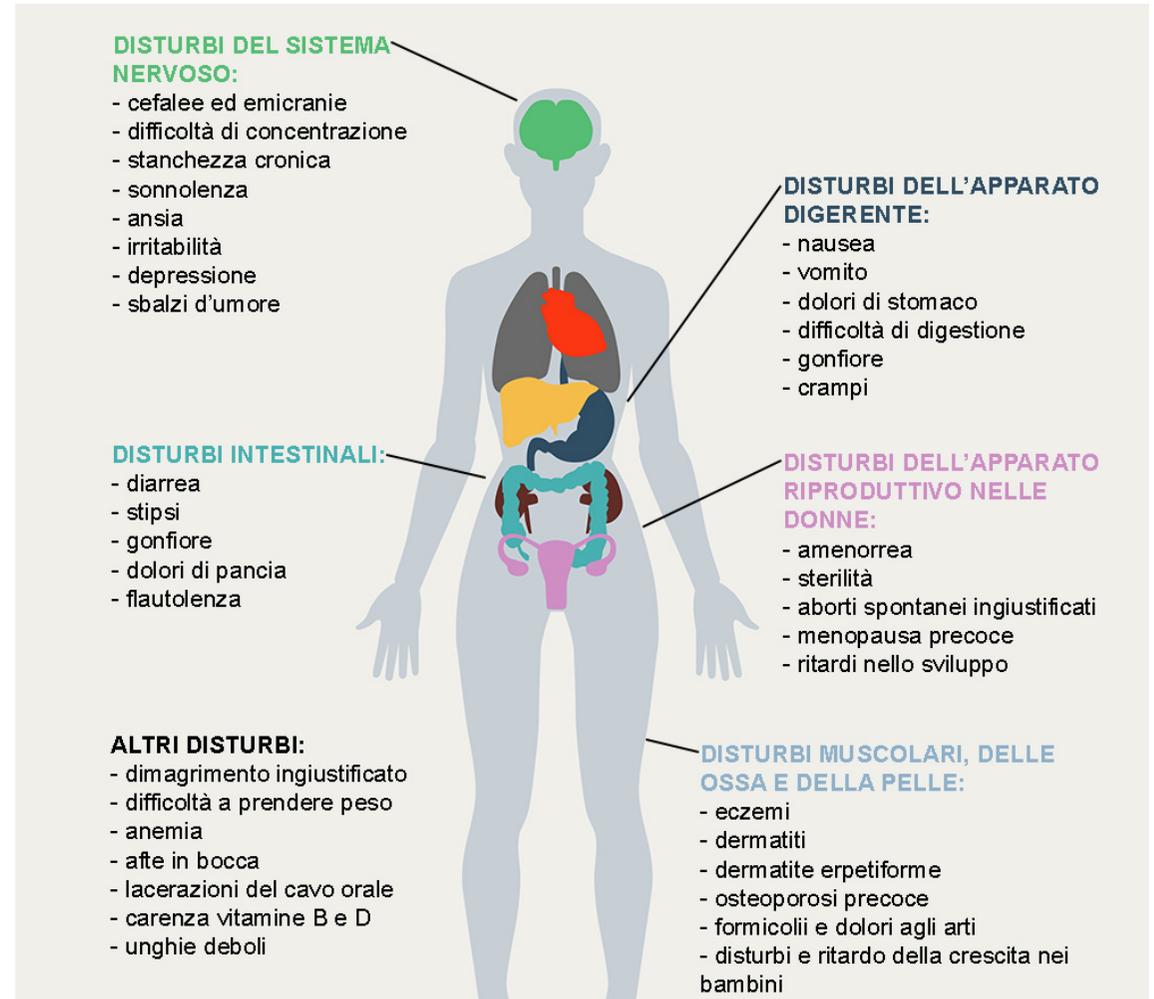


### DANNI

- Interessa maggiormente la parte prossimale del piccolo intestino
- La reazione immunitaria comporta:
  - Atrofia del villo
  - Iperplasia delle cripte
  - Infiltrato linfocitario
  - Danno dell'epitelio intestinale

### CONSEGUENZE

- Riduzione dell'assorbimento intestinale
- Riduzione della produzione di colecistochinina e secretina
- Riduzione della secrezione pancreaticata



# Diagnosi

- Diagnosticare la celiachia solamente su base sintomatologica è difficile in quanto i sintomi sono comuni ad altre patologie.
- **Esame diagnostici 1 livello:**
  - ✓ IgG anti-gliadina (non specifici, aumentano con l'età nei soggetti normali/falsi positivi);
  - ✓ IgA anti-gliadina (nei bambini sotto i 2 anni sensibilità del 100% );
  - ✓ Anticorpi Anti-endomisio diretti contro l'endomisio (il rivestimento delle fibre reticolari che circonda ogni fibrocellula muscolare liscia);
  - ✓ IgA anti tTG (enzima che interviene nei processi di riparazione tessutale mediante cross-link di proteine extracellulari e attiva mediante proteolisi il TGF-beta, coinvolto nella differenziazione dell'ep. intestinale. Eccesso di anti-tTg blocca attivazione del TGF => atrofia).
- **Test di secondo livello:**
  - ✓ Tipizzazione genomica degli alleli HLA DQ2, DQ8
- Nel caso di esito positivo, la diagnosi va accertata con un prelievo attraverso una biopsia intestinale (atrofia dei villi, ipertrofia delle cripte, aumento linfociti intraepiteliali => >40 IEL/ 100 EC).
- Non si deve quindi iniziare la dieta aglutinata prima di aver eseguito accertamenti.
- I sintomi regrediscono se si segue una dieta priva di glutine.

