

Sistema immunitario, allergie ed intolleranze alimentari

Prefazione

Descrivere in termini semplicistici quella meraviglia che è il sistema immunitario e tutte le problematiche ad esso correlate non è per niente semplice; il lettore che si avvicina da profano a quest'affascinante scienza incontrerà non poche difficoltà di comprensione, tuttavia il mio personale suggerimento è di prendere il tempo e di munirsi di tutta la pazienza necessaria al fine d'ottenere una chiara visione d'insieme di quei meccanismi che sono anche alla base dei fenomeni allergici, d'intolleranza alimentare e di molte altre problematiche verso le quali il paziente spesso non riesce a dare spiegazioni.

Per facilitarne la comprensione ho cercato di descrivere al meglio alcuni fenomeni complessi con l'ausilio di immagini e schemi semplificati e con un dizionario progressivo che spiega di volta in volta i termini scientifici impiegati al fine di rendere agevole la comprensione di questa terminologia apparentemente complessa.

Alberico Ronchi il 01/03/2011

Cap. 1 - Il concetto di Stress

Prima di ogni altra cosa ritengo necessario chiarire un concetto fondamentale che è quello di *individualità metabolica*. Negli scorsi decenni sono state eseguite innumerevoli ricerche volte a quantizzare le attività metaboliche, le varie attività enzimatiche e il fabbisogno minimo giornaliero di aminoacidi essenziali e di diverse vitamine ed microelementi nel soggetto umano.

Questi esperimenti hanno portato alla conclusione che non esistono degli standard metabolici o per meglio dire dei fabbisogni assoluti e quantitativamente uguali per tutti; questo in virtù del fatto che ogni individuo è un'entità a sé stante con i suoi specifici fabbisogni ed il suo personale "abito" metabolico; difatti l'organizzazione mondiale della sanità si esprime in termini di dosi "raccomandate" per i fabbisogni nutrizionali della popolazione in generale, ma queste dosi possono subire grandi variazioni in funzione dell'età, attività lavorativa, condizioni di stress e tante altre variabili.

Si è notato ad esempio che il fabbisogno giornaliero di calcio poteva oscillare, in persone giovani e sane, fino a cinque volte tra un soggetto e l'altro, e quello di aminoacidi essenziali poteva variare da uno a sette volte nei singoli soggetti! E' dunque impossibile determinare un "valore normale" adattabile a tutti. Da queste osservazioni se ne deduce che nelle valutazioni cliniche è indispensabile tenere sempre conto del profilo metabolico individuale di ogni paziente, dal momento che non esiste un parametro assoluto per ogni attività metabolica.

Il metabolismo (per metabolismo si intende la capacità dell'organismo di utilizzare gli elementi nutritivi per mantenere la sua integrità funzionale) è strettamente collegato con il sistema ormonale del soggetto e questo a sua volta è in stretta dipendenza con il suo sistema nervoso e immunitario; oggi si tende ad unificare quanto detto con il termine di:

psiconeuroendocrinoimmunologia.

Questa nozione è di fondamentale importanza per capire il motivo per cui le condizioni di vita, in particolare lo stress, influenzano così pesantemente le capacità di reazione di un soggetto e come tali reattività varino notevolmente da un soggetto all'altro.

Tutti i fattori esterni di perturbazione dell'equilibrio organico come un'alimentazione incongrua, le radiazioni, i campi elettromagnetici, sostanze tossiche, allergeni, traumi, temperature estreme ecc. possono influenzare l'attività del sistema endocrino-metabolico inducendo un adattamento reattivo.

Ad esempio, i metalli pesanti come il piombo, cadmio e mercurio, formano combinazioni particolarmente stabili con lo zolfo che è un elemento importantissimo per il buon funzionamento

di molti enzimi: quando questi metalli si legano a questi enzimi, ne bloccano la funzione con ripercussioni molto gravi sul metabolismo generale.

Bastano basse concentrazioni di un veleno ambientale come il piombo per bloccare questi enzimi ed alterare tutto il metabolismo della persona.

Che cosa può succedere quando un soggetto si alimenta con cibi contaminati da questi elementi?

Chiaramente ne deriva un danno che sarà proporzionale allo stato d'intossicazione. Ad ogni modo quando un organismo è aggredito da un evento negativo esterno che ne altera l'omeostasi, ne segue sempre una fase di adattamento per ridurre il più possibile il danno.

All'inizio del secolo scorso il grande ricercatore tedesco Hans Selye coniò il termine stress per indicare l'insieme dei fattori che perturbano il nostro equilibrio organico. Con i suoi esperimenti sulle cavie Selye dimostrò che l'organismo vivente reagisce ad ogni sorta di eventi patologici che chiamò "STRESSOR", secondo determinate leggi, da lui definite nell'insieme "sindrome di adattamento".

Il primo contatto con lo stressor provoca la *fase di allarme*, simile al noto collasso post-traumatico: la temperatura corporea e la pressione sanguigna calano, cede il tono muscolare, le ghiandole surrenali si esauriscono avendo ceduto all'organismo, per mantenere le sue funzioni vitali, tutti i loro ormoni: adrenalina e cortisone; dai vasi sanguigni fuoriesce del siero, con conseguente comparsa di edemi. Se l'azione dello stressante continua, segue una *fase di adattamento*.

L'ipofisi produce un'aumentata quantità di ormone adrenocorticotropo, che stimola la corteccia surrenale a secernere cortisone, per cui il sistema immunitario viene a sua volta inibito dal cortisone stesso (lo stress indebolisce in questa maniera il sistema immunitario).

Si ha anche un'aumentata produzione di ormone somatotropo (ormone della crescita), che stimola la sintesi proteica e induce un aumento dello zucchero nel sangue favorendo a lungo termine la comparsa del diabete.

Tramite questa fase d'adattamento tutti i parametri vitali rientrano apparentemente nella norma ma è un equilibrio precario dato che può precipitare da un momento all'altro. Se lo stress continua ad agire con la stessa intensità, si ha la *fase di esaurimento* che si conclude con la morte dell'animale di laboratorio.

Questi eventi sono stati osservati su modelli sperimentali tuttavia nella clinica quadri analoghi si possono osservare con straordinaria frequenza: basti pensare alle persone che vivono per anni con un tenore di vita che non tenga conto dei loro reali limiti; in questi soggetti l'aumentata produzione degli ormoni da parte della ghiandola surrenale può anche dare una sensazione soggettiva di benessere e un aumento di vitalità.

Può addirittura capitare che l'organismo senta il bisogno dello stressor come stimolante, come se ne fosse dipendente. Il soggetto ne va in cerca per sentirsi "su", e in mancanza di esso soffre di crisi di astinenza simili a quelle osservate nei casi di assuefazione all'alcool o alle droghe. Tale adattamento, comunque, funziona bene solo per un certo periodo, la cui durata dipende sempre dall'individualità biochimica del singolo organismo o, in altri termini, dalla sua capacità di adattamento o resistenza allo stress che naturalmente non è illimitata.

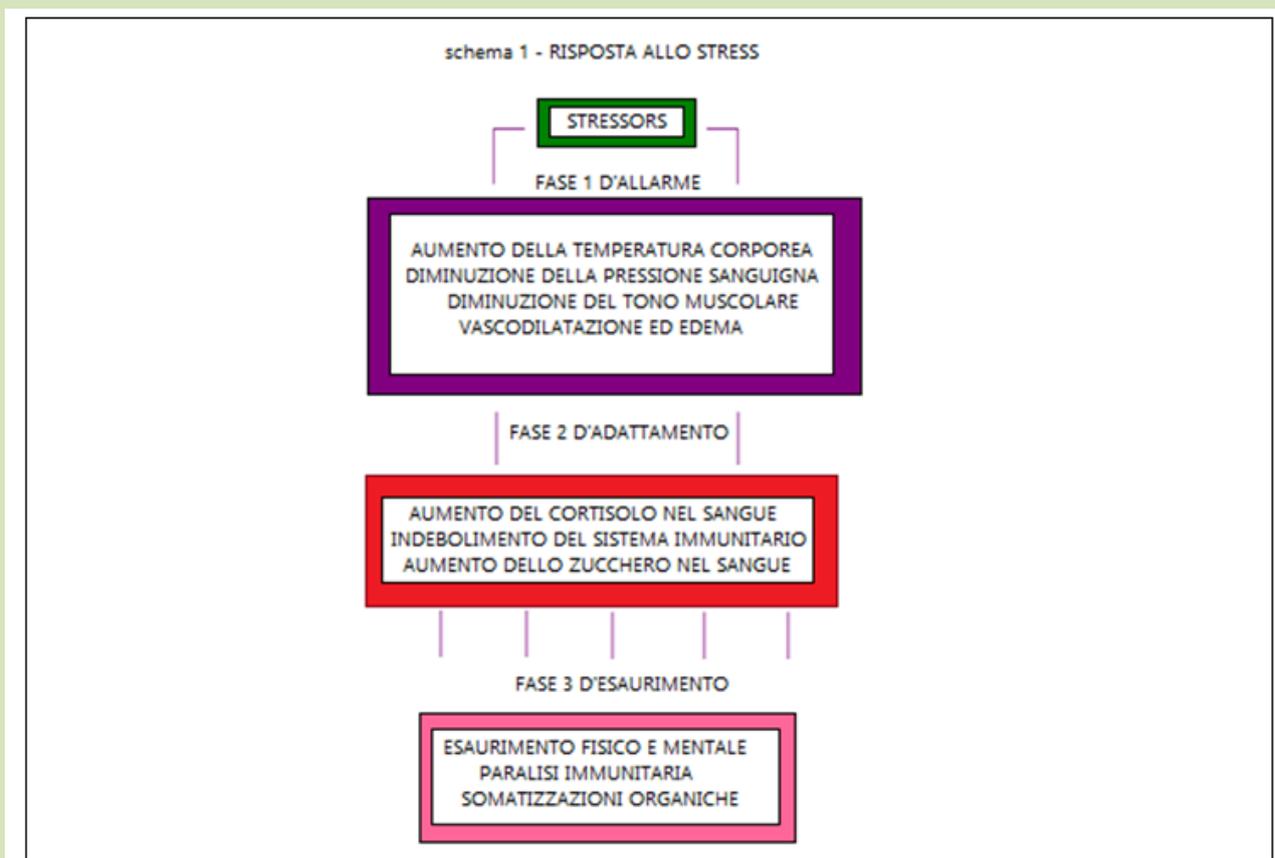
Quando la fase d'adattamento finisce, l'organismo entra nella *fase di esaurimento*: la sensazione soggettiva di benessere cede progressivamente alla stanchezza ed ai sintomi psicosomatici e alla paralisi immunitaria. La ricerca dello stress come stimolo adrenalinico non agisce più da stimolante, ma svolge piuttosto un effetto negativo.

Negli animali da esperimento portati a questo stadio terminale, si possono constatare il completo raggrinzamento e la totale distruzione delle ghiandole surrenali. Solo evitando rigorosamente lo stress si può arrecare sollievo e favorire il ritorno alla normalità individuale altrimenti i danni organici tenderanno all'irreversibilità. Anche negli esseri umani i meccanismi dello stress seguono quelli sperimentati sulle cavie da laboratorio; lo stress agisce su di una speciale regione del cervello chiamata *ipotalamo* il quale invia un neurormone: il CRF (Corticotropin Releasing Factor) alla vicina ghiandola *ipofisi*, la quale inizia di conseguenza a produrre una maggior quantità di ACTH (Ormoneadrenocorticotropo).

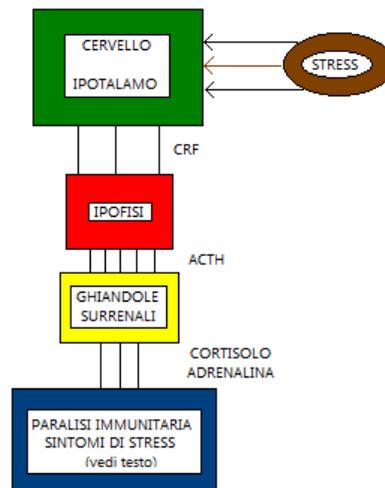
Questo, giungendo col sangue nelle ghiandole surrenali, le stimola alla produzione di cortisolo, il quale, com'è noto, ha un'azione antinfiammatoria, produce un aumento della glicemia e inibisce il sistema immunitario esercitando un'azione frenante sulle cellule del sistema immunitario: su questa base si spiega l'effetto negativo dello stress sul sistema immunitario. (altri ormoni, dal canto loro, possono influenzare il sistema immunitario) L'ormone dello stress adrenalina impedisce la produzione di anticorpi dei linfociti B, mentre l'insulina e l'ormone della crescita agiscono da stimolatori ormonali.

Lo stress agisce dunque sul sistema nervoso e questo attraverso l'ipotalamo e l'ipofisi su tutto l'equilibrio ormonale ed immunitario. In realtà l'esposizione a forti stress per lunghi periodi di tempo provoca una sindrome simile a quella che avviene negli animali da laboratorio ed è caratterizzata dalle fasi qui descritte:

- 1) **Sindrome d'irritabilità con superproduzione degli ormoni surrenali (adrenalina, cortisone)** che provoca insonnia, irritabilità, inappetenza, emicrania, nausea, vomito, edemi, dolori ai muscoli e alle articolazioni; tachicardia, insufficienza respiratoria, raffreddore allergico, infiammazione delle mucose, mal di gola, vertigini, tremori, diarrea, tenesmo vescicale; ipersensibilità alla luce, agli odori e ai rumori.
- 2) **Fase di stato della sindrome da stress;** i cui sintomi sono: insonnia, irritabilità, reazioni allergiche, eritema, caduta dei capelli, perdita di peso, iperattività, stanchezza, esaurimento, ansietà.
- 3) **Sindrome di esaurimento:** i cui sintomi sono rappresentati da: ipotensione arteriosa, stanchezza, apatia, esaurimento, vuoti di memoria, depressione, confusione mentale, turbe della coordinazione motoria, spossatezza, episodi di ipoglicemia. (vedi schema 1 e 2)



Schema 2 - BASI NEUROPSICOLOGICHE DELLO STRESS



L'entrata nella fase di esaurimento viene comunemente considerata in medicina come l'inizio della malattia; in realtà essa è generalmente preceduta da un lungo processo di adattamento, di cui solo raramente è possibile scoprirne le vere cause se non il fatto che il soggetto vive al di sopra delle proprie risorse.

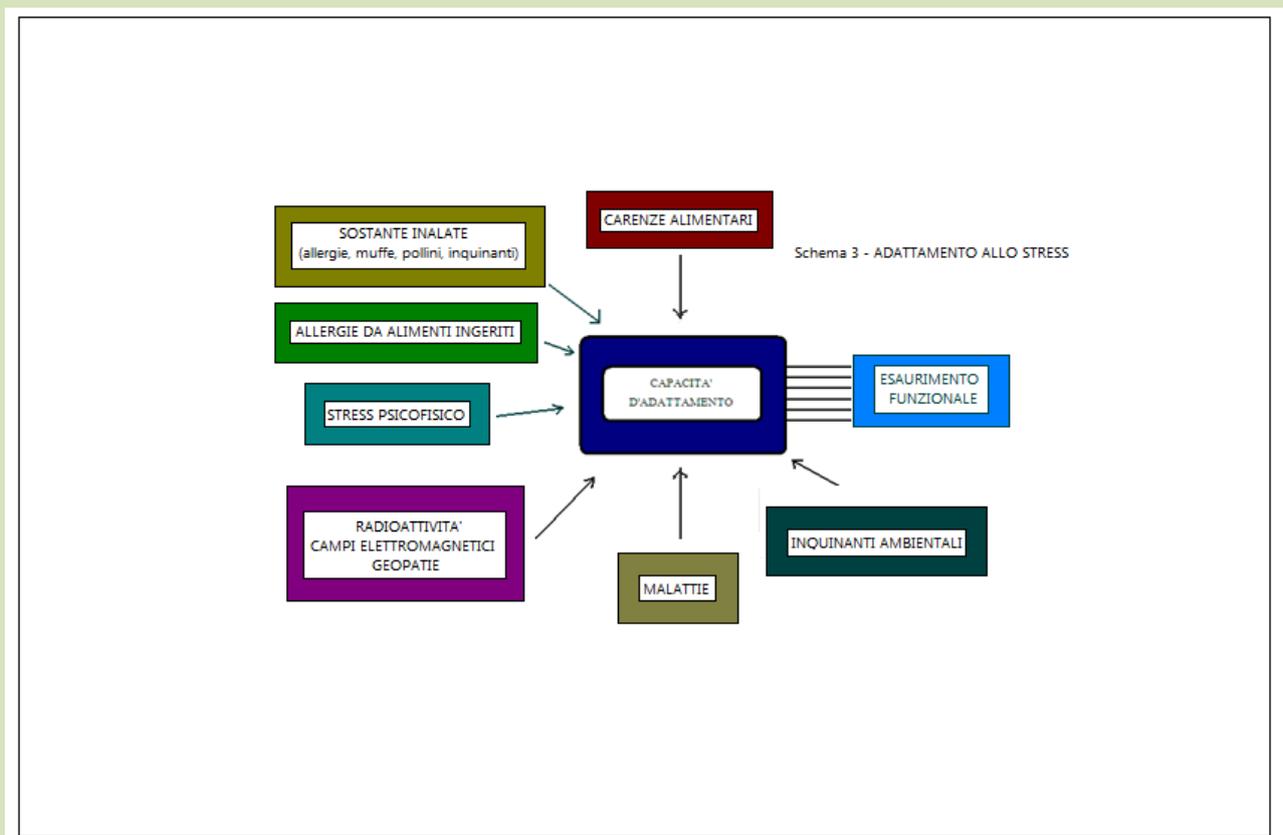
Se ci si fermasse un istante a riflettere sul proverbio biblico che recita: *“è meglio un cane vivo che un leone morto”*, moltissimi problemi e malattie potrebbero essere prevenute.

Il messaggio che deve passare al lettore è che molti fattori e abitudini di vita non giovano alla salute e, sebbene ogni individuo abbia una sua reattività individuale, a lungo andare questi fattori destabilizzeranno lo stato di salute provocando un'alterazione nervosa, metabolica ed immunitaria che creerà le basi di una malattia organica.

Tutti noi possiamo comunque sforzarci per riconoscere questi fattori o “stressor” e porvi rimedio; la sedentarietà ad esempio soprattutto se accompagnata ad ansietà ed irritabilità è un importante fattore di stress mentre un moderato ma regolare esercizio fisico, possibilmente all'aria aperta, è un'eccellente medicina antistress, atta a stimolare tutte le funzioni metaboliche e a favorire l'eliminazione di sostanze chimiche tossiche.

Ecologia clinica e salute

Nella realtà abbiamo a che fare con molte fonti di stress: fisico, emozionale, chimico-tossico, atmosferico ecc ... Quanto più questi stressor sono numerosi, e quanto più forte è l'azione stressante sull'organismo tanto più velocemente si esaurisce la capacità di adattamento individuale. (vedi schema 3)



Lo schema mostra quanto descritto precedentemente sul carico complessivo. Sotto la pressione degli stressor, l'organismo reagisce con la sua capacità d'adattamento, ma quando questa capacità di adattamento viene superata, si genera lo stato di malattia; in effetti i singoli fattori stressanti possono rafforzarsi reciprocamente, ad esempio in seguito ad uno stress psichico può manifestarsi drammaticamente un attacco d'asma: stessa cosa si può dire per gli altri stressors. Le infezioni, come pure la mancanza di sostanze nutritive essenziali (vitamine, minerali, elementi in traccia, aminoacidi essenziali ecc.) indeboliscono la capacità di resistenza a tutti i possibili fattori di stress.

Per alleggerire il carico complessivo, si dovrà scoprire quali fattori di stress rappresentino, per ciascun individuo, il carico maggiore nella speranza di eliminarne qualcuno.

Un esempio che propone molto bene la sindrome da stress è rappresentato dalla meteoropatia; "sentire il tempo" è un fenomeno conseguente alle variazioni della pressione atmosferica, che precedono e accompagnano le variazioni del campo magnetico ambientale.

Gli ioni dispersi nell'aria sono particelle microscopiche che portano con sé una carica elettrica positiva o negativa e si formano per l'azione di un'irradiazione ricca di energia: raggi UV, radiazione cosmica, radioattività terrestre, ma soprattutto come conseguenza dei fenomeni elettrici (lampi) che accompagnano le perturbazioni atmosferiche; durante i temporali ad esempio, vengono prodotti impulsi misurabili anche a migliaia di chilometri dal punto di origine, che causano in soggetti particolarmente sensibili buona parte delle loro meteoropatie.

Quando un fronte di perturbazione atmosferica si avvicina e la pressione atmosferica si abbassa, il numero degli ioni positivi aumenta, e diminuisce quello degli ioni negativi.

Gli ioni positivi hanno effetto negativo destabilizzando l'equilibrio neuroendocrino scatenando così la già descritta sindrome da irritabilità; viceversa quando si scatena un temporale, sono prodotti in gran quantità gli ioni negativi e in particolar modo gli ioni negativi dell'ossigeno che inibiscono la secrezione degli ormoni dello stress e favoriscono l'equilibrio nervoso ed ormonale.

L'aria del mare o di alta montagna o quella in vicinanza di cascate è particolarmente ricca di ioni negativi e sono ambienti favorevoli per i sofferenti d'asma o di cardiopatie; al contrario, in abitazioni chiuse, l'aria contiene pochi ioni negativi perché questi si legano alle particelle di polvere ed alle superfici di materiali sintetici, tappeti, moquette ecc. provocando un eccesso di ioni

positivi nell'ambiente domestico. A ridurre il numero di questi ioni negativi cooperano anche gli impianti di condizionamento e di riscaldamento elettrico, ed i campi elettrici dell'abitazione.

Altro fattore importante di disturbo è l' *elettro-stress*: sebbene i campi elettromagnetici siano invisibili, rappresentano comunque un forte pericolo per la salute umana. Burrasche e fronti di perturbazioni atmosferiche, tempeste magnetiche e macchie solari che influenzano il calo elettrico dell'atmosfera sono sempre esistiti, e ogni forma di vita sulla Terra vi si è adattata, tuttavia da quando l'uomo ha scoperto ed utilizzato su larga scala la corrente elettrica, si producono artificialmente grandi quantità di onde e campi magnetici, di cui non vanno ignorate le ripercussioni sulla nostra salute.

Questi campi di disturbo vengono prodotti nel nostro ambiente domestico da cavi elettrici, elettrodomestici, apparecchi televisivi, radio, computer, scaldabagni, fornelli elettrici, forni a microonde, lavabiancheria e lavastoviglie, motori elettrici di ogni tipo, apparecchi telefonici, dispositivi di accensione nei motori delle auto, tubi fluorescenti, cavi ad alta tensione, impianti di commutazione, apparati ricetrasmittitori, linee ferroviarie elettrificate, emittenti televisive, ripetitori, stazioni radar, satelliti. Le onde ad altissima frequenza prodotte dai radar (particolarmente fitti nelle vicinanze degli aeroporti), e anche dai trasmettitori radar militari, sono la causa di molte patologie degenerative.

Certi materiali sintetici presenti nelle abitazioni moderne come i pavimenti in PVC, mobili plastificati, tessuti di fibre artificiali, emettono una grande quantità di cariche elettro-statiche, aggravando sensibilmente i malesseri di chi vive in questi ambienti, causando disturbi del sonno, aritmie cardiache con palpitazioni, cefalee, sensazione di debolezza, disturbi gastrointestinali, mancanza di concentrazione. Anche l'ambiente "naturale" è pieno di campi elettromagnetici non sempre innocui. Anche gli stress climatici estremi in generale come il caldo tropicale e il freddo artico, l'estrema umidità o la secchezza atmosferica sono molto dannosi per la salute, soprattutto se l'organismo non ha il tempo per adattarsi causando spesso astenia e sintomi d'invecchiamento precoce o allergie, in particolare l'asma e provocare la comparsa di orticaria.

Radicali liberi ed invecchiamento cellulare

La catastrofe del reattore di Chernobyl e quella più recente in Giappone fecero improvvisamente aumentare l'incidenza dei tumori alla tiroide; nelle zone cariche di radioattività si riscontra un aumento dei danni ereditari e immunitari, nonché dei casi di neoplasie. L'azione dannosa delle radiazioni ionizzanti è sicuramente potenziata dalla contemporanea esposizione a sostanze tossiche di natura chimica rafforzandone gli effetti. L'ambiente stesso è fonte di radiazioni che vengono definite "naturali" provenienti dal suolo, dall'acqua, e dall'aria.

A ciò si aggiunge la radiazione "naturale" di materiali da costruzione come il granito, la pomice, il tufo, scorie vulcaniche, fosforite, laterizi. Questi materiali contengono, in differenti concentrazioni, elementi radioattivi dalla cui disgregazione si sviluppa soprattutto il radon, un gas nobile radioattivo, che penetra nell'organismo attraverso le vie respiratorie. Soprattutto in abitazioni dove non vi è un adeguato ricambio d'aria, il radon può raggiungere livelli di concentrazione molto alti.

L'esposizione alle radiazioni ambientali si somma all'esposizione di altri fattori di rischio: per esempio si è notato che in gruppi di minatori esposti a radiazioni e per di più dediti al fumo, il rischio di ammalarsi di carcinoma polmonare è molto più elevato che nei loro colleghi non fumatori. Oltre alla radioattività naturale nell'ambiente si è accumulata una grande quantità di radioattività come conseguenza delle attività militari o di incidenti in centrali nucleari oltre che l'impiego di radiazioni in medicina per le radiografie e radioterapie.

Questi elementi radioattivi si depositano nel suolo entrando poi nella catena alimentare soprattutto nel latte, nei cereali, nella selvaggina, nei pesci di acque ferme, frutti selvatici, nei funghi: la regolare assunzione di alimenti irradiati indebolisce il sistema immunitario e la funzionalità renale, provocando alterazioni genetiche.

Nei confronti di entrambi questi fattori il nostro organismo sembra accumulare i danni da radiazioni e sostanze tossiche fino a quando la fase d'adattamento si conclude e la malattia si manifesta, a volte con improvvisa violenza.

In quale momento ciò possa accadere, dipende ancora una volta dalla nostra individualità biochimica il che significa che non esiste un "carico critico" che valga per tutti gli individui.

Questo effetto reciprocamente potenziato di radiazioni, sostanze chimiche tossiche, processi allergici ed altri fattori citotossici, diventa comprensibile osservando le conseguenze biochimiche di questi stressor sull'organismo: la comparsa di forme altamente reattive dell'ossigeno, ossia i cosiddetti *radicali liberi*. Va detto che il metabolismo cellulare produce una grande quantità di radicali liberi come prodotto di scarto dei processi ossidativi cellulari, tuttavia quando una radiazione energetica penetra nella cellula vivente, la sua energia si può trasmettere agli elettroni degli atomi che compongono la molecola colpita dalla radiazione, così da far abbandonare la loro orbita e il livello energetico in cui si trovano formando intermedi altamente reattivi. Le molecole più esposte a queste azioni sono quelle contenenti l'ossigeno: le radiazioni favoriscono la trasformazione dell'ossigeno in particelle altamente reattive come il *superossido* (O_2^-), il *perossido di idrogeno* (H_2O_2) e il *radicale idrossile* (OH^-), che aggrediscono enzimi, vitamine, acidi nucleici, idrocarburi e acidi polinsaturi, vale a dire i componenti primari delle membrane biologiche provocando la perdita della funzione biologica di tali molecole e la morte della cellula.

Tale azione distruttiva da parte dei radicali liberi viene contrastata dal sistema antiossidante della cellula che "disinnesca" in tempo il radicale derivante dall'ossigeno.

Non sempre i radicali liberi sono dannosi; difatti alcune cellule del sistema immunitario producono di proposito dei radicali liberi a base di ossigeno per distruggere le sostanze dannose: tramite i radicali d'ossigeno prodotti dai fagociti vengono neutralizzati gli agenti infettivi catturati.

I fagociti si difendono dalle loro stesse "munizioni" costituite appunto da radicali a base di ossigeno, mediante un sistema antiossidante particolarmente efficiente. Quando vi siano reazioni immunitarie e infiammatorie, e anche nel caso di reazioni allergiche, se il sistema antiossidante non funziona, adeguatamente, si ha un'accentuata formazione di radicali tossici a base di ossigeno, che danneggiano le cellule e i tessuti.

Quanto detto ci porta a concludere che tutti i processi infiammatori sono pericolosi!

Fortunatamente le nostre cellule contengono un sistema antiossidante che le difende dai radicali liberi prodotti dal metabolismo o da sostanze tossiche esterne: anche quest'azione difensiva può variare nei singoli individui in funzione della loro individualità biochimica.

Difatti le cellule contengono delle molecole che reagiscono con i radicali dell'ossigeno neutralizzandoli; sono chiamate *Superossidodismutasi* (SOD) che reagisce con l'anione superossido e la *Glutationperossidasi* (GP) e la *Catalasi* che neutralizza il perossido d'idrogeno: affinché questi enzimi funzionino al meglio, necessitano di determinati oligo elementi come il rame, lo zinco, il ferro, il manganese ed il selenio. Da questo si comprende l'importanza capitale di una corretta alimentazione per il mantenimento del sistema antiossidante e quindi di un buono stato di salute.

Altra molecola d'importanza capitale nella strategia disintossicante della cellula è il *glutatione* che è una piccola proteina composta di tre aminoacidi: l'acido glutammico, la glicina e la cisteina.

Quest'ultimo è un aminoacido contenente zolfo nel suo gruppo - SH che reagisce con il perossido di idrogeno e i perossidi di origine organica neutralizzandoli.

Oltre a questo sistema antiossidante che l'organismo produce autonomamente ne esistono altri che vengono acquisiti da fonti alimentari in particolare le vitamine come la pro vitamina A (Beta-carotene), la *vitamina C* (Acido ascorbico), la *vitamina E* (D-AlfaTocoferolo) e la *vitamina F* (acidi grassi polinsaturi), vi è poi un aminoacido solforato come la *Cisteina*, il suo precursore *Metionina* ed il già menzionato glutatione.

Molti farmaci, soprattutto antiinfiammatori aumentano la produzione interna di radicali a base di ossigeno.

L'invecchiamento cellulare e di tutto l'organismo sarebbe legato ad un equilibrio dinamico tra la produzione di radicali liberi dal metabolismo e dagli agenti esterni in particolare le radiazioni ionizzanti, e la capacità intrinseca all'organismo stesso di produrre le sostanze neutralizzanti prima descritte e dal loro apporto esterno tramite una corretta alimentazione.

Queste sostanze vengono indicate dagli studiosi come "molecole spazzine", la loro azione è dunque quella di antiossidanti (scavenger molecules), poiché "ripuliscono" i radicali a base di ossigeno sia all'interno sia all'esterno della cellula preservando così le loro strutture vitali.

Danni da radicali liberi:
Radicali prodotti dalla esposizione a radiazioni e da sostanze chimiche e tossiche (quali pesticidi, monomeri di sintesi, formaldeide, fenoli)
Affezioni croniche allergiche e malattie infiammatorie (reumatismi, artrite, ecc.) danni al patrimonio genetico, cancro
Disturbi autoimmuni. Malattie infettive.
Insorgenza e proliferazione di tumori.
Invecchiamento dei tessuti, malattie degenerative.

Il rafforzamento del sistema antiossidante è dunque la base per prevenire i danni sopra indicati e sono molte le evidenze che confermano come una buona alimentazione prevenga questi danni; ad esempio certi esperimenti hanno dimostrato che un'alimentazione ricca di cavoli o di broccoli (Cruciferae), di aglio e cipolle, alimenti ricchi di aminoacidi solforati come la Cisteina e di glutatione, riducono i danni da esposizione ai raggi x e tumori. Inoltre si è riscontrato che le patologie reumatiche migliorano con l'apporto di antiossidanti come la vitamina A, E, zinco, rame e selenio.

Particolarmente ricchi di selenio sono il pesce e i frutti di mare, la carne (in particolare le interiora), i prodotti a base di cereali integrali, l'avena, l'albume d'uovo e l'aglio.

Il selenio e il glutatione sono inoltre attivi nella disintossicazione dell'organismo quando esso abbia assorbito dei metalli pesanti tossici come il mercurio. D'altra parte il selenio, se assunto in dosi elevate diventa tossico. Il suo dosaggio quotidiano sotto forma di oligo elemento non dovrebbe essere comunque inferiore ai 100 microgrammi. Anche il glutatione può fissare metalli pesanti (come il cadmio, il piombo e il mercurio) neutralizzandone la tossicità.

Da quanto si è detto consegue che il rafforzamento del sistema antiossidante consente una maggiore resistenza all'azione nefasta delle radiazioni ionizzanti, alla contaminazione da sostanze tossiche, al cancro e alle affezioni infiammatorie croniche (come ad esempio reumatismi e artriti), oltre che all'invecchiamento precoce e alle deficienze immunitarie.

È possibile rafforzare il sistema antiossidante curando che nell'alimentazione quotidiana siano presenti le sostanze nutritive essenziali che in esso trovano impiego: gli oligo elementi come lo zinco, rame, ferro, manganese e selenio; le vitamine A (sotto forma di Beta-carotene), C, E, F (acidi grassi polinsaturi), le vitamine del complesso B e la vitamina D; i composti solforati quali la Cisteina, la Metionina e il glutatione.

In conclusione si può dire che lo stress ha una influenza capitale sullo stato di salute; lo stress non è limitato solamente alle pressioni che la vita quotidiana può esercitare su tutti noi, ma questo termine ingloba una serie complessa di fattori che nel loro insieme vengono studiati dall'ecologia clinica: molte problematiche sovrapponibili ai sintomi da allergia o intolleranze alimentari sono effettivamente legate allo stress ed in questa causa va ricercata la soluzione.

Bibliografia:

A. Levine, P.M. Kidd, Antioxidant adaptation; its role in free radical pathology, Allergy research Group, Biocurrent Division.

Selye, Stress senza paura, trad. it. Rizzoli, Milano 1976, 1980.

G. Sulman, The effects of air ionization Electric fields, Atmospherics and other Eléctric Phenomena on man and animai, C. C. Thomas, Springfield, Ill.

Vester, Il fenomeno stress, trad. it. Giunti Barbèra, Firenze 1980

Cap. 2 - Che cosa è l'immunità?

Si può semplicemente dire che il sistema immunitario è costituito da un insieme di cellule e proteine (anticorpi) capaci di riconoscere ed eliminare qualsiasi microorganismo o cellula potenzialmente pericolosi per l'organismo stesso (antigeni).

Detto questo, va precisato che il termine “sistema” esprime già un concetto importante. Generalmente noi ragioniamo per schemi preconcepiuti: “ho male alla testa, ho mal di stomaco”, queste espressioni sono la manifestazione più semplicistica di un certo disagio che il paziente percepisce come dolore ma in realtà può essere la conseguenza di un insieme di fattori diversi.

Partendo da questo esempio il concetto che si esprime nel termine *sistema*, prevede che l'immunità sia un fenomeno complesso che coinvolge tutto l'organismo ed è influenzato da una miriade di fattori sia interni sia esterni. Semplicisticamente si può dire che il sistema immunitario rappresenta *la difesa dell'organismo nei confronti di tutti i potenziali fattori nocivi sia endogeni sia esogeni* e che rappresentano una minaccia verso la sua integrità strutturale; in definitiva esso si oppone a tutto ciò che non riconosce come normale, mettendo in atto una serie di meccanismi finalizzati all'eliminazione dell'agente estraneo che in gergo si definisce **antigene** (*Per antigene s'intende ogni sostanza sia interna che esterna all'organismo che non viene riconosciuta come propria e dunque viene catalogata come estranea da parte del sistema immunitario e quindi è da eliminare perché pericolosa*).

Oltre ciò è importante capire il concetto di *gerarchizzazione della risposta immunitaria*. La risposta del sistema immunitario alle aggressioni esterne è *intelligente e razionale* nel senso che essa utilizza delle armi differenti in base alla necessità specifica: ad esempio se un batterio penetra in un organismo sano il primo meccanismo che il sistema mette in atto sarà il più elementare nella scala delle sue potenzialità ossia la **fagocitosi** (*La fagocitosi è la capacità posseduta da diverse cellule di ingerire materiali estranei e di distruggerli*). Questo fenomeno prevede l'utilizzo di particolari cellule specializzate capaci di internalizzare e digerire la particella batterica.

Purtroppo non sempre le cose sono così semplici; ci può essere un'invasione batterica, dove i microorganismi sono in numero elevatissimo o viceversa il numero è limitato ma il batterio è molto aggressivo. In queste circostanze la semplice fagocitosi non basta e dunque il sistema dovrà adottare altre strategie per combattere l'infezione. In base a questa descrizione possiamo dire che l'immunità è estremamente versatile in tutte le sue manifestazioni. Difatti *le reazioni del sistema immunitario sono sempre proporzionali e specifiche secondo il tipo di aggressione ed alle sue caratteristiche; in breve, il sistema immunitario è “intelligente” nel senso che è un sistema cognitivo capace di decifrare una miriade di segnali adattando una risposta adeguata.*

Altra meraviglia del sistema immunitario di cui parleremo ampiamente più avanti è la sua capacità di riconoscere e rispettare quello che riconosce come proprio o “**self**”. Per queste ragioni il sistema immunitario è un tutt'uno con l'organismo cooperando strettamente con i vari organi ed è intelligente e riflessivo: è quindi logico pensare che un tale sistema possa influenzare in maniera preponderante altre funzioni dell'organismo.

Organizzazione della risposta immunitaria

Il termine immunità deriva dal latino “*immunitas*”, termine che significa indenne, inalterato. Come abbiamo detto il sistema immunitario ci protegge dalle aggressioni sia interne sia esterne. Le cellule del sistema immunitario nascono nel midollo osseo e migrano nel sangue e da questa sede in ogni distretto dell'organismo, dove operano la loro funzione difensiva. In assenza di queste difese, la minima aggressione causerebbe danni gravissimi e risulterebbe fatale.

Schematicamente si distingue una immunità di tipo adattiva ed una di tipo innata. Partendo da quest'ultima, come intende il termine stesso, **l'immunità innata** è presente sin dalla nascita e non ha memoria né può essere modificata con i contatti esterni che l'organismo avrà nel corso della sua vita.

Questo tipo d'immunità è rappresentata principalmente dalle cellule “spazzine” che una volta

attivate possono divorare tutto ciò che viene recepito dall'organismo come estraneo e dannoso.

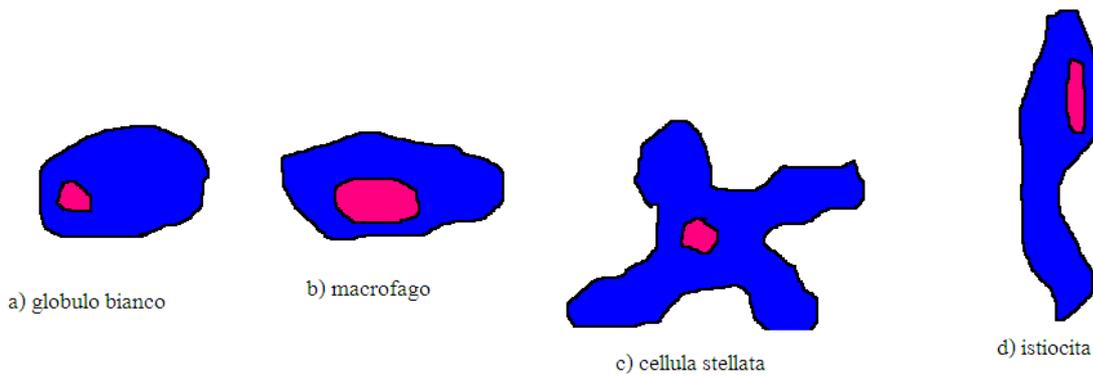
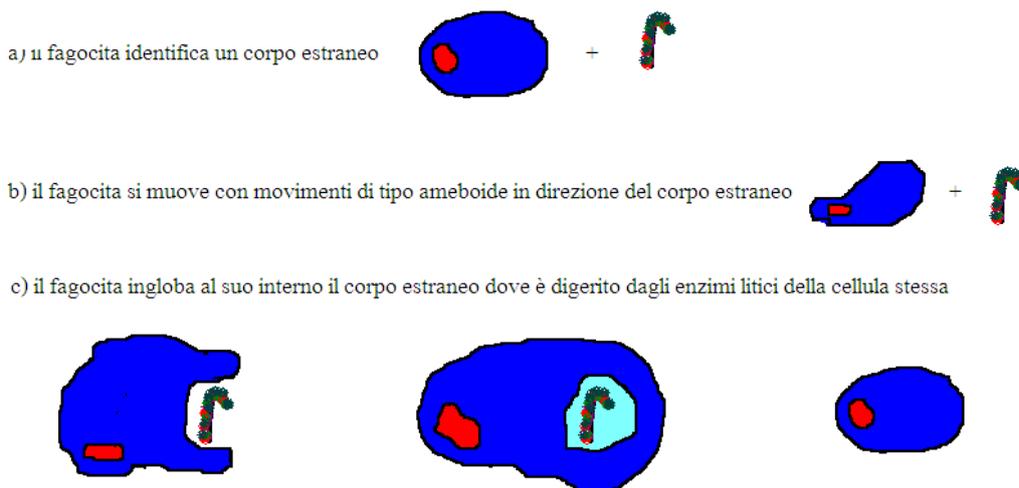


fig.1:le cellule che svolgono la funzione di "pulizia" sono chiamate "fagociti"; l'insieme di queste cellule che sono presenti in ogni distretto del nostro organismo prende il nome di "sistema reticolo istiocitario": nei vari organi assumono conformazioni diverse ma svolgono la stessa funzione della fagocitosi.

Gran parte di queste cellule appartengono alla grande famiglia dei *globuli bianchi* e comprendono i globuli bianchi con le loro sottoclassi, i macrofagi, cellule stellate, ecc. (fig.1)

Tutte queste cellule hanno una capacità straordinaria di riconoscere le sostanze dannose ed interiorizzarle al loro interno dove saranno demolite dai loro potenti enzimi. (fig.2)

fig.2: il meccanismo della fagocitosi



Questo tipo di immunità segue il principio del tutto o nulla, nel senso che queste cellule discriminano ciò che è pericoloso da quello che è innocuo; esse hanno anche la capacità di comunicare con altre cellule vicine coinvolgendole nel processo difensivo così da renderlo ancora più efficace. Per realizzare questo fine, le cellule immunocompetenti producono delle sostanze particolari chiamate **citochine** che fungono da messaggeri per il richiamo di altre cellule sul luogo dove si svolge il processo difensivo; si avvia dunque quel processo a cascata che genericamente noi chiamiamo **infiammazione**.

L'altro tipo di immunità viene detta di tipo **specifico** o **adattivo** ed ha come protagonisti una classe di cellule del sangue chiamate **linfociti** i quali scandagliano accuratamente ogni distretto dell'organismo e quando rilevano anche una minima alterazione molecolare nei tessuti o nel

sangue, avviano una risposta efficace atta a rendere innocua tale alterazione.