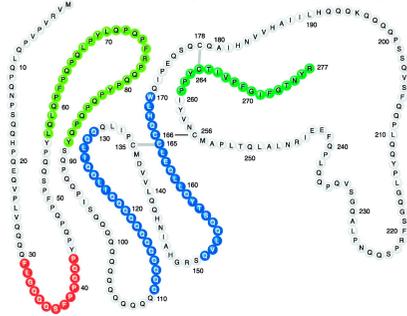


Paziente non  
celiaco

Paziente affetto

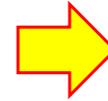
# Patogenesi: The Players

## Gliadine (200-300 aa)



### Frammento 31-43

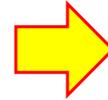
- FLGQQSFPPQQP, trasportato attraverso la mucosa dei pazienti celiaci in quantità 2x rispetto a agli individui sani
- Non ha attività immunogenica nei confronti dei linfociti Th



### Immunità Innata

### Frammento 33-mer

- LQLQPFPPQLPYQPQLFRPQQPYQPQPQPQ corrispondente alla regione 57-89 dell' $\alpha$ -gliadina

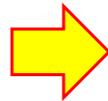


### Immunità Acquisita

6 epitopi DQ2-ristretti e parzialmente sovrapposti (dovuti alla presenza di prolina e glutammina)

## Transglutaminasi

- abbondante sia sulla parte superficiale che sulla parte interna della mucosa intestinale e serve per favorire la cicatrizzazione dei tessuti in caso di danneggiamento
- Modifica la struttura chimica dei peptidi derivati dal glutine che quindi possono essere legati dagli HLADQ2 e DQ8



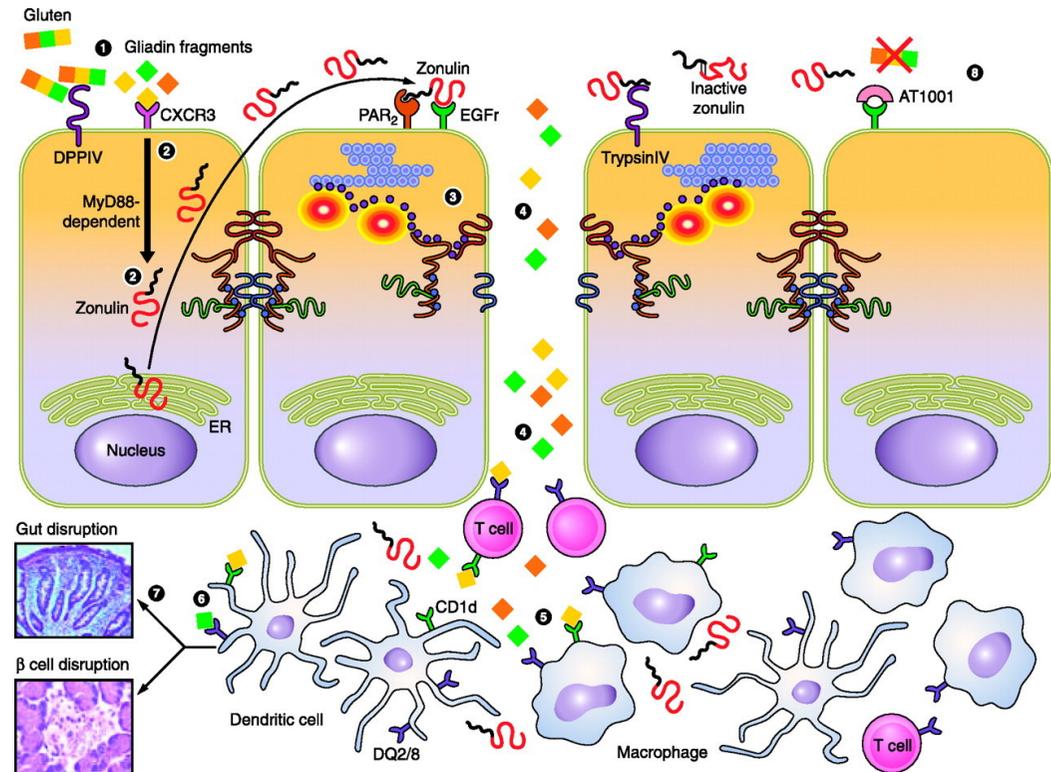
**L'organismo produce anticorpi anti-transglutaminasi, presenti sia nel sangue che sulla mucosa dove contribuiscono alle alterazioni tipiche della celiachia.**



# Patogenesi - 1

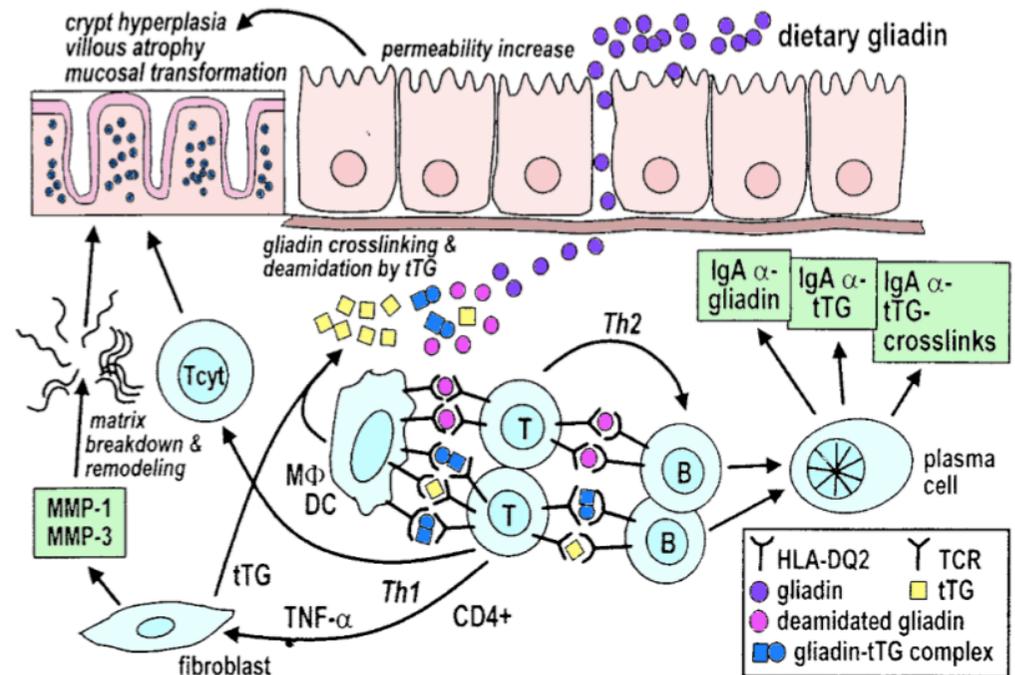
- ❖ **Zonulina**: proteina prodotta dalla **mucosa intestinale danneggiata**
- ❖ Modula le “giunzioni strette” degli enterociti (parete intestinale).
- ❖ **Si lega a EGFR + Rettore 2 attivato dalla proteasi (PAR2) sulla superficie intestinale =>**  
disassemblaggio delle cellule epiteliali =>
- ❖ Aumento della permeabilità intestinale (**maggiori sono le concentrazioni di Zonulina nelle feci, maggiore è il danno alla mucosa**)

Cytotoxic activity	aa 31-43
Immunomodulation (33-mer)	aa 57-89
<b>Zonulin release</b>	<b>aa 111-130 + 151-170</b>
IL-8 release	aa 261-277



## Patogenesi - 2

- ❖ Le prolamine, precursori del glutine, sono ricche di prolina.
- ❖ L'uomo non ha enzima capace di rompere il legame endopeptidico che coinvolge questo aa
- ❖ Digestione incompleta delle prolamine => elevata concentrazione di frammenti gliadinici (**frammento 33-mer**).
- ❖ I frammenti gliadinici che non vengono digeriti, vengono trasformati da un enzima trasglutaminasi TG (deaminazione glutamina => acido glutammico) → migliora la presentazione antigenica DQ2/DQ8 a linfociti T CD4+