I processi operati da questo tipo di immunità adattiva sono molto più fini e complessi rispetto a quelli precedenti e sono acquisiti nel senso che si organizzano dopo la nascita man mano che l'organismo viene in contatto con i vari antigeni esterni.

Ogni volta che questi linfociti avviano una reazione difensiva verso un determinato antigene ne conservano la memoria così che un successivo contatto con lo stesso antigene provocherà una risposta specifica, immediata e radicale.

Questo è quanto succede comunemente dopo un'infezione da virus come quello del morbillo o di altre malattie esantematiche dell'infanzia; una volta acquisita l'immunità verso quel virus essa verrà mantenuta per tutta la vita, ed anche se ci sarà un successivo contagio, la malattia non si ripeterà.

Il sistema immunitario rappresenta dunque la difesa contro i pericoli esterni ed interni all'organismo e tali difese sono ragionate e misurate.

Una prima riflessione da fare a questo proposito è correlata ai *comportamenti istintivi* che gli organismi superiori mettono in atto per prevenire le aggressioni esterne; molti animali utilizzano la loro stessa saliva per disinfettare le escoriazioni o per pulire il pelo eliminando parassiti e altri agenti patogeni.

Nell'uomo molte di queste attitudini sono influenzate dalla cultura ed ai luoghi di provenienza tuttavia esistono comportamenti istintivi che spingono gli individui verso atteggiamenti stereotipati ed innati con funzione protettiva e preventiva. A proposito di prevenzione, vorrei ricordare che la più grande scoperta d'ordine sanitario del secolo scorso, scoperta che ha salvato e salva tuttora milioni di vite, non sono gli antibiotici o altri farmaci ma semplicemente l'utilizzo del frigorifero che permette di prevenire molte forme di infezioni alimentari potenzialmente letali.

A parte l'aspetto comportamentale, a livello effettivo la prima difesa che l'organismo mette in atto è legata intrinsecamente alla sua integrità anatomica; difatti le prime strutture difensive che il sistema immunitario sfrutta per limitare le aggressioni esterne sono la **cute** e le **mucose**.

Lo strato corneo della cute e l'integrità delle mucose permettono all'organismo di affrontare efficacemente una strategia protettiva e la perdita di questa integrità può già esporre l'organismo a potenziali pericoli; ad essi si aggiungono il potere antibiotico e disinfettante delle secrezioni come il sudore, la saliva, ed i succhi gastrointestinali.

La nostra pelle è un vero e proprio organo che svolge azione di barriera ed è lo specchio di molti disagi interni; com'è noto, la pelle e le mucose sono il bersaglio di certe malattie allergiche come la *dermatite da contatto* o psicosomatiche ed autoimmunitarie come ad esempio *l'intolleranza al glutine*: malattia autoimmunitaria che provoca profonde alterazioni della mucosa gastrointestinale e di cui ci occuperemo ampiamente nel capitolo specifico.

A questo punto è importante che il lettore afferri il concetto di **equilibrio immunitario**: lo stato di salute è mantenuto dal rispetto dell'equazione che segue:

$a = b + c$ dove **a**) rappresenta l'efficienza delle difese e delle reazioni immunitarie, **b**) aggressività degli agenti patogeni, **c**) rapidità d'invasione dell'agente patogeno. Quando questi fattori sono in equilibrio lo stato di salute dell'organismo è conseguentemente mantenuto in equilibrio, viceversa la prevalenza dei fattori **b** o **c** sul fattore **a** causa lo stato di malattia.

Supponiamo che un agente patogeno, ad esempio un batterio dotato di una particolare aggressività, superi questo equilibrio; in questo caso seguirà la logica dove $a < b + c$ quindi il sistema immunitario dovrà mettere in atto una strategia adeguata atta ad eliminare il batterio patogeno.

In natura gli agenti patogeni possono superare le prime difese dell'organismo attuando delle strategie di aggressione e di invasione del tutto peculiari.

Il sistema immunitario reagisce all'insulto infettivo con due meccanismi specifici: la *risposta cellulare* che è la più semplice e la prima ad essere messa in atto, e la *risposta umorale* che è molto più fine e complessa ma anche molto più letale. In realtà i due meccanismi sono diversi ma si complementano a vicenda nel senso che le due risposte sono armonizzate tra di loro.

La **risposta cellulare** si caratterizza per l'intervento di cellule specifiche del sistema immunitario, capaci di divorare e digerire il microorganismo e come abbiamo già detto, essa è innata cioè è già presente alla nascita mentre la **risposta umorale** si caratterizza per la produzione da parte delle

cellule del sistema immunitario di sostanze capaci di danneggiare il microorganismo invasore e si affina nel tempo. Questa definizione della risposta immunitaria è molto semplicistica, tuttavia rende bene l'idea del meccanismo di base con cui il sistema immunitario esplica la sua strategia di difesa. Da quanto detto capiamo che il sistema immunitario è costituito da cellule per lo più distribuite in tutte le parti dell'organismo e da un'infinità di sostanze prodotte da queste stesse cellule. Oltre a ciò la risposta attuata dal sistema immunitario può essere specifica o non specifica, nel senso che ogni volta che il sistema si attiva per eliminare un microorganismo (risposta aspecifica), ne conserverà la memoria ed a seguito di una successiva aggressione del medesimo microorganismo esso attuerà una risposta molto più veloce ed efficace (risposta specifica). Questo concetto è importantissimo ed è chiamato appunto della **memoria immunologica**.

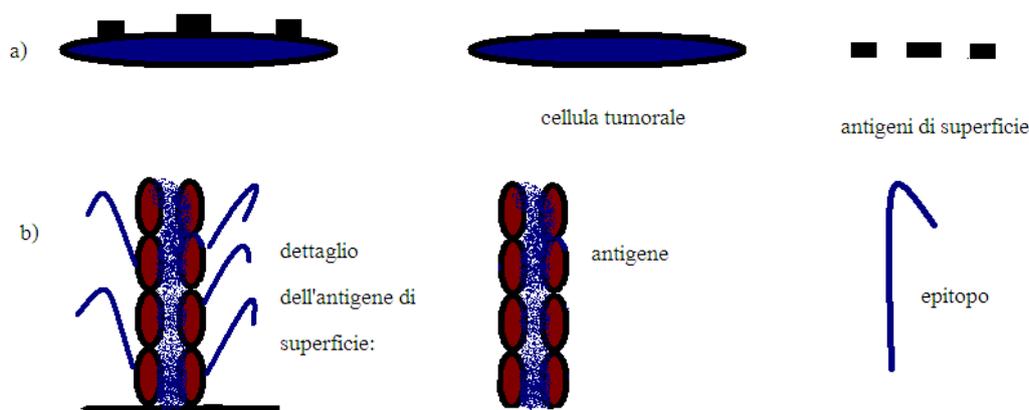
Il concetto di antigene

Per comprendere al meglio i meccanismi immunitari che verranno via via spiegati nei prossimi capitoli è assolutamente necessario che il lettore afferri il concetto di un'espressione fondamentale nel gergo biologico: quella di **antigene**. (Per antigene s'intende ogni sostanza che provoca una risposta immunitaria).

Come abbiamo detto, gli organismi viventi sono continuamente bersagliati da una miriade di aggressioni da parte di agenti infettivi, tossici o semplicemente da sostanze inerti che comunque sono estranee all'organismo stesso. Tali sostanze possono essere esterne ma anche interne; pensiamo un momento al fatto che ogni giorno le nostre cellule sono sottoposte ad un'infinità di stimoli negativi capaci di alterare il loro DNA. Fortunatamente esse sono munite di un efficace sistema di autoriparazione, ma in certi casi esse soccombono e si trasformano in cellule tumorali; anche certi virus possono trasformare le cellule sane in cellule tumorali: in tal caso il sistema immunitario non le riconoscerà più come proprie o "Self", ma le identificherà come estranee e le distruggerà.

Fig.3: gli antigeni sono tutte le sostanze che vengono riconosciute come estranee e pericolose per l'organismo.

Essi sono rappresentati da piccole frazioni molecolari che sporgono dalla superficie di un virus, parassita, cellula tumorale o qualsiasi altra sostanza riconosciuta come estranea



Gli antigeni in definitiva sono piccole frazioni di molecole soprattutto proteiche, a volte combinate con altre molecole di zuccheri che sono riconosciute dal sistema immunitario e inducono una risposta da parte di questo (fig.3).

Per essere riconosciuta come antigene una molecola deve essere sufficientemente grossa: piccole molecole difficilmente evocano una risposta immunitaria mentre molecole di dimensioni maggiori hanno un'azione di stimolo maggiore; le cellule estranee posseggono diversi antigeni sulla loro membrana, e sono in grado di indurre una risposta immunitaria multipla: in altre parole tutte le sostanze capaci di interagire con il sistema immunitario siano esse corpi estranei, batteri, funghi, protozoi, virus o cellule tumorali, sono strutture molto complesse; le loro pareti sono costituite da

un insieme di molecole di grosse dimensioni tra le quali spiccano piccoli frammenti proteici costituiti da una decina di aminoacidi. Sono proprio questi frammenti che si comportano da antigeni ed inducono una risposta immunitaria specifica dato che, come se fossero impronte digitali, essi sono diversi da microorganismo a microorganismo (fig.3).

Le proteine ed i carboidrati sono buoni antigeni mentre i lipidi non suscitano facilmente una grande risposta immunitaria a motivo della semplicità e ripetitività della loro struttura molecolare.

Si è visto inoltre che gli antigeni presenti in forte concentrazione come quelli della superficie di una stessa cellula, sono in grado di stimolare direttamente i B-linfociti a produrre anticorpi senza passare attraverso la rielaborazione dei T-linfociti-Helper; si è inoltre constatato che il processo di espansione clonale dei B-linfociti a seguito del contatto con forti concentrazioni di antigene tende ad autolimitarsi quando la produzione di anticorpi raggiunge un'alta concentrazione (*tolleranza immunitaria per alte concentrazioni*).

A dire il vero esiste anche il fenomeno inverso: una *tolleranza immunitaria per basse concentrazioni di antigeni*; se la concentrazione di antigene è molto bassa e non raggiunge una certa soglia essa non viene riconosciuta dal sistema immunitario: questo meccanismo spiegherebbe il fatto che alcuni tumori allo stato iniziale non vengono riconosciuti ed aggrediti dal sistema immunitario.

A conferma di questa ipotesi si è constatato che nei soggetti immunodepressi (*con sistema immunitario inefficiente*) compaiono con alta frequenza tumori altrimenti molto rari nei soggetti sani come i reticolosarcomi e i tumori linfatici, mentre i tumori comuni compaiono con la stessa frequenza della popolazione normale.

La situazione è diversa per certi tumori come quelli indotti da virus o da certi agenti chimici, le cui cellule presentano alte concentrazioni di antigeni che suscitano una vigorosa reazione da parte del sistema immunitario dell'ospite.

Fortunatamente il sistema dell'immunità innata, attraverso la produzione delle citochine esercita un controllo molto efficace contro le cellule trasformate indipendentemente dalla produzione di anticorpi.

Sembrirebbe che il venir meno di questi meccanismi immunitari di controllo con l'età, esponga i soggetti anziani ad un rischio maggiore di sviluppare tumori.

Altro aspetto importante: all'interno di queste frazioni proteiche che formano gli antigeni, il sistema immunitario riconosce preferenzialmente delle piccole zone (a) che prendono il nome di **epitopi** (fig.3).

Se dunque l'antigene è in grado di indurre una risposta immunitaria questo è per merito degli epitopi che si trovano al suo interno cioè di quelle piccole zone all'interno della loro struttura che sono più famigliari e che vengono preferenzialmente riconosciute dal sistema immunitario un po' come il percepire chi parla la propria lingua madre in mezzo ad un gruppo di persone che parlano contemporaneamente diverse lingue.

Altro importantissimo concetto da acquisire è rappresentato dal fatto che quando due antigeni contengono nella loro molecola degli epitopi simili, gli anticorpi che si formano a seguito del contatto con uno di questi antigeni colpiranno indistintamente anche l'altro antigene simile (fig.4). Questo concetto sta alla base del fenomeno della *reattività crociata* e delle *malattie autoimmuni*.

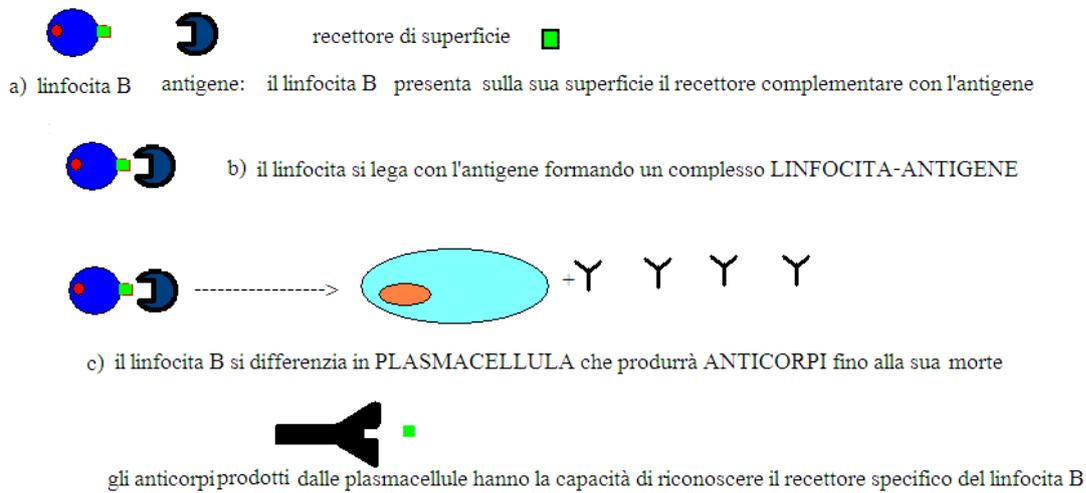
Si è constatato inoltre che il contesto tramite il quale un antigene viene presentato al sistema immunocompetente può provocare una risposta di intensità differente: gli antigeni di piccole dimensioni che diffondono facilmente nei liquidi organici suscitano meno potentemente una risposta immunitaria rispetto agli stessi antigeni legati a particelle più grosse che li rendono meno solubili; questo principio viene sfruttato per potenziare una risposta immunitaria ad esempio nelle vaccinazioni.

Il concetto di Anticorpo

Gli anticorpi sono molecole proteiche che nella elettroforesi del siero sono rappresentati nella

frazione globulinica (da qui il sinonimo di *Immunoglobuline*). Essi hanno la funzione di neutralizzare gli antigeni attraverso la formazione degli *immunocomplessi* che precipitando facilitano l'azione dei macrofagi e del complemento.

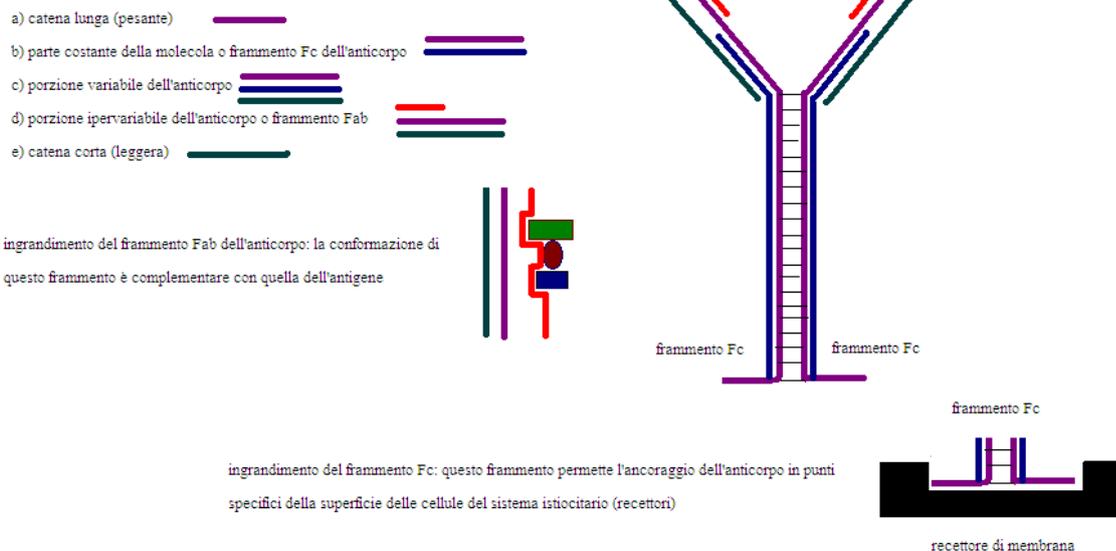
fig.5) reazione tra linfocita B e un antigene:



Come già accennato, quando un linfocita-B riconosce un antigene, esso si espande come clone differenziandosi in **plasmacellule** che producono anticorpi specifici contro l'antigene che ha. Questi anticorpi prodotti hanno tutti la medesima struttura dei recettori presenti sulla superficie dei B-linfociti attivati a plasmacellule (fig.5) innescano la reazione, dopo di che questa cellula muore.

Gli anticorpi hanno una struttura molecolare particolare che ricorda la lettera Y (fig.6).

fig.6: rappresentazione schematica della struttura di un anticorpo:



La struttura degli anticorpi è composta da quattro catene proteiche: due lunghe definite come "pesanti" e due corte o "leggere". L'analisi chimica di queste molecole ha dimostrato che la loro struttura è composta in entrambe le catene da una *regione costante* dove la successione in aminoacidi è sempre uguale, e una *regione variabile* dove la composizione in aminoacidi cambia da un anticorpo all'altro.

Ricordando questa forma ad Y degli anticorpi, si può dire schematicamente che la parte inferiore della molecola è comune ed uguale in tutte le classi di anticorpi e prende il nome di *frammento Fc*

delle immunoglobuline (fig.6), mentre le due braccia della forma ad Y degli anticorpi costituiscono la *porzione variabile* di questi e nella porzione finale delle due braccia della Y esiste una piccola porzione molecolare *ipervariabile* nel senso che può assumere moltissime conformazioni differenti e che viene chiamata *frammento Fab*. Questa piccola regione dell'anticorpo, forma una specie di tasca che reagisce con gli antigeni che hanno una struttura a lui complementare (fig.6).

In effetti, per molto tempo ci si è chiesto quale fosse il meccanismo tramite il quale ogni anticorpo riconosce il suo antigene complementare; la risposta è proprio nella struttura del *frammento ipervariabile Fab* degli anticorpi che riconosce e reagisce con i suoi antigeni complementari.

Facendo un semplice esempio, se le due braccia della Y rappresentano una chiave, questa regione ipervariabile è paragonata alla dentellatura della chiave che permette di aprire la serratura: in base alla variazione della dentellatura si possono avere un'infinità di possibilità diverse.

Tornando alle caratteristiche delle molecole degli anticorpi, il tronco inferiore della Y che è formato dall'unione dei tratti inferiori delle due catene pesanti prende il nome di tratto o *frammento Fc* (fig.6).

Questo frammento Fc che costituisce la base della Y è importante per due aspetti: da una parte è il frammento che permette l'ancoraggio dell'anticorpo sui recettori dei linfociti-B, mentre dall'altra *quando gli anticorpi attaccano l'antigene legandosi ad esso con i loro frammenti Fab, questi espongono all'esterno i loro frammenti Fc che verranno riconosciuti e legati ai recettori delle cellule fagocitarie*, ed a seguito di tale legame il complesso antigene-anticorpo sarà ingerito e demolito da parte di queste cellule (fig.7); altra funzione importante del frammento Fc degli anticorpi è quella di attivare a seguito del legame con l'antigene la *via classica del sistema del complemento* che vedremo più avanti, e di fare passare gli anticorpi attraverso la placenta.

Altro aspetto degli anticorpi è rappresentato dal fatto che nella loro molecola si distinguono piccole differenze strutturali che permettono di classificare cinque sotto-tipologie anticorpali definite dalle lettere A, E, G, M, D.

Queste differenze strutturali conferiscono delle caratteristiche peculiari ad ogni specifica classe di immunoglobuline: le *IgM* sono la classe di anticorpi che compare per prima a seguito della reazione con un antigene; grazie alla conformazione del loro frammento Fc si dispongono a formare delle unità di cinque molecole o *pentameri* in grado di attivare il sistema del complemento per via classica ed indurre così il focolaio di infiammazione: successivamente compariranno le immunoglobuline di classe *G* che rappresenta la classe prevalente di anticorpi e sono quelle che passano dalla madre al feto attraverso la placenta conferendo a quest'ultimo un'immunità passiva.

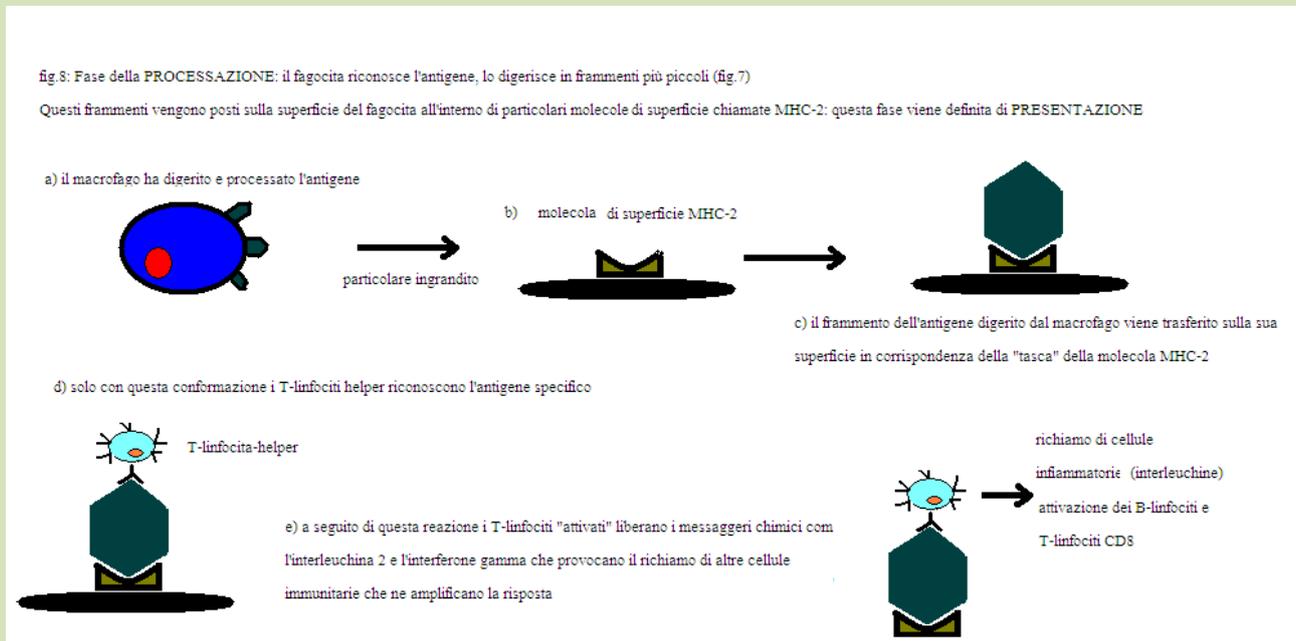
Le immunoglobuline di classe *A* invece sono protette dalla digestione enzimatica e quindi possono essere secrete nel muco delle vie respiratorie, saliva, lacrime, latte materno e servono a proteggere le mucose dalle aggressioni esterne e a proteggere il poppante dalle infezioni esterne dato che, attraverso il latte, la madre gli passa i suoi anticorpi di classe A. Le *IgA* non sono in grado di attivare il complemento ma possono rendere inoffensive delle tossine e virus ricoprendoli e disattivandoli.

A livello dell'apparato respiratorio e della mucosa intestinale il loro ruolo è fondamentale da un punto di vista preventivo delle infezioni dato che esse inattivano i microorganismi ancora prima che questi possano penetrare nel sangue. Le *IgD* rappresentano la classe di immunoglobuline che fungono da recettori sulle membrane cellulari dei linfociti. Infine una classe importante di immunoglobuline sono la *IgE* che sono presenti nel sangue in concentrazioni bassissime e che *sono le responsabili dei fenomeni allergici: nelle persone sofferenti di allergia queste immunoglobuline sono aumentate notevolmente*.

La loro capacità di indurre l'allergia in soggetti predisposti è legata al loro frammento Fc che si lega alle membrane di particolari cellule che sono i granulociti eosinofili del sangue che liberano istamina la sostanza che provoca il fenomeno allergico. Le *IgE* non attraversano la placenta e non attivano il complemento.

Meccanismi della risposta immunitaria

Vi sono sostanziali differenze tra l'immunità *innata* e quella *adattiva*: nella prima le risposte sono immediate, in quanto le cellule fagocitarie sono già pronte per effettuare le loro funzioni; nel secondo tipo d'immunità *adattiva* i linfociti nascono "vergini" fino al momento in cui entrano in contatto con una sostanza estranea innescando una *risposta primaria*, che dura diversi giorni, necessari per produrre gli anticorpi ed annientare l'antigene pericoloso; una volta fatto questo, alcuni di questi linfociti porteranno dentro di sé la *memoria* di questo contatto ed ogni volta che il medesimo agente penetrerà nell'organismo sarà immediatamente riconosciuto da questi linfociti che ne portano la memoria (fig.8).



La risposta primaria

Una volta che un microorganismo supera i sistemi barriera dell'organismo esso si confronterà con il nostro sistema immunitario.

Immaginiamo che dei batteri penetrino attraverso una ferita nel sottocute di un arto; il primo sintomo che avvertiremo a livello della ferita sarà il rossore, il rigonfiamento con l'eventuale dolore e la difficoltà al movimento con la probabilmente comparsa della febbre. Questi sintomi sono il segno di una infezione in atto e della conseguente reazione del sistema immunitario. In realtà questa situazione è la conseguenza di una sequela *innata*, specifica e stereotipata del sistema immunitario che chiamiamo *risposta non specifica*.

Andando per ordine dopo la penetrazione dei batteri nel sottocute si attivano le cellule fagocitarie già presenti nella zona le quali non solo cominceranno a fagocitare il massimo numero di batteri presenti, ma produrranno delle sostanze chimiche che amplificano ulteriormente l'infiammazione e richiamano dai capillari dilatati altre cellule fagocitarie presenti nel sangue nella sede dell'infiammazione.

Come precedentemente detto, quando si verifica un focolaio infiammatorio attorno ad una sostanza estranea, le prime cellule che accorrono sul posto liberano le *citochine* che sono i loro messaggeri e che attireranno altre cellule fagocitarie già presenti nelle vicinanze; tutte queste cellule responsive possono essere considerate uguali e si impegnano nella sola reazione che è loro confacente: *divorare e digerire la sostanza estranea* (fig.1).

Le cellule che partecipano alla fagocitosi vengono chiamate genericamente cellule del **sistema reticolo-istiocitario**.

*(per sistema reticolo-istiocitario s'intende l'insieme di tutte le cellule fagocitarie che appartengono al sistema dell'immunità innata cioè quelle cellule presenti in tutto l'organismo e che svolgono tutte la medesima funzione fagocitaria: esse assumono aspetto e caratteristiche funzionali diverse a seconda che siano libere nel sangue; in tal caso si definiscono monociti. Le cellule migrate nei tessuti o nelle cavità sono definite: **macrofagi** o, se sono fisse nei tessuti, **istiociti**, **cellule dendritiche** nella milza e nei linfonodi e **cellule di Langherans** nella cute).*

Queste cellule vengono prodotte dal *midollo osseo* e costituiscono la prima linea di difesa cannibalizzando tutte le particelle estranee come microbi, detriti cellulari, macromolecole estranee, generando in loco, attraverso la secrezione delle citochine (IL-1, IL-6, TNF, ecc.), la reazione infiammatoria.

(Le citochine sono ormoni proteici a basso peso molecolare e a breve raggio di azione: sono un gruppo molto vario di molecole, accomunate dalla proprietà di regolare la risposta immune e infiammatoria, ma dotate di effetti molto diversi, soprattutto hanno un'attività antivirale ed antineoplastica. Esse vengono prodotte in particolar modo dai linfociti stimolati dall'antigene e dalle cellule fagocitarie: in tal caso si chiamano linfocine.)

Come si è detto dunque, sul luogo dove avviene la penetrazione di sostanze estranee accorrono queste cellule che fagocitano l'intruso e nello stesso tempo secernono le *citochine* ad azione *pro-infiammatoria*, favorendo l'arrivo in loco di altre cellule fagocitarie.

Supponiamo per esempio che un antigene esterno come un batterio, un fungo, un protozoo, o una cellula tumorale entri nel sangue e cominci a moltiplicarsi: il primo passo che il fagocita farà nella sua strategia di difesa sarà quello di identificare ad attaccare il corpo estraneo così da inglobarlo nel suo interno dove verrà digerito (fig.1).

A seguito di questa trasformazione, alcuni frammenti di questi antigeni verranno trasportati sulla superficie di questa cellula dove potranno essere riconosciuto dai linfociti T-Helper (fig.7).

In altre parole nello svolgere la funzione della **fagocitosi** (*processo mediante il quale alcune cellule sono in grado di inglobare nel loro interno e digerire sostanze estranee*) le cellule dell'immunità innata non solo ottengono la distruzione delle sostanze potenzialmente pericolose, ma sono in grado di elaborare il materiale ingerito in modo tale da renderlo riconoscibile ai linfociti che a loro volta avvierebbero la risposta producendo gli anticorpi contro quest'antigene. (*questo processo coinvolge una sottoclasse di linfociti chiamati linfociti T-Helper*).

Queste tappe sono definite con il termine di *processazione* e di *presentazione* dell'antigene.

Nella fase di processazione l'antigene viene individuato dalla cellula fagocitaria, inghiottito e smantellato da questa cellula del sistema reticolo-istiocitario, mentre nella fase di presentazione dei piccoli frammenti dell'antigene demolito sono trasferiti sulla superficie della cellula stessa e posizionati dentro certi anfratti delle molecole di superficie chiamate MHC-2: solo in questa associazione i linfociti T-Helper riconosceranno l'antigene e accorreranno in loco (fig.8).

A seguito del riconoscimento dell'antigene, i linfociti T-helper attivati si moltiplicano formando un **clone**.

Nello stesso tempo i linfociti T-helper inizieranno a secernere la **interleuchina 2** che provoca il richiamo e l'attivazione nella sede della reazione di altre cellule che devono cooperare nella risposta immune.

Questi fenomeni sono catalizzati dalle molecole di **interferone- γ** prodotte dai linfociti T-Helper stessi.

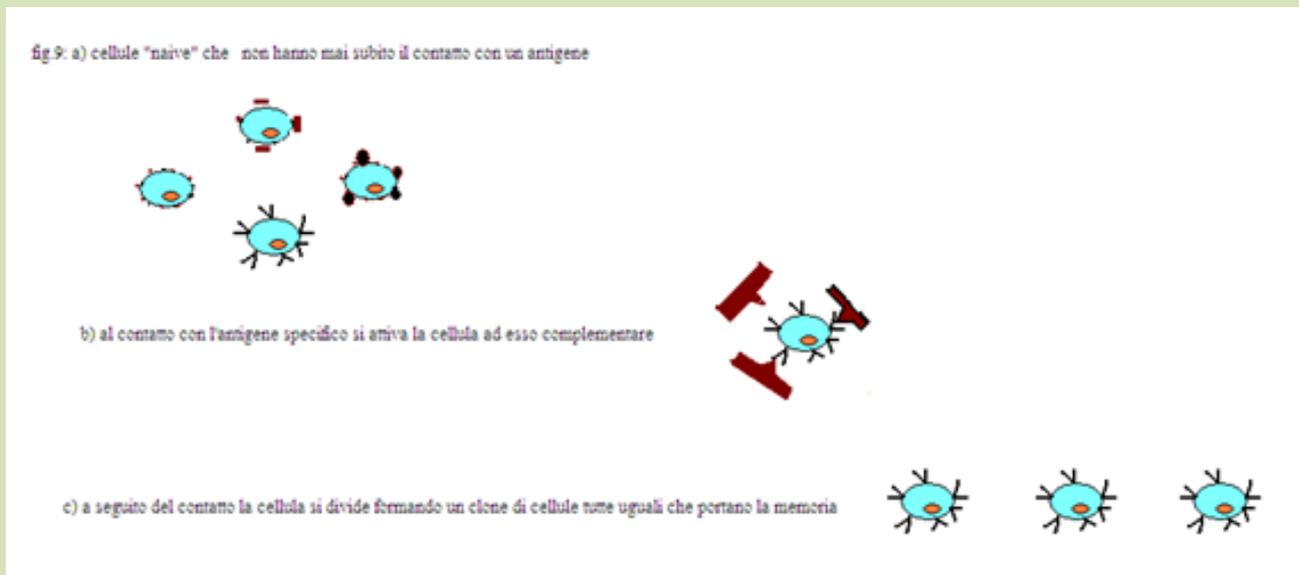
Come appare evidente, i linfociti T, a differenza di quelli B, non sono in grado di riconoscere le molecole antigeniche nella loro configurazione nativa, ma solo a seguito della loro processazione e presentazione: la formazione cioè di frammenti da esso derivanti che sono demoliti e montati su una tasca delle molecole del sistema maggiore di istocompatibilità presente sulla superficie delle cellule del sistema reticolo isticitario.

La risposta secondaria

Abbiamo già accennato alla capacità del sistema immunitario di conservare la memoria dei suoi precedenti contatti. Mentre la risposta primaria o non specifica, è naturalmente presente alla nascita, la risposta secondaria o specifica lo è come conseguenza di precedenti contatti.

Supponendo che un organismo venga in contatto con un antigene x esso metterà in atto tutti i meccanismi per distruggerlo, ma nello stesso tempo alcune cellule che hanno partecipato alla neutralizzazione di questo antigene manterranno la memoria verso quella sostanza x, così che ad un successivo contatto con il medesimo antigene la risposta sarà molto più veloce, efficace e potente.

Le vaccinazioni sfruttano effettivamente questa potenzialità del sistema immunitario. La risposta specifica non è dunque una risposta innata ma è *adattiva*. Questo meccanismo rivela l'intelligenza del suo progettista dato che se dovessimo avere un numero congruo di cellule per difenderci da tutte le potenziali sostanze pericolose presenti in natura, il sistema immunitario con le sue cellule avrebbe bisogno di uno spazio anatomico gigantesco: al contrario, con questo ingegnoso sistema l'organismo conserva, come se avesse un archivio a sua disposizione tutte le informazioni necessarie per produrre un'infinità di anticorpi con un numero esiguo di cellule che posseggono la memoria del primo contatto e che sono capaci di espandersi in caso di successivo contatto col medesimo antigene.



Questo è il fenomeno dell'*espansione clonale*: alla nascita noi abbiamo le cellule del sistema immunitario allo stato "naive" cioè che non sono venute ancora in contatto con alcun antigene di natura sconosciuta. Al primo contatto con un antigene, solo il clone della cellula che ha riconosciuto quel determinato antigene si espanderà formando una generazione di cellule tutte uguali e specifiche per quel determinato antigene.

L'insieme delle cellule identiche che derivano dalle stesse cellule progenitrici rappresenta appunto il *clone cellulare* (Fig.9).

Ma com'è possibile che quei pochi linfociti che riconoscono potenzialmente tutte le sostanze estranee che potrebbero entrare in contatto col nostro sangue determinino un'azione così rapida ed efficace? I linfociti del sangue sono tutti uguali ma presentano sulla loro superficie esterna dei recettori di superficie diversi; (*per recettore s'intende una piccola molecola di superficie che come una chiave con la sua caratteristica conformazione che apre la serratura specifica, si lega ad una sostanza geometricamente complementare e compatibile con la sua conformazione*) nei B-linfociti questi recettori sono costituiti dagli anticorpi stessi da loro prodotti della classe M e D che vengono legati alle loro membrane rispettivamente con le catene pesanti mu e delta (vedi paragrafo sugli anticorpi).

*Sulla base delle differenze strutturali di questi loro recettori si possono catalogare un'infinità di linfociti diversi. Quando una sostanza estranea penetra nel sangue, essa incontrerà il linfocita con il recettore ad essa *geometricamente compatibile* legandosi insieme: una volta avvenuto questo legame, il singolo linfocita comincerà a dividersi originando un **clone linfocitario** ossia una generazione di linfociti tutti uguali e specifici per la sostanza estranea che è stata riconosciuta. (Un clone è una progenie di cellule, derivanti tutte da un singolo precursore e che hanno caratteristiche identiche.)*

Le due risposte non sono indipendenti ma correlate tra loro. Oltre ciò, esistono antigeni come quelli della parete dei batteri che sono così potenti da indurre direttamente l'attivazione dei B-linfociti senza richiedere l'intervento dei linfociti T-Helper, mentre in generale come spiegato in precedenza gli antigeni debbono essere rielaborati dai T-Helper affinché i B-linfociti possano essere attivati a plasmacellule.

Questa risposta secondaria avviene più prontamente e con maggiore intensità di quella primaria: *solamente quel clone derivato dal linfocita che effettua il riconoscimento sarà impegnato nella risposta secondaria.*

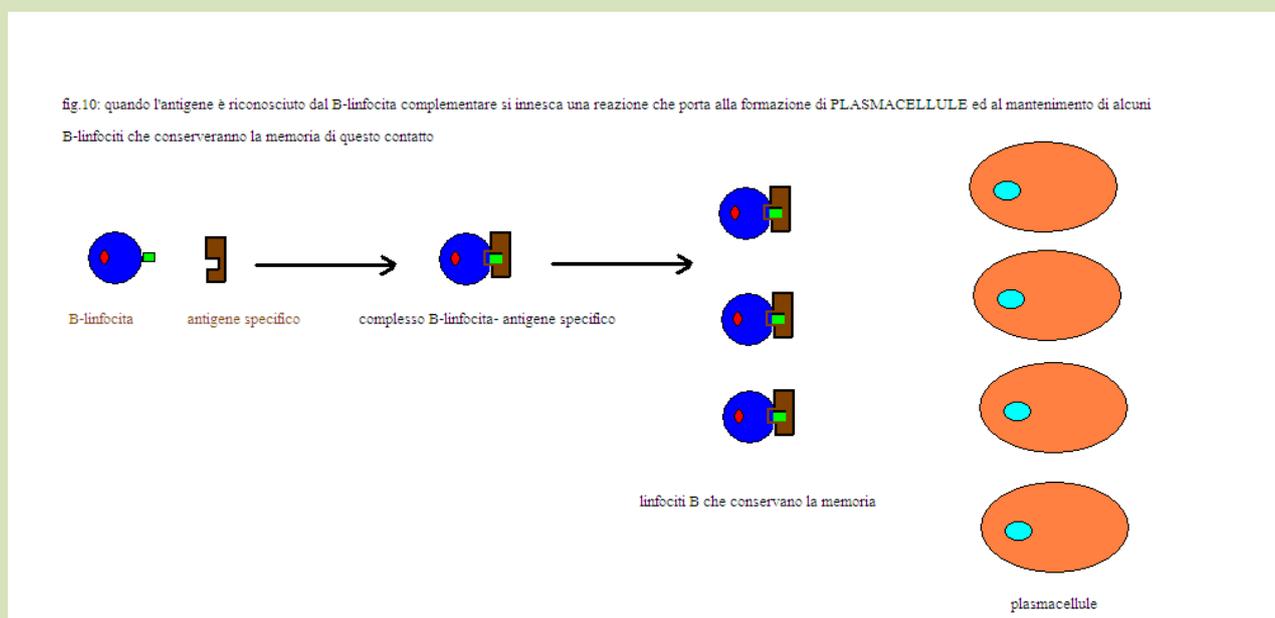
Questo evento straordinario viene definito come la *memoria immunologica*. (la memoria immunologica è la capacità che i linfociti hanno di memorizzare l'antigene che ha generato la prima risposta così da reagire immediatamente in caso di una successiva esposizione.)

In realtà le due forme d'immunità che abbiamo considerato si integrano tra loro dato che l'attivazione delle cellule fagocitarie facenti parte del sistema dell'immunità innata collaborano strettamente nell'attivazione dei linfociti dell'immunità adattiva, *fungendo da cellule che rielaborano e presentano gli antigeni sequestrati ai linfociti T.*

Le due risposte sono dunque distinte per motivi didattici ma in realtà sono interconnesse tra loro. I T-linfociti Helper (aiutanti) sono indispensabili nella risposta immunitaria ma esistono altri T linfociti che sopprimono questa risposta: sono i T linfociti Suppressor (bloccanti).

Riassumendo l'antigene quando penetra nell'organismo, incontrerà casualmente tra la popolazione eterogenea dei B-linfociti quelli a lui specifici facendoli espandere così da indurre una forte produzione di immunoglobuline ad esso complementari.

Non tutti i B-linfociti si trasformano in plasmacellule produttrici di anticorpi: una certa parte rimane allo stato di B-linfocita della memoria immunitaria; dopo la risposta anticorpale, le plasmacellule moriranno entro pochi giorni (*è stato ipotizzato che una plasmacellula produce in media 2000 anticorpi al secondo*) e la concentrazione di anticorpi diminuirà gradualmente, tuttavia quando l'antigene specifico farà la sua ricomparsa, la risposta anticorpale sarà più veloce e vistosa rispetto alla precedente da parte dei B-linfociti con la memoria (fig.10).



I linfociti

Le cellule del sistema immunitario innato sono diverse e prendono nomi differenti; esse originano dal midollo osseo e da qui passano nel sangue dove raggiungono tutti i tessuti dell'organismo.

Le cellule con funzione fagocitaria dell'immunità non specifica hanno forme e dimensioni diverse a seconda dell'organo in considerazione (cellule mesangiali nel rene, del Kupfer nel fegato, microglia nel sistema nervoso, macrofagi nel polmone, cellule dendritiche nel sangue e tessuti molli) ma fondamentalmente posseggono tutte la medesima funzione: quella di cannibalizzare e digerire le sostanze estranee.

Le cellule specifiche della risposta secondaria appartengono invece ad un'unica categoria che comunque presenta delle sottoclassi: sono i *linfociti*.

I linfociti rappresentano le cellule immunocompetenti propriamente dette; sono piccole cellule tondeggianti con grosso nucleo ed un vasto corredo di *recettori* posti sulla loro membrana cellulare i quali permettono loro di farle interagire con altre cellule; anche i *linfociti si originano nel midollo osseo da un precursore comune e da questa sede passano nel sangue, dove raggiungono tutti i distretti dell'organismo*.

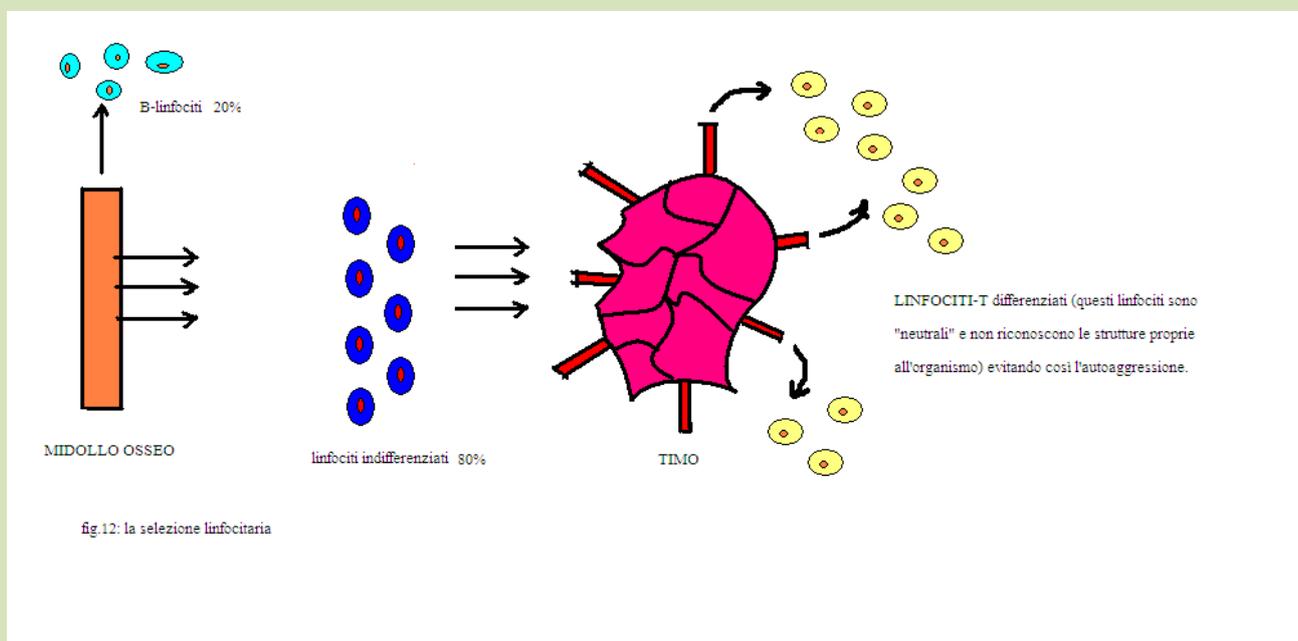
A seguito dell'incontro con un antigene si moltiplicano dando origine ad altri linfociti che mantengono la memoria, e a plasmacellule che producono gli anticorpi (fig.10).

Si è ipotizzato che ogni organismo posseda un *trilione* di linfociti e *cento trilioni* di anticorpi; come già abbiamo detto, i linfociti si originano dalle cellule staminali del midollo osseo e da questa sede migrano nelle stazioni linfatiche di stoccaggio; difatti essi si trovano liberi nel sangue e nella linfa, o in stazioni di deposito come il timo, i linfonodi, la milza, le tonsille e le stazioni della mucosa intestinale, da queste sedi passano poi nella linfa e da questa tornano nel sangue per riprendere poi un ciclo successivo in continuo movimento (fig.11).

I linfociti si distinguono poi in diverse sottoclassi sulla base del tipo di recettore che espongono; se ne distinguono inizialmente due grosse famiglie: i *linfociti T* e i *linfociti B*.

Queste due categorie linfocitarie svolgono ruoli molto diversi ma complementari tra loro al fine di annientare gli antigeni. Entrambi i linfociti hanno la stessa origine ma i linfociti che entrano in contatto con le cellule del Timo e si differenziano in **T-linfociti** o **Timociti**, e costituiranno la maggior parte (80%) dei linfociti circolanti nel sangue.

Un particolare importante è rappresentato dal fatto che la stragrande maggioranza dei linfociti che passano dal timo viene distrutta definitivamente: questo massacro ha un significato biologico importantissimo dato che tutte queste cellule distrutte sono linfociti che riconoscono gli antigeni



propri o "self" e che dunque attaccherebbero le strutture dell'organismo stesso in un processo autolesivo (fig.12).

I linfociti che sopravvivono e che maturano in T-linfociti passano nel sangue e non ritorneranno più in questo organo che, dopo la nascita va in completa atrofia.

I linfociti che non passano attraverso il timo, sono i B-linfociti (fig.12) (dove B sta per borsa di Fabrizio degli uccelli).

Altro particolare che sarà più chiaro nei prossimi capitoli ma che è importante conoscere sin da ora, è che i linfociti B che producono anticorpi *posseggono come recettori specifici gli anticorpi stessi da loro prodotti* i quali sono posizionati sulla loro superficie cellulare e quando vengono stimolati dall'antigene specifico producono e riversano nel sangue grandi quantità di anticorpi perfettamente uguali a quelli presenti sulla loro membrana.

I linfociti B producono dunque gli *anticorpi* o *immunoglobuline* e sono anche i linfociti che conservano la memoria immunologica e che si espandono come clone a seguito del contatto con l'antigene complementare (fig.10).

I linfociti T hanno recettori di struttura diversi da quelli dei linfociti B: innanzitutto questi recettori non sono anticorpi come quelli dei B-linfociti, e tanto meno non possono produrre e discernere gli anticorpi nel sangue a seguito del contatto con l'antigene specifico; questi recettori hanno piuttosto un'importantissima funzione biologica soprattutto nel *riconoscimento delle cellule tumorali*. Il meccanismo tramite il quale i T linfociti riconoscono gli antigeni non è diretto come avviene per i B linfociti, ed è molto complesso.

Gli antigeni vengono catturati dalle cellule fagocitarie e demoliti al loro interno; a seguito di questa demolizione queste cellule presenteranno alcune frazioni importanti di questi antigeni sulla loro membrana (fig.7) : a questo punto i T-linfociti che si trovano nelle vicinanze riconosceranno queste frazioni di superficie attivandosi a loro volta in due sottoclassi: i **T-linfociti CD8** che *riconoscono gli antigeni di cellule infettate da virus o tumorali uccidendole con un meccanismo citotossico* e i **T-linfociti CD4** che non eliminano direttamente le cellule alterate ma *partecipano alla attivazione dei B-linfociti e dei T-linfociti CD8; per questa peculiarità sono chiamati T-linfociti Helper* (fig.8).

Altra categoria di linfociti sono i T-linfociti Killer che come il nome già identifica, sono cellule che svolgono un'azione citotossica nei confronti delle cellule identificate come non "self". Queste cellule sono munite sulla loro superficie cellulare di recettori che reagiscono con il frammento **Fc** degli anticorpi per cui essi attaccano la cellula bersaglio solo se questa viene ricoperta dagli anticorpi specifici prodotti dalle plasmacellule attivate (fig.6) .

Esistono comunque linfociti catalogati come *Natural-Killer* che sono in grado di attaccare comunque le cellule estranee, anche senza l'intervento degli anticorpi. I T-linfociti oltre che a collaborare con i B-linfociti, sono i responsabili dell'*immunità ritardata*, il fenomeno mediante il quale si origina una reazione infiammatoria a seguito del contatto con particolari antigeni di cui il soggetto si era in precedenza sensibilizzato. Questi linfociti sono i responsabili dei fenomeni come i granulomi della tubercolosi, la dermatite da contatto ed il rigetto dei trapianti.

Organizzazione del sistema immunitario

Come abbiamo spiegato, il sistema immunitario è composto da cellule, mediatori chimici, organi specifici ed anticorpi; vedremo ora in dettaglio questo ingegnoso sistema di difesa. L'insieme di cellule fagocitarie si identifica nel termine di "**sistema reticolo istiocitario**".

Più precisamente per sistema reticolo istiocitario si intende l'insieme di tutte le cellule fagocitarie che appartengono al sistema dell'immunità innata cioè quelle cellule capaci di aggredire e digerire spontaneamente qualsiasi sostanza estranea e che assumono aspetto e caratteristiche funzionali diverse a seconda che siano (fig.1) circolanti nel sangue (monociti), o che siano presenti nei tessuti o nelle cavità (macrofagi) oppure abbiano una localizzazione tissutale fissa (istiociti) cellule dendritiche nella milza , fegato, e nei linfonodi nonché le cellule di Langherans nella cute.

Queste cellule posseggono tutte gli stessi recettori di membrana e sono in grado di passare rapidamente dal sangue ai tessuti di deposito e viceversa a motivo della loro capacità di movimento

attivo e di aderenza alle pareti dei vasi sanguigni; capacità legata a delle proteine di membrana chiamate "**adesine**".

Quali sono i meccanismi per i quali queste cellule si attivano per fagocitare le sostanze dannose?

In realtà il copione è sempre lo stesso ed è stereotipato nel senso che a differenza dei linfociti che sono attivati da antigeni specifici e complementari, le cellule del sistema reticolo endoteliale si attivano con antigeni di qualsiasi tipo.

Questo sistema ha la peculiarità d'essere ubiquitario, distribuito cioè in ogni distretto dell'organismo dove le sue cellule scandagliano fino ai più remoti distretti.

Il sistema immunitario ha comunque delle sedi preferenziali, dove espleta le sue funzioni essenziali: va detto subito che il **midollo osseo** ed il **timo** (un organo situato nel torace che si atrofizza subito dopo la nascita) sono le sedi di origine delle cellule immunitarie mentre le sedi secondarie sono rappresentate dalle stazioni linfatiche periferiche che sono l'**appendice** e le **stazioni linfatiche dell'intestino** (MALT), le **tonsille**, la **milza** ed i **linfonodi** (fig.12). Come abbiamo più volte spiegato, le cellule fagocitarie del sistema immunitario costituiscono l'immunità primaria ossia la prima barriera immunitaria aspecifica.

Queste cellule sebbene abbiano dimensioni e forme diverse a seconda dell'organo in cui si trovano, hanno tutte un precursore di origine comune e svolgono le medesime funzioni: la *fagocitosi* e la *chemiotassi* (la *chemiotassi* rappresenta la possibilità di muoversi liberamente nei vari distretti corporei, al fine di interiorizzare e digerire qualsiasi elemento estraneo e dannoso).

Queste cellule derivano dalle *cellule staminali pluripotenziali del midollo osseo* che durante le prime settimane di vita embrionale danno origine alle varie categorie di cellule immunocompetenti, in particolare si distingueranno i **globuli bianchi** con le loro sottoclassi che ne rappresentano il 70% mentre il resto dei globuli bianchi sono rappresentati dai **linfociti**.

I globuli bianchi del sangue rappresentano una classe fondamentale di cellule immunitarie; esse si dividono in diverse categorie (formula leucocitaria) in funzione della loro affinità cromatica.

In istologia vengono usate alcuni coloranti che diffondono all'interno delle cellule colorandone i vari compartimenti con tonalità diverse; questa tecnica permette di distinguere varie classi di cellule in base all'affinità verso questi pigmenti.

*Si distinguono così i globuli bianchi **neutrofili** che rappresentano la classe più cospicua (60%) e si colorano debolmente, gli **eosinofili** che si colorano intensamente di una colorazione rossastra e sono molto rari (5%) ed i granulociti **basofili** che si colorano ancora più intensamente di un rosso porpora e sono ancora più rari dei precedenti.*

*Il restante 40% dei globuli bianchi del sangue è rappresentato dai **linfociti** che si colorano debolmente e si riconoscono al microscopio per avere il loro nucleo cellulare molto sviluppato occupando quasi tutto lo spazio intracellulare.*

Queste differenze strutturali dei globuli bianchi hanno un significato ben preciso: in citologia le cellule che posseggono un nucleo molto sviluppato sono impegnate a sintetizzare le proteine mentre le cellule con nucleo più piccolo ma molti granuli intensamente colorati nel citoplasma come il resto dei globuli bianchi hanno una decisa azione aggressiva e demolitiva nei confronti delle sostanze da eliminare così da essere chiamate semplicemente cellule spazzine o fagocitarie.

Da quanto detto emerge chiaramente che i **granulociti neutrofili** posseggono un corredo enzimatico molto sviluppato per esercitare una vigorosa funzione fagocitaria. Andando nel dettaglio, i granulociti neutrofili posseggono un nucleo cellulare disuniforme, plurisegmentato che è l'espressione della capacità di queste cellule di muoversi attivamente, caratteristica che conferisce il termine di polimorfonucleati a queste cellule. Se poi potessimo osservare ancora più da vicino la superficie di queste cellule noteremo che essa non è uniforme ma costellata di escrescenze che sono i **recettori** di membrana; questo corredo strutturale svolge una funzione importantissima dato che permette loro di interagire con i segnali esterni. In altre parole questi recettori sono il loro "cervello" permettendo d'identificare i diversi segnali che pervengono adattando poi la risposta più idonea.

I granulociti neutrofili presentano sulla loro superficie dei recettori che si legano al fattore Fc degli

anticorpi di classe IgE prodotte dai linfociti B a seguito del contatto con un antigene (fig.6). Una volta attivati questi granulociti liberano delle potenti sostanze come le prostaglandine, i leucotrieni, la SRS-A, e l'istamina che causano vasodilatazione e infiammazione. (vedi capitolo sull'allergia). I **granulociti eosinofili** presentano un nucleo bilobato segno dunque di una minore attività chemiotattica o di movimento ed un'affinità molto sviluppata verso i coloranti come l'eosina; segno questo della presenza di granuli contenenti enzimi lesivi. Gli eosinofili presentano recettori cellulari capaci di legare gli anticorpi della classe IgG e IgE ed una volta attivate queste cellule liberano al loro esterno questi enzimi che hanno un'azione tossica e lesiva verso tessuti o cellule estranee. Gli eosinofili sono attivi soprattutto nel combattere le infezioni da parassiti come gli elminti; una alterazione nell'equilibrio funzionale di questa classe di globuli bianchi causa il fenomeno dell'allergia. I **granulociti basofili** si colorano di rosso porpora ed hanno un nucleo uniforme; sono scarsissimi nel sangue dato che si posizionano preferenzialmente nei tessuti molli attorno ai capillari sanguigni dove favoriscono l'infiammazione.

Il sistema del complemento

A questo punto della nostra analisi è importante introdurre il sistema del complemento. Con questo termine si identifica una serie di proteine contenute nel sangue e nei tessuti che, una volta attivate danno origine al processo dell'infiammazione attraverso una serie di reazioni preordinate e consequenziali. Queste proteine sono sintetizzate dalle cellule del fegato. Quando ad esempio un batterio penetra in un tessuto si attiva immediatamente il sistema del complemento; il suo scopo è di innescare l'infiammazione attraverso una serie di reazioni chimiche a cascata dove il prodotto di una reazione rappresenta il substrato della reazione successiva con il risultato di distruggere le cellule estranee. In parole molto semplici, i prodotti del complemento sono dei composti che s'incuneano nelle membrane delle cellule alterate o estranee danneggiandole. Per capire meglio questo complesso meccanismo s'invita il lettore a confrontare attentamente lo schema allegato (schema 4): innanzitutto esistono due modi o vie di attivazione di questo sistema.

La *via classica* si attiva attraverso l'azione degli anticorpi, mentre la *via alternativa* entra in funzione tramite meccanismi di tipo non immunitario. Il punto in cui queste due vie convergono è rappresentato dal fattore **C3**. La *via classica* non può avere luogo con la formazione dei soli anticorpi ma piuttosto essa è attivata solo dalla formazione di complessi antigene-anticorpo con l'unione dell'immuno-complesso con il frammento Fc dell'anticorpo stesso con la prima frazione del complemento denominata **C1q**; solo le immunoglobuline **M** e **G** sono in grado di attivare il complemento mentre le IgE non lo possono fare; questa possibilità è legata alla conformazione del frammento Fc di queste immunoglobuline. Quando l'immuno-complesso si lega al complesso C1q, questo complesso assume una funzione enzimatica detta: **C1q-esterasi** ed aggredisce due proteine del sangue che per convenzione chiameremo **C2** e **C4**: il frammento C2 viene scisso in due frammenti: il **C2a** e il più piccolo **C2b** che assume una funzione pro-infiammatoria, mentre il frammento C4 viene scisso anche lui in due frammenti: il **C4a** ed il **C4b**. A questo punto i due frammenti più grossi C2a e C4b si uniscono insieme per formare un grosso complesso enzimatico, la **C3-convertasi** che attiverà il frammento C3. La *via alternativa* del complemento viene attivata indipendentemente dall'azione degli anticorpi; tale via può essere attivata da lipopolisaccaridi per es., endotossine batteriche, batteri, funghi (Candida, ecc.) attraverso la formazione di una grossa molecola denominata **IF** (*Initial-factor*) che ha una grande affinità verso strutture chimiche delle membrane dei batteri e dei virus. Esso si fissa sulla parete di queste cellule estranee attivando degli enzimi che si comporteranno alla stessa stregua del **C3-convertasi labile** che viene poi stabilizzata da una globulina del sangue chiamata **properdina** attiva in presenza degli ioni magnesio. Come abbiamo spiegato, entrambe le vie convergono su una proteina del sangue (una globulina facente parte delle beta 1 globuline) chiamata convenzionalmente **C3** che si fissa sulle cellule bersaglio prima di essere attivata.

Da questo momento ha inizio la *via comune* che come mostrato nello schema prevede che il C3 venga scisso nei due frammenti **C3a** più piccolo e **C3b** di dimensioni maggiori; il C3b si incunea sulla membrana della cellula da uccidere (*immunoaderenza*) e qui a sua volta si lega ad una glicoproteina con funzione enzimatica formando il complesso che viene chiamato **C3-convertasi** che a sua volta scinde una glicoproteina circolante chiamata **C5**; generando due frammenti: il **C5a** più piccolo ed il **C5b** di maggiore peso molecolare.

Nella tappa successiva il C5b si unisce ad altre due proteine globulari del plasma sanguigno convenzionalmente chiamate **C6** e **C7** formando un grosso complesso di tre molecole:

il **C5b-C6-C7** che si incunea sulla membrana della cellula estranea da uccidere dove si legherà ad altri due componenti del complemento, il **C8** ed il **C9**.

A questo momento inizia la lisi vera e propria della cellula nel senso che la molecola del C8 sotto l'azione potenziante di quella del C9, è capace di creare dei veri e propri " buchi " sulla membrana della cellula da distruggere; attraverso queste falle entrerà del liquido extracellulare e si avrà infine un rigonfiamento fino allo scoppio della cellula (lisi osmotica). Possiamo dire che il sistema del complemento non lascia scampo alle cellule non self; tuttavia la sua azione è ancora più mirata nel senso che accanto alla funzione litica, questa successione di reazioni porta alla formazione di una serie di sostanze con funzioni specifiche. Innanzitutto i frammenti **C3a** e **C5a** portano alla liberazione di **istamina** dai granulociti basofili del sangue, con il risultato di dilatare i capillari della zona e favorire il passaggio di altre cellule fagocitarie (azione pro-infiammatoria).

In secondo luogo, una parte delle molecole di **C5b-C6-C7** non si lega alle cellule da distruggere ma rimane libera nella zona dell'infiammazione agendo come richiamo nei confronti di altre cellule fagocitarie.

Appare evidente dunque che accanto alla sua azione citolitica, il complemento svolge anche una efficace azione nell'attivazione dell'infiammazione acuta nel tentativo di arginare e distruggere le cellule estranee che hanno aggredito il soggetto, siano esse batteri, protozoi, funghi, virus o cellule alterate.

Quando un microorganismo penetra nel nostro organismo, il batterio stesso può essere riconosciuto dagli anticorpi specifici preesistenti con *attivazione del complemento per via classica*, altrimenti le sue strutture di membrana (lipopolisaccaridi) attiveranno per la via alternativa e nel sito di penetrazione saranno prodotte alcune frazioni come il **C5a** (questi frammenti hanno azione chemiotattica cioè capace d'attrarre le cellule infiammatorie) o le frazioni **C3b** e **C4b** che hanno azione pro-infiammatoria e citotossica dato che s'incuneano nella membrana del microorganismo, formando delle vere e proprie falle che porteranno alla lisi e distruzione del microorganismo.

A dire il vero, gli stessi microorganismi producono essi stessi delle sostanze ad azione chemiotattica (*la chemiotassi è il fenomeno per il quale le cellule fagocitarie si muovono verso il sito dell'infiammazione sotto lo stimolo del gradiente di concentrazione dei mediatori chimici che li attraggono chiamati: chemiotassine*) con richiamo verso di loro dei fagociti.

Il discorso è diverso se il sistema immunitario del soggetto era già entrato in contatto con il batterio in questione ed aveva già prodotto gli anticorpi contro i suoi antigeni.

In questo caso gli anticorpi specifici ricopriranno la parete batterica, richiamando attivamente i fagociti che con i loro recettori per il frammento Fc degli anticorpi, si legano ad essi e fagocitano i batteri.

A seguito di questa reazione recettore-fagocita con il batterio ricoperto dagli anticorpi, comincia l'ingestione di questo: la membrana del fagocita si introflette inglobando il batterio che penetra nella cellula come un vacuolo che prende il nome di **fagocita** che, a sua volta si fonderà con i lisosomi che sono organuli intracellulari ricchi di enzimi capaci di digerire il contenuto batterico del fagocita.

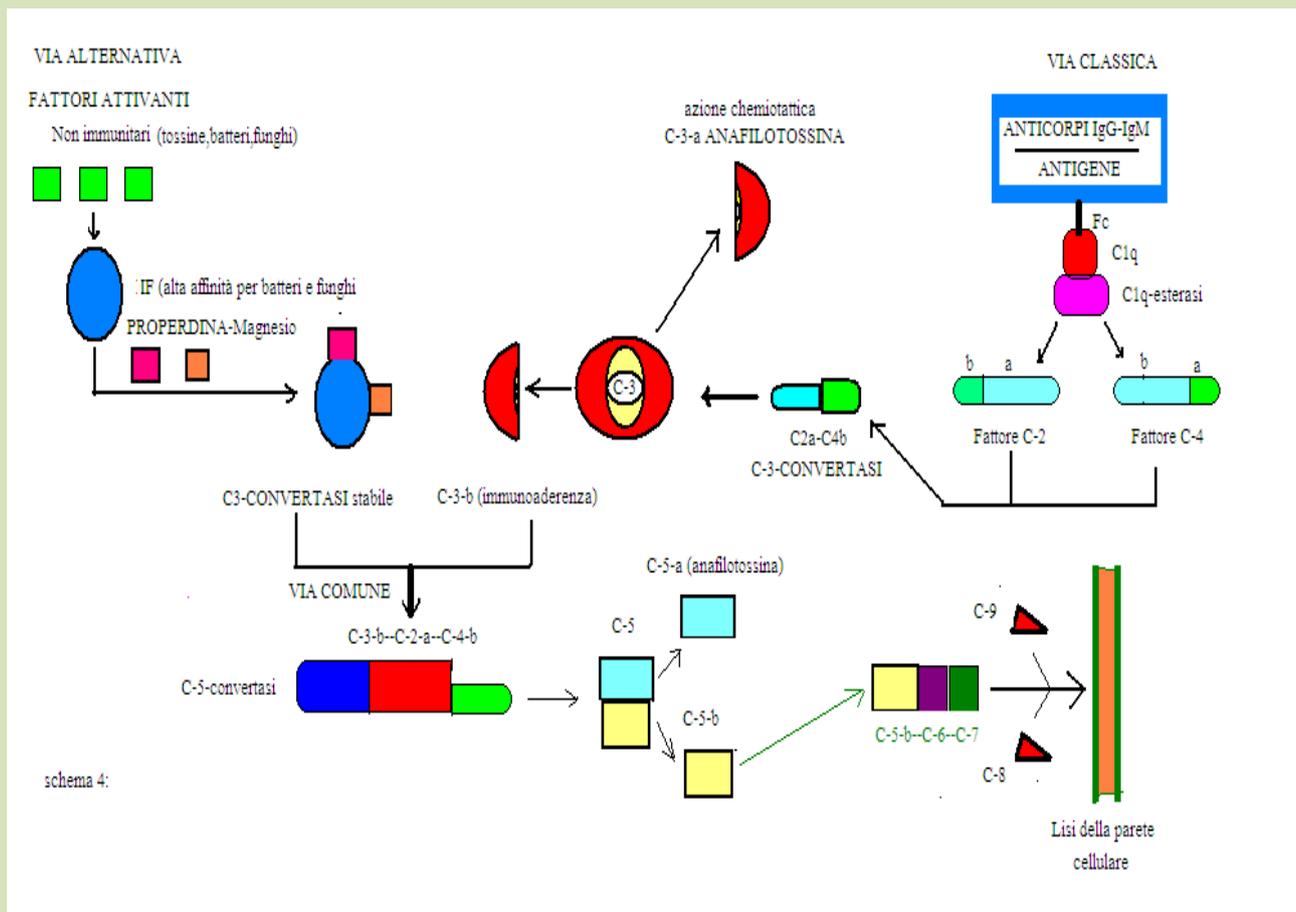
Lo stesso processo viene sfruttato per eliminare sostanze tossiche, cellule danneggiate o cancerogene.

Il sistema tende ad autolimitarsi producendo da sé intermedi molecolari che hanno un potere inibitorio sul sistema complementare impedendo che la sua espansione sia eccessiva provocando un'esagerata reazione infiammatoria.

La tabella che segue mostra le funzioni dei vari componenti:

C2b, C3a, C5a	Liberazione sostanze vasoattive
C5a, C5-6-7	Richiamo linfociti (chemiotassi)
C4b, C3b, C5b	Immunoaderenza opsonizzazione
C5a	Liberazione enzimi lisosomiali
C3b	Aggregazione delle piastrine
C9	Danneggiamento e lisi delle membrane
C3b	Solubilizzazione immunocomplessi

Un aumento delle proteine del complemento sta a significare un maggior fabbisogno a causa di uno stato infiammatorio o di un'infezione cronica, mentre una sua diminuzione è la spia d'insufficiente produzione per insufficienza epatica e renale, o per un consumo eccessivo nelle malattie croniche del collagene, autoimmuni, o nei tumori soprattutto se a diminuire è la frazione C3 che è la spia dell'attivazione della via classica non legata ai processi immunitari.



I Linfonodi

I linfonodi rappresentano la sede dove si svolgono le reazioni immunitarie: essi sono costituiti da piccoli corpuscoli disseminati in tutto il corpo e irrorati dai capillari linfatici. Accanto ai vasi arteriosi e venosi e loro ramificazioni, nel nostro organismo esiste una terza serie di capillari che drenano tutti i distretti del nostro organismo: sono i capillari linfatici.

Nei vari tessuti dell'organismo avvengono una infinità di reazioni biochimiche e tossiche con la produzione di grandi quantità di prodotti di scarto, e cellule trasformate; nei tessuti possono penetrare microorganismi patogeni e le tossine che producono possono danneggiare i tessuti infettati; affinché queste sostanze non entrino nel sangue intossicandolo, il sistema linfatico li raccoglie nei propri capillari e li invia nei linfonodi più vicini.

Il sistema linfatico rappresenta dunque la raccolta differenziata dell'immondizia prodotta ed i linfonodi rappresentano gli inceneritori dell'immondizia raccolta.

Alla fine la linfa depurata torna nel cuore che la pompa nel letto vascolare.

I linfonodi sono costituiti essenzialmente da raggruppamenti di cellule immunitarie che fungono da filtro.

Altra stazione di depurazione del sangue è la **Milza** la quale ha la stessa funzione dei linfonodi ed elimina tutte le cellule invecchiate e danneggiate che vi transitano attraverso i capillari sanguigni.

Bibliografia:

Clerici E., Villa M. L., *Immunologia generale*, Torino (1978)

Roitt I., *Essential immunology*; Oxford (1977)

Osles A. G., *Complement: mechanism and function*, *Foundation of immunology series*,

Cooper M. D., Lawton 111 A. R., *The development of the immune system*, in *Scientific American* (1974)

Notkins A. L., Koprowski H., *How the immune response to a virus can cause disease*, in *Scientific American*, CCXXVIII, I, 22 (1973)

Zanussi c., *Immunologia clinica*, Torino (1972)

Cap. 3 - allergia ed intolleranze alimentari

Introduzione

E' a tutti chiaro l'importanza dell'alimentazione sul mantenimento dello stato di salute e sulla prevenzione di una serie infinita di disturbi fisici e psicofisici.

Un esempio è l'obesità che aumenta sensibilmente il rischio dei disturbi metabolici quali diabete, ipertensione, patologie cardiovascolari, patologie croniche a carico del colon e stomaco, ansia e depressione. In questo contesto il fenomeno delle intolleranze alimentari è molto sentito nella ricerca biomedica, la sua esistenza non può più essere negata, anche se è un mondo tutto da scoprire.

Difatti, nessuno può mettere in dubbio che noi siamo ciò che mangiamo; questo detto vale sia per quanto riguarda il nostro stato di salute ma anche il nostro stato emozionale: il cibo ha sicuramente una forte componente affettiva, con una coloritura emozionale propria alla persona; questo aspetto influenza le nostre preferenze o avversioni alimentari; la maniera per la quale siamo attirati verso certi cibi piuttosto che altri.

Ad ogni modo, noi introduciamo ogni anno quintali di alimenti tra cui vi sono additivi, pesticidi, farmaci, metalli, ormoni, antibiotici e quant'altro.

Il cosiddetto benessere sociale ha portato alla comparsa nella nostra dieta di alimenti sconosciuti per il nostro metabolismo come il kiwi, la papaia, il mango, l'avocado; inoltre con l'aumento delle popolazioni e quindi dei fabbisogni alimentari, si sono adottate tecniche di allevamento e agricole selvagge, con maggiori manipolazione dei cibi e con l'introduzione negli alimenti di nuove molecole come coloranti, conservanti o stabilizzanti; tuttavia a fronte dell'aumento quantitativo delle derrate alimentari è corrisposto uno scadimento della qualità e genuinità dei cibi.

Tutto ciò ha provocato un aumento di reazioni tossiche che spesso si confondono con le sintomatologie allergiche.

D'altra parte la complessità di questi meccanismi ha creato numerose incomprensioni e mal interpretazioni sulle intolleranze alimentari così che molti pazienti tendono ad attribuire numerosi sintomi soprattutto di natura digestiva nel calderone delle intolleranze alimentari.

Difatti nella gran parte dei casi a fronte di disturbi digestivi molto fastidiosi non corrisponde una allergia alimentare che possa spiegarne la causa: questo significa che alla base di molte intolleranze sono in gioco meccanismi diversi rispetto a quelli descritti in precedenza (vedi capitolo sulle allergie di tipo ritardato).

Infatti la maggioranza dei disturbi alimentari non sono dovuti ad allergie, ma bensì da *sostanze tossiche* contenute in certi alimenti per contaminazione chimica o batterica o alle *intolleranze* verso certi alimenti su base *enzimatica* come l'intolleranza verso il lattosio che è lo zucchero del latte di cui ne parleremo ampiamente più avanti.

Le allergie

Riassumendo i concetti spiegati nella prima parte del testo, il sistema immunitario è rappresentato da un'insieme di cellule presenti soprattutto nel sangue capaci di riconoscere ogni tipo di sostanza estranea penetrata nell'organismo il quale non le riconosce come proprie; il nostro organismo viene continuamente in contatto con sostanze estranee, provenienti dal mondo che ci circonda: dopo avere superato le prime barriere che sono la cute e le mucose, il sistema immunitario è l'arsenale che possediamo e che è in grado di reagire ed eliminare automaticamente tutto ciò che non riconosce come proprio ed è quindi estraneo.

Per convenzione ogni sostanza estranea è chiamata *antigene* ed essa è in grado di evocare una risposta immunitaria da parte dell'organismo aggredito; gli antigeni appartengono a cellule alterate, batteri, virus o semplici sostanze chimiche o alimentari inalate o ingerite.

Le proteine e i carboidrati sono buoni attivatori del sistema immunitario, i grassi un po' meno in virtù della loro struttura chimica molto semplice e ripetitiva.

Abbiamo inoltre precisato che le sue cellule più rappresentative sono i *linfociti* e in ordine minore i *macrofagi* che collaborano con i precedenti. Queste cellule sono prodotte dal *midollo osseo* e attraverso il sangue raggiungono le loro sedi preferenziali o stazioni linfatiche che sono la *milza*, le *tonsille*, i *linfonodi* e le *placche linfonodali* della mucosa intestinale mentre il *timo*, che è un organo molto particolare, si atrofizza poco tempo dopo la nascita serve alla maturazione dei *T-linfociti*.

In parole semplici, i linfociti che dal midollo osseo sono trasportati al timo, costituiscono l'80% di tutti i linfociti; nel timo si differenziano in T-linfociti e da questa sede migrano nella *milza* e nei *linfonodi periferici*, mentre il resto dei linfociti che non passano per il timo, si differenziano in *B-linfociti* che produrranno le sostanze che chiamiamo genericamente *anticorpi*.

Queste due popolazioni di linfociti collaborano molto strettamente tra loro nell'obbiettivo di eliminare prontamente ogni sostanza estranea o antigene che venga in contatto con il nostro organismo.

Il meccanismo per il quale si attua questa difesa è qualche cosa di veramente spettacolare; innanzitutto, già nelle prime settimane di vita fetale si differenziano una galassia di linfociti che presentano sulla loro superficie delle proteine che in gergo si definiscono *recettori*, diversi l'uno dall'altro, capaci di reagire con tutti gli antigeni esterni; in parole più semplici, l'organismo seleziona tanti linfociti quanti sono le potenziali sostanze che potranno entrare in contatto con l'organismo stesso.

Potendo immaginare che queste sostanze non possano essere enumerate, come conseguenza, il numero di questi linfociti è enorme e quando una qualsivoglia sostanza estranea entrata nell'organismo viene casualmente in contatto con il linfocita che porta sulla sua superficie il recettore ad esso complementare, questa cellula comincerà a suddividersi dando origine alle *plasmacellule* che fabbricheranno attivamente gli anticorpi contro l'antigene, ma nello stesso tempo una piccola frazione di questi linfociti manterrà la memoria di questo contatto, formando un clone di linfociti specifici e tutti uguali atti a produrre gli anticorpi aventi una struttura complementare alla sostanza estranea ed ad eliminarla.

Questo sistema difensivo è eccezionale, ma proprio in virtù della sua complessità, si può "inceppare" diventando un'arma a doppio taglio, infatti la parola *allergia* ha un significato molto semplice ma allo stesso tempo pertinente perché significa letteralmente *"reazione abnorme o*

esagerata".

In altre parole, quando l'organismo entra in contatto con un antigene esterno, l'organismo reagisce in maniera esagerata in rapporto a questo stimolo con manifestazioni che possono interessare vari organi (tratto gastrointestinale, apparato respiratorio, cute e mucose).

Quando la reazione allergica interessa in contemporanea più di un apparato fino ad estendersi a tutto l'organismo, si verifica una condizione patologica molto grave che può rappresentare un grave ed immediato pericolo di vita: situazione che in gergo medico si definisce *anafilassi*. Indipendentemente dalla sede e dalla intensità del fenomeno allergico, la causa è rappresentata da due momenti particolari:

- 1) la dilatazione e la permeabilizzazione dei vasi capillari, (si chiamano vasi capillari proprio per il loro piccolo spessore come quello di un capello)
- 2) la contrazione delle cellule muscolari involontarie o lisce che ricoprono certi organi interni, soprattutto i bronchi.

Proviamo a pensare al fenomeno della *rinite allergica* e della secrezione acquosa molto fastidiosa che accompagna l'esposizione di questi pazienti ai pollini; la causa di questa sintomatologia è dovuta proprio alla vasodilatazione ed alla permeabilizzazione dei vasi capillari della mucosa nasale come conseguenza della infiammazione locale.

Stesso fenomeno avviene nell'*asma bronchiale*, ma in questo caso, dato che le pareti bronchiali sono provviste di una abbondante componente muscolare, oltre all'edema, prevale il sintomo legato alla contrazione di queste cellule muscolari che ricoprono le fini diramazioni dei bronchi, provocando il broncospasmo con tosse e difficoltà respiratoria.

La causa di questi fenomeni è dovuta dunque alla improvvisa e massiva liberazione di grandi quantità di sostanze capaci di provocare una intensa vasodilatazione capillare.

Queste sostanze sono rappresentate dall'*istamina* che risulta attiva soprattutto sulla componente vascolare, e sono prodotte da una classe di globuli bianchi del sangue chiamate *mastcellule* e *granulociti basofili* e la *serotonina* che è prodotta dalle piastrine del sangue e da una classe di cellule (cellule cromaffini) della mucosa dell'intestino tenue, e infine da una classe di molecole chiamate *chinine* che agiscono soprattutto sulla componente muscolare degli organi interessati dal fenomeno allergico.

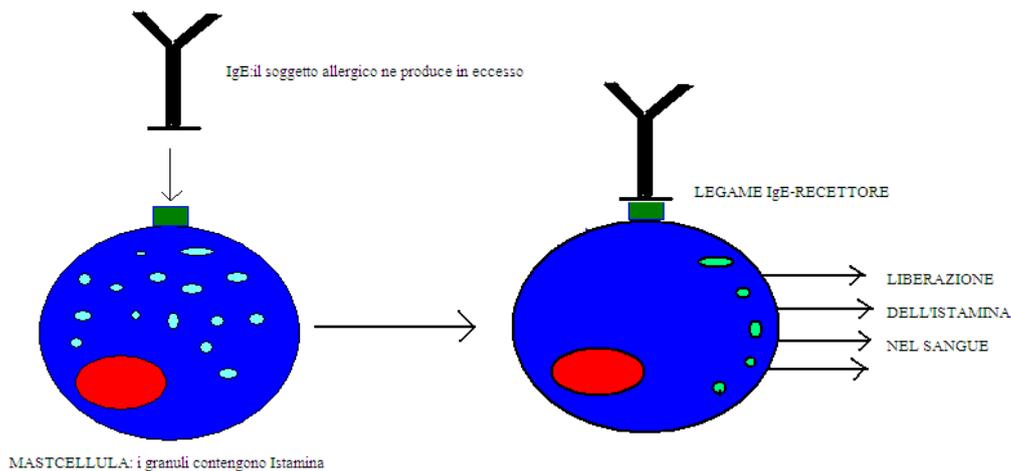
Altro aspetto caratteristico e peculiare delle allergie è rappresentato dal fatto che devono sussistere due contatti successivi con le sostanze responsabili del fenomeno stesso.

In altre parole, il soggetto allergico viene in contatto attraverso la cute o per ingestione o inalazione una prima volta con l'allergene o sostanza allergizzante la quale supera le barriere difensive della cute o delle mucose delle vie respiratorie o del tratto gastrointestinale ed entra nel sangue, dove innesca un meccanismo immunitario che si manifesterà successivamente (dopo almeno una settimana) quando il paziente entrerà di nuovo in contatto con la medesima sostanza.

Va anche detto che soggetti sofferenti di gastrite cronica presentano con maggior frequenza fenomeni d'intolleranza alimentare: questo sarebbe dovuto al venir meno della funzione di barriera della mucosa gastrica con passaggio facilitato di allergeni alimentari, che possono indurre una risposta anticorpale di tipo IgE.

Il fenomeno allergico è quindi causato da una classe di anticorpi chiamati immunoglobuline-E (IgE) le quali si fissano alle cellule ricche di istamina che abbiamo menzionato in precedenza (mastcellule e granulociti basofili) e come una chiave che apre una porta, provocano la apertura di certi canali delle pareti di queste cellule con il passaggio all'esterno di grandi quantità d'istamina nel sangue. (fig.13-b)

fig.13-b: meccanismi dell'allergia:



Questo fenomeno si ripeterà per ogni volta che il paziente entrerà successivamente in contatto con la sostanza incriminata.

Questo meccanismo ha luogo in soggetti predisposti alle allergie: sono quei soggetti che, su base genetica non producono sufficienti quantità di immunoglobuline-A le quali rappresentano una classe di anticorpi presenti sulla superficie delle mucose che fungono da barriera rendendo inoffensivi gli antigeni inalati o ingeriti.

Questi soggetti con diatesi o predisposizione allergica producono quindi poche IgA ed hanno una minore capacità di bloccare a livello delle mucose le sostanze allergizzanti, le quali passano con maggiore facilità nel sangue innescando i fenomeni precedentemente descritti, non solo, sembrerebbe che a seguito del contatto con le sostanze allergizzanti questi soggetti allergici producano più IgE della norma favorendo la liberazione d'istamina e di serotonina: si può quindi dire che *i soggetti predisposti ai fenomeni allergici producono più IgE e meno IgA rispetto i soggetti normali*

Differenza tra allergie e intolleranza

Le allergie e le intolleranze alimentari nonostante abbiano sintomatologie sovrapponibili, sono disturbi con caratteristiche ben diverse; prima fra tutte la produzione di anticorpi.

Come già spiegato, nell'allergia, l'organismo produce quantità esagerate di anticorpi della classe IgE (Immunoglobuline di tipo E), mentre le intolleranze sono dovute generalmente a deficit enzimatici come avviene, per esempio, nell'*intolleranza al lattosio* che è causata da un deficit di *lattasi* che è l'enzima che digerisce il lattosio. Inoltre, i tempi di manifestazione dei sintomi, dal momento del contatto con l'antigene, sono diversi a seconda si tratti di allergia o intolleranza: più *rapidi* nella prima e più *lunghi* (anche di alcuni giorni) nella seconda. Come abbiamo spiegato in precedenza, si definisce *allergia una reazione anomala ed esagerata dell'organismo verso una sostanza normalmente inoffensiva*.

In pratica, il soggetto allergico, una volta entrato in contatto con l'allergene, manifesta una risposta *eccessiva* in rapporto allo stimolo scatenante. L'organismo del soggetto allergico a contatto con la sostanza per lui nociva produce un *eccesso di Immunoglobuline di tipo E*: quella classe di anticorpi in grado di legarsi alla superficie dei *mastociti* e dei *granulociti basofili* che sono ricche di istamina. Alla base delle malattie allergiche, pertanto, vi è un'alterazione dei normali meccanismi di difesa, che tendono ad azionarsi in maniera esagerata e sproorzionata nel confronto di sostanze che nella maggior parte della gente risultano inoffensive. Contrariamente alle allergie, la definizione corretta di intolleranza è *"la tendenza a sviluppare ipersensibilità verso una certa sostanza o un determinato alimento"*. In genere, però, quando si parla di intolleranza ci si riferisce quasi sempre alla reazione anomala dell'organismo come conseguenza dell'ingestione di un

alimento o di un additivo; essa può restare latente nei primi anni di vita, per poi manifestarsi nell'età adulta. Gli alimenti più frequentemente responsabili del disturbo sono: *il latte, lo zucchero, la farina, il lievito di birra, l'uovo e i cosiddetti "cibi nascosti"*, come *gli additivi alimentari, i coloranti, gli emulsionanti, la lecitina di soia* e quant'altro si possa trovare nelle preparazioni alimentari. Rispetto alle allergie, l'intolleranza ha una reazione molto più lenta, insidiosa e tardiva; per quanto riguarda i sintomi, ogni caso può evidenziare un quadro clinico diverso: dalla *cefalea* alle *coliche addominali*, dal *catarro* alla *febbre*, dall'*eczema* alla *dermatite*, ma spesso essa è caratterizzata da sintomi sfumati e mal riconducibili agli alimenti come ad esempio *l'irascibilità, l'affaticamento ed il nervosismo*, che spesso rendono difficile la diagnosi da parte del medico.