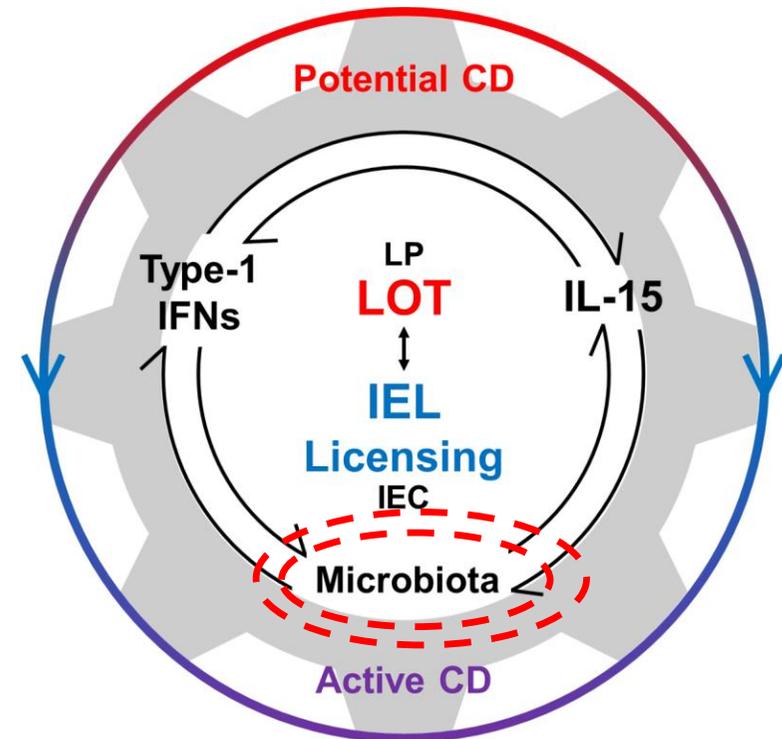


- ❖ Attivazione T-CD4+ → IL15, IL-17 e INF-gamma  
→ Reclutamento/attivazione T CD8+/ Macrofagi  
→ Danno tissutale → **Alterazione permeabilità intestinale.**
- ❖ Attivazione linfociti B → anticorpi anti-gliadina, anti-transglutaminasi e anti-endomisio.
- ❖ La conseguenza della celiachia non curata porta ad atrofia dei villi intestinali -> malassorbimento.

Cytotoxic activity	aa 31-43
Immunomodulation (33-mer)	aa 57-89
<b>Zonulin release</b>	<b>aa 111-130 + 151-170</b>
IL-8 release	aa 261-277