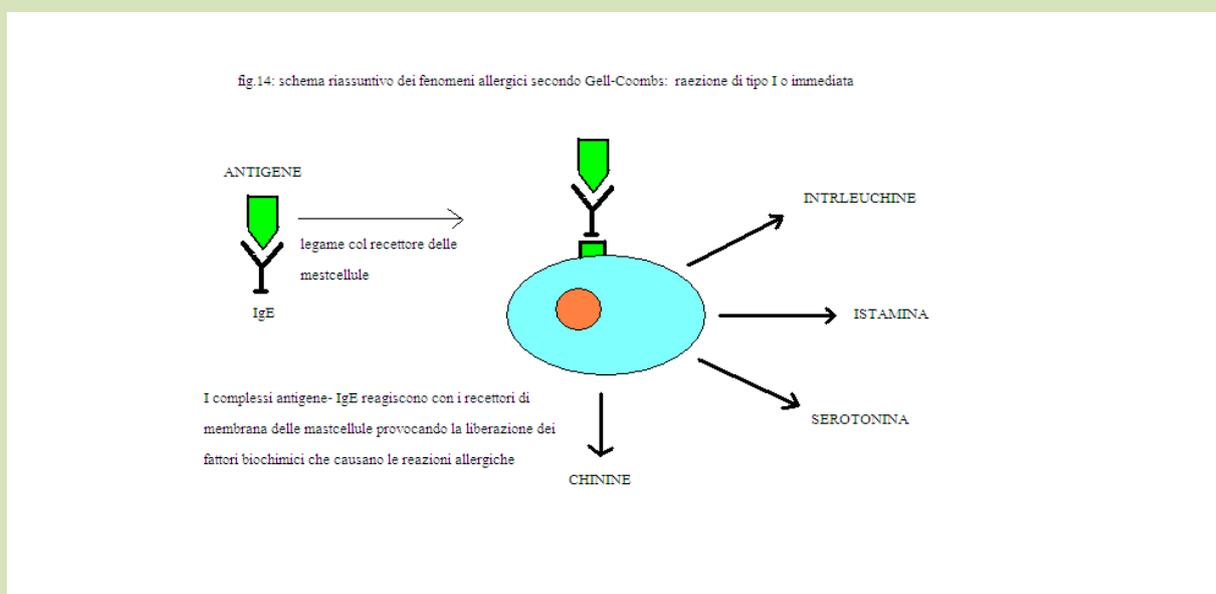
Altra fondamentale differenza tra allergia e intolleranza è che quest'ultima è legata alla *dose* della sostanza introdotta mentre l'allergia segue un meccanismo qualitativo che non dipende dalla dose di allergene introdotta per cui bastano piccolissime frazioni della sostanza che provoca allergia per determinare reazioni sproporzionate e a volte drammatiche (vedi capitolo sulla anafilassi).

Classificazione dei fenomeni allergici

Per distinguere i vari tipi di allergie e di intolleranze, si è soliti fare riferimento alla "Classificazione di Gell e Coombs", uno schema che distingue le varie forme di ipersensibilità in quattro gruppi differenti (I, II, III, IV), a seconda del tempo necessario affinché i sintomi o la positività dei test cutanei si manifestino (ipersensibilità immediata o ritardata), del tipo di antigene coinvolto (farmaci, alimenti ...) ed al particolare meccanismo che viene attivato.

Reazioni di tipo I

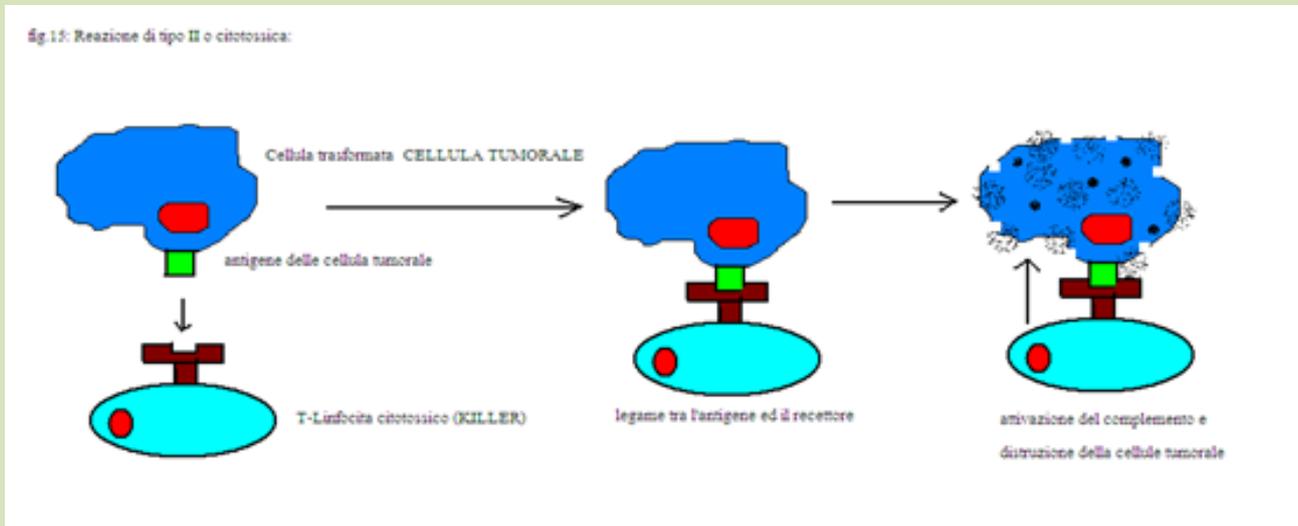
Dette anche **immediate**, le reazioni di tipo I si manifestano quando gli allergeni si combinano con anticorpi specifici della classe IgE già presenti nell'organismo a seguito di un precedente contatto; è in questo gruppo, pertanto, che si identificano le allergie vere e proprie antigene-anticorpo che provocano un rapido rilascio di potenti mediatori vasoattivi e infiammatori (istamina, serotonina, chinine). Dopo poche ore, i mastociti e i granulociti basofili rilasciano anche delle citochine pro infiammatorie come *l'interleuchina 4* e *l'interleuchina 13*, che causano dilatazione dei vasi sanguigno, aumento della permeabilità capillare, con ipersecrezione ghiandolare e contrazione della muscolatura liscia soprattutto dei bronchi e quindi un broncospasmo che il paziente avverte come sensazione di oppressione toracica e mancanza di respiro. (fig.14)



Tra le reazioni di tipo I trovano posto: *l'asma allergico; la rinite allergica stagionale; l'anafilassi sistemica; le reazioni alle punture di insetti; alcune reazioni a cibi e farmaci e particolari casi di orticaria.*

Reazioni di tipo II

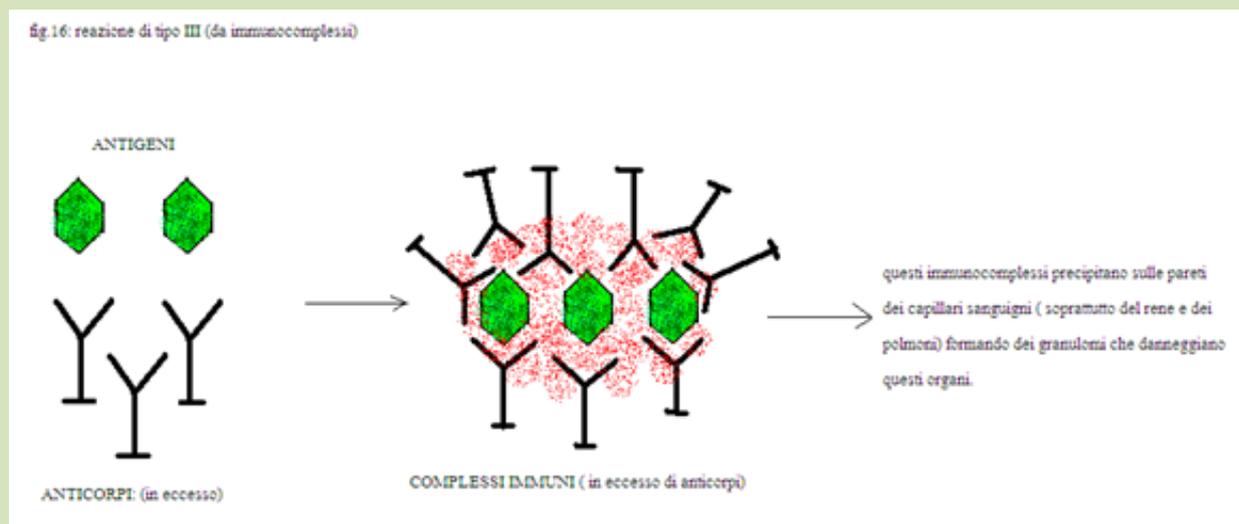
Dette anche **citotossiche**, sono le reazioni che avvengono quando il contatto con l'antigene provoca l'attivazione delle cellule *T killer* o dei *macrofagi* cellule chiamate appunto citotossiche verso le cellule riconosciute come pericolose per l'organismo. Esempi di malattie nelle quali si ha una ipersensibilità di tipo II sono: la *leucopenia* (diminuzione del numero di leucociti presenti nel sangue circolante; può interessare tutte le cellule della linea leucocitaria anche un tipo soltanto), l'*anemia pernicioso* (sviluppo di anticorpi contro le cellule parietali gastriche e il fattore intrinseco, una proteina necessaria all'assorbimento della vitamina B12) e la *sindrome di Goodpasture*



(malattia autoimmunitaria nella quale vengono prodotti anticorpi contro determinate strutture dei glomeruli renali che sono le strutture funzionali più importanti del rene). (fig.15)

Reazioni di tipo III

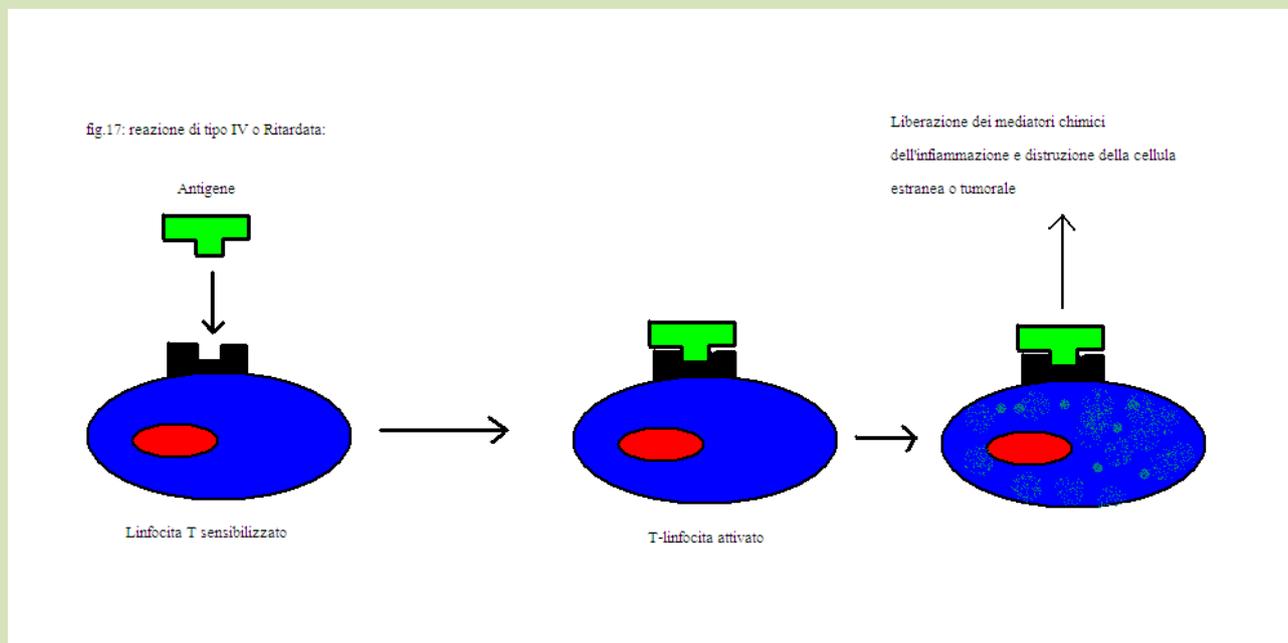
Dette anche da **immunocomplessi**, sono le reazioni che derivano dal deposito di complessi circolanti solubili formati a seguito della unione di un antigene con un anticorpo all'interno dei vasi o nei tessuti. In pratica, il contatto con l'antigene provoca una eccessiva produzione di anticorpi, i cui complessi in eccedenza tendono a precipitare rapidamente vicino alla sede di ingresso dell'antigene. Le malattie che maggiormente sono causate o accompagnate da reazioni di tipo III sono: la *polmonite da ipersensibilità*, l'*aspergillosi broncopolmonare* (malattia causata da funghi microscopici del genere *Aspergillus*, che si manifesta con crisi asmatiche), la *glomerulonefrite cronica membrano-proliferativa*, la *poliarterite* (infiammazione degli strati di una arteria o di tutta la rete arteriosa), la *crioglobulinemia* e le *malattie renali associate*. (fig.16)



Reazioni di tipo IV

Dette anche **ritardate**, sono le reazioni provocate dai linfociti sensibilizzati (cellule T) dopo il contatto con l'antigene. (fig.17) In sostanza, ciò che differenzia le reazioni di tipo IV da tutte le altre è che il meccanismo di ipersensibilità non dipende più dagli anticorpi, bensì dai linfociti sensibilizzati contro un determinato antigene.

Esempi di malattie in cui intervengono reazioni di questo tipo sono: le **dermatiti da contatto**, il **rigetto dei trapianti** (trapianti di organi), i **granulomi** dovuti ad organismi intracellulari, alcune forme di **ipersensibilità a farmaci**, la **tiroidite** (infiammazione acuta della ghiandola tiroide) e l'**encefalomielite** (infiammazione acuta del cervello) a seguito di certe vaccinazioni (antirabbica).



L'intolleranza verso certi alimenti che non segue i meccanismi di tipo tossico-enzimatico è dovuta proprio a queste reazioni di tipo ritardato.

Quali sostanze provocano allergia?

Teoricamente tutte le sostanze eterologhe cioè estranee all'organismo sono dei potenziali allergeni tuttavia si può affermare che determinate molecole come le proteine combinate con zuccheri complessi o lipidi ed i farmaci o gli additivi alimentari, provocano più facilmente delle reazioni allergiche.

Tali reazioni possono avvenire con il meccanismo *“diretto”* che abbiamo precedentemente descritto ma anche, specialmente per i farmaci, sostanze industriali o inquinanti ambientali, con un meccanismo *“indiretto”*.

In tal caso la sostanza chimica può venire in contatto con la cute o le mucose alterando la componente chimica del derma, così che l'organismo non riconoscerà più come proprie alcune strutture tissutali e comincerà a produrre degli autoanticorpi contro queste molecole alterate, ed in occasione di un successivo contatto con la sostanza che ha innescato questo fenomeno, gli anticorpi già formati in precedenza scateneranno la reazione allergica.

Questo secondo meccanismo è tipico delle allergie cutanee da contatto con composti chimici come il nickel o altri additivi alimentari. (vedi capitolo specifico).

il seguente schema riporta la lista degli allergeni inclusi gli alimenti e additivi che più frequentemente causano allergie ed i rispettivi organi interessati:

Manifestazioni morbose ed apparati colpiti	Via respiratoria e sostanze inalate	Sostanze ingerite ed allergie alimentari	Contatto cutaneo
Apparato respiratorio Oculorinite Asma bronchiale	Pollini, lana, peli di animali scaglie di forfora acari farine tabacco, prodotti industriali	Crostacei, noci, cereali	Punture d'insetto
Apparato digerente gastrite, nausea vomito, gastro enteriti con diarrea, coliti con spasmi e gonfiore addominale		Crostacei, noci, cereali uova, latte vaccino glutine	
Apparato cutaneo, orticaria, eczema, dermatite atopica		Fragole, noci, uova, latte, crostacei	Veleni, farmaci, polveri, medicine uso topico oli vegetali detersivi insetticidi, cosmetici

Come messo in risalto dalla tabella le sostanze ambientali inalate sono le responsabili delle manifestazioni cliniche a livello respiratorio come le *oculoriniti allergiche* e l'*asma bronchiale*, tuttavia non bisogna sottovalutare il fatto che alcuni alimenti come le noci, i crostacei ed i cereali così come le punture d'insetto possono dare in soggetti predisposti manifestazioni respiratorie allergiche per via indiretta. Molti alimenti ingeriti ma più frequentemente i *crostacei*, *le noci*, *i cereali*, *le uova ed il latte vaccino* provocano i sintomi legati alle allergie alimentari come la sensazione di *nausea*, *gonfiore addominale*, *sonnolenza*, *astenia*, *spasmi e dolori addominali*, *diarrea*.

In generale possiamo dire che l'organismo è intollerante ad un determinato alimento se si assiste ad *una evidente diminuzione o scomparsa dei sintomi quando l'alimento incriminato è eliminato dalla dieta*. Infine vi sono le manifestazioni a livello cutaneo con la classica orticaria acuta con edema, arrossamento e prurito o le forme atopiche con la formazione di vescicole pruriginose, e le dermatiti da contatto di tipo eczematoso. Non è un caso che si riscontri spesso una presenza di IgE specifiche per certi alimenti particolarmente elevata nei bambini che soffrono di dermatite atopica.

Anche nelle forme cutanee molti sono gli alimenti incriminati in particolare le *fragole*, *la frutta secca*, *i crostacei ed altri pesci*, *le uova ed il latte oltre che ad una grande quantità di additivi alimentari, di farmaci e cosmetici*. In questa ultima forma di allergia, tanto per complicare le cose, entra in gioco un altro tipo di meccanismo di tipo ritardato (tipo IV) in cui fanno da padrone una classe particolare di cellule del sangue chiamate *linfociti-T* di cui abbiamo ampiamente parlato nel capitolo dell'immunologia.

Il meccanismo che scatena questa allergia di tipo cellulare è legato al contatto prolungato con la pelle di particolari sostanze chimiche (*cosmetici, vernici, insetticidi, detersivi e altro*) che ne alterano i tessuti formando nuovi antigeni che non vengono più riconosciuti come propri dall'organismo e vengono aggrediti dai T-linfociti specifici.

L'importanza dell'alimentazione equilibrata

Nessuno può mettere in dubbio che noi siamo ciò che mangiamo; questo detto vale sia per quanto riguarda il nostro stato di salute ma anche il nostro stato emozionale: il cibo rappresenta un

legame affettivo, con una coloritura emozionale propria della persona; questo aspetto determina le nostre preferenze o avversioni alimentari cioè la maniera per la quale siamo attirati verso certi cibi piuttosto che altri.

Ad ogni modo, noi introduciamo ogni anno quintali di alimenti tra cui vi sono additivi, pesticidi, farmaci, metalli, ormoni, antibiotici e quant'altro.

Negli ultimi decenni, il cosiddetto benessere sociale ha portato alla comparsa nella nostra dieta di alimenti sconosciuti per il nostro metabolismo come il kiwi, la papaia, il mango, l'avocado; inoltre con l'aumento delle popolazioni e quindi dei fabbisogni alimentari, si sono adottate tecniche di allevamento e agricole selvagge, con maggiori manipolazione dei cibi e con l'introduzione negli alimenti di nuove molecole come i coloranti, conservanti o stabilizzanti ; tuttavia a fronte all'aumento quantitativo delle derrate alimentari è corrisposto uno scadimento della qualità e genuinità dei cibi.

Tutto ciò ha provocato un aumento di reazioni tossiche che spesso si confondono con le sintomatologie allergiche : questi fatti hanno incoraggiato lo studio di queste fenomenologie.

D'altra parte la complessità di questi meccanismi ha creato numerose incomprensioni e mal interpretazioni sulle intolleranze alimentari così che molti pazienti, ma anche sanitari tendono a ricondurre molti sintomi soprattutto di natura digestiva nel calderone delle intolleranze alimentari.

Difatti nella gran parte dei casi a fronte di disturbi digestivi molto fastidiosi non corrisponde una diagnosi di allergia eseguita con i prick-test: questo significa che alla base di molte intolleranze sono in gioco meccanismi diversi rispetto a quelli descritti in precedenza (vedi capitolo sulle allergie di tipo ritardato).

Infatti la maggioranza dei disturbi alimentari non sono dovuti ad allergie, ma bensì sarebbero provocati da *sostanze tossiche* contenute in certi alimenti per contaminazione chimica o batterica o alle *intolleranze* verso certi alimenti su base *enzimatica* come l'intolleranza verso il lattosio che è lo zucchero del latte di cui ne parleremo ampiamente più avanti.

Perché è allergia?

Gli alimenti sono il nostro più intimo contatto con l'ambiente in cui viviamo. Tuttavia il nostro organismo si trova tra "due fuochi": la necessità di alimentarsi di sostanze estranee e l'esigenza di difendersi da tutto ciò che è estraneo.

Almeno tre volte al giorno assumiamo sostanze estranee al nostro organismo e le trasformiamo, attraverso processi biochimici, in sostanze o energie corporee. Ma poiché le sostanze estranee possono anche rappresentare una minaccia per l'ambiente interno, il sistema immunitario le combatte. Il risultato di questo conflitto è non di rado una "allergia alimentare", per cui l'organismo reagisce agli alimenti con malattie e disturbi diversi.

In teoria qualsiasi alimento è un potenziale allergene capace cioè di scatenare una reazione allergica, tuttavia vi sono alimenti che quasi sempre vengono chiamati in causa secondo le abitudini alimentari della persona o delle popolazioni in generale e dunque ci si è chiesto come mai questi alimenti causino più di frequente reazioni allergiche, piuttosto che altri.

La risposta è legata alla *struttura chimica degli alimenti* stessi. Difatti ogni nutriente è composto da diverse sostanze chimiche ma solo poche tra queste possono indurre una reazione allergica: queste sostanze come già accennato sono comuni a diverse categorie d'alimenti oltre a ciò i processi di conservazione e di cottura possono alterare il potere allergizzante di queste sostanze (proteine del latte, arachidi, soia). La tabella mostra quali sono gli alimenti che statisticamente danno allergia con maggiore frequenza:

Alimenti più frequenti	Mediamente frequenti	Raramente frequenti
<i>Uova latte frumento</i>	<i>Patate pomodori mela</i>	<i>Spezie senape aglio</i>
<i>Frutta secca pesce</i>	<i>Melanzane sedano</i>	<i>Cipolla caffeina</i>
<i>Crostacei soia</i>	<i>Kiwi pesca banana</i>	<i>Oli vegetali</i>

Come abbiamo detto, il meccanismo allergico è legato alla composizione chimica dell'alimento; ad esempio le *proteine* sono buoni allergeni nel senso che stimolano facilmente la produzione di IgE da parte delle plasmacellule, ma bisogna notare che non tutte le proteine hanno questo potere: le proteine del *pesce, latte, uova e frumento e frutta secca* causano spesso allergie mentre quelle della *carne d'agnello, pollame, bovino e suino* sono meno allergizzanti. *Molto elevata è l'allergia per la frutta fresca e gli oli vegetali nei soggetti che soffrono di pollinosi, questo fatto è legato alla somiglianza molecolare dei nutrienti di questi alimenti con i pollini.* Meno frequenti sono le reazioni allergiche ai carboidrati e quasi nulle verso i lipidi probabilmente per la semplicità della loro molecola

La sintomatologia delle allergie ed intolleranze alimentari

Gli alimenti rappresentano il contatto più importante o con l'ambiente in cui viviamo anche se, in fin dei conti sono elementi estranei al nostro organismo. Almeno tre volte al giorno assumiamo cibi trasformandoli attraverso processi biochimici, in sostanze plastiche o energia. Dato che le sostanze estranee possono anche rappresentare una minaccia per l'"ambiente interno", il sistema immunitario sorveglia attentamente questo equilibrio interno.

Da una parte esiste la necessità di alimentarsi per mantenere un buon equilibrio metabolico, dall'altra c'è il pericolo di contaminazione da sostanze dannose. Un'alterazione di questo equilibrio porta allo stato di malattia. L'allergia alimentare non è altro che una reazione anomala a quanto viene introdotto col cibo ed i sintomi sono molteplici ed una volta che si sia esclusa una patologia organica vera e propria si dovrebbe procedere alla identificazione degli alimenti responsabili.

Nel corso di molti test alimentari si è visto come gli alimenti più allergizzanti sono rappresentati da: *carni di manzo, di pollo, di agnello, di maiale, pesci, molluschi, uova, latte di mucca, mais, grano*, mentre *ortaggi, frutti e riso* hanno causato solo deboli e infrequenti reazioni. I sintomi e i quadri patologici sotto elencati possono anche essere determinati da additivi e da molte sostanze chimiche ambientali. Si è notato che gli stessi alimenti se contenevano glutammato di sodio, antiossidanti E 320 ed E 321, coloranti sintetici e residui di pesticidi, provocavano nella maggior parte dei soggetti che si erano sottoposti volontariamente al test reazioni molto più gravi.

Se la malattia è stata scatenata dall'alimento stesso oppure da sostanze chimiche additive o inquinanti o scorie, lo si può distinguere solo testando una prima volta gli alimenti di produzione biologica e una seconda volta sotto forma di prodotto commerciale (test alimentare differenziato).

Ci sono alimenti che per certe persone risultano assolutamente indispensabili ed insostituibili fino a costituirne una vera e propria dipendenza; esse consumano questo cibo per sentirsi più in forma, più rilassati, più attivi. Comunque un po' tutti abbiamo forti preferenze alimentari ed abbiamo bisogno in determinati momenti della giornata, di consumare una tazzina di caffè o qualche cosa di dolce o di altri cibi che finiscono per diventare indispensabili.

Proprio questi comportamenti alimentari sono un segnale quasi infallibile di un' allergia mascherata; difatti la mancanza di questo alimento provoca sintomi d'astinenza ben precisi come cefalea e stanchezza, mentre la sua assunzione dà una iniziale sensazione di benessere al paziente, per cui egli è portato a credere che quell'alimento gli faccia particolarmente bene: ad esempio, se un paziente reagisce inizialmente alla ingestione di latte di mucca con dolori addominali e diarrea, ma in seguito non accusa più questi sintomi e finisce addirittura per gradire il latte, ciò non significa che la sua allergia sia scomparsa in realtà siamo di fronte ad un fenomeno di adattamento che continuerà con un equilibrio precario che potrà crollare da un momento all'altro lasciando il posto ai sintomi allergici veri e propri.

I sintomi classici che si devono sempre prendere in considerazione in caso si sospetti una intolleranza alimentare sono i seguenti e sono prioritari rispetto ad altri sintomi minori:

Criteri maggiori di valutazione:

Stanchezza cronica ingiustificata; infiammazione cronica del tenue e del colon; acidità gastrica, alito pesante, emorroidi; disturbi da stasi venosa, brividi e febbre senza causa apparente. Dolori muscolari, tumefazioni articolari, poliartrite cronica primaria.

Criteri minori di valutazione:

Sintomi somatici	Sovrappeso o sottopeso, o forti oscillazioni del peso corporeo nel corso degli anni. Gonfiori (edemi) del viso (palpebre, labbra), delle mani, delle caviglie o del ventre (sensazione di pesantezza, di pienezza anche senza gas intestinali), occhiaie scure. Tachicardia, particolarmente dopo i pasti. Sudorazione eccessiva, anche senza sforzo fisico. Attacchi di ansia, agorafobia, irritabilità, ipersensibilità psichica; nei bambini si ha spesso una mancanza di appetito, problemi alimentari, disturbi della concentrazione e del pensiero, perdita di memoria.
Disturbi a carico dall'apparato visivo:	Occhi: Lacrimazione (se non causata da allergia ai pollini o smog). Infiammazioni delle mucose, bruciore agli occhi e palpebre; edema delle palpebre (edema di Quincke), blefarite, eczemi. Ipersensibilità ai raggi solari, vista confusa astigmatismo, variazioni dell'acutezza visiva. Iridociclite (infiammazione dell'iride e del corpus ciliare; spesso di origine allergica). Variazioni della tensione intraoculare (con possibile comparsa di glaucoma).
Disturbi a carico dell'apparato uditivo	Orecchi: Prurito nel padiglione auricolare. eczema dell'orecchio (spesso acuitizzato da orecchini contenenti tracce di nichel, shampoo, spray per i capelli). otite dell'orecchio medio (soprattutto quando presenta recidive nei bambini; la causa ne è spesso un'allergia al latte di mucca). catarro tubarico, spesso in connessione con diminuzione dell'udito, vertigine, acufeni, sindrome di Menière.
Sintomi a carico dell'apparato respiratorio superiore (naso e gola)	Raffreddore cronico (anche fuori della stagione dei pollini), naso costantemente "chiuso". prurito alla gola, gonfiore ai linfonodi cervicali e tonsilliti, suppurazione cronica delle tonsille. sinusite, infiammazione e/o suppurazione del seno mascellare. voce rauca, sensazione di gola secca.
Sintomi a carico dell'apparato respiratorio inferiore (bronchi e polmoni)	Bronchite cronica, tosse cronica, tosse spasmodica, bronchite spastica (asma bronchiale). lo stress psichico svolge un ruolo importante nello scatenamento degli attacchi di asma.
Sintomi a carico dell'apparato cutaneo	Crosta latte, eczema. pruriti, eruzioni cutanee, infiammazioni. Orticaria neurodermite, eczema endogeno, dermatite atopica, cause molteplici, tra cui molto spesso i coloranti alimentari e, tra gli alimenti, soprattutto uova, latte di mucca, cereali. Psoriasi, acne, seborrea, odore corporeo sgradevole.
Sintomi a carico dell'apparato digerente.	Dolori addominali, sensazione di pienezza, flatulenze, congestioni delle mucose orali, afte e vescicole nel cavo orale, la lingua, le labbra; recidive di herpes labiale. costipazione cronica. diarrea, catarro intestinale. colon spastico. Ulcere gastriche e duodenali.

Intestino ed intolleranze

Oltre ad essere responsabile dell'assorbimento dei liquidi e nutrienti, l'intestino è la sede di importanti fenomeni immunitari.

Con le sue superfici esterne e interne il nostro organismo è esposto agli antigeni dell'ambiente che lo circonda. L'epidermide, le mucose bronchiali insieme alla superficie interna degli alveoli

polmonari, e infine il tratto digerente, sono in contatto costante con sostanze e organismi del mondo esterno.

Si pensi che la superficie della nostra epidermide misura circa 2 metri quadrati, la superficie interna dei polmoni circa 80 metri quadrati, e la superficie interna dell'intestino con i villi intestinali, da 200 a 300 metri quadrati.

La superficie dell'intestino umano è dunque grande quanto un campo di calcio quindi viene in contatto con una miriade di sostanze alimentari e microorganismi.

Tenendo conto che nella nostra vita ingeriamo quintali di alimenti ma anche di batteri, virus, additivi, coloranti e quant'altro, è chiaro che l'intestino in particolare svolge non solo la funzione d'assorbimento degli alimenti, ma anche una vigorosa azione di barriera contro tutte queste sostanze nocive.

L'intelligenza della mucosa intestinale le permette di distinguere le sostanze utili rispetto quelle dannose: questa capacità si realizza grazie alla risposta immunitaria o **competenza immunologica** dell'intestino.

La funzione di barriera dell'intestino è realizzata non solo dalle cellule della mucosa ma anche dal muco prodotto da queste che con la sua viscosità invischia le sostanze nocive, e dalla contrazione attiva delle pareti intestinali o peristalsi la quale impedisce il ristagno del cibo, dagli acidi gastrici, dai succhi pancreatici ricchi di enzimi digestivi e dagli anticorpi di superficie o IgA secretorie prodotte dai linfociti-B e plasmacellule disseminate sulla mucosa intestinale.

Gli allergici a determinati alimenti e sostanze chimiche presentano molto spesso un tasso molto basso di IgA, per cui gli allergeni contenuti negli alimenti e nelle sostanze chimiche possono infrangere facilmente la barriera intestinale e giungere nel sangue provocando una sensibilizzazione allergica.

L'intestino possiede inoltre la maggior concentrazione di tessuto linfatico dell'intero organismo che nel gergo tecnico, viene identificato dalla sigla *GALT (gut-associated lymphoid tissue)*.

I linfociti del GALT sono rappresentati dai macrofagi e cellule dendritiche, e dai linfociti T e B; essi si presentano come singoli elementi dispersi sulla membrana basale della mucosa intestinale, e sia come raggruppamenti ben organizzati in follicoli specie nel grosso intestino ed appendice, o assemblati in strutture chiamate placche del Peyer. La superficie della mucosa intestinale è rivestita da un semplice strato di cellule epiteliali e dalle cellule M disseminate tra queste cellule epiteliali e da numerosi elementi linfocitari facenti parte del sistema immunitario che riconoscono prontamente le sostanze estranee potenzialmente allergizzanti distruggendole prima che queste possano essere assorbite e passare nel sangue.

Le cellule M (micropieghe) presentano la loro superficie rivolta verso il lume intestinale che appare come cosparsa di micropieghe le quali favoriscono il contatto degli antigeni, specie di origine batterica con le cellule del sistema immunocompetente intestinale favorendo la risposta immunitaria.

I linfociti intraepiteliali della mucosa intestinale sono rappresentati soprattutto *T linfociti citotossici CD8* mentre i linfociti che si trovano nella lamina propria sottostante l'epitelio intestinale e dei follicoli sono soprattutto i *T linfociti helper CD4*: la maggior parte di queste cellule posseggono una memoria immunitaria ossia sono già venuti in contatto con gli antigeni e possono dare una risposta immunitaria più veloce e vigorosa ai contatti successivi.

Questi linfociti helper producono delle particolari classi d'interferone (*IL2,5,6,10,TGF-Beta*), molecole che inducono i B-Linfociti a trasformarsi in plasmacellule ed a produrre immunoglobuline specifiche di tipo A (IgA) che vengono secrete sulla mucosa intestinale ed hanno il potere di intrappolare e neutralizzare ogni antigene dannoso, evitando che esso possa essere assorbito.

Tutti questi meccanismi difensivi avvengono selettivamente verso tutto ciò che è estraneo e dannoso, mentre l'enorme quantità di nutrienti e di batteri utili della flora intestinale, vengono tollerati e non suscitano alcuna reazione di difesa: questa capacità viene a ben dire definita *"l'intelligenza dell'intestino"*.

Quando si verificano alterazioni di questo equilibrio si ha lo sviluppo delle allergie alimentari sia quelle di tipo umorale mediate dalle IgE , che quelle ritardate di tipo cellulare, mediate dai T-linfociti attivati, e le gravi malattie infiammatorie intestinali come la celiachia.

Concludendo quindi possiamo dire che oltre alla predisposizione genetica debbono sussistere anche delle cause scatenanti: la mucosa intestinale e la funzionalità pancreatica assumono un ruolo importante a questo riguardo. Il sistema immunitario dell'intestino, il più impegnato del nostro organismo, può reagire indipendentemente dal resto del sistema immunitario producendo le IgA di mucosa che agiscono a livello locale, neutralizzando le sostanze dannose.

Come già accennato, una delle spiegazioni della predisposizione alle allergie sta nel fatto che gli allergici a determinati alimenti e sostanze chimiche presentano molto spesso un tasso molto basso di IgA, per cui gli allergeni contenuti negli alimenti e nelle sostanze chimiche possono infrangere facilmente la barriera intestinale e giungere nel sangue per provocare una sensibilizzazione allergica.

Gli alimenti introdotti con la dieta vengono smantellati dagli enzimi digestivi nei loro elementi molecolari costitutivi: elementi semplici che vengono assorbiti dalla mucosa intestinale per passare nel sangue che li trasporta nei vari tessuti; in realtà, le cose non funzionano così linearmente dato che a causa di una insufficiente azione digestiva del pancreas o come conseguenza di danni fisici, infiammazioni o infezioni, la parete intestinale diventa più permeabile, per cui intere molecole proteiche molto più grandi di un semplice aminoacido, enzimi , molecole di amido, spore di muffe e granelli di polline possono giungere al sangue attraverso la parete intestinale alterata e raggiungere i vari organi dove scateneranno una sensibilizzazione allergica. Questo pericolo è particolarmente grave nel neonato e nel lattante, la cui mucosa intestinale è per natura così permeabile che gli anticorpi del latte della nutrice possono senza difficoltà giungere nel sangue del bambino, rappresentando per quest'ultimo una valida difesa dalle infezioni fin tanto che il suo sistema immunitario non sia maturato. Il latte materno consiste di sostanze "specifiche" e generalmente non scatena alcuna sensibilizzazione allergica; ma tutti gli altri alimenti assunti dal lattante nel primo semestre di vita possono costituire la base di una futura allergia alimentare.

Inversamente, l'allattamento al seno materno per almeno sei mesi può rappresentare una prevenzione per le allergie. Anche i figli di genitori allergici, se allattati integralmente al seno materno, hanno sviluppato meno allergie dei bambini allattati artificialmente.

Va tuttavia rilevato che attraverso il latte materno certi allergeni alimentari presenti nella dieta della madre possono venire trasmessi al lattante e scatenare nel suo organismo reazioni allergiche come disturbi della digestione, diarrea, eczemi.

Gli allergeni provengono in gran parte dal latte di mucca e dalle uova. Con la dieta a rotazione durante la gravidanza e l'allattamento la madre può in buona misura impedire la sensibilizzazione dovuta ad allergeni alimentari. Infine una parte di primo piano nell'insorgenza e nello scatenamento delle allergie alimentari è svolta dal pancreas; mangiare velocemente inghiottendo il cibo poco masticato rappresenta uno degli stress maggiori per il pancreas: viceversa, concedersi il tempo per mangiare in una atmosfera distesa e rilassata rappresenta una norma igienica fondamentale nella prevenzione di molti disturbi organici.

Quali sono le cause?

Le ultime ricerche hanno chiaramente accertato la predisposizione genetica verso le reazioni allergiche tuttavia ci si chiede come mai dal dopoguerra ad oggi le malattie allergiche sono aumentate in maniera esponenziale.

Tra i membri della famiglia di un allergico vi sono, nella maggior parte dei casi, ascendenti (padre, madre, nonni, zii) affetti anch'essi da disturbi allergici o malattie croniche come asma, eczema, raffreddore da fieno, ma anche emicrania, reumatismi e artrite. I gemelli sviluppano entrambi le allergie (e i monozigotici con maggior frequenza dei dizigotici).

Ciò significa che nell'insorgenza delle allergie esiste anche un fattore ereditario. In base a dati statistici, si è accertato che il rischio di "ereditare" disturbi di carattere allergico sussiste particolarmente quando un genitore presenta un'allergia "classica" (asma, raffreddore da fieno, eczema); la probabilità che anche un figlio sia allergico è del 35 %; quando entrambi i genitori ne soffrono, la probabilità aumenta fino al 50 % .

Quando entrambi i genitori sono sani, ma hanno già un figlio allergico, la probabilità che un altro figlio diventi allergico è del 20%.

In allergologia, la predisposizione a sviluppare allergie (del tipo I, cioè reazioni mediate da IgE) nei confronti di sostanze presenti nell'ambiente naturale, viene anche chiamata atopia.

Le sostanze che scatenano l'atopia provengono sia dal regno animale che dal regno vegetale (pollini di molte specie di piante, spore di muffe, farine, peli e squame cutanee di animali, piume ed escrementi di uccelli, acari della polvere domestica, veleni d'insetti, alimenti ecc.).

Un individuo contrae un'allergia per una determinata sostanza se, in primo luogo, ha una *predisposizione ereditaria* a contrarla e, in secondo luogo, se viene in contatto per un periodo più o meno lungo con tale sostanza (per inalazione, contatto epidermico, ingestione) dando la sensibilizzazione allergica che corrisponde alla produzione delle IgE da parte del soggetto contro questi antigeni.

Le allergie sono immunoreazioni talmente energiche da ritorcersi contro l'organismo stesso; le cause sarebbero da imputare ad una sorta di alterazione dell'equilibrio interno del sistema immunitario, probabilmente perché le forze frenanti, le cellule soppressori T, sono troppo deboli e lascerebbero lo spazio ai B-linfociti per produrre un eccesso di reagine (IgE); in altre parole, gli allergici perdono la tolleranza immunitaria contro gran parte delle sostanze dell'ambiente.

Le ricerche scientifiche hanno ormai dimostrato ampiamente che le basi della predisposizione alle allergie si realizzano già in gravidanza.

Nella vita fetale un ruolo importante è realizzato dalla placenta la quale produce soprattutto l'*interferone 10* che è un potente inibitore endogeno delle reazioni allergiche.

La gravidanza rappresenta un fenomeno fisiologico incredibile permettendo la coesistenza di due individui biologicamente diversi in uno stesso ambiente, quello della madre.

Questo fenomeno si realizza attraverso una fine modulazione immunitaria nell'organismo materno che permette di tollerare antigeni che normalmente non lo sarebbero, evitando le reazioni di rigetto del feto, consentendo così il suo sviluppo a stretto contatto con il sistema immunitario della madre il quale non lo riconosce come estraneo. In parole semplici, questo meccanismo si realizza a livello della placenta attraverso una modulazione in senso antiinfiammatorio che garantisce l'incolumità dei tessuti fetali.

La placenta rappresenta l'interfaccia tra organismo materno ed organismo fetale ed è qui che avvengono i contatti tra le due realtà antigeniche e le rispettive tolleranze.

Questo avviene in particolare tramite importanti molecole prodotte dalle cellule del sistema immunitario che sono chiamate *citochine*; sotto l'influenza di queste molecole, le cellule deputate al rigetto dei tessuti estranei o linfociti Natural Killer diminuiscono la loro aggressività.

Altro ruolo importante è svolto dai *linfociti T*. Come abbiamo già spiegato, esistono due sottoclassi di *linfociti T helper CD4*: quelli di classe *Th1* e quelli di classe *Th2*. Queste due sottoclassi di linfociti secernono differenti categorie di citochine. Le cellule di *classe Th1* secernono *IFN- γ* , *TNF- β* , *IL-2* e *TNF- α* e tali molecole attivano i macrofagi ed altre cellule responsabili delle reazioni di rigetto e di ipersensibilità ritardata, mentre le *cellule Th2* secernono *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-10* e *IL-13* che modulano le risposte anticorpali in particolare verso le infezioni esterne.

Durante la gravidanza viene potenziata l'azione della classe di linfociti Th2 della produzioni di anticorpi rispetto alla classe Th1 della produzione delle cellule del rigetto di conseguenza *la placenta presenta un assetto di T linfociti helper CD4 decisamente spostato verso quello di tipo Th2*, questo aspetto è fondamentale per evitare l'aborto dato che un assetto Th1 è negativo per la gravidanza in quanto provocherebbe una aggressione e un rigetto verso i tessuti del feto. Questo fenomeno particolare viene chiamato: **shift Th2**.

Una volta indotto, lo shift Th2 si mantiene per tutta la gestazione fino alle fasi finali, allorquando si verificano ulteriori modificazioni in prossimità del parto.