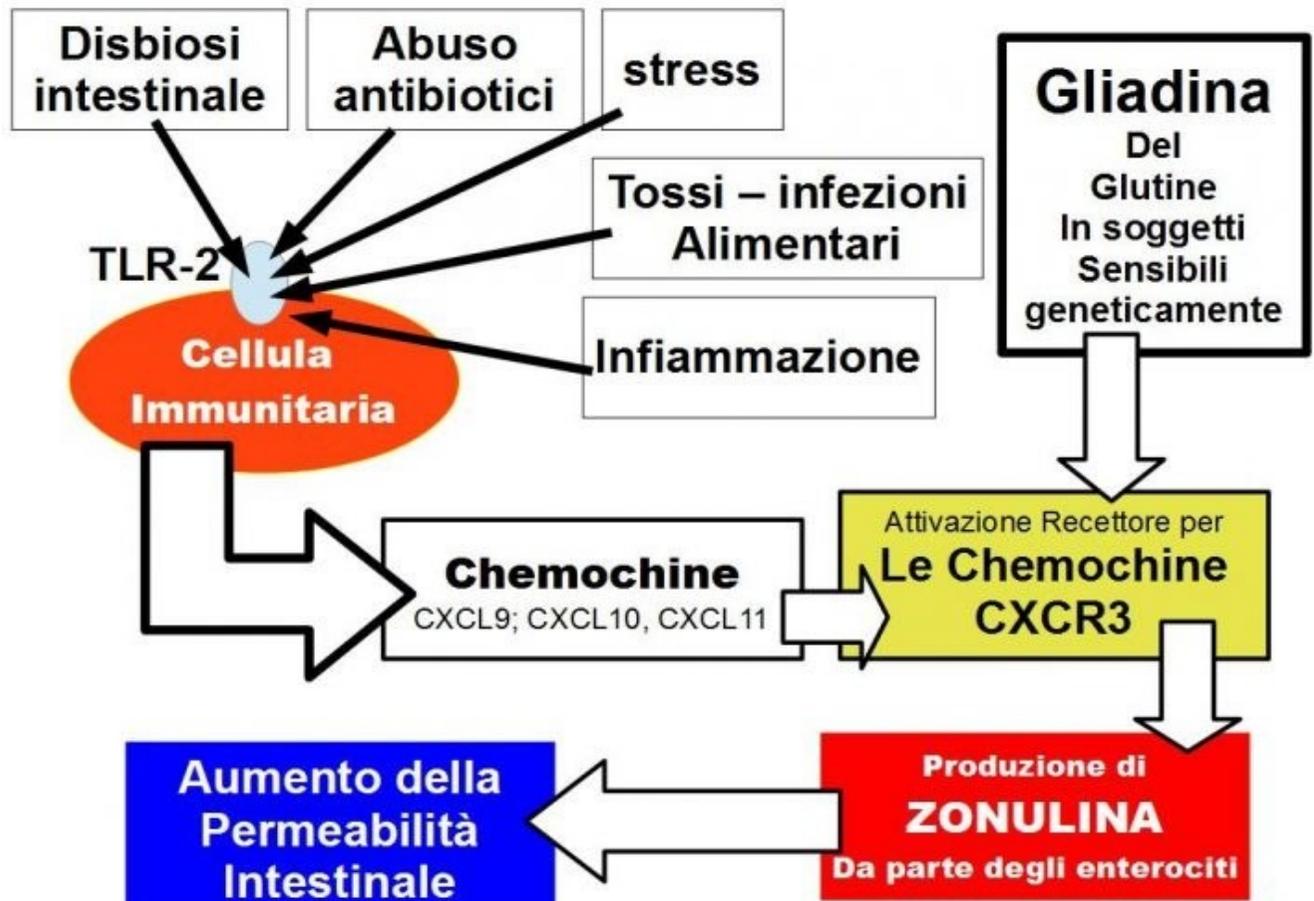
# Patogenesi - 3

- ❖ Diversi studi hanno dimostrato che non sono soltanto le malattie autoimmuni dell'intestino, come colite ulcerosa e malattia di Crohn, coinvolgono il **microbiota**.
- ❖ Dati "recenti" dimostrano infatti che anche in questa malattia il microbiota sembra essere molto importante nell'incanalare una risposta immune contro il glutine.
- ❖ Meccanismi ancora non chiariti
- ❖ Alcuni "profili" di microbiota intestinale potrebbero metabolizzare il glutine in maniera protettiva/tossica proteggendo/favorendo lo sviluppo della malattia celiaca



# Patogenesi - 4

- ❖ L'aumento della disbiosi intestinale, unito all'indebolimento della mucosa protettiva, espone la parete dell'intestino ad un fenomeno pericoloso: l'iperattivazione del sistema immunitario.
- ❖ Questo può indurre alle intolleranze alimentari ed alle malattie dell'intestino (SIBO, Candidosi, Leaky Gut Syndrome, morbo di Crohn e colon irritabile).





= Permessso

## Trattamento

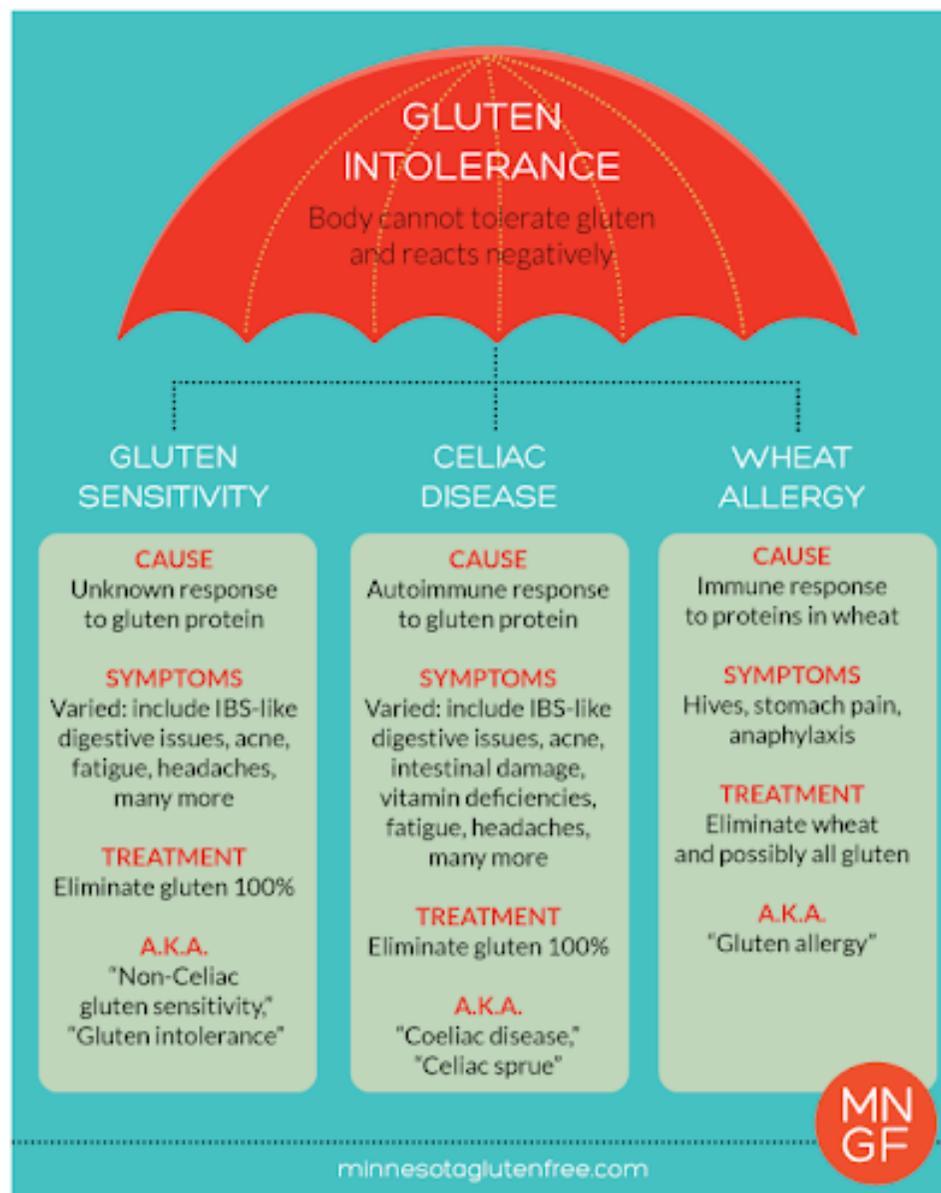
Vietato =



La malattia celiaca non guarisce.