Tra i fattori che regolano e mantengono la polarizzazione dei linfociti CD4 in senso Th2 un ruolo importante è rivestito dalle citochine, dagli ormoni e da altre molecole. Dopo la nascita intervengono dei fattori che farebbero tornare l'assetto linfocitario in senso Th1.

Tuttavia si è constatato che i soggetti allergici presentano un assetto linfocitario simile a quello che si verifica nella gravidanza cioè prevalentemente di tipo Th2, si è concluso dunque che non solo le donne allergiche sono meno esposte al rischio di aborto, ma che sia proprio questo assetto che viene mantenuto dal feto anche dopo il parto, ad esporlo ai fenomeni allergici nella vita adulta.

Sarebbero i primi contatti batterici in particolare quelli della flora batterica intestinale, i responsabili del ritorno all'assetto normale del nascituro.

La diminuita esposizione dei bambini agli stimoli batterici e parassitari tende a stabilizzare l'assetto Th-2 e dunque sarebbe la responsabile dell'aumentata sensibilizzazione verso gli antigeni ingeriti o inalati e quindi della evoluzione allergica.

I microbi sarebbero infatti dei potenti induttori dell'*interleuchina 12* da parte dei macrofagi ed altre cellule del sistema immunitario, la quale favorisce il ritorno all'assetto Th1.

Secondo questa ipotesi molto credibile, l'aumento dei fenomeni allergici nelle società industrializzate non sarebbe solo dovuta all'inquinamento ambientale ma anche al miglioramento degli standard igienico-sanitari ma alla diminuzione dei contatti con batteri e parassiti e infine a certe vaccinazioni che orienterebbero l'assetto immunitario verso il tipo Th2 piuttosto che il Th1.

La dimostrazione di quanto detto sta nella constatazione che bambini provenienti da aree geografiche in via di sviluppo che crescono in ambienti inquinati e con standard igienici deficitari, soffrono meno frequentemente di patologie allergiche rispetto i loro coetanei in aree geografiche igienicamente più evolute.

Molte delle sostanze chimiche ambientali possono danneggiare il sistema immunitario, a ciò si aggiungano gli effetti nocivi sul sistema immunitario e sul patrimonio genetico della radioattività, i cui rischi non sono concretamente calcolabili, tuttavia è altrettanto vero che il sistema immunitario dei soggetti allergici reagisce in maniera esagerata quando viene in contatto con sostanze che nei soggetti non allergici non creano alcun problema. In questi ultimi anni è aumentato il numero di soggetti adulti che, pur non avendo mai accusato in precedenza disturbi allergici, sono stati improvvisamente colpiti da attacchi di raffreddore da fieno o di asma.

Casi del genere non trovano posto nel quadro "normale" delle atopie, che generalmente compaiono sin dall'infanzia, quando esista una predisposizione ereditaria. Gli specialisti di ecologia clinica considerano tali casi come conseguenze di un eccessivo carico di fattori di stress .

Allergeni alimentari

Tutte le sostanze ingerite o inalate che danno luogo ad una reazione allergica di tipo 1 mediata dalle IgE sono definiti "allergeni". (fig.14)

Nella pratica clinica si può affermare che la stragrande maggioranza delle allergie alimentari sono dovute a pochissimi alimenti; in particolare la *soia*, *i latticini*, *le uova e la frutta secca* nei bambini ed *il pesce e crostacei* negli adulti.

Le proteine vegetali responsabili di questi fenomeni sono identificate nelle *profiline* e le *tiolproteasi*, mentre quelle animali sono le *albumine*, le *tropomiosine* e la *caseina* del latte.

In genere sono le proteine di questi alimenti, più raramente zuccheri o grassi le responsabili delle reazioni allergiche , questo è dovuto alla complessità della molecola.

Va specificato inoltre che vi sono proteine comuni a diversi alimenti che provocano sempre la stessa reazione allergica, questo è dovuto alle sequenze di amminoacidi comuni a tutte queste sostanze, infatti come abbiamo spiegato in precedenza, la reazione allergica ossia la capacità di indurre la sintesi e la liberazione di IgE dalle mastcellule, è dovuta a piccole porzioni degli allergeni, non a tutta la struttura molecolare. (fig.3)

Queste piccole porzioni nelle molecole di allergeni sono chiamate *epitopi* o determinanti antigenici e sono i responsabili del fenomeno molto importante della reattività crociata.

Le reattività crociate

Come abbiamo descritto in precedenza, ogni epitopo è formato da pochi aminoacidi con sequenza e conformazione spaziale specifiche e particolari e posti in zone superficiali alle molecole d'appartenenza così da favorire i contatti. (fig.5)

In natura esistono molecole allergizzanti (*pan-allergeni*) comuni a vegetali diversi che causano reazioni crociate in diversi alimenti.

Gli allergeni proteici sono generalmente resistenti al calore ed alla cottura mentre quelli di natura diversa, come quelli della frutta e verdura, sono più degradabili alla cottura.

In alcuni frutti soprattutto delle *Prunoidee* come la pesca, le proteine allergizzanti sono situate nelle bucce, per cui la stessa frutta, se assunta senza la buccia, non provoca nessuna reazione allergica.

Alcune di queste proteine vegetali sono comuni a piante diverse come i pollini della betulla, la mela, patate, sedano, le proteine dei legumi e dei semi; questo spiega la reattività crociata tra sostanze vegetali così diverse; un esempio è l'allergene della banana che è presente anche nell'avocado e nelle nocciole.

Vi sono sostanze allergizzanti comuni anche tra i pollini come la betulla, graminacee, artemisia, ambrosia, noci, kiwi, mela, sedano e per questi motivi chi sviluppa una reazione allergica verso questi pollini deve essere avvertito dei rischi che potrebbero provocare gli alimenti che causano reattività crociata con questi pollini.

Chi ad esempio cominciasse a starnutire o ad avere prurito cutaneo quando viene in contatto con il lattice, sarebbe bene che evitasse l'ingestione della banana o del kiwi dato che a motivo della reattività crociata, con molta probabilità questi alimenti provocherebbero le stesse manifestazioni allergiche del lattice.

Oltre a questo, gli effetti delle reattività crociate si sommano insieme peggiorando il quadro iniziale. Ad esempio i molluschi come le cozze, vongole, ostriche, lumache, calamari, seppie e polpi insieme ai crostacei come i gamberi, astice, aragosta e granchi sono alimenti altamente allergizzanti; il loro allergene di natura proteica è chiamato *tropomiosina* ed è presente in tutti i crostacei e artropodi compresi gli insetti e i dermatofagoidi come gli acari della polvere.

I soggetti allergici alle polveri lo saranno anche ai molluschi ed ai crostacei. Inoltre la tropomiosina resiste al calore ed è idrosolubile e quindi oltre all'ingestione dà allergie respiratorie anche respirando il vapore di cottura degli alimenti che la contengono. Ad esempio un soggetto che sviluppa asma bronchiale al contatto con gli acari della polvere, peggiorerà ulteriormente la sintomatologia asmatica a seguito dell'ingestione di crostacei, o addirittura della semplice inalazione dei vapori di cottura di questi alimenti: per questi motivi è importante che come primo passo vengano accertate le allergie del soggetto tramite i **prick-test**, ed in secondo luogo, a seguito di questi accertamenti si informi il paziente degli alimenti che danno una reattività crociata con le sostanze identificate dai test.

Vi sono poi alimenti come le *arachidi* che specialmente nei bambini a seguito della loro ingestione anche in minime quantità scatenano reazioni violente ed immediate mentre altri allergeni come quelli del *latte*, *frumento*, *soia* ed *uovo* possono dare, anche a distanza di ore dall'ingestione dell'alimento incriminato reazioni più sfumate ma persistenti come disturbi gastrointestinali, prurito, asma e dermatite atopica.

In breve, nei vari alimenti che causano reazioni allergiche crociate, vi sono molecole con struttura simile che ne determinano delle reazioni in comune; per tale motivo è bene individuare la lista degli alimenti con la stessa caratteristica perché se il paziente presenta allergia ad un alimento della stessa categoria con molta probabilità presenterà la stessa reattività se ingerisce altri alimenti di quella stessa categoria. Ad esempio esiste una classe di proteine vegetali chiamate *profiline* presenti nei pollini di betulla ma anche in molti altri vegetali non correlati tra loro; questo spiega la reattività crociata nei soggetti allergici ai pollini delle *graminacee* i quali sviluppano allergia in primavera a seguito della fioritura di queste piante, ma presentano gli stessi sintomi a seguito della ingestione di vegetali come il *sedano*, *carote* e *melone* indipendentemente dalla stagione e dalla

presenza dei pollini.

Le due importanti tabelle che seguono mostrano in maniera schematica le varie categorie alimentari che danno reattività crociata, e la reattività tra gli allergeni inalati e gli alimenti ingeriti.

betulla	mela, pera, pesca, prugne, albicocca, ciliegia, banana, noce, nocciola, sedano, finocchio, carota
nocciola	pesca, mela, ciliegia, carota, limone
parietaria	gelso, basilico, ciliegia, melone
graminacee	Pomodoro, melone, anguria, arancia, kiwi, frumento
compositae	sedano, mela, melone, anguria
ambrosia	melone, banana
acari	Gamberetto, lumaca

ALIMENTI	SOSTANZE CO-REAGENTI
mela	carota, patata, polline di betulla
carota	ananas, avocado, anice, frumento, avocado, mela, patata, segale, polline di betulla
cereali	avena, frumento, segale, orzo, granoturco, riso, polline delle graminacee
merluzzo	tonno, trota, salmone, anguilla, sardine, sgombro
Latte vaccino (di mucca)	latte di capra
uova	tuorlo e albume, uova d'anatra e di quaglia
aglio	asparagi e cipolla
piselli	lenticchie, liquirizia, semi di soia, fagioli bianchi, arachidi, finocchio
pesca	albicocca, prugna, banana
noce di cocco	noccioline, noce
riso	cereali, granoturco, polline di segale
gamberetti	granchio, aragosta, astice, calamaro, acaro

La reattività crociata fra le diverse categorie di sostanze inalate ed ingerite determina sintomi specifici legati alle sostanze allergizzanti comuni a queste sostanze come nella allergia alla betulla con l'intolleranza alimentare a certi frutti, oppure l'allergia scatenata dall'inalazione di residui di piume d'uccello e l'ingestione di uovo.

Riassumendo, gli individui che presentano una allergia ai pollini con molta probabilità manifestano intolleranza alimentare verso alimenti che hanno la stessa molecola allergizzante in comune.

Allergeni naturali che agiscono per inalazione

I più importanti di questi allergeni sono: pollini (soprattutto pollini di graminacee e cereali, ma anche pollini di alberi, arbusti, piante erbacee e fiori), polvere domestica, acari della polvere domestica, peli e squame cutanee di animali, piume di uccellini, muffe (spore e parti di miceli), farine ("asma dei fornai") e altre polveri alimentari.

Le reazioni allergiche a questi particolari allergeni sono principalmente allergie del tipo I (reazioni immediate, da IgE), ma anche del tipo III (reazioni da immunocomplessi), come ad esempio la "bronchite dei trebbiatori", o la "bronchite degli uccellatori". (fig.14,16) I problemi che insorgono più frequentemente a causa di questo tipo di allergeni sono: rinite allergica ("raffreddore da fieno" e altri disturbi affini); congiuntivite allergica (infiammazione delle congiuntive); asma bronchiale. I casi di asma vengono aggravati da sostanze nocive presenti nell'ambiente, soprattutto nell'aria o dalle basse temperature ambientali.

Gli allergologi possono diagnosticare le allergie per inalazione mediante i prik test. Nel caso di "vere" allergie, l'affidabilità del test è ottima. La terapia consiste in primo luogo nell'evitare gli allergeni dove è possibile: la desensibilizzazione con estratti dei medesimi allergeni a dosi crescenti per iniezione sottocute o per somministrazione sublinguale non è molto consigliabile perché può facilmente scatenare uno shock anafilattico.

Per riassumere, dato che certe sostanze penetrate dall'esterno per inalazione contengono spesso gli stessi allergeni di alimenti ad esse affini, se un soggetto è allergico alle prime, reagisce anche alle seconde.

L'effetto può essere addirittura rafforzato: un'allergia per il polline di cereali diventa più grave se nello stesso periodo il paziente consuma molti cereali. Inversamente, in qualche caso si può evitare o alleviare la comparsa di un "raffreddore da fieno" causato da pollini di graminacee, se nella stagione dei pollini il soggetto allergico non consuma prodotti a base di cereali.

Classificazione delle piante per uso alimentare

Le **brassicacee** o **crucifere** comprendono piante molto usate in alimentazione come i *cavoli, verze, rape, broccoli di bruxelles, colza, senape bianca, rucola, ravanelli, ravizzone ed alcune piante usate in fitoterapia, come la borsa del pastore ed il rafano.*

Le **compositae** comprendono, alcune piante coltivate a scopo alimentare o ornamentale. Tra le prime si ricordano soprattutto il carciofo, l'assenzio, l'artemisia, e il girasole. Tra le specie ornamentali vi sono varie specie di *Senecio, Aster, Zinnia, Dahlia, Ageratum, Chrysanthemum, Argyranthemum, Gerbera, Tagetes, Calendula*, ecc.. Tra le specie officinali si citano *Achillea millefolium, la camomilla e la centaurea* e molte altre specie di uso anche solamente locale. L'allergia alle compositae si manifesta con una pollinosi specifica ed una intolleranza a seguito dell'ingestione di *dragoncello, carciofi, cicoria, lattuga, olio o semi di girasole*. Importante è la reazione allergica di questi soggetti dopo l'ingestione di sedano, soprattutto se seguita da uno sforzo fisico che può dare una crisi d'asma anche grave.

Le **cucurbitacee** comprendono i *cetrioli, cocomeri, zucca e zucchine, melone* e presentano una reattività crociata con le *graminacee (frumento, avena, canna da zucchero, farro, gramigna, grano, grano saraceno, mais, malto, miglio, orzo, riso, segale)*

Le **graminacee** comprendono una vasta categoria di alimenti soprattutto: *frumento, avena, farro, grano, grano saraceno, mais, malto, miglio, orzo, riso, segale, e danno reattività crociata con il polline di gramigna con le cucurbitacee e le solanacee (pomodori).*

Le **Liliacee o agliacee**, sono rappresentate dall'*aglio, asparagi, cipolle, porri, e dal giglio bianco.*

Le **solanacee**, comprendono anch'esse una vasta gamma di piante altamente tossiche come la *belladonna, il peperoncino, lo stramonio e la mandragola*, ed alimenti usati su vasta scala come le *patate, melanzane, peperoni e pomodori* che come è stato detto in precedenza, danno reattività crociata con le graminacee.

Le **rutacee** comprendono soprattutto gli agrumi come *limoni, mandarini, pompelmo, arancia, cedro* che possono dare reattività crociata con le *loranthaceae* come il vischio (*viscum album*).

Le **umbrelliferae apiacee** sono rappresentate dall'*anice, finocchio, sedano, carota, prezzemolo* e danno reattività crociata con il polline dell'artemisia che fiorisce in luglio-agosto.

Nella tabella che segue, sono riassunte le reattività crociate più frequenti e significative.

Betulla, ontano, nocciolo (gennaio – aprile)	Frutta a granella e a nocciolo (mele, pere, prugne, albicocche, ciliegie ecc.), nocciole, noci, mandorle, pomodori, carote, sedano, mango, bacche, anice, menta, curry, avocado, finocchi, kiwi, litchi, grano e segale
rtemisia (luglio – agosto)	Sedano, carote, finocchi, carciofi, cipolle, aglio, camomilla, pepe, paprica, peperoni, alloro, senape, aneto, prezzemolo, coriandolo, cumino, anice, semi di girasole
Graminacee (maggio – luglio)	Arachidi, patate crude, soia, kiwi, pomodori, meloni, cereali, prezzemolo, timo, curry, legumi, menta

In virtù di quanto abbiamo detto, è di capitale importanza, soprattutto nei bambini che possono avere reazioni anche drammatiche a seguito della ingestione di minime quantità di allergeni, che si identifichino al più presto tutti gli alimenti che contengono quell'allergene che scatena la reazione anafilattica. Questo non è un lavoro semplice dato che la presenza di molte di queste sostanze non viene segnalata negli alimenti confezionati. Ad esempio se l'allergene scatenante fosse la *nocciola*, questo lo si ritrova nelle cioccolate, ed in molte merendine preconfezionate, così come le *arachidi* o la *soia* che si trovano in tramezzini o panini preconfezionati, per non parlare poi della *caseina*, la proteina del latte che la si ritrova nelle salsicce, prosciutto, tramezzini, cioccolata, caramelle e dolci vari e così di seguito.

Si sono addirittura verificate reazioni allergiche gravi in soggetti allergici al pesce a seguito dell'ingestione di patate che erano state fritte in olio usato in precedenza per friggere del pesce. Soprattutto le proteine della soia o dell'uovo vengono usate come "leganti" in molte preparazioni alimentari a partire dalle polpette, hamburger, prodotti da forno, condimenti, maionese, pasta, pizze, dessert fino ai gelati, zuppe, creme e caramelle, succhi di frutta, marmellate e yogurt; la presenza di tali sostanze non sempre viene segnalata nell'etichetta del prodotto.

Si comprende quindi la delicatezza di questi aspetti ed il fatto che raramente ci si può accertare della presenza di tracce di questi alimenti nei cibi industriali preconfezionati; è prioritario dunque che il soggetto allergico prenda coscienza di questo problema al fine di evitare tutti i cibi che potenzialmente provocano reazioni allergiche crociate. Purtroppo con i processi d'industrializzazione alimentare e con la loro manipolazione per la creazione di cibi transgenici ed innovativi sono molto aumentati i consumi delle proteine alimentari come additivi alimentari e conservanti. E' indispensabile dunque che, specialmente nei bambini allergici, la famiglia debba prendere atto dell' assoluta interdizione al piccolo paziente del consumo di qualsiasi cibo preconfezionato o industrialmente manipolato.

Localizzazioni delle manifestazioni allergiche

Come spiegato nel 1 capitolo, gli epitopi di certi alimenti stimolano, dopo riconoscimento da parte dei linfociti, la liberazione di IgE specifiche e la liberazione dei mediatori chimici che provocano la sintomatologia allergica con la comparsa di una serie di sintomi che coinvolge un gran numero di organi.

La sintomatologia varia dai sintomi gastrointestinali caratterizzati da *vomito, diarrea, coliche, gastrite*, ai sintomi respiratori come la *oculorinite e congiuntivite allergica*, alla *crisi asmatica, alla orticaria, all'angioedema e alla dermatite atopica* fino all'evento più drammatico che è la *reazione anafilattica*, mentre l'*edema della glottide* sembra essere scatenato preferenzialmente dal *latte e nocciole*.

Gli alimenti che con maggior frequenza scatenano la reazione allergica sono le *uova, il latte, le arachidi, le noci e la soia*, mentre il contatto con alimenti vegetali crudi come le *mele, la pesca, e*

la pera danno una sorta di fastidiosa sintomatologia d'irritazione alla gola (sindrome orale allergica).

La sindrome orale allergica

La principale manifestazione da reattività crociata tra pollini e alimenti è la cosiddetta *Sindrome Orale Allergica*. La reattività crociata è determinata dalla affinità fra allergeni di diversa origine. Come abbiamo spiegato in precedenza l'epitopo è quella parte dell'antigene che entra in contatto con il sito di legame specifico delle IgE. L'inalazione del polline sensibilizza l'organismo umano verso le proteine omologhe presenti nei cibi, cosicché al successivo contatto con l'alimento in causa si manifesterà la sindrome orale allergica.

Generalmente essa è scatenata da proteine allergeniche non resistenti al calore presenti nella frutta e/o nella verdura fresca, caratterizzate da una notevole omologia strutturale con quella dei pollini sensibilizzanti.

Difatti l'allergia crociata è correlata alla presenza di allergeni ubiquitari, denominati "pan-allergeni", largamente presenti in natura sia in piante sia in animali filogeneticamente distanti e tassonomicamente molto diversi. Questi allergeni sono molto simili tra loro per costituzione chimica, si ritrovano sia nei pollini che in alimenti soprattutto vegetali e l'ingestione di questi peggiora il quadro dell'allergia ai pollini di cui il soggetto soffre. Alcuni vegetali seccandosi possono liberare parte delle loro strutture nell'aria causando crisi respiratorie al soggetto che le inala accidentalmente: è il caso delle sementi come la soia. Sono riportate diverse classi di pan-allergeni, cioè proteine presenti in ampio spettro in natura; tuttavia quelle più numerose e meglio descritte appartengono al mondo vegetale e sono rappresentate da una classe di proteine vegetali dette **PRP** "Pathogenesis related proteins". (**Le PRP sono proteine di difesa sintetizzate dalle piante come conseguenza dell'aggressione da parte di fattori lesivi ambientali come insetti, infezioni batteriche, fungine e/o virali, freddo, siccità, inquinamento chimico e questo potrebbe spiegare l'aumento delle reattività allergiche verso alimenti di origine vegetale che si è riscontrato negli ultimi decenni proprio in virtù dell'aumento delle PRP nelle piante che crescono in ambienti sempre più inquinati*) e dalle **profiline** (**le profiline sono proteine di struttura delle cellule vegetali, diffusissime in natura anche in piante non correlate tra loro; esse sono sensibili alla digestione enzimatica pertanto solo raramente sono associate a reazioni gravi da ipersensibilità*). I pazienti allergici alle profiline lo sono anche ad una larghissima quantità di pollini ed alimenti vegetali; fortunatamente sono proteine molto labili, facilmente distrutte dal calore della cottura che ne elimina il potere allergico di questi cibi, dall'ossidazione con il semplice contatto con l'aria, e dalla digestione.

Gli alimenti più implicati nella reattività alle profiline sono i seguenti: *Ananas, Anguria, Anice, Arachide, Arancia, Asparago, Avocado, Banana, Carota, Cetriolo, Ciliegia, Cipolla, Coriandolo, Cumino, Finocchio, Fragola, Kaki, Lici, Mandorla, Mango, Mela, Melone, Nocciola, Noce, Papavero, Patata, Peperone, Pera, Pesca, Pisello, Pomodoro, Prezzemolo, Prugna, Riso, Sedano, Segale, Sesamo, Soia, Spinacio, Uva, Zafferano, Zucca, Zucchina*. Molte di queste proteine che causano reattività crociata tra frutta e pollini sono presenti prevalentemente nelle buccia della frutta e, pertanto l'assunzione di frutta sbucciata può in parte evitare che si scateni la reazione allergica a queste proteine.

Queste proteine sono genericamente chiamate: **L.T.P.** (transferlipid protein) e sono proteine termo e gastro resistenti, quindi in grado di dare sintomi più severi. Le L.T.P. sono presenti nelle *nocci, nocciole, mais, uva, arachidi, senape, pesche, prugne, castagne, semi di girasole e pomodoro*.

Altra categoria di pan-allergene che causa reattività crociata tra alimenti è rappresentata dalla **Tropomiosina** (** la tropomiosina è una proteina presente negli invertebrati, ed è alla base della reattività crociata tra acari, gamberi e lumache*.) La Sindrome orale allergica si riscontra nel 40% circa degli allergici con una maggiore incidenza negli adulti rispetto ai bambini. Essa è più grave e più frequente nei soggetti affetti da sensibilizzazione multipla ad inalanti ossia quei soggetti che presentano una allergia multipla verso i pollini o altre sostanze inalate; tali soggetti manifestano i sintomi allergici tutto l'anno ma le manifestazioni si riacutizzano in particolare nel periodo di stagionalità del polline allergizzante come se le allergie si sommassero insieme in quel dato periodo. Questa forma di allergia compare pochi minuti dopo l'assunzione dell'alimento che reagisce anche con il polline a cui il soggetto è allergico; questo è dovuto al fatto che gli stessi

anticorpi prodotti contro il polline inalato sono prodotti anche a seguito dell'ingestione della sostanza alimentare.

Gli allergeni più resistenti alle temperature di cottura e all'acidità gastrica, raggiungono l'intestino dove vengono assorbiti dando reazioni molto gravi sia a livello gastrointestinale ma anche sistemiche come l'eczema e orticaria, asma e crisi di broncospasmo fino allo shock anafilattico.

Gli allergeni meno stabili, che vengono disattivati subito dopo l'ingestione danno sintomi più sfumati e localizzati come *prurito e gonfiore delle labbra, esofagite, prurito al palato*.

La sintomatologia che seguirà l'ingestione dell'alimento sarà caratterizzata da sensazione di prurito e bruciore a livello del labbro e della mucosa orale con successivo edema che, in rari casi, può estendersi sino alla laringe con difficoltà respiratoria e sensazione di soffocamento fino ad avere sintomi respiratori come asma, rinite, lacrimazione oculare.

A distanza di poche decine di minuti dalla ingestione dell'alimento allergizzante, la sintomatologia si può estendere oltre il cavo orale interessando l'apparato gastroenterico con *dolori di stomaco, nausea e diarrea, coliche addominali*, oppure dare un coinvolgimento generale provocando *crisi di orticaria, gonfiore sottocutaneo per vasodilatazione generalizzata fino allo shock anafilattico*. Naturalmente questi sintomi possono sovrapporsi tra di loro in maniera più o meno sfumata.

Fortunatamente, nella maggior parte dei casi questa sintomatologia si manifesta in maniera sfumata limitandosi alla sensazione di prurito o di gonfiore della mucosa del cavo orale, mentre sono molto rare le manifestazioni a livello degli organi precedentemente menzionati.

Si è constatato che le manifestazioni allergiche del cavo orale sono legate in una certa maniera al tipo di allergene alimentare ingerito: ad esempio soggetti allergici alla betulla lo sono anche a seguito dell'ingestione di alimenti come la mela, pera, carota, finocchio, kiwi.

Quando la sensibilizzazione è legata alla ingestione di proteine facilmente degradabili con il calore o con la digestione enzimatica come le profiline, il quadro clinico si limita al cavo orale, perché la molecola viene subito degradata e inattivata dagli enzimi presenti nella saliva e dai succhi acidi dello stomaco.

Per contro con l'assunzione di proteine gastro-resistenti come la **chitina** (**la chitina è una proteina che conferisce resistenza allo scheletro dei crostacei ed insetti ma anche di microrganismi come le muffe, lieviti ed acari della polvere*) si possono verificare reazioni più severe ed estese: è il caso delle reazioni allergiche nei soggetti allergici al lattice in seguito all'ingestione di *frutta tropicale, banana, castagne, grano saraceno, ananas, mela, origano, arancia, peperone*. Questa molecola è più resistente all'azione degradante degli enzimi gastrointestinali e non è un caso che lo shock anafilattico si verifichi più frequentemente nei soggetti sensibilizzati al lattice e ai suoi derivati.

Reazioni allergiche anche gravi sono caratteristiche della cosiddetta "sindrome artemisia-sedano-spezie" in relazione alla termo stabilità e alla pepsinoresistenza degli allergeni in causa, così come le reazioni mediate dalle LPT, che sono talmente resistenti al calore da restare inalterate persino nelle conserve di frutta. Generalmente i pollini delle **betullacee** possono presentare reazioni crociate con *noce, fragola, mandorla, pera, pesca, albicocca, mais, ciliegia, patate*; le *parietarie* invece crociano con *pistacchio, more di gelso, melone, basilico, pisello*; gli *acari* danno una reazione crociata con le *lumache, molluschi, gamberi, granchi* mentre le *graminacee* con la *prugna, la banana, l'anguria, la mela, la carota* ed infine le *composite* con *lattuga, pistacchio, kiwi, melone, ciliegia, prugna, pomodoro, castagna, zucca, zuccina*. Frequente è anche la cross-reattività fra tutti i frutti appartenenti alla famiglia delle **Prunoidee** (*prugna, pesca, albicocca, ciliegia, mandorle*) essendo accomunati da proteine del genere LTP prodotte dalle rispettive piante a scopo protettivo antifungino e antibatterico verso i vari patogeni ambientali.

Va comunque specificato che una Cross-sensibilizzazione non significa necessariamente la comparsa di sintomatologia clinica e pertanto sono di fondamentale importanza i Prik-Test per valutare le allergie ai vari pollini e da qui risalire agli alimenti che causano reattività crociata. La diagnosi, può essere più accurata se si eseguono dei Prick-test mediante scarificazione della cute con l'alimento fresco e/o il dosaggio di IgE specifiche circolanti e/o test di provocazione. Una volta identificate le allergie specifiche, la terapia prevede l'eliminazione dalla dieta dell'alimento crudo

e/o cotto, qualora neanche la cottura ne favorisca la tollerabilità, evitando rigorosamente di ingerire frutta e/o verdura a rischio di allergia crociata nei soggetti con sensibilità certa ad inalanti, soprattutto nel periodo della pollinazione.

I soggetti allergici dovrebbero essere informati accuratamente a riguardo degli alimenti che possono dare allergie incrociate con gli inalanti verso i quali è stata documentata la sensibilizzazione, avendo a loro disposizione un dettagliato elenco per iscritto. La sintomatologia è caratterizzata da prurito e pizzicore alla faringe ed al cavo orale ed eventuale comparsa di vescicole sulla mucosa e edema delle labbra che compaiono da pochi minuti fino ad un'ora dal contatto con l'alimento allergizzante. L'azione digerente degli enzimi della saliva libera velocemente una grande quantità di allergeni vegetali. La sintomatologia può progredire dando luogo a diarrea e vomito, edema della glottide ed orticaria. Le prime osservazioni avevano dimostrato che la maggior parte dei soggetti che sviluppano i sintomi orali dopo ingestione di vegetali o frutta, soprattutto la mela presenta allo stesso tempo una pollinosi alla betulla. Da queste osservazioni si è arrivati a dimostrare che tutti gli alimenti hanno la potenzialità d'avocare una reazione allergica soprattutto la frutta e la verdura cruda in particolare nei soggetti allergici alla betulla; questa constatazione è talmente assodata che si può affermare che la allergia ai pollini in particolare della betulla è il principale fattore di rischio delle reazioni allergiche alla frutta e alla verdura in particolare conseguentemente all'ingestione di mela.

Manifestazioni cutanee

La dermatite da contatto come spiega il termine stesso è una infiammazione localizzata alla pelle conseguente il contatto diretto con la cute di sostanze chimiche e ambientali (agenti irritanti) o di alimenti ingeriti che provocano una reazione allergica di tipo ritardato . (Reazione di tipo IV : vedi fig.17) Le reazioni allergiche possono verificarsi nel feto ancora prima delle nascita infatti il sistema immunitario del feto è in grado di produrre IgE a partire della undicesima settimana di gestazione e già da questa data si riscontrano IgE specifiche nel sangue del cordone ombelicale del feto. Gli agenti chimici che possono scatenare la dermatite da contatto sono le *sostanze acide, alcali, fenoli* mentre le sostanze irritanti più deboli come i *saponi, detersivi, acetone* o anche la semplice *acqua ricca in calcare*, possono provocare gli stessi effetti quando l'esposizione è ripetuta nel tempo; in effetti i detersivi, i metalli come il *nickel* o i componenti di certi farmaci o creme ad uso topico; i preparati utilizzati nell'industria dell'abbigliamento, nella manifattura delle scarpe, le tinture e i cosmetici costituiscono la causa più frequente di fenomeni allergici da contatto. Come abbiamo spiegato nel capitolo delle reattività crociate, l'allergia alla gomma o al lattice dei guanti è un problema specifico di molte professioni sanitarie e possono provocare dermatite professionale.

Molte dermatiti sono scatenate dalla esposizione ai raggi solari (dermatiti foto-allergiche): il sole modifica con i suoi raggi ultravioletti la struttura molecolare di un cosmetico, di lozioni dopobarba, degli schermanti solari o dei sulfamidici ad uso topico, di certi profumi, del catrame, provocando una reazione allergica a livello topico; altro discorso è rappresentato dai farmaci che provocano fotosensibilizzazione; in tal caso il meccanismo è diverso dato che questi farmaci, essendo metabolizzati dal fegato liberano molecole secondarie che depositandosi nel sottocute reagiscono con i raggi solari provocando uno stato d'irritazione locale.

La pelle è uno degli organi più frequentemente coinvolti nelle reazioni IgE mediate e l'ingestione dell'alimento allergizzante può rapidamente condurre alla comparsa dei sintomi cutanei o aggravare condizioni croniche.

In particolare negli ultimi decenni, si sono riscontrati, da una parte l'aumento delle reazioni allergiche alimentari soprattutto nei bambini, e dall'altro l'aumento delle dermatiti e degli eczemi su causa allergica.

In particolare la dermatite atopica è risultata notevolmente in aumento, e si accompagna spesso ad asma bronchiale.

A livello cutaneo, la dermatite da contatto si presenta come un'area arrossata accompagnata da un edema accentuato con formazione di bolle accompagnate spesso da prurito.

Può essere interessato qualsiasi distretto cutaneo esposto a sostanze irritanti. Caratteristicamente, la dermatite è limitata alla zona di contatto, ma con il tempo può estendersi oltre tale zona.

Questo eritema scompare comunque entro pochi giorni o qualche settimana dall'eliminazione della sostanza scatenante la reazione e le bolle si asciugano. Nei bambini è necessaria una particolare attenzione dato che grattandosi si possono facilmente provocare lesioni cutanee che in seguito possono infettarsi.

La diagnosi di dermatite da contatto è abbastanza semplice considerando la predisposizione allergica di questi soggetti, le abitudini di vita e le eventuali variazioni di queste che portano all'individuazione anamnestica della sostanza responsabile così da poterla allontanare. Se i sintomi persistono oltre i sei mesi si parla di orticaria cronica. Quando gli allergeni responsabili di dermatite da contatto sono di provenienza alimentare, queste proteine termo e gastro-resistenti una volta digerite ed assorbite dal tratto gastrointestinale passano dal circolo sanguigno al tessuto sottocutaneo dove vengono a contatto con le IgE specifiche legate ai mastociti del tessuto sottocutaneo scatenando la reazione infiammatoria che è la responsabile della dermatite, dell'orticaria e dell'angioedema.

Gli alimenti che più frequentemente scatenano questa reazione sono i *pesci* ed i *molluschi*, la *frutta secca* in generale soprattutto le *arachidi* e nei bambini in particolare il *latte* e le *uova* e la *farina di grano* : questi alimenti dovrebbero essere tutti eliminati; inoltre è un dato di fatto che le reazioni d'intolleranza alimentare si possono scatenare già nella vita fetale in seguito all'ingestione da parte della madre di questi alimenti.

La sintomatologia può essere scatenata alla prima ingestione di un alimento specifico assunto dalla madre durante la gravidanza il quale aveva provocato la sensibilizzazione e la produzione di anticorpi specifici da parte del feto; d'altra parte il sistema immunitario fetale produce IgE a partire dalla 11^a settimana di gestazione ciò è dimostrato dal riscontro che nel sangue del cordone ombelicale sono presenti IgE specifiche che però sono assenti nel sangue della madre.

Difatti anche dopo la nascita, gli allergeni assunti dalla madre con gli alimenti passano direttamente nel latte materno che ingerito dal neonato, scateneranno la reazione allergica.

La comparsa di un eczema atopico in bambini sempre più grandi, in giovani ed in giovani adulti è attualmente un reperto sempre più frequente.

Dal punto di vista patogenetico, la dermatite atopica presenta gli aspetti peculiari di una reazione immediata ed allo stesso tempo di una reazione tardiva (fig.14 e 17), con infiltrazione cellulare di linfociti, mastociti e cellule infiammatorie a livello del derma.

Questo avviene come conseguenza della risposta allergica immediata, in seguito si avrà una attivazione delle cellule infiammatorie che libereranno le citochine favorendo la fase infiammatoria tardiva.

Questo processo è simile a quello che avviene nell'asma allergica che molto spesso coesiste nello stesso paziente. La descrizione della patogenesi della dermatite atopica è molto simile a quella che provoca l'asma bronchiale, dove la mucosa bronchiale risulta infiltrata da linfociti di tipo Th2 in risposta all'allergene inalato.

In entrambi i casi si evidenzia una risposta di tipo IgE specifica: al contatto con l'allergene, l'attivazione delle cellule infiammatorie (fig.8) porta la liberazione da parte di queste delle citochine che richiamano in loco i T linfociti di tipo th2 ; ciò determina lo sviluppo locale di una flogosi cronica e di una iperreattività organo-specifica dovuta probabilmente alla sottostante infiammazione tissutale. *In corrispondenza del derma questa risposta si esprimerà perlopiù con una vasodilatazione ed un arrossamento locale con desquamazione cutanea mentre a livello bronchiale si manifesterà soprattutto con il broncospasmo che è la causa della crisi d'asma.*

Difatti, come abbiamo ampiamente spiegato nel capitolo sulla infiammazione, gli allergeni assorbiti provocano la degranolazione dei mastociti e degli eosinofili che rivestono le venule determinando il rilascio di citochine di tipo Th2 ed un aumento dell'espressione dell'interferone-12 che a loro volta amplificano il processo infiammatorio con un aumento dell'infiltrazione da parte delle cellule infiammatorie e delle lesioni cutanee.

A questo quadro spesso si sovrappongono le infezioni batteriche della cute come conseguenza della colonizzazione di stafilococchi aurei o di streptococchi. Queste infezioni cutanee appaiono come piccole crosticine in corrispondenza delle zone interessate dalla dermatite.

Si ritiene che la colonizzazione batterica eccessiva, sia uno dei fattori di peggioramento della dermatite atopica, dato che lo stafilococco produce una tossina che amplifica l'attività dei T-linfociti e macrofagi.

La dermatite atopica acuta è caratterizzata da intenso prurito, da papule eritematose o vescicole, da un importante essudato e spesso da escoriazioni evidenti: il prurito è il sintomo più importante e fastidioso mentre il grattamento produce la lichenificazione. (**il lichen è un quadro caratterizzato da placche cutanee ipercheratosiche inspessite e fibrotiche*).

La localizzazione delle reazioni cutanee nella dermatite atopica cambia a seconda dell'età del paziente e dell'attività della malattia.

Durante la prima infanzia la dermatite atopica è di solito meno intensa iniziando dalle guance, dal cuoio capelluto e dalla faccia estensoria degli arti inferiori, anche se altre aree possono essere ugualmente interessate; le lesioni nelle aree colpite si presentano arrossate con essudato infiammatorio che porta alla formazione di piccole crosticine ed un notevole ingrossamento dei linfonodi vicini la lesione.

Il prurito determina uno stato di estremo nervosismo del bambino fino a privarlo del sonno e portarlo ad uno stato di debilitazione generale soprattutto se sopraggiungono altri fattori come la dentizione, le infezioni respiratorie, lo stress emozionale e i cambi di stagione.

Nel bambino più grande la dermatite atopica si manifesta più spesso nella forma cronica con le manifestazioni cutanee tipiche del lichen localizzato preferenziale alle flessure degli arti, al collo, alle flessure dei polsi e delle caviglie. Nell'adulto la dermatite allergica si manifesta preferenzialmente al volto, al collo e alla parte alta del tronco con desquamazione e secchezza con lichenificazione.

Manifestazioni gastrointestinali

Quando il paziente allergico ingerisce l'alimento scatenante possono comparire manifestazioni legate alla allergia da contatto con la mucosa gastrointestinale le quali provocano diarrea e vomito o reazioni a carico dell'apparato digerente che sono meno drammatiche ma comunque molto fastidiose come la distensione addominale, pancia gonfia a tamburo, fino alla peritonite sub acuta.

Il tratto gastrointestinale rappresenta infatti uno degli organi più frequentemente interessato dalle reazioni allergiche : questo è dovuto in primo luogo al fatto che questo apparato costituisce una delle più vaste superfici dell'organismo (*se dovessimo calcolare l'ampiezza della superficie assorbente dell'apparato gastrointestinale di un uomo adulto questa corrisponderebbe alla superficie di un campo di calcio di oltre 40 m²*), inoltre esso viene stimolato quotidianamente da migliaia di antigeni ingeriti con gli alimenti come proteine, additivi alimentari ma anche pollini ed altri agenti ambientali deglutiti inconsciamente.

Fortunatamente la mucosa intestinale è dotata di un esteso sistema immunitario (GALT), che comprende circa i due terzi di tutti i linfociti presenti nell'organismo ed inoltre contiene importanti cellule effettrici della flogosi allergica come gli eosinofili, che peraltro, si trovano fisiologicamente nel tratto gastroenterico normale. Si può sospettare un'allergia gastrointestinale in presenza di sintomi ricorrenti del tipo: *nausea postprandiale, vomito, dolore addominale, meteorismo, feci grasse e non digerite, perdita di peso nell'adulto o ritardo di crescita nel bambino*, mentre a livello della mucosa la biopsia rivela una vasta infiltrazione eosinofila della mucosa, una tonaca muscolare e sierosa dello stomaco e/o del piccolo intestino con atrofia dei villi, il che si manifesterà con la diarrea, il malassorbimento, soprattutto a carico delle proteine il che porterà nel tempo ad un indebolimento generale, anemia, dimagrimento, sanguinamento intestinale occulto, enteropatia.

Manifestazioni respiratorie

Sono caratterizzate soprattutto dalle manifestazioni oculari e nasali dell'allergia: si parla infatti di *rino-faringo-congiuntivite* allergica, sebbene questa sia raramente il risultato di una reazione allergica indotta da alimenti e spesso si manifesti in associazione con altri sintomi di allergia alimentare. Più frequentemente si manifesta l'asma associata all'allergia alimentare, mentre il tipico broncospasmo acuto si associa con altri sintomi indotti da alimenti.

Ad ogni modo, l'iperreattività delle vie respiratorie ed il peggioramento dell'asma può essere anche indotto senza arrivare allo stadio del marcato broncospasmo, anche dopo l'ingestione di piccoli quantitativi di allergeni alimentari in soggetti sensibilizzati.

E' interessante notare che l'allergia alimentare è stata recentemente individuata come una dei maggiori fattori di rischio di asma potenzialmente fatale.

Come abbiamo spiegato nel capitolo delle reattività crociate, i vapori e le esalazioni contenenti proteine emesse dagli alimenti durante la cottura (es. pesce) possono indurre reazioni asmatiche e persino anafilassi è stato calcolato che circa l'1% dell'asma negli adulti potrebbe coinvolgere reazioni conseguente l'esposizione inalatoria ad alimenti, soprattutto in ambiente lavorativo.

Anafilassi

L'anafilassi generalizzata causata dalla allergia alimentare è un fattore di rischio da tenere sempre in considerazione.

Difatti la crisi anafilattica rappresenta un evento molto grave ed è scatenata dalla liberazione massiva nel sangue di istamina e di altri mediatori chimici dell'infiammazione in seguito all'ingestione di alimenti, additivi, punture d'insetto, farmaci, prodotti industriali e quant'altro. In aggiunta alle diverse espressioni dei sintomi cutanei, respiratori e gastrointestinali i pazienti sono colpiti da una crisi cardiovascolare caratterizzata da *ipotensione, collasso vascolare ed aritmie*.