- L'unico trattamento per evitare la comparsa dei sintomi è una **dieta priva di alimenti che contengono glutine** (altrimenti detta "gluten free") e perciò sprovvista di pane, pasta, cereali, pizza, torte, merendine, ecc.
- La completa esclusione del glutine dalla dieta non è facile da realizzare. L'AIC suddivide gli alimenti nelle tre categorie degli alimenti: «permessi», «a rischio» e «vietati». Queste categorie aiutano quindi la persona celiaca a conoscere le regole base di questo suo nuovo stile di vita alimentare, ovvero "L'ABC della dieta del celiaco" (<http://www.celiachia.it/dieta/Dieta.aspx>)
- È fondamentale controllare sempre gli ingredienti in quanto il glutine può essere nascosto nei cibi (come aroma o additivo: conservanti, addensanti, ecc) e perfino in alcuni farmaci (come eccipiente).
- La concentrazione massima di glutine che un celiaco può assumere in un alimento è 20 ppm (parte per milione). Superata questa soglia un alimento è considerato tossico. Inoltre bisogna evitare che alimenti contenenti glutine entrino a contatto con quelli per celiaci per non contaminare questi ultimi. Infatti utilizzare per esempio le stesse posate per mescolare la pasta in cottura può rendere inefficace la dieta.
- Nelle forme che non rispondono alla sola dieta priva di glutine si ricorre al trattamento immunosoppressivo.
- Data l'irreversibilità della malattia, a seguito della diagnosi del medico specialista, ai soggetti affetti da celiachia è riconosciuto il diritto all'erogazione gratuita dei prodotti dietetici senza glutine. I tetti massimi di spesa sono definiti dal decreto 4 maggio 2006 del Ministero della Salute.

# Oltre la Celiachia...



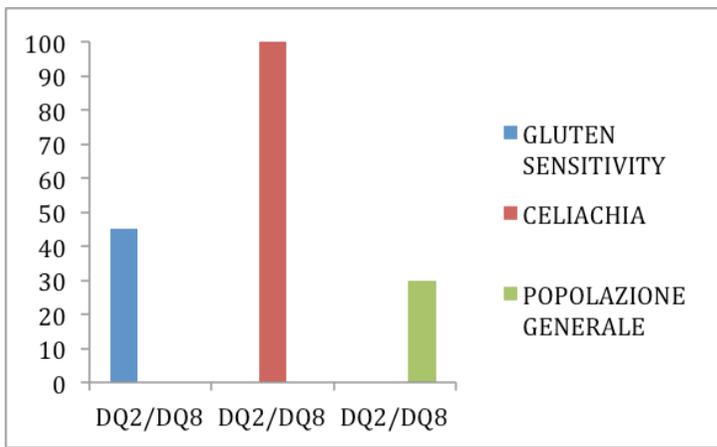
# Celiachia e Sensibilità al Glutine non Celiaca

## Le differenze

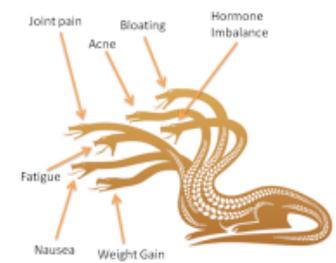
	Che cos'è	Le cause	Sintomi gastrointestinali	Sintomi extraintestinali	Diagnosi	Terapia	Complicanze
<b>CELIACHIA</b> <b>1%</b> Stima della quota di popolazione con questa intolleranza <b>150.000</b> i casi diagnosticati	Intolleranza al glutine su base autoimmune. Colpisce più spesso le donne (2:1 rispetto agli uomini)	Specifici frammenti del glutine attivano il sistema immunitario, che aggredisce proteine dell'organismo, portando, ad esempio, alla scomparsa dei villi intestinali	Diarrea o stitichezza, dolori addominali, gonfiore, meteorismo, difficoltà digestive	Stanchezza cronica, dimagrimento, scarso accrescimento (nei bambini), afte frequenti, anemia, osteoporosi precoce, transaminasi alte, anomalie dello smalto, infertilità, cefalea, dolori articolari e muscolari	Positività agli anticorpi anti-transglutaminasi (anche anti-endomisio e anti-gliadina), presenza di specifici geni che predispongono alla celiachia (HLA-DQ2/DQ8), lesioni intestinali visibili alla biopsia (villi appiattiti)	Va eliminata qualsiasi traccia di glutine dalla dieta, per tutta la vita	Linfomi intestinali, osteoporosi, anemia, sterilità e aborti frequenti; maggiore probabilità di sviluppare altre malattie autoimmuni (tiroidite autoimmune, psoriasi, diabete I)
<b>SENSIBILITÀ AL GLUTINE</b> <b>1,15%</b> Stima della quota di popolazione che presenta questa condizione	Maggiore sensibilità al glutine, senza segni di celiachia o di allergia al frumento. Colpisce più spesso le donne (5,5:1 rispetto agli uomini); è poco frequente nei bambini	Si ipotizza che in alcune persone ci sia una ridotta soglia di sensibilità al glutine o che la sostanza abbia un maggior effetto fermentante o un'azione più potente a livello del sistema nervoso centrale	Dolori addominali e gonfiore (80% dei casi), meteorismo, diarrea (55%), stipsi (15-20%), reflusso gastroesofageo (15-20%)	Cefalea, stanchezza, mente annebbiata; comuni anche dolori articolari e rash cutaneo, anemia (15-20% dei casi contro il 40% nella celiachia)	Possibile solo dopo aver escluso la presenza di celiachia, allergie e intolleranze alimentari, colon irritabile; non esistono marcatori diagnostici validati. In teoria la diagnosi può essere fatta solo con complessi «test di provocazione», dando il glutine senza che il paziente sappia che lo sta assumendo	Non è chiaro se sia indispensabile l'eliminazione completa del glutine o se possa bastare ridurre le dosi	Non esistono ancora dati sufficienti a stabilire se vi sia un maggior rischio di altre patologie (le prime segnalazioni indicano associazione con alcune malattie autoimmuni, nel 15% dei casi)



CORRIERE DELLA SERA



### The Gluten Sensitivity HYDRA

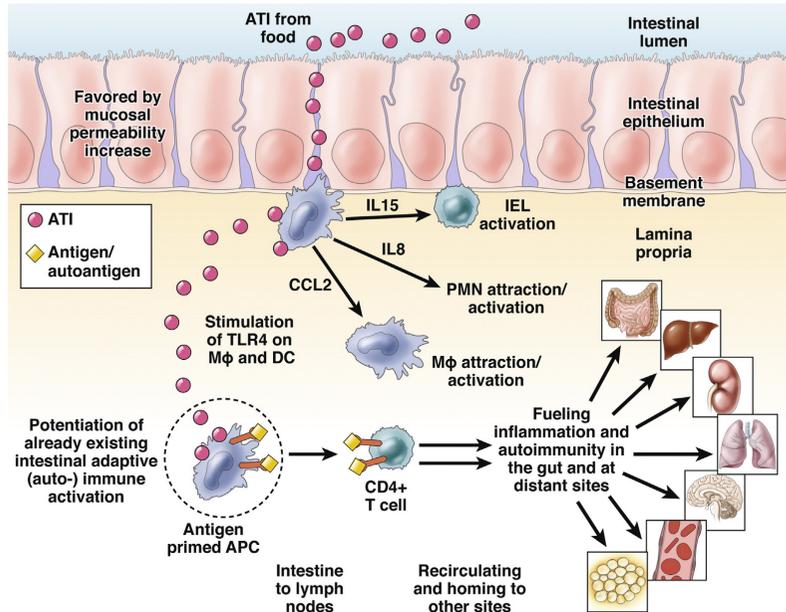


Treating these symptoms with medicine does not resolve the origin of a patient's problem...

## Confronto caratteristiche

	Celiachia	Sensibilità al glutine non celiaca	Allergia al grano
Tempo intercorso tra l'esposizione al glutine e manifestazione dei sintomi	Settimane o anni	Ore o giorni	Reazione immediata: poche ore
			Reazione tardiva: poche ore, due giorni massimo
Patogenesi	Autoimmune (immunità innata + adattiva)	Reazione immunologica ignota	Formazione di IgE, IgE-mediata
HLA	HLA DQ2/8 (nel 95% circa dei casi)	Ignota	-
Autoanticorpi	Positività (alta sensibilità e specificità)	Negatività (eccettuati anticorpi anti-gliadina IgA e/o IgG)	Positività
Enteropatia	Tipica	Assente; può verificarsi lieve incremento IEL (scala Marsh 0-1)	Assente
Sintomi	Intestinali ed extra-intestinali	Intestinali ed extra-intestinali	Intestinali ed extra-intestinali
Complicanze	Patologie correlate, complicanze a lungo termine	Nessuna patologia correlata non si conoscono complicanze a lungo termine	Nessuna patologia correlata
Terapia	Alimentazione senza glutine a tempo indeterminato	La dieta va rispettata almeno per uno o due anni	Può essere sufficiente rinunciare occasionalmente agli alimenti contenenti grano
	Soggetto celiaco deve astenersi continuamente dal consumo di alimenti che contengono tracce di glutine	La soglia di tolleranza nei pazienti affetti da NCGS è variabile  Apporto di glutine dev'essere calibrato individualmente	Può rendersi necessario assumere cortisone

## Patogenesi della NCGS



**Figure 3.** ATIs induce intestinal and extraintestinal adaptive immunity. The mechanisms by which ATIs from gluten-containing cereals are sensed: via TLR4, by lamina propria monocytes, macrophages, and dendritic cells. TLR4 signaling leads to the release of inflammatory cytokines and chemokines. ATIs also are adjuvants for adaptive immune reactions in the intestine and possibly nearby lymph nodes, where they also might promote extraintestinal T-cell responses. This could cause adaptive inflammation in remote organs (see the article by Junker et al<sup>45</sup>). APC, antigen presenting cell; CCS2, chemokine C-C motif ligand; DC, dendritic cell; IEL, intraepithelial lymphocyte.