Le crisi anafilattiche colpiscono soprattutto soggetti adolescenti o giovani adulti che in precedenza avevano avuto contatti e reazioni con gli alimenti allergizzanti senza però manifestare i sintomi anafilattici gravi; quasi tutti questi soggetti soffrivano d'asma; nella maggior parte dei casi (94%) l'arachide e la nocciola sono gli alimenti responsabili di tale fenomeno. E' dunque di fondamentale importanza la prevenzione riconoscendo nelle prime fasi le reazioni allergiche che portano all'anafilassi: i primi sintomi sono caratterizzati da *sensazione di calore, formicolio ed edema della glottide*. Esiste inoltre una forma d'anafilassi indotta dall'esercizio fisico a seguito dell'ingestione di certi cibi soprattutto il sedano; è una forma di anafilassi che si presenta solo quando il paziente compie attività fisica entro 2-4 ore dall'ingestione di questo alimento, ed è molto più comune in pazienti giovani (15-35 anni di età) di sesso femminile. I sintomi sono caratterizzati da *sensazione di calore, astenia, prurito ed eritema generalizzato*, aumentando lo sforzo si manifestano i sintomi respiratori quali *l'asma, sensazione di soffocamento e tosse*, e gastrointestinali come la *nausea, diarrea, crampi, vomito*. e sintomi cardiovascolari con *ipotensione e collasso*.

La peculiarità di questa reazione è legata alla ingestione di un alimento di cui il soggetto è allergico che dà questa sintomatologia esclusivamente a seguito dell'esercizio fisico e può regredire con la sospensione dell'esercizio stesso. Nell'anafilassi conseguente l'ingestione di un alimento allergizzante i soggetti sono quasi sempre sofferenti d'asma.

Questo conferma il comune meccanismo legato alle IgE che si legano alle mastcellule della mucosa bronchiale provocandone la liberazione dei mediatori chimici che a loro volta causano lo spasmo ed ai neutrofilici circolanti che liberano istamina nel sangue, responsabile della crisi di anafilassi.

Ai fini della corretta terapia volta ad evitare le situazioni più drammatiche di una crisi anafilattica, si devono identificare i primi sintomi della crisi che si presentano come *arrossamento della cute e prurito al volto, orecchie, labbra, naso, testa, palme delle mani e piedi, genitali fino ad avere un eritema diffuso con estensione della sensazione di prurito alla mucosa orale e faringea con conseguente sensazione di soffocamento con lingua e labbra gonfie*.

Se non si interviene con la somministrazione dell'antidoto rappresentato dall'adrenalina, entro pochi minuti si avrà un *eritema generalizzato, asma grave, cefalea, diarrea, cianosi e collasso cardiocircolatorio fino alla morte*.

Principali mediatori dei fenomeni allergici

Istamina - Vasodilatazione, ipotensione, eritema; aumento della permeabilità vasale, e di conseguenza gonfiore (edemi); costrizione dei bronchioli, e di conseguenza asma; dolori e pruriti; tachicardia; spasmi intestinali; stimolazione della secrezione dei succhi gastrici; cefalea.

Serotonina - Stimolazione della peristalsi intestinale. vasodilatazione o vasoconstrizione; aumento del tono muscolare nelle vie respiratorie; aumento della pressione arteriosa; iperattività,

irritabilità, insonnia, tachicardia, disturbi respiratori, emicrania; disturbi da meteopatia.

Prostaglandine e leucotrieni – Sono un gruppo di "ormoni tessutali" con molteplici effetti inibitori o stimolatori del tono vasale (pressione sanguigna), permeabilità vasale (edema), coagulazione ematica, irrorazione sanguigna dei reni, eliminazione di sodio nell'urina, tono bronchiale (asma), tono intestinale, contrazioni uterine.

Chinine - Aumento della permeabilità vascolare, abbassamento della pressione arteriosa, intensificazione della peristalsi intestinale, rallentata la cicatrizzazione delle ferite. I risultati di varie ricerche scientifiche ci portano alla conclusione che nei pazienti allergici questi mediatori vengono liberati in quantità eccessiva ma è anche vero che i soggetti allergici sono particolarmente sensibili a queste sostanze. I farmaci antiallergici, contrastano per lo più la formazione o la liberazione di questi mediatori, bloccando i loro recettori cellulari.

Ad esempio i farmaci antistaminici bloccano i recettori dell'istamina nei tessuti bloccando la reazione allergica ma creando altri gravi effetti collaterali.

Gli analgesici e gli antireumatici come l'acido acetilsalicilico (Aspirina), il paracetamolo, la fenacetina, il fenilbutazone, l'indometacina inibiscono la biosintesi delle prostaglandine e quindi della infiammazione.

Il cortisone e i farmaci ad esso affini hanno molteplici effetti fisiologici; tra l'altro esercitano un'azione inibitrice sullo sviluppo e la moltiplicazione dei linfociti T, disturbando così la difesa antinfettiva.

I farmaci antiallergici non dovrebbero mai venire usati a casaccio e senza urgente necessità. I mediatori, se da un lato provocano sintomi allergici, dall'altro hanno anche una funzione di vitale importanza, sia nella difesa immunitaria, sia in numerosi processi fisiologici.

La diagnosi delle allergie alimentari

La diagnosi di un' allergia o di un' intolleranza alimentare, nonostante le conoscenze sull'argomento, rimane attualmente un capitolo ancora ostico e sotto certi versi incompleto. La premessa di ogni diagnosi, consiste in un'accurata indagine sulla storia clinica di ogni paziente: questo include la ricerca di patologie allergiche anche nei consanguinei, le modalità della comparsa dei sintomi, l'età di insorgenza e l'eventuale rapporto con malattie infettive, gli orientamenti alimentari del soggetto in esame ad esempio gli alimenti che consuma ogni giorno, quelli che potrebbe eliminare senza particolari problemi e quelli di cui non potrebbe farne assolutamente a meno.

Il passo successivo è quello di chiedere la partecipazione attiva del paziente o del genitore se si tratta di bambini, invitandolo a compilare su di una agenda la lista degli alimenti consumati per almeno un mese, oltre che alle variazioni delle proprie abitudini di vita o degli ambienti annotando accuratamente se vi sono state delle variazioni significative della sintomatologia come conseguenza, e naturalmente, prendere accurate note sul tipo di sintomo che si è manifestato. Nella maggior parte dei casi risultano riconoscibili importanti indizi che rendono possibile la ricerca delle sostanze che scatenano i disturbi. Se ad esempio i sintomi si manifestassero sempre verso il fine settimana per poi scomparire il lunedì mattina, può trattarsi di fattori ambientali rilevabili al posto di lavoro: sostanze chimiche di qualsiasi genere, o anche il cibo prodotto dalla mensa; oppure il piccolo che diventa iperattivo il fine settimana perché mangia dolci e caramelle che a scuola non gli sono concessi. In questi casi la ricerca degli elementi causali diventa molto più selettiva e la diagnosi più semplificata.

Nell' accurata correlazione delle concause il medico, in stretta collaborazione con il paziente dovrebbe stabilire anche il tempo di latenza che intercorre tra l'ingestione dell'alimento e la comparsa dei sintomi: il paziente deve accertarsi della ripetibilità della reazione all'ingestione, ossia se lo stesso alimento è in grado una volta ingerito di scatenare di nuovo la medesima reazione con le stesse modalità e la stessa gravità. Un corretto inquadramento alimentare è dunque molto importante in quanto permette al paziente di reimpostare la sua dieta, eliminando quei cibi che sono fonte di disturbi e nello stesso tempo di riequilibrare sotto il controllo medico gli eventuali squilibri dei fabbisogni alimentari, che sono all'origine di disturbi molto spesso ben più gravi di quelli dovuti alle intolleranze alimentari.

Un metodo diagnostico ampiamente usato nel passato è il test di scatenamento ossia l'utilizzo a scopo diagnostico della parziale risposta a seguito di una lieve stimolazione con la sostanza sospettata di dare allergia. Questo è un esame diretto, in cui la risposta è inequivocabilmente evidente anche se il test in questione non dà alcuna spiegazione dei meccanismi che entrano in gioco nella risposta stessa e può esporre il paziente ad un certo grado di rischio.

Dopo aver condotto un'accurata anamnesi sul paziente, considerando attentamente i sintomi e i disturbi che possano risultare significativi per lo studio di un'allergia, generalmente si procede alla esecuzione dei test allergologici. I test per valutare le allergie cutanee si basano sulle reazioni alla inoculazione diretta di estratti o frazioni di sostanze alimentari del cibo incriminato esenti da conservanti: i **Prick test**. Con tali test è semplice riconoscere una allergia all'uovo, al latte, alla frutta secca, al grano alla soia o alla frutta e verdura. Con questi semplici test si può obiettivamente confermare una reazione mediata da anticorpi di tipo IgE e quindi d'origine sicuramente allergica; in pratica si esegue una scarificazione superficiale della cute con una lancetta contenente sulla sua superficie una frazione dell'alimento da testare. La reazione di arrossamento della cute attorno il luogo di scarificazione dimostra l'avvenuta reazione immunomediata e quindi la positività della reazione allergica.

Il prick test, sebbene attendibile rimane un test abbastanza empirico, per procedere in una anamnesi ancor più dettagliata sarebbe utile fare il dosaggio delle reagine, ossia delle IgE specifiche (RAST) contro i vari alimenti.

Questi test inoltre hanno poco valore perché oltre ad essere pericolosi non sono attendibili per tutti gli alimenti, dato che questi passano indirettamente nel sangue dopo essere stati digeriti. Altrettanto incerti sono i risultati del RAST, che permette di rivelare la presenza solo di determinate IgE specifiche. Un risultato negativo delle prove cutanee e dei RAST non significa dunque che non sia in corso alcuna allergia alimentare. A mio parere è importante associare a questi test le **diete di prova per la diagnosi delle allergie alimentari** che rappresentano in fin dei conti i test indiretti più significativi mediante i quali le allergie di origine alimentare possono essere studiate in maniera estremamente affidabile, in base a una metodologia comparativa. A questo scopo, risultano particolarmente adatte diverse formule dietetiche, che si basano tutte sul principio di eliminare per qualche giorno quei cibi che si ritengono sospetti, per poi somministrarli isolatamente e senza alcuna aggiunta sotto forma di pasto sperimentale, registrando accuratamente tutti gli effetti osservati.

Riassumendo quanto esposto in precedenza, si può dire che allo stato attuale il cardine della diagnosi d'intolleranza alimentare, rimane l'accurata anamnesi delle abitudini di vita ed alimentari del paziente. In questa indagine è necessaria una stretta collaborazione tra medico e paziente al fine d'individuare tutti i fattori di rischio e le concause delle reazioni allergiche o delle intolleranze.

Dunque non solo è necessario individuare le allergie che il paziente ha accertato e gli alimenti correlati con le pollinosi di cui il paziente soffre, ma anche le modalità di scatenamento, ossia le concause che possono contribuire allo scatenarsi di una crisi. Come abbiamo considerato nel capitolo dedicato allo stress, nelle intolleranze si deve tenere presente che certi fattori, come lo stress psicosociale o fisico, la stagionalità, i cambiamenti climatici e le emozionali possono fare la differenza e rendere conclamata una manifestazione latente.

L'accurata anamnesi permette al medico di escludere anche quelle che vengono identificate come le reazioni *anafiltoidi* cioè quelle reazioni che sono simili come sintomatologia alle reazioni d'intolleranza alimentare, ma che non sono dovute a meccanismi immunitari, ma piuttosto sono dovuti a meccanismi infiammatori non specifici, o alle intossicazioni che compaiono dopo l'assunzione di cibi avariati contenenti tossine batteriche o manipolati con eccessive dosi di glutammato di sodio conservanti come i solfiti o la taurina o ricchi in istamina.

In questi casi, l'assunzione del medesimo alimento privo di contaminanti o additivi, difficilmente potrà dare la stessa reazione, probabilmente non ne darà nessuna e non sarà necessaria una ulteriore indagine d'approfondimento; al limite si può invitare il paziente a sottoporsi a degli esami ematochimici per valutare l'integrità delle funzionalità epatica, pancreatica e renale. Da quanto esposto risulta di fondamentale importanza che gli alimenti da impiegare in queste diete test dovrebbero essere il più possibile freschi e provenire da coltivazioni biologiche ed esenti da pesticidi.

Prima di procedere ad una dieta ad eliminazione, oltre agli alimenti che siano già stati individuati con i prick-test, come si può stabilire quali sono i cibi implicati in reazioni allergiche?

Un primo criterio di riferimento consiste nell'identificare ed eliminare prioritariamente quegli alimenti che il paziente consuma di preferenza. Nella stragrande maggioranza dei casi sono proprio gli alimenti base della nostra dieta a risultare maggiormente sospetti, indipendentemente dalla loro genuinità e valore nutritivo: si tratta di alimenti base come il latte vaccino (assieme ai suoi derivati), il grano e gli altri cereali e prodotti a base di cereali, le uova, lo zucchero che è per lo più ricavato dalle barbabietole, l'avena e tutti gli alimenti che se ne ricavano, o le patate: proprio in virtù della frequenza delle assunzioni questi alimenti fungono da stimolo sensibilizzante sul sistema immunitario e quindi sono i più sospetti. Lo stimolo sensibilizzante può essere addirittura più forte in alimenti naturali o integrali e può dunque suscitare reazioni sostanzialmente più gravi persino di quanto non faccia lo stesso alimento se assunto in forma raffinata. Ad esempio, per quanto riguarda l'allergia da frumento, il pane bianco può risultare ben digeribile, mentre quello da frumento integrale e soprattutto gli alimenti più ricchi di cereali con fibre grezze (quali il muesli, la crusca o il germe di grano integrale ecc.) presentano un carattere fortemente allergogeno: questo perché le muffe si sviluppano sulla superficie e all'interno dell'involucro del chicco, e la preparazione dei cereali per il consumo ne stimola appunto la propagazione ed il consumo di questi alimenti contaminati da muffe può aggravare ulteriormente le condizioni del soggetto intollerante.

Le formule dietetiche destinate alla diagnosi si differenziano a seconda della radicalità con cui si eliminano i vari alimenti. La formula dietetica più semplice è appunto la *dieta ad esclusione*. Quando si sospetta una intolleranza alimentare il paziente generalmente è già consapevole dei cibi che danno una certa reattività, la selezione è ancora più facilitata se si conoscono le eventuali allergie di cui il paziente soffre: a questo punto è d'obbligo verificare l'attendibilità di queste osservazioni soggettive.

Il passo successivo è legato alla sospensione di tutti gli alimenti che possono provocare una reazione anafilattoide e quindi falsare i test; si sottopone così il paziente ad una dieta istamino-priva ossia povera di alimenti contenenti istamina per almeno una settimana in modo da togliere dal "terreno" ogni fattore d'interferenza per poi passare al test della dieta a rotazione che reintroduce singolarmente e gradualmente gli alimenti sospettati valutando la eventuale ricomparsa dei sintomi anche se in maniera sfumata ed annotando accuratamente ogni minimo sintomo avvertito dal paziente. Naturalmente la cosa migliore da farsi sarebbe quella di eseguire queste prove senza che il paziente sappia quale alimento gli venga somministrato così da evitare ogni influenza fuorviante sulle risposte.

Alimenti ricchi d'istamina

**Alcoolici, salumi, insaccati
verze e simili, spinaci pomodori peperoni
cibi in scatola
salmone ed aringhe pesce azzurro, tonno, crostacei,
lumache
formaggi stagionati
banane, fragole, cioccolata,
cacao
cibi trattati**

Con questa indagine si capisce che i tempi d'osservazione sono abbastanza lunghi tuttavia il vantaggio è rappresentato dal fatto che si riesca ad avere un quadro completo ed abbastanza attendibile delle intolleranze alimentari di cui soffre il paziente in particolare si presterà attenzione oltre che ai sintomi maggiori a livello respiratorio, gastroenterico e cutaneo, anche alla comparsa di sintomi minori quali astenia, sonnolenza, bruciori gastrici, aerofagia, cefalea, dolori muscolari.

La dieta ad esclusione

La dieta ad esclusione consiste nell'eliminare per 3-6 settimane un gruppo di alimenti affini; ad esempio tutte le specie di cereali e loro prodotti; tutti gli agrumi; tutti i latticini, sostituendoli con altri alimenti.

Se i sintomi accusati dal paziente tendono a migliorare, questi alimenti sono probabilmente implicati nella manifestazione della intolleranza e quindi, quando il paziente si è liberato del suo disturbo, gli alimenti eliminati vengono reintrodotti gradualmente in uno dei pasti giornalieri, tuttavia se i sintomi ricompaiono, il paziente dovrà privarsi di questa categoria alimentare per un periodo di tempo molto lungo, affinché il sistema immunitario “dimentichi” per così dire questa memoria. Di regola, questo processo dura per interi mesi o addirittura interi anni, quindi è consigliabile provare ad assumere di nuovo l'alimento incriminato dopo un trimestre di completa astinenza: ma se si verifica una reazione, è il caso di prolungare l'astinenza per un altro trimestre prima di procedere ad una nuova prova.

Se non si produce più alcuna reazione, ciò significa che l'allergia si è involuta (le cellule del sistema immunitario che producono gli anticorpi contro gli antigeni di quell'alimento si sono praticamente estinte); ma se dopo avere introdotto l'alimento si torna a riscontrare una nuova reazione, si deduce che l'allergene in questione non verrà mai tollerato, e che l'allergia è cronica. Questi casi sono, per fortuna, piuttosto rari, tuttavia anche se un'allergia è scomparsa, è comunque prudente non consumare quotidianamente l'alimento che l'ha scatenata: il disturbo, infatti, potrebbe ricomparire.

Tornando al discorso della dieta dissociata, questa dieta prevede l'eliminazione o di singoli alimenti, o di gruppi di alimenti tra loro affini (come ad esempio i cereali) per almeno 2 o 3 settimane, nonché la loro sostituzione con cibi alternativi, quali patate, soia, tapioca ecc.

Qualora si abbia, nel giro di un paio di settimane, un miglioramento delle condizioni del soggetto, si riprende il consumo dei singoli tipi di cereali per stabilire quale sia il responsabile dei disturbi allergici. In maniera analoga si può procedere anche per il latte e i suoi derivati, ovvero per il lievito, per le uova, lo zucchero, la carne e così via.

Nella dieta dissociata è bene cominciare con regimi dietetici basilari o diete a basso rischio; in questi casi la dieta fondamentale, a cui occorre attenersi per almeno 3 giorni, consiste di pochi alimenti di cui è nota la bassa valenza allergica: se le condizioni del soggetto non migliorano nel giro di quattro o cinque giorni di dieta minimale o di prova, si può provare ad adottare un'altra combinazione di alimenti. Se si conducono contemporaneamente delle prove di reazione cutanea o RAST, è possibile compilare una dieta minimale escludendo tutti gli alimenti che danno una reattività crociata con i pollini od altri allergeni.

Supponiamo che un paziente sospetti una intolleranza alimentare come responsabile di un'orticaria cronica; ai test allergologici è risultato positivo all'ambrosia e parietaria ed agli acari della polvere: il primo approccio sarà quello di eliminare tutti gli alimenti che causano reattività crociata con l'ambrosia, parietaria e acari; nello specifico: il *gelso*, *basilico*, *ciliegia*, *melone*, *banana*, *gamberetto*, *lumaca*; successivamente si adotterà una dieta minimale a step progressivi come mostra la tabella seguente:

Modelli di dieta di prova
a) riso - carote - acqua minerale
b) riso - composta di mele senza aggiunta di zucchero acqua minerale patate riso acqua minerale
c) riso - composta di mele senza aggiunta di zucchero acqua minerale patate riso acqua minerale, carne di agnello o di vitello pere o mele cotte acqua minerale naturale.
d) mais, riso, carne d'agnello, merluzzo, sogliola, trota pere (cotte), avocado, fagiolini, zucchine, zucca, carote, rape, cavolfiore, cavolo bianco e nero, cavoletti di Bruxelles, broccoli, olio di semi di girasole, olio di oliva; cetrioli, indivia, cicoria, meloni, albicocche
e) farina di grano, mais, riso, carne d'agnello pollo, coniglio, carne di vitello, sale marino, succo di limone. merluzzo, sogliola, trota pere (cotte), avocado, fagiolini, zucchine, zucca, carote, rape, cavolfiore, cavolo bianco e nero, cavoletti di Bruxelles, broccoli, olio di semi di girasole, olio di oliva; cetrioli, indivia, cicoria, meloni, albicocche,

Entro due settimane si dovrebbero introdurre tutti gli alimenti che permettano di seguire un regime dietetico equilibrato (80% carboidrati, 10% proteine, 5% grassi); naturalmente è di fondamentale importanza che da tale dieta siano esclusi tutti gli alimenti confezionati o precotti o contenenti istamina.

Se, dopo alcuni giorni di una dieta di prova o di un'altra delle formule dietetiche qui sopra elencate si ottiene un miglioramento e si riscontra che i sintomi si sono alleviati o sono addirittura spariti, è giunto il momento di passare al successivo regime alimentare, facendo attenzione d'introdurre un nuovo alimento per ogni giorno. Qualora non si noti la comparsa di nuovi disturbi, l'alimento in questione può essere riammesso nel piano dietetico. Quando si abbiano reazioni dubbie o comunque di lieve entità, è opportuno allontanare di nuovo l'alimento in questione e ripetere la sua assunzione di prova dopo un periodo di almeno 4 giorni. Gli alimenti che possono essere riuniti in un gruppo, come ad esempio i latticini, devono essere esaminati uno per uno così si includerà come primo alimento il latte per poi passare allo yogurt, alla ricotta, alla panna, al burro e alle diverse qualità di formaggio, e ciò in considerazione del fatto che la tolleranza a questi alimenti può variare di molto a seconda della forma in cui vengono consumati.

Tanto i test che i rispettivi risultati devono essere registrati con precisione; per evitare effetti di mascheramento sarà opportuno non mischiare nella sperimentazione gli alimenti della stessa famiglia come ad esempio i diversi tipi di cereali o di latticini. Per il resto vi è piena libertà di scelta, e il solo criterio da seguire è quello di giungere al più presto ad un risultato certo. L'ultimo atto da compiere in questo lavoro di diagnosi, consiste nella giusta reintroduzione degli alimenti con una dieta a rotazione, così da impedire che le intolleranze possano comparire di nuovo. In questo caso il paziente dovrà attuare una rotazione rigorosa solo limitatamente al suo gruppo di alimenti più problematico, eliminando preferibilmente tutto ciò che ha provocato i disturbi maggiori. Ad esempio, se a seguito della dieta ad esclusione il paziente si è reso conto che gli amididi, ed in particolare il glutine, gli causano i problemi maggiori, potrà eliminare in toto questa categoria di alimenti, ma la cosa sarebbe molto negativa dato che una dieta estremamente povera di carboidrati provoca uno stato d'intossicazione cronica e gravi squilibri metabolici; oppure dovrà programmare una rotazione particolarmente oculata degli amidacei più tollerabili come le patate, il grano saraceno, la tapioca il miglio ed i legumi: alternando il più possibile questi alimenti e limitando al massimo il consumo di glutine, difficilmente si ripresenteranno i disturbi da intolleranza ai carboidrati. In via generale, si può dire che di quante più allergie alimentari si soffre, tanto più rigorosamente bisogna attenersi al principio della rotazione.

Resta il fatto che una volta identificati gli alimenti dannosi e impostata una dieta a rotazione, la maggior parte dei pazienti affermano di sentirsi relativamente bene fintanto che si attengono strettamente alla dieta alimentare a rotazione. Solo una volta migliorato il loro stato generale, e superata la fase di esaurimento, il regime può diventare più elastico. In casi isolati, tuttavia, può essere necessario prolungarlo per diverso tempo, forse qualche anno. Le donne allergiche in gravidanza dovrebbero seguire la dieta a rotazione per tutto il periodo della gravidanza e dell'allattamento, allo scopo di limitare in misura consistente la possibilità di un'allergia alimentare al nascituro. Coloro che per varie ragioni non potessero osservare scrupolosamente una dieta a rotazione, si consiglia comunque di variare il più possibile il loro menù, riducendo in tal modo anche il rischio di un'assunzione prolungata di sostanze nocive presenti nell'ambiente (metalli pesanti, pesticidi, radioattività); questa è comunque una regola fondamentale per tutti.

Bibliografia:

- Aiuti F, Paganelli R. Food allergy and gastrointestinal disease. *Ann Allergy* 51 :275, 1983.
- Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-control- led food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol* 82: 986, 1988.
- Brostoff I, Challacombe S. Food allergy and intolerance. Baillière Tindall, London, 1987.
- Fontana L, De Sanctis G, Perricone R. Reazioni indesiderate agli alimenti. In: L. Bonomo, *Immunologia Clinica*, vol. 2, p. 860,
- UTET, Torino, 1992. Ortolani C, Pastorello E. Le allergie alimentari. Lepetit, Milano, 1989.
- Sampson HA. Diagnosis of food allergies. *ACI News* 2: 147, 1990.

Cap.4 - Le intossicazioni alimentari

In questo capitolo sono descritte tutte quelle condizioni che possono simulare una sintomatologia sovrapponibile a quella data dalle allergie ed intolleranze alimentari; in questi casi i meccanismi non sono di natura immunitaria ma bensì di natura tossico-metabolica.

Intossicazione da ammine biogene

Normalmente i sintomi d'intossicazione da istamina sono lievi e svaniscono presto, poiché l'istamina viene rapidamente decomposta nell'intestino ad opera dell'enzima *diaminossidasi*.

Tale processo viene tuttavia inibito dall'alcol e da alcuni farmaci come certi analsegici, antibiotici ed antidepressivi. Può accadere così che si manifestino importanti fenomeni pseudoallergici, quali arrossamento della cute, orticaria, malessere e vomito, diarrea, crampi allo stomaco, cefalea, disturbi asmatici, fino al collasso circolatorio. Nella cura dei sintomi risultano particolarmente efficaci gli antistaminici.

Particolarmente soggetti al rischio di un'intossicazione da istamina sono i pazienti allergici affetti da malattie gastroenteriche.

Nelle persone particolarmente sensibili la tiramina e la serotonina provocano spesso emicranie. Sono ricchi di serotonina: nocciole, banane, ananas, pomodori, avocado.

Sono ricchi di tiramina: lievito, salsicce, diverse qualità di formaggi stagionati, pesce non fresco, arance, avocado, banane, lamponi, prugne, pomodori, crauti e verze.

La tossicità della tiramina viene neutralizzata dall'azione di un enzima, la *monoamminossidasi*. I pazienti affetti da depressioni endogene che fanno uso costante di inibitori di questo enzima, dovrebbero evitare gli alimenti ricchi di tiramina. Anche la cioccolata provoca spesso cefalee, ascrivibili ad un'altra ammina biogena, la *feniletilamina*, presente in natura nel cacao. Molto spesso a seguito dell'ingestione di vino e di formaggio stagionato di qualità si abbiano emicranie, malesseri, bruciori di stomaco se non addirittura episodi di collasso circolatorio, la causa va individuata per lo più nelle ammine biogene (istamina) presenti in certi cibi. Anche molti casi di intossicazione alimentare sono dovuti a queste sostanze, e lo stesso vale per numerose reazioni a carattere apparentemente allergico, come arrossamenti della cute, orticaria e disturbi di tipo asmatico.

Dunque certe intolleranze alimentari non sono dovute né a fattori allergici né a difetti enzimatici ma alla presenza di sostanze tossiche nell'alimento consumato: spesso queste tossine, che si formano soprattutto per la fermentazione batterica, si comportano come veri e propri farmaci con effetti specifici su vari organi, spesso a livello dermatologico, con effetti di tipo orticaria ed angioedema e disturbi gastrointestinali come gastralgia, diarrea e dolore addominale, emicrania, stanchezza, e in rari casi di anafilassi.

In base alla natura chimica di tali sostanze si possono distinguere intolleranze farmacologiche da ammine vasoattive, da additivi e da altre molecole. Dato che in questi casi non è riscontrabile la presenza di specifici anticorpi, tali reazioni vengono solitamente definite "pseudo-allergie".

Le "ammine biogene" più importanti sono: **istamina, serotonina e tiramina**. Di queste, le prime due ci sono già note in quanto agenti "mediatori" nelle reazioni allergiche; esse influiscono sulla muscolatura dei vasi sanguigni e quindi anche sul funzionamento dell'apparato circolatorio; nel contempo hanno un'azione importante in determinate parti del sistema nervoso dato che sono dei neurotrasmettitori.

Esse vengono sintetizzate e trasformate ovvero eliminate a ciclo continuo dal nostro organismo; vi sono però anche molti microorganismi che producono ammine biogene, grazie alla parziale dissociazione degli aminoacidi, gli elementi costitutivi delle proteine.

Questo avviene nel *processo di putrefazione degli alimenti* soprattutto per la carne, pesce e le proteine del latte per opera dei batteri, e nei processi di fermentazione che avvengono nella preparazione degli alimenti, come ad esempio nella produzione dei crauti, formaggio e bevande alcoliche.

Quanto più si protraggono i processi fermentativi, tanto maggiore è il contenuto di ammine, che risulta dunque estremamente variabile a seconda delle sostanze in esame. Come abbiamo accennato, le amine vasoattive sono sostanze derivate dalla decarbossilazione degli aminoacidi ingeriti con la dieta da parte dei batteri intestinali o prodotte dalle alte temperature dei processi di cottura soprattutto nei cibi fritti: queste sostanze sono dette vasoattive perché possono determinare effetti negativi sul sistema cardiovascolare; ad esempio la *tiramina* e *feniletilamina* hanno un'azione ipertensiva, così come la *triptamina*, la *dopamina* e la *serotonina* (sebbene queste ultime siano coinvolte più raramente nel determinare intolleranza). Le diamine, come l'*istamina*, hanno invece azione ipotensiva.

L'istamina, presente in quasi tutti i tessuti dei mammiferi, dimostra notevoli differenze di distribuzione, raggiungendo nell'uomo le più elevate concentrazioni a livello della cute, della mucosa gastrointestinale e dei polmoni.

Nel SNC è considerata un importante neurotrasmettitore ed è coinvolta nella regolazione dei meccanismi omeostatici ipotalamici, quali temperatura corporea, assunzione di cibo e ritmo sonno-veglia.

A livello sistemico, presenta effetti cardiovascolari (vasodilatazione, aumento della permeabilità della parete vasale, aumento della frequenza e della contrattilità cardiaca), gastrointestinali (stimolazione della secrezione acida gastrica, contrazione della muscolatura liscia intestinale) e bronchiale (bronco-costrizione).

L'istamina è contenuta in alte percentuali negli **alcolici, salumi, insaccati, verze e simili, spinaci, pomodori, peperoni, cibi in scatola, salmone ed aringhe, pesce azzurro, tonno, crostacei, lumache, formaggi stagionati, banane, fragole, cioccolata, cacao e nei cibi trattati.**

Va detto comunque che l'apporto alimentare di amine vasoattive non provoca grossi rischi, dato che l'istamina presente negli alimenti, viene inattivata a N-acetil-istamina ad opera della flora batterica intestinale, però certi soggetti predisposti soffrono di un deficit della diaminossidasi (DAO), l'enzima che partecipa ai meccanismi endogeni di degradazione dell'istamina a livello intestinale.

Particolarmente a rischio, sono i soggetti intolleranti all'istamina e le persone con insufficienza primaria o secondaria di DAO, ad esempio per assunzione di farmaci particolari che bloccano l'enzima come l'isoniazide, la prometazina, il verapamil e la metoclopramide.

L'intossicazione da istamina si manifesta con disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea e crampi), vampate di calore, orticaria, abbassamenti di pressione con possibili palpitazioni cardiache e cefalea.

La *tiramina* è un'ammina derivata dall'amminoacido tirosina; è ampiamente presente nell'organismo degli esseri viventi, viene sintetizzata dall'amminoacido tirosina in seguito a processi fermentativi o di decomposizione batterica.

I cibi ricchi di tiramina sono i formaggi, le carni lavorate, la salsa di soia e altri prodotti alimentari fermentati, cioccolato e bevande alcoliche, tra le quali il vino rosso.

Essa è anche una delle principali sostanze a cui sono imputati gli effetti legati all'ubriachezza e al conseguente mal di testa.

È anche una molecola responsabile di allergie alimentari, soprattutto nei soggetti in cura con antidepressivi (inibitori delle MAO).

La tiramina è in grado di stimolare il rilascio di certi neuroormoni (noradrenalina), causando per un fenomeno di costrizione dei vasi arteriosi un aumento della pressione sanguigna e dei battiti cardiaci, cefalea, vampate di calore, sudorazione, rigidità nucale oltre che nausea e vomito. Anche molecole come la *caffeina* e la *teofillina* possono dare intolleranze su base tossica, e si manifestano con attacchi di panico, ansia, sudorazione; la *capsicina* contenuta nel peperoncino può causare eritemi e prurito cutaneo; la *miristicina* presente nella noce moscata può provocare, in soggetti sensibili, eruzioni cutanee, vomito e nausea, secchezza della mucosa orale, palpitazioni; l'*alcol etilico*, contenuto in molti alimenti, può causare rossore cutaneo, ipotensione, sonnolenza

oltre che nausea e vomito.

Questi sintomi migliorano molto con l'eliminazione dei cibi ricchi di amine biologiche o dei farmaci che inibiscono la loro degradazione; queste diete devono essere protratte per diverse settimane, introducendo poi gli alimenti incriminati in piccole dosi.

Sono causa frequente di tossicità gli alimenti a base di tonno, sgombri, pesci azzurri o formaggi avariati: questa sintomatologia prende il nome di intossicazione da *sgombroidi* ed è legata all'ingestione di istamina prodotta in seguito alla fermentazione batterica di questi alimenti.

La parte rosso-scura del tessuto muscolare dei pesci della famiglia Sgombriidae e Sgomberascidae (tonni, sgombri, sarde, sardine, acciughe etc.), contiene elevate quantità di istidina libera; inoltre alcuni germi contaminanti come, *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa*, sono in grado, tramite un enzima (istidina decarbossilasi), di trasformare l'istidina presente in questi alimenti in istamina.

Tutte le intossicazioni alimentari indipendentemente dalle cause o sostanze che le provocano, riguardano l'apparato gastrointestinale con nausea, vomito e diarrea; il sistema nervoso centrale con vertigini e cefalea; la cute con arrossamenti e irritazione; raramente si osservano disturbi respiratori e ipotensione.

L'inizio della sintomatologia è rapido (20-30 minuti dall'assunzione dell'alimento) e i disturbi, abitualmente di lieve entità, si risolvono generalmente in breve tempo; solitamente durano meno di 24 ore e regredisce a seguito della somministrazione di cortisonici.

Una buona anamnesi è in grado di indirizzare facilmente verso la diagnosi.

L'evoluzione di questa intossicazione è solitamente benigna sebbene possa causare complicazioni e gravi conseguenze nei soggetti deboli, anziani e cardiopatici.

Si parla molto anche di intolleranza all'alcool benché non sia stata documentata una vera allergia all'etanolo, si deve tenere conto del rapporto tra alcool e istamina; in effetti l'enzima che degrada l'istamina viene inibito competitivamente dall'alcool e quindi esso induce una maggior concentrazione d'istamina nel sangue.

In alcuni soggetti vi è una carenza congenita dell'enzima alcool deidrogenasi che metabolizza l'alcool, per cui i tempi di metabolismo di questo alimento sono dilatati; questi pazienti accusano vampate di calore, palpitazioni, debolezza muscolare, confusione mentale dopo l'assunzione di alcool.

Sebbene l'alcool causi reazioni asmatiche in alcuni soggetti sensibili, la maggior parte delle reazioni allergiche vere e proprie conseguenti l'ingestione di alcool sarebbero dovute alla presenza di solfiti, che sono degli additivi con proprietà antiossidante ed antimicrobiche utilizzati nell'industria alimentare ed anche in alcuni farmaci; essi hanno la sigla: E220/E228 e possono dare reazioni diverse.

I solfiti (vedi paragrafo successivo) sono presenti nei vini conservati in bottiglia ed è obbligatorio riportare la loro presenza sull'etichetta, ma anche i vini sfusi lo contengono spesso in quantità maggiori.

Le reazioni allergiche ai solfiti sono molto rare e sono caratterizzate da attacchi di orticaria, vasculiti e anafilassi, attacchi asmatici in soggetti predisposti con episodi anche gravi. In questi casi è importante evitare i solfiti e tutti gli alimenti che li contengono, leggendo attentamente le etichette dei prodotti in commercio.

Per quanto riguarda la birra, essa contiene il lievito di birra ed il malto o l'orzo oltre che il luppolo. Le allergie che genericamente può dare, sono legate al malto o all'orzo ma spesso i problemi sono riconducibili ai lieviti; essi sono comunemente usate per la lievitazione deper la fermentazione delle bevande alcoliche. La maggior parte dei lieviti appartengono al gruppo degli Ascomiceti.

Tuttavia in soggetti sensibili i lieviti possono causare infezioni nell'uomo, il soggetto intossicato manifesta una stanchezza eccessiva, facilità alle infezioni come le candidosi, vaginiti, micosi e disturbi polmonari cronici.

Questi pazienti devono astenersi da tutti i prodotti cotti in forno, al miele, a tutti gli alcolici, anche

l'aceto, i formaggi, lo yogurt, i fermenti lattici, le verdure o i succhi lasciati in frigo qualche giorno.

Allergie ai funghi e micotossine ed infezioni da *Candida Albicans*

Altro importante capitolo inerente le intolleranze alimentari è rappresentato dalle allergie ed intolleranze verso gli *additivi alimentari* cioè tutte le sostanze impiegate nell'industria alimentare durante la preparazione, lo stoccaggio e la commercializzazione di prodotti destinati all'alimentazione.

La dieta equilibrata non prevede l'introduzione di sostanze inerti dal punto di vista nutrizionale: la dieta deve essere equilibrata con i fabbisogni canonici in apporto di proteine, carboidrati, grassi, fibre, vitamine e minerali che devono essere forniti all'organismo in proporzioni ben stabilite; gli additivi alimentari vengono aggiunti per fini di conservazione e stoccaggio agli alimenti molto spesso a scapito dei nutrienti più nobili come le vitamine.

Oltre a queste sostanze introdotte per motivi industriali dobbiamo tenere conto anche delle sostanze chimiche che provengono dalla produzione agricola e zootecnica le quali possono contaminare certi alimenti; ad esempio una conservazione ed areazione mal condotte dei prodotti agricoli provoca la formazione di muffe e funghi, soprattutto dei generi *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium* che producono metaboliti secondari molto tossici.

Lo sviluppo delle muffe e la successiva sintesi di micotossine da parte di queste, può avvenire in qualsiasi fase del ciclo produttivo dell'alimento stesso, a partire dalla coltivazione fino ad arrivare al suo consumo; esse possono giungere al nostro tavolo sia direttamente attraverso le derrate vegetali contaminate (frutta tropicale, frutta secca, frutta a guscio, cereali, spezie, piante infusionali, ecc.), ma anche indirettamente mediante ingestione di carne contaminata e male conservata.

I funghi costituiscono un gruppo di organismi eterotrofi estremamente eterogeneo e, a differenza delle piante verdi, non sono in grado di convertire in nutrimento l'acqua e l'anidride carbonica dell'ambiente per mezzo dell'energia solare; il loro sviluppo avviene grazie alla disponibilità di nutrimenti forniti da altri esseri viventi, vivi o morti; oltre ai comuni funghi dei boschi e dei prati bisogna tener conto anche dei lieviti (saccaromiceti) e delle muffe. Le muffe sono microrganismi che appartengono alla famiglia dei funghi pluricellulari; esse si presentano come un agglomerato di sottili ramificazioni chiamate miceli e si riproducono per mezzo di spore: tramite il loro metabolismo producono sostanze tossiche chiamate *micotossine*.

Altra proprietà dei funghi è quella di produrre sostanze velenose come quelle della Amanite e di altri funghi velenosi che attraverso il loro metabolismo producono le *micotossine*, riscontrabili in elevate quantità negli alimenti e nei mangimi mal conservati con grave rischio per la salute di chi le assume.

I funghi si replicano a mezzo di spore che si diffondono in enormi quantità nell'aria: una sola colonia di funghi è in grado di emettere fino a 20 milioni di spore ogni minuto; anche nella comune polvere domestica si trovano le spore di numerose specie.

Per crescere la maggior parte delle specie fungine hanno bisogno di calore e di umidità: i valori ideali sono di un'umidità dell'80% e di una temperatura di 20°C; tuttavia le muffe sono molto adattabili, e talune si possono sviluppare anche alle basse temperature e quindi prosperare nei frigoriferi. Le muffe attecchiscono ovunque trovino dell'umidità soprattutto nei muri di vecchi edifici, ma possono svilupparsi anche in costruzioni più recenti e non perfettamente asciutte, in cantine umide, in vasche da bagno e docce, dietro a mobili e a tappezzerie, nelle cucine e all'interno di frigoriferi. Stalle, fienili, granai sono pieni di muffe che, pur se invisibili e inodori, sono in grado di diffondere milioni di spore nell'aria scatenando così una crisi allergica nei soggetti predisposti.

Tra gli alimenti che sono più esposti all'inquinamento da muffe sono i cereali e i legumi che in cattive condizioni di conservazione (umidità, scarso ricambio d'aria) possono sviluppare funghi e micotossine; molte di queste sostanze resistono alle alte temperature e non possono essere alterate dalla cottura.

La presenza di muffa è quasi sempre segno di un cibo avariato, anche se in alcuni casi, alcune

muffe sono sfruttate in senso positivo ad esempio per migliorare il gusto di certi cibi come nella produzione del formaggio gorgonzola o per la produzione di certi antibiotici.

Le arachidi e la frutta secca sono soggette alla contaminazione da *Aspergillus flavus*, anche il mais, il grano, il riso e i fagioli di soja possono venire attaccati dalla muffa; la presenza di aflatossine è stata riscontrata anche nel latte di mucche alimentate con mangimi contaminati. Le micotossine, oltre ad essere molto diverse tra loro dal punto di vista chimico, mostrano una notevole gamma di effetti biologici diversi dovuti alla loro capacità di influenzare il metabolismo degli organismi superiori, specialmente a seguito del loro accumulo, esercitando effetti dannosi soprattutto a livello di *sistema immunitario*, *apparato cutaneo* e del *sistema nervoso ed* a lungo andare svolgono sicuramente un effetto *cancerogeno e teratogeno*. Le micotossine sono sostanze molto diverse l'una dall'altra, sia dal punto di vista chimico che per i loro effetti.

Esistono persino delle micotossine a struttura simile a certi ormoni, alterando così l'equilibrio endocrino: una di queste è una micotossina, prodotta dalla contaminazione delle granaglie (soprattutto del mais) da parte del fungo *Gibberella zeae* la quale influisce sulla produzione di estrogeni negli animali che consumano cereali contaminati, provocando disturbi nelle funzioni sessuali. Molto più rare, sono le intossicazioni acute da micotossine dovute alla loro introduzione in quantità molto elevate e in un periodo di tempo molto limitato: esse possono rivelarsi anche mortali; queste patologie sono eccezionali nell'uomo, ma frequenti negli animali, basti pensare alle morie di maiali o polli alimentati con granaglie contaminate da *aflatossina*.

Le ricerche fatte in campo veterinario hanno dimostrato che la metabolizzazione epatica dell'aflatossina può generare una molecola altamente reattiva che, se non viene tempestivamente neutralizzata, sarebbe in grado di legarsi al DNA della cellula epatica alterandola in senso degenerativo portando così alla formazione di tumori maligni al fegato negli animali da laboratorio. Per tali motivi le aflatossine vengono annoverate tra le sostanze più cancerogene note a tutt'oggi.

Più frequentemente, si possono verificare delle micotossicosi croniche che causano danni anche alla salute umana.

Tra gli alimenti d'origine animale, il *latte* e i suoi derivati sono i prodotti più frequentemente contaminati dalla presenza di micotossine; questo succede come conseguenza del trasferimento dei metaboliti tossici dai mangimi contaminati di cui si nutrono i bovini, al latte da essi prodotto.

Da tener conto che questo tipo di tumore indotto negli animali da laboratorio, non dipende dalla quantità di micotossine assimilate dato che anche piccole dosi somministrate per lungo tempo hanno lo stesso effetto delle alte dosi somministrate in un tempo più ristretto: questo concetto ha purtroppo chiarito la frequenza dei tumori maligni del fegato nella popolazione di certi paesi del sud del mondo in cui la presenza di aflatossine nel mais e in altri prodotti alimentari è stata da tempo correlata all'alta incidenza di tumori epatici, di cirrosi e di sindromi immunodepressive nella popolazione.

Nei secoli scorsi si verificavano spesso episodi di avvelenamento di massa da parte delle muffe che contaminavano la segale prodotta in annate particolarmente umide; i sintomi dell'intossicazione acuta della segale contaminata dal parassita delle graminacee (*Claviceps Purpurea*) erano provocati dalle tossine prodotte dal fungo chimicamente affini all'*LSD*, che avevano un effetto allucinogeno provocando senso di nausea, cefalea, insensibilità degli arti, crampi e persino allucinazioni e psicosi che potevano portare alla demenza.

Il controllo sistematico della qualità delle granaglie e della farina da parte delle autorità e l'impiego di fungicidi nella coltivazione dei cereali ha considerevolmente ridotto l'incidenza di queste contaminazioni.

Purtroppo in alcuni di questi paesi, a causa della scarsa igiene degli alimenti, si verificano ancora oggi numerosi casi di intossicazioni acute da micotossine. Per esempio, la buccia delle verdure e della frutta e la crusca delle granaglie, sono in genere cosparse di spore e persino di miceli di varie specie di muffe che proliferano nel terreno.

Per tale motivo frutta e verdura devono essere accuratamente lavate e spazzolate ed essere consumate o preparate al più presto, dato che una prolungata esposizione all'aria favorirebbe una nuova contaminazione da parte delle muffe.

Anche gli alcolici sono prodotti della fermentazione dei saccaromiceti ; chi sia allergico nei confronti di varie specie di muffe, lo è generalmente anche a tutti i saccaromiceti che andrebbero evitati nei casi di allergia da muffe.

Nell'industria alimentare certe muffe o gli enzimi da loro prodotti sono usati in maniera occulta nella conservazione e preparazione degli alimenti.

La buccia della frutta destinata alla preparazione di succhi, non viene più tolta meccanicamente, bensì "digerita" e quindi rimossa grazie agli enzimi di determinate muffe.

Anche i prodotti in fiocchi per la preparazione di purè istantaneo, devono la loro consistenza all'impiego di enzimi.

Pure per la doratura uniforme dei prodotti da forno, per l'aromatizzazione delle margarine e dei gelati e per la produzione di "bistecche di soia" si fa largo ricorso a enzimi ottenuti dalle muffe. Purtroppo questi prodotti contengono anche gli allergeni di tali muffe, cosa che può portare alla comparsa di sintomi apparentemente inesplicabili nei soggetti allergici per cui è bene che questi controllino rigorosamente gli alimenti consumati, soprattutto se preconfezionati.

La lista seguente mostra l'elenco dei cibi che più facilmente sono contaminati da muffe o che possono contenere micotossine

Alcolici, aceto e aceto di mele, birra, gelati, pesce marinato, nettare di frutta, succhi di frutta, spezie mal conservate, miscele per la preparazione di pizze e torte istantanee, caffè istantaneo, alimenti in polvere destinati alla cottura istantanea in genere, conserve, miele raffinato, cioccolatini e praline al liquore, margarina, marmellate, marzapane, maionese, pesce affumicato, carne di manzo, formaggio stagionato, cioccolata, bistecche di soia, ricotta, fecole in generale, passata di pomodori, glucosio, verdura e frutta secca, liofilizzati in genere, vino, prodotti da forno

Anche certi cosmetici e i prodotti per l'igiene personale possono contenere micotossine, come ad esempio certe creme e prodotti lenitivi della pelle o dentifrici scadenti.

Anche certi detersivi contengono enzimi prodotti dalle muffe del genere *Fusarium* e *Aspergillus*.

Nei medicinali gli allergeni derivati dalle muffe possono presentarsi sotto forma diversa. Gli antibiotici, ricavati originariamente a partire da diverse specie di muffe e impiegati come "antagonisti chimici" dei loro concorrenti diretti, i batteri che vengono correntemente adottati in medicina per debellare le malattie infettive prodotte da germi patogeni.

Le allergie a queste sostanze (e talora anche ad altri allergeni da esse prodotti), non sono rare e possono manifestarsi con violente reazioni come lo choc da penicillina.

I farmaci gastro-intestinali con aggiunta di enzimi, contengono degli enzimi digestivi ricavati dal pancreas di bovini o suini oppure enzimi prodotti da muffe che consentono di trasformare proteine; amidi, grassi, pectina e cellulosa.

I farmaci che contengono vitamine vengono prodotti in parte in maniera sintetica e con l'impiego di muffe.

Da quanto si è detto risulta chiaro quanto sia difficile affrontare un'allergia ai funghi. Inoltre esistono molte più specie di muffe che pollini e la loro presenza non è legata alle stagioni ma piuttosto agli ambienti umidi e poco ventilati come nelle stalle e cantine.

Altro capitolo delle infezioni da funghi è rappresentato dalle infezioni da *Candida*. Le micosi da *Candida* possono colpire sia le donne che gli uomini; nelle prime la malattia è però particolarmente diffusa, e provoca disturbi di maggiore gravità, probabilmente per un più favorevole assetto ormonale.

Anche nei bambini possono svilupparsi casi di micosi da *Candida*, soprattutto in seguito a trattamenti a base di antibiotici a largo spettro per un prolungato periodo di tempo; ciò accade spesso nella cura di tonsilliti recidivanti o dell'acne giovanile o una prolungata terapia a base di corticosteroidi, ad esempio in casi di allergie, di reumatismi, di artrite o di asma o a seguito di una

terapia a base di immunosoppressori e citostatici, per esempio nella chemioterapia dei tumori ;nelle donne, altro fattore favorente l'infezione da candida è l'assunzione della pillola anticoncezionale.

I sintomi dell'**infezione da candida** sono riassunti nella seguente tabella:

micosi dell'epidermide e delle unghie, stomatomicosi (o "mughetto", che colpisce le mucose orali; piroso (bruciori di stomaco), diarrea cronica, dolori intestinali, meteorismi, talvolta stitichezza cronica; cistite, vaginite cronica, candida vaginale ricorrente caratterizzata da bruciori e perdite, disturbi mestruali, diminuzione della libido; infiammazioni, pruriti e bruciori ai genitali e al perineo.

sintomi allergici: asma, bronchite, orticaria, raffreddore allergico, otalgia, cefalea; ipersensibilità grave ai prodotti chimici; numerose allergie alimentari; accresciuta predisposizione alle infezioni.
--

Disturbi delle funzioni cerebrali e della psiche: estrema irritabilità confusione, inquietudine, depressione, disturbi della memoria e della concentrazione; stato di esaurimento generale.

Và precisato che la *Candida albicans* è un fungo normalmente presente nella flora batterica intestinale di quasi tutti gli esseri umani: in condizioni normali esso viene mantenuto sotto controllo dal nostro sistema immunitario, quando però il sistema immunitario risulta indebolito, ad esempio in concomitanza a una prolungata assunzione di corticosteroidi (come ad esempio il cortisone), ovvero quando la flora batterica è stata aggredita ed eliminata (come nel caso di un trattamento a base di antibiotici a largo spettro), allora la *Candida* inizia a proliferare.

Essa comincia a espandersi in colonie trasformandosi da lievito di forma cellulare sferica in un micelio filamentoso, in grado di insediarsi nelle mucose e di colonizzare gli organi interni.

Inoltre libera delle tossine che provocano un gran numero di manifestazioni morbose e che possono indebolire ulteriormente il sistema immunitario.

La *Candida*, in quanto saccaromiceto, si nutre principalmente di zucchero.

Una dieta ricca di carboidrati, nella quale abbiano una parte consistente lo zucchero e i prodotti a base di fior di farina favorisce il proliferare della *Candida* e aggrava la malattia.

Purtroppo accade fatalmente che la maggior parte dei soggetti affetti da micosi da *Candida* siano dipendenti nei confronti dello zucchero e dei dolciumi, e non di rado anche nei confronti dell'alcool.

Tutti gli alimenti che contengono allergeni prodotti da saccaromiceti e da muffe, quali formaggi stagionati, vino, birra, pane lievitato, funghi mangerecci, salsa di soia, aceto, possono aggravare i disturbi e vanno perciò evitati.

La *candida* può essere debellata con l'assunzione di antimicotici (nistatina) associata ad una dieta povera in zuccheri.

Questi farmaci andrebbero presi abbastanza a lungo (di norma almeno per 3 mesi) e regolarmente, allo scopo di evitare il rischio di ricadute.

Accade di frequente che nei primi giorni della cura il paziente si senta peggio, dato che il corpo viene inondato dalle tossine dei saccaromiceti distrutti.

Una volta che questa fase sia stata superata, si ha spesso un rapido miglioramento, soprattutto quando viene rispettata la dieta adatta povera in zuccheri e ricca di proteine, in cui compaiano verdure crude e cotte, carne magra, pesce, uova e legumi.

Altra micotossina particolarmente temibile per i riflessi sulla salute umana è l'*ocratossina* che si trova specialmente nell'uva, nel vino e nel caffè, oltre che nella maggior parte dei cereali.

Si è riscontrato che la presenza di questa micotossina nei cereali e nel pane, è associata alla comparsa di diverse malattie del rene e delle vie urinarie nonché ad una correlazione con l'incidenza nell'uomo di tumori della pelvi e degli ureteri.

Altra tossina potenzialmente pericolosa per la salute umana è la *fumonisina*, sia per i suoi effetti negativi sul sistema nervoso centrale sia per la sua accertata attività pro-cancerogena; entrambi gli effetti sembrano essere dovuti ad una sua interazione sul metabolismo degli sfingolipidi, importanti costituenti delle membrane cellulari, sebbene si sia constatato che il suo effetto nocivo sia legato alle alte dosi di tossina assunta con gli alimenti contaminati: in alcune aree del Sud Africa e della Cina si è osservata una probabile correlazione della fumonisina con l'incidenza del tumore esofageo, anche se questa relazione potrebbe dipendere da altre concause come l'abuso di alcoolici e tabacco.

Altra sostanza che genera un interesse particolare è lo *Zearalenone*, che è una micotossina che simula l'attività degli ormoni estrogeni femminili ed è prodotta da muffe appartenenti al genere *Fusarium* che contaminano i cereali, soprattutto il mais.

Questa sostanza ha un'azione simile agli ormoni estrogeni e potrebbe, anche se non si ha una evidenza certa causare la comparsa di modificazioni puberali precoci nei bambini ed il cancro della cervice delle donne adulte.

Inoltre, non possono essere esclusi rischi per l'uomo connessi all'esposizione ai *tricoteceni*, un gruppo costituito da almeno 70 sostanze tossiche prodotte da diversi generi di funghi che contaminano soprattutto cereali, come il mais ed il frumento, causando tossicità soprattutto sul sistema nervoso provocando sintomi come nausea, vomito, disordini gastrointestinali e cefalea. Sebbene non si sia dimostrata un'azione cancerogena diretta da parte di queste sostanze si è dimostrato con certezza che l'elevato potere immuno-depressore di queste molecole potrebbe favorire l'emergenza di tumori secondari per il venir meno dei normali meccanismi di difesa dell'organismo.

Infine, un aspetto spesso sottovalutato del problema micotossine, è quello legato alla loro introduzione per via inalatoria attraverso le vie respiratorie: soprattutto le spore prodotte dalle muffe giungono fino agli alveoli polmonari, indebolendo la risposta immunitaria locale, così da favorire le infezioni broncopolmonari.

Senza cadere nel sensazionalismo, possiamo concludere dicendo che le informazioni descritte in questo capitolo rappresentano comunque dei casi limite, legati al consumo di quantità eccezionali di alimenti non controllati e mal conservati: questo non è certo un pericolo per il consumatore, tuttavia la consapevolezza che si possano comunque verificare intossicazioni croniche mascherate, dovute soprattutto alla presenza di muffe in ambienti domestici, dovrebbe essere presa sempre in seria considerazione.

Per questo motivo, è bene osservare regolarmente lo stato di salubrità degli alimenti che consumiamo e dei luoghi dove sono conservati dato che le muffe si annidano preferibilmente negli angoli e negli interstizi dei contenitori: ad esempio il pane rancido dovrebbe essere buttato, mentre i contenitori dove si conserva il pane dovrebbero essere puliti regolarmente, meglio se con un po' d'aceto. Nei formaggi, le muffe sono evidenziabili facilmente dalle venature bluastre che si formano sulla loro superficie: queste formazioni non sono sempre dannose, vedi il gorgonzola e roquefort che sono ricchi di colonie di muffe, non particolarmente tossiche che conferiscono il sapore tipico di questi formaggi.

Yogurt e formaggi freschi diventano rancidi ai primi contatti con le muffe mentre i formaggi in generale possono essere facilmente contaminati da muffe d'origine sconosciuta; quando compaiono macchie anomale sul formaggio, si dovrebbe prestare la massima attenzione nel rimuovere la parte ammuffita. Le muffe possono annidarsi, senza essere riconosciute, anche negli ortaggi e nella frutta e nelle conserve in bottiglia. In presenza di tracce di muffa si consiglia di eliminare senza esitazione questi alimenti.

Gli stati ipoglicemici

Gli stati ipoglicemici rappresentano un aspetto importante per quanto concerne le sindromi cliniche che simulano i sintomi dell'intolleranza alimenetare.

L'ipoglicemia rappresenta il basso contenuto di glucosio nel sangue. La quantità di glucosio in circolazione nel sangue a disposizione delle cellule deve essere compresa in una ristretta gamma di valori tra gli 80 e i 120 milligrammi per 100 millilitri di sangue, altrimenti il metabolismo delle

cellule sarebbe in pericolo; quando supera la soglia dei 150 milligrammi su 100 millilitri di sangue, l'eccesso viene eliminato con le urine ed oltre una certa soglia, il paziente entra nel coma iperglicemico.

Particolarmente sensibili alle oscillazioni drastiche dei valori di glucosio nel sangue, sono le cellule cerebrali che, in condizioni normali si nutrono esclusivamente di glucosio.

La costante regolazione dei livelli di glucosio su valori normali, è assicurata dall' azione di quattro ormoni: l'*insulina* che è prodotta dalle cellule di tipo beta del pancreas che normalizza il livello di glucosio nel sangue favorendo il suo passaggio all'interno delle cellule, dove viene metabolizzato fornendo energia per svolgere le funzioni vitali; oltre a ciò l'insulina agisce in senso positivo nel metabolismo dei grassi e delle proteine.

Un altro ormone che regola il tasso glicemico nel sangue è il *glucagone* prodotto dalle cellule di tipo alfa del pancreas che svolge una funzione antagonista all'insulina; ed entra in azione quando il tenore di glucosio diminuisce; in tale condizione il pancreas libera il glucagone nel sangue, raggiungendo le cellule dei vari organi (soprattutto del fegato) nelle quali opera la demolizione delle riserve di glucosio immagazzinato sotto forma di glicogeno, ristabilendo un normale tasso di glucosio nel sangue.

L' *adrenalina* secreta dalla parte midollare delle ghiandole surrenali, è un ormone caratteristico delle situazioni di stress, stimola un rapido innalzamento del tenore di glucosio in situazioni di allarme e favorisce inoltre la demolizione delle riserve di grassi; il *cortisolo* è un ormone prodotto dalla corteccia surrenale ed opera come antagonista a lungo termine dell'insulina, stimolando anche la demolizione dei grassi e favorendo la trasformazione delle proteine in glucosio.

Dopo il consumo di un pasto ricco di carboidrati il tenore di glucosio sale piuttosto rapidamente sino a raggiungere valori superiori al normale.

Di conseguenza, le isole del pancreas vengono stimolate a liberare insulina nel sangue, la quale favorisce l'assimilazione dello zucchero in eccesso da parte delle cellule corporee, provocando nuovamente un calo dei livelli di glucosio fino a raggiungere la normalità.

Nel caso dell'ipoglicemia invece, le cellule delle isole del pancreas tendono ad una sovrapproduzione di insulina e, di conseguenza, il tenore di glucosio scende al di sotto dei valori accettabili.

La mancanza di glucosio suscita nelle cellule dell'organismo e, particolarmente nelle cellule cerebrali, uno stato di carenza energetica, che si esprime con i sintomi dell'ipoglicemia. In queste condizioni, il paziente trova temporaneo sollievo da questi sgradevoli disturbi, assumendo una maggior quantità di zuccheri.

Si instaura così un circolo vizioso che sottopone a un superlavoro le isole del pancreas, fino a che queste esauriscono le loro capacità di produrre insulina a sufficienza e si giunge a uno stato di carenza insulinica cronica per cui anche se il tasso di glucosio è alto nel sangue, a causa della carenza d'insulina esso non penetra nella cellula a sufficienza: si verifica la condizione clinica definita come *diabete*.

Riassumendo, ad un ormone che abbassa la glicemia che è l'insulina, se ne oppongono altri tre capaci di innalzare il tasso di glucosio, due dei quali vengono prodotti dalle ghiandole surrenali (adrenalina e cortisolo), in particolare in condizioni di stress; l'ipoglicemia può essere causata sia da un eccesso di insulina, sia da una carenza di fattori antagonisti dell'insulina come conseguenza dello stress che esaurisce le ghiandole surrenali.

Questo succede ad esempio negli stati di esaurimento nella sindrome da adattamento, quando le ghiandole surrenali non sono più in grado di produrre sufficienti quantità di ormoni (adrenalina e cortisolo).

I sintomi dell'ipoglicemia vengono spesso etichettati nel termine generico di "esaurimento nervoso"; tra essi si annoverano condizioni di *debolezza, vertigini, palpitazioni, tremori delle mani o di tutto il corpo, disturbi della memoria e della concentrazione, stati ansiosi, depressioni, spesso anche cefalee lancinanti e crisi di fame improvvisa e incontenibile*.

È tipico di questo stato il fatto che i sintomi scompaiano rapidamente se si consuma qualche

alimento zuccherino come una tazza di tè o di caffè zuccherati.

Ciò può indurre uno stato di dipendenza nei confronti dei dolci e l'abitudine di piluccare in continuazione soprattutto sostanze zuccherate, il che si traduce in un aumento incontrollabile di peso corporeo, con tutte le conseguenze negative a carico del cuore e dell'apparato circolatorio ed osteoarticolare, fino al concludersi del diabete mellito.

L'ipoglicemia si accompagna quasi sempre ad uno stato di bassa pressione del sangue; talora si osservano anche una scarsa funzionalità della tiroide e una ridotta produzione di ormoni sessuali.

I soggetti denunciano sensazione di spossatezza e depressione, di ridotta vitalità e capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Questi tratti, sono caratteristici dello stadio di esaurimento della sindrome da adattamento.

La terapia si basa su di una dieta equilibrata, povera di zuccheri raffinati, grassi e proteine animali che riequilibri la glicemia nel sangue; saranno perciò vietati: lo zucchero e tutti i cibi e le bevande zuccherate, il miele, il destrosio, il lattosio, gli sciroppi e la frutta zuccherina; i prodotti a base di farina bianca: pane bianco, panini, craker, biscotti; i dolcificanti ed il fruttosio, il caffè, il tè nero, le bibite come la Coca Cola; l'alcol in qualsiasi forma; i formaggi e le uova; al contrario i carboidrati complessi presenti in alimenti come quelli a base di cereali integrali, riso integrale, noci, legumi tendono a stabilizzare la glicemia.

I soggetti ipoglicemici presentano spesso carenze di manganese e cromo che saranno raccomandati.

La verdura in generale, sia cruda che cotta, dovrebbe costituire il fondamento di una dieta per ipoglicemici, in associazione ad alimenti ricchi di proteine vegetali e di amidi : i grassi necessari dovrebbero essere assunti sotto forma di olii vegetali.

Di fondamentale importanza è suddividere il fabbisogno nutrizionale giornaliero in un certo numero di piccoli pasti (da 5 a 6) piuttosto che un pranzo o una cena sostanziosi, e ciò allo scopo di mantenere uniforme il tenore di glucosio. In genere questo regime associato all'abolizione dei cibi che causano intolleranza permette al paziente di trascorrere tranquillamente molte ore senza soffrire di crisi di fame o sintomi spiacevoli legati all'ipoglicemia come la debolezza e i tremori.

In ultima analisi l'ipoglicemia non è la conseguenza della sola alimentazione sbagliata: essa può aggravarsi anche a causa di un eccessivo carico di fattori nocivi all'organismo, come i prodotti chimici presenti nell'ambiente e lo stress psichico o dopo gravi malattie infettive.

Allergia da nichel

Prima di intraprendere una dieta ad esclusione, sarebbe opportuno sottoporsi a un test per valutare l'allergia al nichel, dato che questo metallo causa grosse problematiche allergiche.

Il nichel è un metallo pesante, ampiamente diffuso nell'aria, nel suolo, nelle piante e negli esseri viventi; tracce di nichel sono utili per il metabolismo dei carboidrati, esso attiva determinati enzimi ed interviene nei processi di coagulazione del sangue. Il nostro organismo contiene circa 10 milligrammi di nichel; gli organi con il maggior contenuto di nichel sono le ossa e i vasi sanguigni.

Il contatto con questo metallo, sia per via alimentare, inalatoria o da contatto, provoca grossi problemi; i composti nichelati vengono liberati nella combustione di carburanti fossili come il carbone e il petrolio. Il fumo delle sigarette contiene altissime percentuali di nichel.

Nichel e cadmio, sono spesso utilizzati nella fabbricazione di batterie e accumulatori che, in seguito, quando vengono eliminati negli inceneritori di rifiuti, tendono a contaminare ulteriormente l'atmosfera, perciò è opportuno che vadano smaltiti in modo speciale.

Lo stesso acciaio inossidabile è una lega ad elevato tenore di nichel.

I composti del nichel, che si ingeriscono per via alimentare, sono moderatamente tossici, viceversa è provato che i vapori contenenti nichel producono, nei lavoratori come i saldatori che si trovano costantemente in contatto con questo metallo, tumori al naso o ai polmoni.

Si ipotizza anche che il nichel costituisca il principale fattore cancerogeno nel fumo del tabacco anche passivo.

Anche un prolungato contatto della pelle con il nichel, può portare a lesioni precancerose o al cancro della pelle.

L'allergia al nichel si manifesta soprattutto come *eczema da contatto*, che compare là dove la pelle si trova direttamente a contatto con metalli contenenti nichel, può trattarsi di articoli di bigiotteria, di montature di occhiali o di cinturini d'orologio.

Si tratta di una reazione allergica cellulare corrispondente al tipo IV.

L'introduzione del nichel con la dieta porta alla comparsa di eczemi; in questi casi ci si dovrebbe attenere a una dieta ad eliminazione del nichel, evitando o riducendo al minimo il consumo di quegli alimenti che per natura sono ricchi di tale metallo.

Purtroppo fra questi ultimi si annovera una gamma di prodotti vegetali a elevato valore nutritivo; gli alimenti con un alto contenuto di nichel sono i seguenti: *tutti i legumi (fagioli, piselli, arachidi, lenticchie, soia) , i cereali integrali, avena in particolare, cacao e suoi derivati (cioccolata, creme e bevande a base di cacao); noci (noci e nocciole) thè nero, fegato, aringhe, frutti di mare, crostacei; cereali a chicco intero: frumento, segale, orzo, riso integrale, grano saraceno, asparagi, carote, sedano, broccoli, cipolle, cicoria, spinaci, cetrioli, pomodori, cavolfiore, alloro, noce moscata, pepe, garofano, cannella, ciliege, banane, meloni, formaggio tipo olandese; oli vegetali quasi tutti, vino, lievito, alimenti confezionati (quasi tutti).*

Gli alimenti con ridotto tenore di nichel sono i seguenti: *la carne di manzo, maiale, vitello, agnello, pesce d'acqua dolce, pesce spada, gamberetti, cape sante e affini, farine raffinate di mais, segale, frumento, riso pilaf, aglio, cavolo, lattuga, ravanelli, acetosa e affini, patate, sale da cucina, mele, pere, uva, albicocche, susine, agrumi (arance, limoni ecc.), pinoli, tutti i latticini, uova, margarine e burro.*

Sarà utile anche tenere un diario in cui si riporteranno via via i dati relativi al menù quotidiano e all'aggravarsi dei disturbi.

Di norma i sintomi compaiono appena uno o due giorni dopo il consumo degli alimenti.

Il contenuto naturale di nichel degli alimenti dipende anche dai trattamenti che essi hanno subito e dalle tecniche di coltura; ciò vale ovviamente in primo luogo per gli alimenti di origine vegetale: quanto più un terreno è "basico", tanto maggiore è il nichel che le piante assorbono attraverso le radici.

Utensili da cucina in acciaio inossidabile possono aumentare considerevolmente il tenore di nichel nei cibi; infatti gli acidi organici e le alte temperature possono far sì che l'acciaio inossidabile liberi nichel in forma di soluzione; in caso di allergia da nickel si dovrebbero usare strumenti equivalenti in vetro pirofilo, smalto, plastica ecc.; fortunatamente le scatole di conserve oggi in commercio sono tutte trattate internamente con resine epossidiche o acriliche, e quindi non possono cedere quantità apprezzabili di nichel.

Ipersensibilità nei confronti del sale da cucina (cloruro di sodio)

L'eccessivo consumo di cloruro di sodio è associato a diverse patologie, soprattutto di natura cardiovascolare.

Il sale è contenuto nei generi confezionati dall' industria alimentare, come cibi precotti, patatine, crackers salati, salumi e prosciutto.

La quantità massima consigliata è di soli 5 grammi, tuttavia molte persone ne consumano almeno dieci volte tanto.

Il sale da cucina non solo aumenta la pressione sanguigna, partecipa alla formazione delle placche aterosclerotiche e può anche suscitare sintomi di ipersensibilizzazione molto simili ad allergie.

L'abuso di sale è associato alla iperattività nei bambini ed all' aumento dell'aggressività negli adulti.

In determinati casi anche le affezioni della pelle, gli esantemi, i pruriti possono essere alleviati da una drastica riduzione del sale da cucina.

L'eccesso di peso stesso è dovuto in parte al rigonfiamento dei tessuti causato da un' eccessiva quantità di sale. Indipendentemente da questi rischi, il fatto di ridurre drasticamente l'apporto di

sale da cucina si traduce comunque in considerevoli benefici per la salute.

Sensibilità ai fosfati

I fosfati sono utilizzati come conservanti alimentari. Un alto

contenuto di fosfati nella dieta si associa spesso a dei fenomeni d'iperattività nei bambini che diventano aggressivi e renitenti all'educazione.

Una dieta a ridotto tenore di fosfati, implica l'eliminazione di tutti gli alimenti conservati; se questa dieta viene combinata anche a determinate precauzioni nell'uso di farmaci ecc. (evitare antibiotici antistaminici e tranquillanti) può migliorare in pochi giorni lo stato di salute di questi bambini. Una dieta a basso tenore di fosfati porta anche all'abolizione di molti allergeni e additivi chimici, per cui i successi ascritti all'impiego della dieta possono essere spiegati anche dal fatto che essa rappresenta una dieta "a basso rischio", per tutto ciò che riguarda reazioni di ipersensibilità a molti alimenti.

In base alle esperienze dell' ecologia clinica, l'iperattività e i disturbi del comportamento possono esser provocati, in maniera del tutto individuale, da svariati tipi di allergia e ipersensibilità, per i quali non esiste una dieta standard.

Sensibilità ai salicilati

L'assunzione d'aspirina provoca in certi soggetti la comparsa di episodi anche gravi di asma bronchiale ed altre manifestazioni allergiche.

La causa di questa allergia è prettamente di natura biochimica: l'acido arachidonico (un acido grasso insaturo) costituisce la "madre" di due diversi tipi di mediatori delle reazioni allergiche, le *prostaglandine* e i *leucotrieni*.

L'aspirina e gli altri antidolorifici citati inibiscono la trasformazione dell' acido arachidonico in prostaglandine, che sono le molecole responsabili dell'infiammazione.

Si ha così la formazione di una maggior quantità di leucotrieni, fattori specifici che provocano asma, tumefazione delle mucose e orticazioni cutanee (orticaria).

Anche altri antidolorifici e antireumatici, (ad esempio l'indometacina e il fenilbutazone), possono provocare queste reazioni.

La sensibilità ai salicilati è dunque una pseudo-allergia, poiché non sono causate da specifici anticorpi o linfociti da sensibilizzazione; questo è anche il motivo per cui queste pseudo-allergie non possono essere diagnosticate per mezzo di prove di reazione cutanea.

Alimenti ricchi in salicilati sono i mirtilli rossi e, in minor misura, *i frutti di bosco, uvetta, arance, ananas, more, mirtilli rossi, fragole, albicocche secche, indivia, olive verdi, funghi champignons, ravanelli, zucchine, ma soprattutto nei prodotti derivati dell'industria alimentare come conservanti* e inducono spesso reazioni di ipersensibilizzazione nei soggetti allergici all'aspirina.

Particolarmente elevato è il tenore di salicilati presenti in determinate spezie ed erbe, ma date le minime quantità che vengono consumate ad ogni pasto, l'alta concentrazione di salicilati ha una rilevanza piuttosto modesta dal punto di vista dietetico.

Le spezie più ricche di salicilati sono: *curry, paprica piccante, origano, salsa Worcester, cumino senape, anice, pepe di Cayenna, cannella*. Gli alimenti di origine animale sono esenti da salicilati.

Una dieta povera di salicilati è indicata solo in casi di forti reazioni allergiche all'aspirina, inoltre una tale dieta può essere utilizzata come dieta di prova nei casi di orticaria cronica.

Gli additivi alimentari

Secondo la direttiva europea del 89/107/CEE gli additivi alimentari dovrebbero corrispondere a quanto esposto:

"qualsiasi sostanza normalmente non consumata come alimento in quanto tale e non utilizzata come ingrediente tipico degli alimenti, indipendentemente dal fatto di avere un valore nutritivo, che aggiunta intenzionalmente ai prodotti alimentari per un fine tecnologico nelle fasi di

produzione, trasformazione, preparazione, trattamento, imballaggio, trasporto o immagazzinamento degli alimenti, si possa ragionevolmente presumere che diventi, essa stessa o i suoi derivati, un componente di tali alimenti, direttamente o indirettamente".

In base a tale legge si ammettono additivi che aiutano a preservare la freschezza degli alimenti conservati, che rallentino la crescita di microbi e antiossidanti, e che prevengano i fenomeni di irrancidimento, nonché tutti gli additivi che migliorino le caratteristiche organolettiche degli alimenti stessi: *coloranti, addensanti, emulsionanti, dolcificanti, esaltatori di sapidità ed anche adiuvanti*; gli agenti cioè che fungono da anti-schiuma, anti-agglomeranti ecc. È chiaro che tutto ciò deve sottostare al principio della non nocività di queste sostanze per il consumatore.

Questa definizione non tiene conto delle sostanze usate in campo tecnologico per migliorare la produzione agro-tecnologica come i concimi, farmaci, diserbanti, ormoni, antibiotici pesticidi, frammenti d'insetti, acari, capelli, peli d'animale, funghi, muffe e quant'altro che potrebbe passare poi nell'alimento confezionato e che realmente lo può contaminare.

Dato che taluni di questi additivi alimentari incrementano i disturbi dell'attenzione e favoriscono le allergie alimentari in soggetti sensibili, il mio personale consiglio è di consumare preferenzialmente prodotti freschi o perlomeno poco trattati.

La normativa permette di riconoscere gli additivi a rischio tramite delle sigle come le seguenti:

- A. = *Prodotto non tossico e senza alcun pericolo per la salute.*
- B. = *Classificato come A, i dati sulla tossicità sono da considerarsi insufficienti*
- C. = *Attenzione! Prodotto sospetto che può essere leggermente tossico*
- E = *Pericoloso! La sostanza può, in forti dosi, essere, per effetto cumulativo e nel corso degli anni, eventualmente responsabile di disturbi e malattie gravi!*

Per tutelare il consumatore, gli additivi della classe E vengono classificati in base alla loro funzione. Gli *additivi conservanti* corrispondono alla fascia compresa tra il numero 200 sino al 299, i *coloranti* sono compresi tra il numero 100 ed il 199; gli *antiossidanti* tra il 300 ed il 321 infine gli *emulsionanti e stabilizzanti* sono compresi tra il 322 ed il 494.

E' comunque buona cosa che il consumatore sia attento alla valutazione di un alimento che contenga grosse percentuali di questi additivi, in particolare certi *latticini, pesci affumicati, succhi di frutta, alcoolici e conserve varie.*

Questi alimenti trattati con alte dosi di coloranti, solfiti, benzoati, glutammato e nitriti provocano reazioni orticaroidi, angioedemi, reazioni asmatiche fino alla anafilassi.

Nella categoria dei **Coloranti** si comprendono gli additivi identificati dalle sigle: E 110,124 e 123 sebbene il più diffuso sia la **tartrazina** codificata sotto la sigla di *E 110* che viene aggiunta nelle bevande gassate, nelle caramelle alla frutta, nei budini, nelle minestre confezionate, nei gelati, nei chewingum, nel marzapane, nelle marmellate, nelle gelatine, nella mostarda, nello yogurt e in molti altri alimenti assieme alla glicerina, limone e miele.

Da un punto di vista nutrizionale non hanno nessun valore se non quello di migliorare la "estetica" dell'alimento e come tutti i coloranti azotati, l'E110 provoca la liberazione di istamina da parte delle mastzellen causando molte allergie e intolleranze soprattutto nei soggetti già allergici all'aspirina e tra gli asmatici.

Oltre a queste manifestazioni più evidenti, questo colorante causa manifestazioni più subdole come: emicrania, edemi, disturbi alla vista, prurito, riniti, macchie rosse sulla pelle, problemi di respirazione, e la sindrome ipercinetica dei bambini.

I **Solfiti** si utilizzano in campo alimentare sotto forma di solfuro diossido ed acido solforoso, anche se si possono sviluppare spontaneamente a seguito della fermentazione di certi alimenti. Alcuni soggetti sono allergici ai solfiti, e possono evidenziare problemi respiratori che compaiono pochi minuti dopo aver mangiato cibi contenenti i suddetti additivi. Le persone asmatiche ed allergiche all'aspirina hanno un rischio elevato di reazione allergica grave a seguito della ingestione di solfiti, per questo dovrebbero essere evitati.

I **Benzoati** e **Parabeni** sono sostanze derivate dall'acido para-idrossido-benzoico e vengono usate come conservanti in virtù della loro proprietà battericide e antimicotiche, ma anche come additivi per la preparazione e conservazione di alcuni farmaci e cosmetici di scarsa qualità come shampoo, creme idratanti e solari, nei deodoranti, in diversi articoli per l'igiene dei bambini e spesso anche nel dentifricio. L'acido benzoico è identificato come **E 210** ed i suoi sali o esteri siglati come **E 211**, **E 212**, **E 213**. Gli alimenti in cui è possibile trovare i derivati dell'acido benzoico sono soprattutto le bevande di produzione industriale. Per legge queste sostanze devono essere riportate sulle etichette in modo tale da riconoscerle nel prodotto.

Per quanto riguarda i parabeni pare non si limitino a 'conservare' queste sostanze ma vengono assorbiti dalla pelle e mucose dando un accumulo tossico nell'organismo provocando nausea, mal di testa, astenia, bruciori all'esofago e dermatiti da contatto fino a reazioni asmatiche e anafilattiche vere e proprie.

Alcuni studi sembrerebbero dimostrare che i parabeni interferiscono con gli estrogeni e possono essere additati come concause per i tumori del seno. Il **Glutammato mono sodico** è un aminoacido di carbosilico non essenziale e viene da sempre usato come esaltatore di sapidità in virtù del contenuto di sodio e di acido glutammico che esaltano il sapore della carne: si usa spesso in alte quantità per mascherare il gusto di cibi mal conservati o quantomeno di scarsa qualità: è identificato dalla sigla **E621** ed è l'ingrediente principale dei dadi da brodo, e dei preparati granulari per brodo anche se si ritrova in piccole quantità in alimenti come latte, parmigiano, pomodori e funghi oltre che in alcune alghe usate nella cucina giapponese. Il glutammato mono sodico è associato ad un lungo elenco di rischi per la salute, come gonfiore, debolezza muscolare, disturbi respiratori, mal di testa, nausea, vomito ed altri disturbi acuti, ma un abuso smoderato di glutammato mono sodico può associarsi nel tempo con l'ipertensione arteriosa, al morbo di Alzheimer e di Parkinson.

Il **Butirrati** sono antiossidanti fenolici usati per contrastare l'irrancidimento dei grassi o degli oli alimentari o nella preparazione industriale di patatine fritte e gomme da masticare e nell'industria cosmetica, soprattutto come antiossidante nelle creme e nei rossetti o in plastiche e carte per la conservazione di alimenti: si presentano con la sigla **E320** ed **E321**. Essi provocano spesso delle dermatiti da contatto, sebbene il problema maggiore sembrerebbe essere legato alla loro potenziale cancerogenicità.

I **Nitriti** (E249, E250) e i **Nitrati** (E251, E252) sono sostanze naturalmente presenti negli alimenti animali, vegetali e nell'acqua ma vengono aggiunti come additivi antiossidanti in piccole quantità consentite dalla legge a insaccati, prosciutti, wurstel, carni in scatola e altri prodotti a base di carne, pesci marinati e a volte anche in prodotti caseari per il fatto che mantengono il colore rosso della carne e favoriscono lo sviluppo dell'aroma, favorendo la crescita dei microrganismi durante la stagionatura dei salumi; svolgono azione antimicrobica e antisettica, soprattutto nei confronti del botulino.

Mentre a basse dosi l'utilizzo dei nitriti è favorevole, a livello commerciale se ne fa un abuso soprattutto per il mantenimento dell'aspetto esteriore ed il colore delle carni, favorendo in questo modo la formazione di **N-Alchil-nitrosamine** nell'intestino che sono altamente tossiche e cancerogene.

Anche l'abuso di nitrati è potenzialmente dannoso dato che sono trasformati in nitriti ad opera della flora batterica della bocca, mentre nell'ambiente acido dello stomaco si trasformano in acido nitroso il quale legandosi alle ammine dà origine alle **nitrosamine**, composti dimostratesi potenzialmente cancerogeni: il consumo di insaccati con conservanti è una delle cause accertate di cancro allo stomaco. Infatti, nello stomaco si trova un ambiente acido molto favorevole alla formazione di nitrosamine.

Inoltre i nitriti si legano all'emoglobina ossidandola a meta emoglobina, riducendo quindi il trasporto di ossigeno ai tessuti rendendo i tessuti asfittici.

Questa circostanza è particolarmente pericolosa per i neonati (che assorbono una maggior quantità di nitriti), i quali, infatti, non dovrebbero consumare verdure o altri alimenti contenenti nitrati almeno fino all'ottavo mese di vita.

Intolleranza o intossicazione?

Dalla discussione che abbiamo fatto emerge la realtà che molte delle intolleranze non sarebbero dovute agli alimenti in sé, ma ai conservanti ed additivi chimici che contengono.

Questi disturbi sono rappresentati più frequentemente dalle *forme orticaroidi-angioedematose* ma anche dalle *manifestazioni gastrointestinali, respiratorie, rinite vasomotoria, asma, poliposi nasale e manifestazioni cutanee e le manifestazioni neuro-psichiatriche come disturbi del comportamento e sindrome ipercinetica*; si ipotizza che gli additivi si comportino da apteni, evocando quindi una risposta allergica immediata di tipo IgE o all'attivazione di reazioni immunitarie ritardate responsabili dei fenomeni cronici; sono implicati anche meccanismi farmacologici che interferiscono sul sistema nervoso ed ormonale.

Allo stato attuale abbiamo una grandissima varietà d'offerta di cibi sia industriali sia di conserve artigianali o etniche per tutti i gusti e preferenze, ma è altrettanto vero che questa vasta gamma di alimenti porta ad un impoverimento qualitativo del potere nutrizionale degli stessi ed a un aumento del loro potere calorico e tossico.

Questa constatazione pone il problema dell'aumento delle obesità nelle popolazioni ma anche di patologie tumorali e degenerative collegate sicuramente alla malnutrizione ipercalorica: non è certo questione di sensazionalismo, tuttavia molti studi attestano una corresponsabilità della scorretta alimentazione con queste patologie ma anche con certi disturbi psichiatrici: in ultima analisi è sicuramente consigliato un regime dietetico equilibrato e sano per prevenire o migliorare problemi di natura psicosomatica.

In particolare nelle fasce sociali meno abbienti si evidenzia un aumento notevole delle obesità legate al consumo di alimenti industriali ipercalorici ma poco nutrienti tuttavia esistono alimenti e regimi alimentari sani che non sono per niente costosi il che dimostra come non sia necessario spendere molto per mangiare sano favorendo nella propria dieta il consumo di cibi semplici e freschi variando il più possibile gli alimenti consumati.

Da quanto esposto, sarebbe utile maturare una certa autocritica verso le proprie abitudini alimentari al fine di ripristinare lo stato di salute nei soggetti intossicati.

Cap.5 Intolleranza al glutine

L'intolleranza al glutine o celiachia è una malattia cronico degenerativa la cui origine è legata ad un'autoimmunità, cioè alla produzione di autoanticorpi che colpiscono la mucosa intestinale, la cute, la mucosa orale, il rene e le articolazioni ed è scatenata nei soggetti geneticamente predisposti dall'esposizione al glutine introdotto con la dieta. Il medico inglese Samuel Gee fu il primo a descrivere, nel 1888, il quadro patologico del morbo celiaco, una malattia che si manifesta nella prima infanzia con dolori addominali, ventre gonfio e diarrea con feci chiare e untuose ogni volta che il bambino consuma cereali. Solo nel 1950, tuttavia, il medico olandese W. K. Dicke identificò la causa della malattia: un'intolleranza per il glutine, per meglio dire, per una sua componente, la gliadina, che provoca la distruzione dei villi dell'intestino tenue.