**Table 3.** Main Food Sources of ATIs and Gluten

Food sources	ATIs		Gluten	
	Structural class	Bioactivity	Main molecules	Level
<b>Grano, segale, orzo</b>	Cereal type	High	Gliadins, hordeins, secalins, HMW and LMW glutenins	High
<b>Soia, grano saraceno, piselli</b>	Legume lectin and cereal type	Medium (2%–10% of gluten-containing staples)	Prolamines	Low
<b>Amaranto, riso, mais, patate</b>	Knottin, Kunitz, and Thaumatin type	Low (<2% of gluten-containing staples)	Prolamines	Low

- ❖ α-amylase/trypsin inhibitors (ATIs) sono proteine di origine vegetale che inibiscono gli enzimi dei parassiti comuni, come i vermi della farina e le cimici della farina, nel grano.
- ❖ Le ATI rappresentano circa il 2%-4% del totale delle proteine del grano moderno (con il glutine che rappresenta l'80%-90%)
- ❖ Le ATI hanno anche un ruolo importante nei processi metabolici che si verificano durante lo sviluppo dei semi e variano tra le varie coltivazioni.
- ❖ Queste variazioni influenzano la loro espressione proteica, l'accessibilità e l'estrattibilità.
- ❖ ATI del grano inducono risposte immunitarie innate che coinvolgono i monociti, i macrofagi e l'attivazione delle cellule dendritiche del complesso TLR4.
- ❖ L'alimentazione con ATI in topi => aumentato il rilascio intestinale e sistemico di IL8, TNF α, e CCL2.

ATI ⇔ Immunità innata ⇔ Immunità specifica.

- ❖ ATI sono presenti nel glutine commerciale e resistono alla digestione proteolitica (proteasi gastriche ed enteriche) mantenendo la possibilità di attivare il TLR4 durante l'ingestione orale ed il passaggio intestinale.
- ❖ Le attività stimolanti TLR4 significative delle ATI sono limitate a frumento, segale e orzo (i cereali contenenti glutine)
- ❖ Come osservato per il glutine, **la maggior parte delle persone che ingeriscono cereali contenenti ATI non sviluppano sintomi nonostante l'attivazione di una risposta immunitaria innata dipendente dall'ATI.**

# Future therapie?

Target	Therapeutic agent	Mechanism of action	
Gluten peptides	Prolyl endopeptidases (PEP)	Cleavage of proline-rich and glutamine-rich gliadin peptides in safer sequences	
Zonulin	Zonulin receptor antagonist (AT-1001)	Prevention of epithelial translocation of gluten peptides into the lamina propria	
Interleukin 15	Anti-interleukin 15 antibody (AMG714)	Reduced cytolytic activity of intraepithelial lymphocytes against epithelial cells with consequent decrease of enterocyte apoptosis	
Tissue transglutaminase	Tissue transglutaminase inhibitors	Blockade of deamidation and subsequent immunological potentiation of gluten peptides	
HLA-DQ2/DQ8 molecules	DQ2/DQ8 inhibitors	Blockade of presentation of gluten peptides with consequent silencing of gluten-reactive T cells	
Dendritic cells	Peptide vaccines	Manipulation of dendritic cells in order to make them a vehicle for peptide vaccines	
Interferon $\gamma$	Anti-interferon $\gamma$ antibody (fontolizumab)	Down-regulation of the Th1-mediated inflammatory response	
T cells	Anti CD3 antibody (visilizumab), anti CD4 antibody (dM-T412), anti CD25 antibody (daclizumab)	Silencing of gluten-reactive T cells	
Type 1 regulatory T cells (Tr)	Human recombinant interleukin 10 (Tenovil)	The interleukin-10-mediated expansion of type 1 regulatory T cells may suppress the immune response to gliadin	
Adhesion molecules	Anti-integrin $\alpha_4$ antibody (natalizumab); anti-integrin $\alpha_4/\beta_7$ antibody (MLN-02); integrin $\alpha_4$ antagonist (T-0047)	Blocking the cognate interaction between integrin $\alpha_4/\beta_7$ expressed on lymphocytes and MAdCAM-1 expressed on mucosal endothelial cells may decrease lymphocyte recruitment in the gut	

# Celiachia vs Sensibilità al Glutine

<https://youtu.be/7pAohcVZiZs>