Ne consegue uno stato di denutrizione, per la scarsità di sostanze nutritive, minerali e vitamine che passano dall'intestino al sangue dando luogo ad una sindrome di malassorbimento.

I pazienti adulti deperiscono mentre i bambini non crescono, sono per lo più magri, emaciati, a parte il ventre prominente, e con la pelle giallastra, grinza e squamata.

Poiché negli adulti i sintomi non sono così evidenti come nei bambini, per molto tempo il loro quadro patologico fu interpretato come una malattia a parte, chiamata sprue endemica.

Alcune ricerche hanno correlato questo disturbo immunitario con certe patologie psichiatriche come la schizofrenia.

Il morbo celiaco non viene classificato fra le allergie, ma è indubbiamente parte di una reazione immunologica al glutine, rivelata dalla presenza di anticorpi specifici.

La malattia si può diagnosticare con una biopsia del tenue, ma solo fin tanto che il paziente consuma cereali: i sintomi, infatti, recedono e la mucosa del tenue si rigenera quando i quattro cereali contenenti glutine (grano, segale, avena e orzo) vengono esclusi rigorosamente dalla dieta.

Anche il latte di mucca e i latticini sono di solito mal tollerati dai celiaci.

In questi soggetti non si ha mai una vera e propria guarigione, perché la malattia si ripresenta ogni volta che i cereali incriminati tornano ad essere inclusi nella dieta, sotto qualsiasi forma anche, ad esempio, la birra.

Il morbo celiaco è ultimamente emerso come un problema di gran rilievo.

I casi di morbo celiaco, a vari livelli di gravità, sono probabilmente molto più frequenti di quelli che vengono diagnosticati; sarebbe perciò opportuno osservare con attenzione certi segni che possono manifestarsi in tenera età, e nei casi sospetti tentare una dieta priva di glutine e di latte, perché la denutrizione può pregiudicare, oltre a tutte le funzioni vitali, anche lo sviluppo cerebrale: comunque, la predisposizione genetica dell'individuo e la presenza di glutine nella dieta sono prerequisiti fondamentali per il suo sviluppo, anche se esistono una serie di fattori scatenanti la malattia: questi fattori vanno ricercati nelle abitudini di alimentazione e nello svezzamento infantile e nell'allattamento prolungato al seno del soggetto celiaco.

Tardare l'introduzione del glutine nella dieta del lattante, sembra poter ridurre i rischi di sviluppare morbo celiaco da adulto.

L'insieme degli studi epidemiologici, clinici e sperimentali condotti sull'argomento sembrano evidenziare, in ogni modo, che le abitudini alimentari infantili, interagendo con le caratteristiche genetiche del lattante, portano ad un processo immunologico che potrebbe anche condurre alla lesione celiaca della mucosa intestinale.

Il meccanismo patogenetico della malattia, è ben diverso rispetto a quello delle intolleranze alimentari su base reaginica o allergica che abbiamo finora considerato.

La causa di questa malattia va ricercata nella reazione autoimmunitaria che si scatena in soggetti geneticamente predisposti, a seguito della ingestione del glutine.

Difatti questi autoanticorpi che si producono vanno a colpire diversi distretti dell'organismo in particolare la mucosa gastroenterica, causando un quadro d'infiammazione cronica e di atrofia della mucosa.

La malattia celiaca si caratterizza dunque da una sindrome da malassorbimento dei nutrienti in particolare vitamine ed oligoelementi e dall'atrofia della mucosa enterica sintomi che regrediscono con la sospensione della introduzione del glutine.

Il quadro classico, come precedentemente accennato si manifesta classicamente con la sindrome da malassorbimento, l'adulto che deperisce mentre il bambino non cresce, ha gonfiore di pancia diarrea, feci non formate e maleodoranti; tuttavia va ricordato che esistono quadri molto sfumati della malattia celiaca, ma non per questo meno pericolosi caratterizzati da anemia, depressione mentale, gastroenteropatie, dermatiti, afte ricorrenti refrattarie ad ogni tipo di terapia: per questo motivo è importante per chi soffre di disturbi gastrointestinali o di intolleranze alimentari escludere il quadro della celiachia.

Spesso al quadro classico si associano altre manifestazioni autoimmuni come il diabete mellito di tipo I, la tiroidite autoimmune, l'artrite reumatoide, epatiti, ed il deficit selettivo di anticorpi di tipo IgA

Il Glutine: questo sconosciuto!

Il glutine è una proteina vegetale presente soprattutto nel frumento (anche nelle sue varianti come il Kamut, spelta, farro) orzo e avena ed è composta da due frazioni: la prolamina e la glutenina; esso conferisce idratazione ed elasticità all'impasto, per cui viene usato spesso come additivo in certe preparazioni alimentari.

A differenza di questi cereali, il riso, miglio, mais e grano saraceno non danno problemi ai celiaci in quanto sono privi di glutine.

Con la digestione, queste proteine vengono frazionate ed alcune di queste frazioni diventano tossiche; queste frazioni del glutine inducono una risposta cellulare mediata a livello delle mucose, richiamando T-linfociti produttori di citochine proinfiammatorie.

Difatti, la patogenesi della malattia celiaca, è incentrata sul ruolo dei linfociti T/CD4 presenti nella lamina propria della mucosa dell'intestino tenue; il contatto con il glutine attiva un enzima presente sulla mucosa dei soggetti predisposti che attiva questi T-linfociti che, a loro volta, migrano dalla lamina propria in sede sottoepiteliale e iniziano a produrre diverse citochine quali: interferone gamma, interleuchina 2, interleuchina 4, TNF alfa le quali causano la degenerazione delle cellule della mucosa intestinale, fino all'appiattimento della mucosa intestinale che rappresenta il segno della sua atrofia. Oltre all'azione dei linfociti T, nei pazienti affetti da malattia celiaca non trattata, si ritrova anche un'attivazione dei B-linfociti che porta ad un fenomeno di reattività crociata che, come abbiamo spiegato nel primo capitolo di questo libro, (fig.2) provoca la produzione di anticorpi contro il glutine, ma nello stesso tempo, contro le strutture delle cellule della mucosa intestinale (anticorpi antigliadina, antiendomio e antitransglutaminasi tissutale). Tutti questi anticorpi sono glutine-sensibili, scompaiono cioè dal siero dei pazienti quando sono in dieta priva di glutine

Le cause del morbo celiaco

La malattia celiaca colpisce ogni fascia di età ed ha una predisposizione genetica. Fino a qualche anno fa la malattia celiaca pareva incidere molto raramente sui tassi di incidenza delle malattie, oggi si stima che la sua frequenza nella popolazione sia dell'1% una cifra che va molto oltre la stima reale dei celiaci registrati; questo ci porta a concludere che molte persone soffrono di sintomi riconducibili a qualche forma di intolleranza al glutine senza saperlo.

Come abbiamo accennato, la malattia celiaca porta ad un quadro d'infiammazione cronica della mucosa dell'intestino tenue, con ridotto assorbimento degli alimenti. Nel primo tratto intestinale la mucosa svolge le funzioni di *digestione* tramite la secrezione degli enzimi necessari a digerire le proteine, i grassi e gli amidi, e di *assorbimento*, questa funzione è favorita dalla sua ampia superficie e dalla struttura dei villi.

In un soggetto affetto da morbo celiaco, l'esposizione della mucosa intestinale a proteine contenenti glutine, causa l'atrofia della mucosa e dei villi con una carente produzione degli enzimi digestivi, il che spiega la malnutrizione che ne consegue.

La celiachia è una malattia con una forte impronta genetica, con i progressi fatti nello studio della patogenesi della malattia, è apparso evidente che il morbo celiaco è il risultato di una non appropriata risposta dei linfociti T al glutine, anche se non sono ancora chiariti i meccanismi con cui questo provoca danni alla mucosa intestinale.

Possiamo così schematizzare i fattori patogenetici o le cause scatenanti il morbo celiaco in ordine d'importanza:

- 1- Glutine nella dieta
- 2- Predisposizione genetica
- 3- Vivace risposta autoimmune (aumentata permeabilità intestinale alle macromolecole - maggiore numero di linfociti T nella lamina propria - transglutaminasi tissutale)
- 4- Fattori scatenanti (infezioni virali - infiammazioni acute dovute ad allergie alimentari - stress meccanico).

Manifestazioni cliniche del morbo celiaco:
Adulti: affaticamento generale. depressione, irritabilità, malnutrizione perdita di peso più o meno marcata.
Nei Bambini: irritabilità, agitazione, nausea, anoressia, diarrea malnutrizione con addome globoso, magrezza eccessiva ritardo di crescita e della comparsa della pubertà
stomatite ad afte, ipolasia dello smalto dentale, angoli della bocca screpolati e labbra secche. dermatite erpetiforme, alopecia

areata, eritema nodoso.
Osteopenia ed osteoporosi. artrite ed artralgie; difetti allo smalto dentale; difficoltà alla crescita; dolori ossei ed artralgie notturne.
Anemia da carenza di ferro e di acido folico difetti nella coagulazione del sangue.
Diarrea e costipazione
Infertilità e disturbi neurologici

Nella tabella sono riassunti i sintomi più frequenti che variano nei soggetti adulti piuttosto che nei bambini celiaci; in parte sono differenti nei bambini e negli adulti.

I primi frequentemente sono soggetti ad arresto di crescita, diarrea cronica, vomito, gonfiore addominale, debolezza muscolare, segni d'ipoproteinemia che talvolta si manifesta anche sotto forma d'ascite, anoressia ed uno stato di generale irritabilità.

I sintomi della celiachia sono spesso confusi con quelli di altre condizioni, quali la sindrome del colon irritabile, l'ulcera gastrica, il morbo di Crohn, infezioni di parassiti, anemia, patologie cutanee o problematiche di origine nervosa.

Diagnosi e terapia del morbo celiaco

Il tradizionale approccio alla diagnosi della celiachia prevede un processo a tre passaggi utilizzando test ematici e biopsie per valutare lo stato di malnutrizione del paziente, il danno intestinale e la reazione dell'organismo al glutine.

La diagnosi è comunque molto semplice, dato che si basa sul dosaggio tramite un semplice esame del sangue degli *anticorpi antigliadina*, *antiendomio* e *antitransglutaminasi*.

In caso di positività di questo esame, l'iter diagnostico prevede la biopsia intestinale per la diagnosi definitiva della celiachia e per valutare lo stato di progressione della malattia: la biopsia quando è positiva rivela lo stato di atrofia della mucosa intestinale e l'appiattimento dei villi.

La terapia per il morbo celiaco e per la dermatite erpetiforme, che è la sua manifestazione cutanea, è al contempo semplice e complessa.

Tutto ciò che è richiesto è una scrupolosa e continua astinenza dal glutine, o meglio, dalla sua frazione gliadinica.

Il mantenimento di una stretta dieta aglutinata, richiede da parte dei pazienti una considerevole determinazione, meglio se supportata dall'aiuto di uno specialista nel settore, che sia in grado di portare gli individui ad acquisire una certa dimestichezza e indipendenza nel seguire il regime dietetico.

I pazienti devono eliminare dalla loro dieta il grano, la segale, l'orzo e tutti i prodotti che li contengono.

In genere, sono considerate sicure le Graminacee appartenenti alle Oryzaceae ed alle Tripsaceae, come riso e mais, perchè la loro frazione proteica differisce in modo significativo dalla gliadina.

Anche nel caso di medicinali e vitamine, la presenza di eccipienti può essere fonte di glutine.

I celiaci devono però essere educati a nutrirsi con attenzione, imparando a leggere le etichette, poiché la gliadina e le altre proteine tossiche sono pressoché ubiquitarie, soprattutto negli alimenti di origine industriale.

In Italia, è presente l'Associazione Italiana Celiachia che pubblica periodicamente un Prontuario dei prodotti senza glutine, elenco fondamentale ed aggiornato dei prodotti alimentari in vendita adatti ai celiaci.

Principi di dieta senza glutine

La regola fondamentale è quella di eliminare quei cereali e loro derivati, contenenti sequenze

aminoacidiche tossiche per il morbo celiaco e la dermatite erpetiforme.

Per questo motivo, un celiaco deve tenere sotto controllo: *frumento ed i suoi derivati, farro, grano duro, kamut, semolino, seitan, bulgur, cous cous, farina di Graham (non setacciata); Orzo ed i suoi derivati - malto, estratto ed aromatizzante; Segale ed i suoi derivati.*

Alcuni celiaci hanno dimostrato una certa sensibilità anche a piante come la quinoa, amaranto (*Amamnthus retroflexus*, usato per tinture), teff, grano saraceno, miglio.

Un caso a sè è costituito dall'*avena* che non risulterebbe tossica per i celiaci dato che il suo contenuto in prolamine è cinque volte minore rispetto a quello di orzo, grano e segale e questa potrebbe essere la principale ragione dell'assenza di tossicità in questo cereale; comunque rimangono ancora dei dubbi sulla reale innocuità dell'*avena* cereale anche per una questione di contaminazione per il passaggio in macchinari usati per la raffinazione del grano.

Tre sono i punti chiave nell'alimentazione del celiaco: innanzi tutto, è fondamentale scegliere un regime totalmente privo di glutine, senza accontentarsi di ridurre solo le quantità di gliadina introdotte ed utilizzare strumenti puliti per mescolare, tagliare e servire in tavola.

Molto importante è anche la pulizia delle superfici e dei piani di cottura; mantenere i prodotti privi di glutine separati dagli altri alimenti, sia nella fase di stoccaggio sia nelle procedure di miscelazione e di cottura

ALIMENTI PERMESSI NELLA DIETA SENZA GLUTINE	ALIMENTI DA EVITARE NELLA DIETA SENZA GLUTINE
Riso: farina, amido, crema, fiocchi (senza malto), bcrusca, semolino. Mais (granoturco): farina, amido, polenta, pop-corn preparati in casa, crema, maizena, fiocchi (senza malto). Patate: fecola. Tapioca: farina, fiocchi, crema. Soia: farina, semolino. Miglio: farina. Grano saraceno: farina di castagne: farina. Sesamo. Farine dietetiche totalmente senza glutine (senza amido di frumento). Pane, grissini, focacce, pizze, fette biscottate, crackers preparati con farine permesse e lievitati con lieviti chimici e naturali permessi (con marchio senza glutine). Pasta fatta in casa, confezionata con farine consentite, dietetica senza glutine (con marchio speciale). Gnocchi di patate e di semolino di riso preparati con farine permesse. Farine che possono essere utilizzate in tutta sicurezza sono ottenute da: riso bianco, nero e selvaggio, mais, sorgo, radici e tuberi di tapioca, patate, patate dolci, legumi come fagioli, soia, lenticchie, arachidi e piselli, piante arboree, noci e semi come mandorle, midollo di palma.	Riso e Mais: fiocchi con malto. Frumento (grano): chicchi, farine, semolino, fiocchi e derivati (bulgur, grano duro, kamut, spelt, farina di Graham), germe di grano. Segale: chicchi, farine, semolino, fiocchi. Orzo: chicchi e farine. Malto dei cereali vietati. Crusca, muesli. Fibre vegetali e dietetiche dei cereali vietati Farine dietetiche con tracce di glutine (con amido di frumento). Pane del commercio, grattato, di segale, avena, mais, ai cereali, di soia, integrale, azzimo, grissini, focacce, pizze, fette biscottate, crackers, pancarrè. Prodotti del fornaio non dietoterapeutici. Pasta di qualunque formato, tortellini e ravioli, gnocchi di patate confezionati con farine vietate. Alimenti a rischio, invece, sono: amido, amido nativo, modificato, pregelatinizzato, destrinizzato. Malto, maltodestrine, estratto di malto, maltosio; destrosio di cereali permessi. Farina per polenta precotta ed istantanea, polenta pronta, maizena (amido di mais). Farina di carrube, di ceci, di cocco, di sesamo. Gallette di riso e pop-corn confezionati. Risotti pronti (in busta, surgelati, aromatizzati). Alimenti dubbi, non consigliati: Quinoa ed amaranto. L' avena non è presente in nessuna lista,

	poiché non è ancora stato chiarito del tutto il problema della sua tossicità; inoltre, il discorso non indifferente della contaminazione cui spesso è soggetta invita ad aspettare ulteriori conferme.
<p>• Dolci Biscotti, dolci, torte confezionati con farine consentite, dietetici senza glutine. Marmellata, miele, zucchero (bianco semolato, di canna, integrale). Gelatine di frutta, caramelle di pura liquirizia, canditi preparati in casa con alimenti permessi. Cacao purissimo, cioccolate preparate con farine consentite. Creme e budini (fatti in casa con latte, uova, cacao, zucchero e farine permesse), budini di riso e tapioca. Dessert di frutta (fatti in casa). Gelati, sorbetti se preparati in casa, senza cono o biscotti. Ghiaccioli.</p>	<p>• Dolci Biscotti, dolci, torte, pasticcini, wafer confezionati con farine vietate, dietetici con tracce di glutine, o comunque a composizione non nota. Confetti, caramelle, canditi in commercio, gomme da masticare, marzapane. Cioccolate con farina, con ripieno, crema da spalmare al cioccolato ed alla nocciola. Budini, creme, dessert confezionati pronti da cucinare (in commercio). Gelati confezionati o di gelateria, o comunque di composizione non nota (con cono, cialde o pezzi solidi). Alimenti a rischio: Bevande e preparati per cioccolata in tazza e cappuccino. Budini e dessert di soia. Cioccolato, cioccolatini, praline di cioccolato, pasta di cacao Confetture, creme di marroni e marron glaces. Marzapane, praline, confetti, codette per decorare le torte. Melassa, sciroppo d'acero. Torrone, croccante, mandorlato (stecche con frutta secca). Vanillina, zucchero a velo, a velo vanigliato, in granella.</p>
<p>Formaggi freschi (mozzarella, stracchino, ricotta ...) Formaggi stagionati (grana, asiago, fontina, pecorino, emmenthal). Yogurt intero, magro e alla frutta. Panna per cucina o da montare fresca o a lunga conservazione.</p>	<p>Formaggi fusi, spalmabili, complessi, formaggini, a fette, creme di formaggio, (ad eccezione dei prodotti dietetici speciali), sottilette. Yogurt al malto, ai cereali. Panna montata. Alimenti a rischio Yogurt aromatizzato e di soia, crema di yogurt. Latte aromatizzato, condensato, con fibre. Formaggi light, formaggi alla frutta, formaggi a crosta fiorita (tipo brie, Camoscio d'oro), di soia (Tofu) . Crema vegetale sostitutiva della panna.</p>
<p>Tutti i tipi di carne, pollame, pesce lessi, arrosto, al vapore, alla griglia, al forno, brasato, spezzatino, stufato. Carne e pesce congelato, affumicato, in salamoia, secco, inscatolato con olio o acqua, al naturale. Molluschi e crostacei. Prosciutto crudo, cotto, bresaola, coppa,</p>	<p>Carne, pollame, pesce impanati (es. cotoletta alla milanese), infarinati, con salse addensate da farine vietate (es. besciamella). Carni in scatola con salse. Piatti o ragù di carne preconfezionati. Mortadella, wilstel, salame, cotechino, salsiccia ed insaccati. Uova in frittata od omelette cucinate con farine proibite. Alimenti a</p>

<p>pancetta, speck, senza additivi farinacei. Uova alla coque, sode, in camicia, omelette, all'occhio di bue.</p>	<p>rischio Arrostiti pronti, trippa in scatola.</p>
<p>Burro, lardo, strutto. Olio d'oliva extravergine, semi di mais, girasole, arachidi, soia, palma, riso, cartamo, vinaccioli</p>	<p>Margarina, margarina light, per torte. Olio di semi vari, di germe di grano. Condimenti in commercio non ben definiti. Alimenti a rischio Burro leggero (light). Burro d'arachidi (peanuts butter). Olio e grasso vegetale. Tamari, Tempeh.</p>
<p>Brodo di verdura e di carne. Estratti di carne in polvere e liquidi. Zuppe, passati e minestre preparati in casa con ingredienti permessi. Glutammato monosodico puro. Ogni qualità di verdura: cruda, al forno, bollita, in umido Legumi freschi e secchi (ceci, fagioli, fave, lenticchie, piselli, soia ...). Frutta fresca, al forno, cotta, spremuta, frullata, secca (noci, nocciole, mandorle, fichi, datteri, arachidi), farinosa (castagne), tostata senza olio vegetale.</p>	<p>Alimenti da evitare Dadi per brodo. Estratti vegetali. Zuppe, minestre in polvere, in scatola, surgelati, liofilizzati preparate con dadi e/o estratti vegetali Verdura impanata, infarinata con ingredienti contenenti glutine. Alcuni tipi di verdure surgelate (es. patate fritte, purea di patate, contorni misti), patatine (snack) e purè di patate istantanea. Frutta secca infarinata (fichi). Frutta candita, sciroppata, frutta secca tostata con olio vegetale .</p>
<p>Sale, aceto di vino, pepe, zafferano, erbe e spezie aromatiche Prodotti sottaceto e sottolio (d'oliva, girasole, soia, arachidi, mais, vinaccioli). Sughii, pesto, salse, maionese, besciamella preparati in casa con ingredienti permessi. Olive. Funghi secchi e freschi. Semi di comino, lino, girasole, papavero, sesamo, zucca.</p>	<p>Alcuni curry, mostarda, salsa di soia, farina di paprika Prodotti sottolio di semi vari. Sughii, salse, maionese besciamella pronti del commercio, preparati con ingredienti vietati o di cui non si conosce la composizione. Lievito di birra. Alimenti a rischio: Aceto di frutta e di cereali. Aaddensanti, gelificanti, agenti di distacco, aromi. Colla di pesce, gelatina in fogli (per dolce e per salato), gelatina (per dolce e per salato). Dolcificanti (ad esempio, l'aspartame è un dolcificante sintetico permesso ai celiaci solo se è puro). Estratto di lievito, lievito naturale e chimico. Miscele d'aromi per arrostiti e pietanze. Pappa reale Pasta d'acciughe e paté. Proteine vegetali, idrolisati proteici, lecitina di soia. Prodotti sott'aceto di frutta o cereali, sott'olio di semi vari. Sciroppo di glucosio. Sughii e pesto pronti del commercio. Zafferano.</p>
<p>Tè, caffè, vini, cacao puro, tisane</p>	<p>Bevande gassate light e bevande per sportivi Bevande di riso, di soia. Latte di mandorle. Preparati solubili per tè, camomilla, tisane. Sciroppi e nettari di frutta. Amari e liquori (a base d'alcool + altri ingredienti)</p>

Cap.6 Le intolleranze alimentari su base enzimatica

In questo capitolo si tratteranno le intolleranze alimentari su base enzimatica che rappresentano una patologia conseguente la carenza di un enzima che metabolizza un certo alimento o additivo alimentare. Il modello di questo tipo d'intolleranza è rappresentato dall'*intolleranza al lattosio* che consegue la carente attività della **lattasi**, l'enzima che digerisce il lattosio del latte con conseguente fermentazione nel lume intestinale del lattosio indigerito che provoca diarrea con feci acide, distensione addominale, crampi addominali e flatulenza con meteorismo.

Accanto a questo tipo di intolleranza si associano i deficit di disaccaridasi: i disaccaridi sono gli zuccheri alimentari: *lattosio, maltosio, galattosio e saccarosio*: essi vengono normalmente scissi nel piccolo intestino in monosaccaridi dai rispettivi enzimi: le lattasi, maltasi, isomaltasi e saccarasi.

I disaccaridi non scissi restano nel lume e trattengono osmoticamente i liquidi, provocando diarrea e distensione addominale.

I monosaccaridi, glucosio e galattosio, sono assorbiti con un processo di trasporto attivo nel piccolo intestino (il fruttosio viene assorbito passivamente).

Nel malassorbimento di glucosio-galattosio, è deficitario il sistema di trasporto per questi monosaccaridi nel piccolo intestino e i sintomi si sviluppano dopo l'ingestione della maggior parte dei tipi di zuccheri.

L'intolleranza al glucosio-galattosio, è una malattia congenita estremamente rara, come lo sono i deficit di altri enzimi della mucosa (p. es., saccarosio, isomaltasi). I sintomi e i segni sono simili a quelli dei deficit enzimatici.

Un bambino che non può tollerare il lattosio, avrà diarrea dopo l'ingestione di latte e non aumenterà di peso.

Un adulto può avere sintomi che possono simulare la sindrome dell'intestino irritabile: borborigmi, distensione, flatulenze, nausea, diarrea e crampi addominali, dopo aver mangiato del cibo contenente lattosio. La diarrea associata all'intolleranza del lattosio (causata dal deficit di lattasi), può essere abbastanza grave da far eliminare anche le altre sostanze nutritive prima che queste vengano assorbite, con conseguente deficit di nutrienti.

La diagnosi può essere sospettata quando la diarrea, cronica o intermittente, è acida (pH < 6).

Il test di tolleranza al lattosio è specifico: l'ingestione di latte provoca diarrea con meteorismo addominale e vivo fastidio entro 20-30 minuti.

La diagnosi è confermata dalla biopsia, dove risulta una bassa attività della lattasi in un campione di biopsia digiunale.

Il malassorbimento dei carboidrati è prontamente controllato, evitando di assumere gli zuccheri che non possono essere assorbiti (p. es., seguendo una dieta priva di lattosio nei casi di deficit delle lattasi).

Nel caso dell'intolleranza al glucosio-galattosio, un bambino che manca dell'enzima di trasporto può assorbire il fruttosio.

Se viene seguita una dieta priva di lattosio, si deve somministrare un supplemento orale di Calcio.

Il lattosio nel latte può essere predigerito mediante l'aggiunta di una lattasi commercialmente preparata o di un latte pretrattato, oggi disponibile in commercio.

Il trattamento dei lattanti richiede una severa dieta priva di glucosio-galattosio e contenente il fruttosio come carboidrato principale. Con il passaggio ai cibi solidi, la dieta può essere ampliata.

La lattasi, come già accennato, è situata nella parte superficiale dei villi intestinali e dunque tutte le malattie che colpiscono la mucosa intestinale danneggiandola, provocano la perdita dell'enzima e della sua funzione digestiva, come può succedere nelle coliti cronico degenerative o nel morbo celiaco.

Conclusioni

I processi biochimici vitali che hanno luogo nel nostro organismo, possono venire alterati da fattori ambientali, come sostanze ed organismi nocivi (virus, batteri, funghi, parassiti), dai quali il nostro organismo si difende in vari modi:

- a) Mediante specifiche difese o resistenze tra cui la barriera meccanica dello strato epidermico, gli acidi gastrici; vari enzimi come lisozima, interferone, properdina; e infine i fagociti del sangue e dei tessuti.
- b) Mediante la disintossicazione nel fegato.
- c) Mediante il sistema immunitario con i suoi meccanismi di riconoscimento e difesa.

Il nostro sistema immunitario consiste di cellule di diverso tipo, tutte prodotte dalle cellule staminali del midollo osseo rosso in costante formazione.

Il sistema immunitario produce degli anticorpi contro l'introduzione di sostanze od organismi estranei (antigeni).

Gli anticorpi si combinano con gli antigeni, formando complessi anticorpi-antigeni che possono venire fagocitati e "digeriti" dai fagociti.

Anche determinate cellule, ad esempio Linfociti T, possono "riconoscere" e debellare gli antigeni (nella cosiddetta immunità cellulare).

Il sistema immunitario è in grado di memorizzare l'informazione per gli antigeni e gli anticorpi specifici in apposite cellule della memoria (organizzando così una sorta di archivio segnaletico), questa è la memoria immunologica.

Inoltre esso è in grado di distinguere gli "amici" dai "nemici" riconoscendo le sostanze proprie dell'organismo e sviluppano una tolleranza immunologica che dura per tutta la vita dell'individuo. Questa tolleranza, in casi non frequenti, può andare perduta; in tal caso il sistema immunitario produce anticorpi contro l'organismo stesso: ne consegue l'insorgenza delle malattie autoimmuni.

Le diverse specie di cellule del sistema immunitario hanno compiti diversi:

- 1) i fagociti (macrofagi, granulociti neutrofilo polimorfonucleati, monociti del sangue) fagocitano gli agenti patogeni e le sostanze estranee.
- 2) Queste cellule contengono enzimi altamente attivi che possono distruggere gli agenti patogeni e demolire le proteine estranee.
- 3) i linfociti T (cellule immunitarie maturate nel timo) a loro volta si distinguono in tre gruppi:
 - a) i linfociti-T citotossici (cellule-killer) che aggrediscono direttamente le cellule estranee, infettate da virus o trasformate in cellule tumorali.
 - b) i linfociti-T ausiliari o helper che, attivano mediante determinate sostanze segnalatrici (linfocine) le cellule-killer e al tempo stesso inducono i linfociti B a differenziarsi in plasmacellule che producono anticorpi.
 - c) i linfociti- T soppressori che frenano l'attività dei T-linfociti helper, impedendo la produzione eccessiva di anticorpi da parte dei linfociti B ed esercitando un'azione "frenante" nelle immunoreazioni.

È probabile che negli allergici, i linfociti soppressori siano particolarmente indeboliti, il che porterebbe ad una eccessiva produzione di reagine (IgE) le quali favoriscono la liberazione di istamina dai mastociti.

I linfociti B quando si differenziano in plasmacellule, producono, sotto lo stimolo del Linfociti-T helper, gli anticorpi specifici o immunoglobuline (Ig), che si distinguono 4 sottoclassi:

- IgA: fattori di difesa delle mucose;
- IgM: i primi anticorpi che sono prodotti a seguito di una infezione

- IgG: gli anticorpi che sono prodotti in un secondo tempo dopo una infezione.
- IgE: anticorpi responsabili della reazioni allergica immediata.

Il complemento è un gruppo di sieroproteine ad azione immunologica, che vengono "attivate" a cascata, ad esempio, da complessi di anticorpi-antigeni ed intervengono nelle reazioni flogistiche (ad esempio nelle allergie alimentari).

Quando l'organismo entra in contatto per la prima volta con un microrganismo patogeno si verifica un' infezione primaria: nel caso che la difesa non specifica sia stata superata, dopo 8-10 giorni dall'infezione, il sistema immunitario raggiunge la sua piena capacità di difesa, formando un numero sufficiente di linfociti T e B, con una produzione di anticorpi a pieno regime.

Poiché nel frattempo le tossine prodotte dai microrganismi patogeni provocheranno i sintomi classici dell'infezione si avrà la febbre, il mal di testa e i dolori muscolari con astenia generale.

Una volta superata la malattia, si sarà acquisita l'immunità secondaria che, nel caso di determinate malattie (p. es. nella maggior parte delle malattie infantili), durerà per tutta la vita, e in altri casi per anni, o soltanto per mesi.

Ad un nuovo contatto con lo stesso microrganismo o infezione secondaria,

l'agente patogeno viene reso innocuo prima che possa moltiplicarsi in misura considerevole: la produzione di anticorpi infatti, può mettersi immediatamente in moto perché l'informazione sugli specifici agenti causali (antigeni) è memorizzata nell'archivio immunitario e pertanto non insorge nessuna o quasi nessuna manifestazione morbosa.

Mediante l'inoculazione di agenti patogeni incapaci di riprodursi perché indeboliti o devitalizzati, è possibile stimolare la produzione di anticorpi, senza la manifestazione della malattia primaria. Su questo principio si basano le vaccinazioni.

L'allergia è una reazione patogena "esagerata" del sistema immunitario ad antigeni (in gran parte) non viventi (sostanze naturali e sintetiche di ogni tipo).

Certe grosse molecole (come le proteine), possono di per sé diventare efficaci antigeni; mentre molecole di piccole dimensioni (ad esempio vari farmaci, soluzioni ecc.) agiscono da antigeni solo dopo essersi assemblati con certe proteine; in allergologia si definiscono apteni o antigeni incompleti.

Un'allergia si sviluppa, a differenza del caso dell'immunità post-infettiva, solo dopo ripetuti contatti che sensibilizzano il sistema immunitario del soggetto contro un determinato antigene: si generano così reazioni di ipersensibilità, con sintomi morbosi che, col tempo in certi casi, possono peggiorare. Soltanto evitando il contatto ripetitivo con l'allergene per mesi ed anni il sistema immunitario gradualmente si desensibilizza.

L'aspetto particolare delle allergie è che reazioni tanto gravi da minacciare la vita stessa del paziente (come nel caso dell'asma bronchiale) vengano scatenate da sostanze che, con ogni evidenza, non creano problemi a nessuno, tranne che al soggetto allergico.

Le allergie sono dunque delle immunoreazioni contro l'intrusione di sostanze allergizzanti; ma la loro violenza è tale da ritorcersi contro l'organismo stesso.

I fenomeni immunitari per convenzione si dividono in 4 classi:

Reazioni di tipo I: reazione immediata da IgE .

È la tipica reazione allergia, cioè raffreddore da fieno, asma allergica, orticaria. Gli anticorpi IgE si legano alla superficie di determinate cellule dei tessuti o del sangue (mastociti, granulociti).

La reazione allergica immediata segue di pochi minuti il contatto con l'allergene.

Nel sangue dell'atopico le IgE sono fortemente aumentate. (fig.14)

Quando l'antigene (allergene) viene in contatto con esse, ne consegue un legame antigene-anticorpo e la membrana dei mastociti (granulociti) si apre liberando istamina e altre sostanze mediatrici che provocano i sintomi allergici veri e propri come la dilatazione vascolare ed eritema,

tumefazione della pelle o delle mucose, prurito e bruciore, idrorrea nasale lacrimazione, tosse, restringimento delle vie respiratorie nell'asma, e, in casi gravi si arriva allo shock anafilattico.

Queste manifestazioni acute hanno lo scopo di allontanare il più rapidamente possibile l'allergene dall'organismo tramite la lacrimazione, gli starnuti e l'espiazione forzata. Anche la diarrea allergica serve ad espellere l'allergene.

Resta dunque soltanto il quesito: perché l'organismo dell'allergico si difende così energicamente contro pollini, polvere domestica, spore di muffe, farine ecc. anche se queste sostanze sono totalmente innocue per i non allergici?

In effetti i pollini delle graminacee, degli acari della polvere domestica, delle farine di cereali, della soia ecc. contengono delle tossine naturali molto dannose per le cellule dell'organismo, tuttavia nei soggetti sani, queste tossine vengono evidentemente neutralizzate e demolite dagli enzimi delle mucose ancor prima di entrare nel circolo sanguigno.

In effetti questi soggetti allergici produrrebbero in modo insufficiente le immunoglobuline di tipo A o immunoglobuline secretorie che sono gli anticorpi secreti nel muco delle vie respiratorie e digerenti e che neutralizzano gli antigeni patogeni impedendo il loro passaggio nel sangue.

Reazioni di Tipo II: immunoreazione citotossica.

Come esprime il termine stesso: citotossico queste reazioni sono messe in atto per annientare le cellule indesiderate e pericolose.

Le cellule estranee (batteri, parassiti del sangue) penetrate nell'organismo, vengono di norma combattute con la reazione citotossica di tipo II.

Gli anticorpi di tipo IgM o IgG che il sistema immunitario forma contro determinati antigeni della superficie di queste cellule pericolose, provocano l'attivazione dei T-linfociti Killer che aggrediscono e uccidono queste cellule. (fig.15)

Questa reazione però diventa autoaggressiva nel momento in cui le cellule distrutte sono cellule appartenenti all'organismo stesso, come i globuli rossi o le piastrine del sangue quando vengono alterate da sostanze chimiche o farmaci che legandosi alle loro membrane, ne alterano la struttura e provocherebbero la produzione di autoanticorpi che attivano le cellule killer.

Allergie del tipo II sono ad esempio le alterazioni del quadro ematologico dopo una prolungata assunzione di farmaci come penicillina, sulfamidici, fenacetina, chinino, sulfocarbamidi, aspirina ecc.

Questa reazione svolge una parte attiva nelle malattie autoimmunitarie e nella celiachia.

Reazioni di Tipo III: reazione da immunocomplessi.

Quando l'organismo entra in contatto con sostanze tossiche produce degli anticorpi specifici che disattivano queste tossine prima che queste provochino danni agli organi interni. (fig.16)

Questi anticorpi sono di classe IgG e IgM e si combinano con gli antigeni delle tossine formando complessi anticorpi-antigeni che attivano il complemento, che a sua volta attiva i fagociti e provoca reazioni infiammatorie di tipo ritardato, ossia che avvengono dalle 6 alle 8 ore dopo il contatto con l'antigene.

Nella variante allergica di tipo III, per ragioni sconosciute, l'organismo produce un eccesso di anticorpi, formando molecole di immunocomplessi molto ingombranti che ostruiscono i piccoli capillari sanguigni con ripercussioni molto negative negli organi i quali svolgono la loro funzione sulla base di una fine irrorazione sanguigna come i reni, le articolazioni, sistema nervoso e la cute.

In tali sedi questi complessi attivano i meccanismi infiammatori provocando una grave sofferenza di tali organi. I sintomi si manifestano di regola alcune ore dopo il contatto con l'allergene.

Tipici allergeni sono: certi alimenti, medicinali, sostanze chimiche, metalli tossici.

Reazioni di Tipo IV: immunità cellulare: (fig.17)

La difesa immunitaria cellulare è un'importante arma del nostro organismo contro le infezioni virali e di altri agenti patogeni che si moltiplicano all'interno delle cellule organiche. I linfociti T

citotossici sensibilizzati "riconoscono" e aggrediscono le cellule infettate.

Questo è possibile tramite speciali sostanze segnalatrici (linfocine) che attivano i linfociti i quali a loro volta distruggono le cellule infette.

L'immunoreazione cellulare è "ritardata" e impiega circa due giorni per svilupparsi completamente.

Ne è un esempio la reazione alla tubercolina, come prova di infezioni tubercolari passate o presenti. Allergie di questo tipo si manifestano quando le cellule vengono alterate da certi virus oppure quando si hanno le reazioni di rigetto nei trapianti di organi o la distruzione di cellule tumorali, oppure quando la superficie delle cellule della cute viene alterata per l'azione di sostanze chimiche, e di conseguenza queste cellule vengono aggredite dal sistema immunitario come cellule estranee; un esempio sono gli eczemi da contatto (provocato da bigiotterie contenenti nickel, cosmetici, detersivi, disinfettanti come ad esempio la formaldeide, resine, sostanze vegetali irritanti ecc.).

La suddivisione delle reazioni allergiche in queste categorie ha valore soprattutto teorico, dato che nella realtà, si verificano contemporaneamente diversi tipi di reazione.

Il quadro è ulteriormente complicato dal fatto che molti sintomi "allergici" sono scatenati anche senza partecipazione del sistema immunitario: in tal caso si tratta delle cosiddette reazioni pseudoallergie, provocate molto spesso da medicinali, in particolare dagli antibiotici.

Vi sono sostanze tossiche, come appunto certi antibiotici, insetticidi e coloranti che possono indurre la liberazione diretta d'istamina dai mastociti del sangue senza l'intermediazione del sistema immunitario. Le sostanze che scatenano l'allergia, provocano una serie di sintomi diversi.

Possono infatti verificarsi reazioni che interessano le mucose, con secrezione nasale, starnuti, gonfiori, edemi, sensazione di forte calore, infiammazioni, vasocostrizione con mani e piedi freddi, cefalea ed emicrania, tachicardia o alterazioni del ritmo cardiaco, stati di eccitazione con conseguente spossatezza, instabilità emotiva, disturbi della concentrazione.

Tutto ciò potrebbe spiegarsi col fatto che nelle reazioni allergiche certe cellule del sangue come i mastociti, granulociti, linfociti, fagociti, piastrine del sangue ecc. cedono una serie di mediatori, come ad esempio l'istamina, a cui si devono i sintomi sopra descritti.

L'insorgenza di disturbi vari a seguito dell'assunzione di cibi, includendo nel termine anche eventuali contaminanti "naturali" o artificialmente introdotti, come pesticidi o additivi, è nota da molti anni, tuttavia con i cambiamenti delle abitudini alimentari verificatosi nel mondo occidentale nel corso degli ultimi decenni, la frequenza di tali reazioni avverse agli alimenti è notevolmente aumentata.

Vi sono fattori che peggiorano sicuramente queste sintomatologie; in primis il fattore stress, di cui si distinguono diverse componenti come lo stress fisico, emotivo, mentale, sociale ed ambientale; ma esistono altre cause: una di queste è rappresentata dal progressivo abbandono dell'allattamento materno, l'uso industriale di additivi e contaminanti alimentari per la conservazione di cibi provenienti da mercati molto distanti e l'uso sistemico di pesticidi nelle coltivazioni.

Soltanto negli ultimi due decenni l'ampliarsi delle conoscenze sulla fisiopatologia del tratto digestivo e della regolazione immunologica a livello delle mucose, ha consentito di chiarire alcuni meccanismi operanti nelle reazioni avverse agli alimenti, e di stabilire quindi una causa.

La maggior parte dei sintomi sono legati a fenomeni allergici e sono di tipo immediato o ritardato (tipo I e IV).

Le reazioni agli alimenti vengono schematicamente divise in tossiche e non tossiche; le prime sono legate alla presenza di sostanze tossiche naturali o dovute ad inquinamento o fermentazione batterica.

Le seconde, invece si manifestano solo in alcuni individui sensibili, a seguito dell'assunzione di un determinato cibo verso il quale si verifica una reazione anomala. Queste ultime possono a loro volta essere distinte in reazioni allergiche con sintomi diversi, a seconda che prevalga il meccanismo immunitario di tipo I o IV.

Una caratteristica importante degli allergeni alimentari è la loro resistenza alla cottura. A seconda della loro struttura chimica, alcuni allergeni sono estremamente resistenti (proteine del latte,

dell'uovo, del pesce, dei legumi, ecc.) mentre altri sono facilmente denaturati (allergeni contenuti nella mela, carota, patata) e la cottura li rende inoffensivi.

Spesso gli stessi allergeni sono presenti in diversi alimenti, per cui è necessario valutare le varie reattività crociate, soprattutto tra pollini ed alimenti e quindi di approntare una dieta "mirata" sul singolo paziente.

Questi allergeni sono generalmente di natura (glico) proteica e contengono siti particolari, capaci di legarsi ad anticorpi o recettori cellulari, chiamati determinanti antigenici.

Questi ultimi sono responsabili delle allergie da cibo e delle possibili cross-reazioni tra alimenti diversi o tra alimenti ed altre sostanze allergizzanti.

Le allergie alimentari sono sostenute da un meccanismo immunologico legato all'eccessiva produzione di anticorpi di tipo IgE ed alla sensibilizzazione dei T-linfociti, anche se occorre sempre verificare la relazione clinica tra l'assunzione del cibo e l'insorgenza dei sintomi: per questi motivi è di fondamentale importanza stabilire una dieta a rotazione, che permetta di individuare con sicurezza gli alimenti responsabili dei disturbi.

Vi sono poi le intolleranze alimentari non legate a reazioni immunologiche, che sono sostenute da diversi meccanismi.

Tra essi distinguiamo delle intolleranze enzimatiche per deficit di un enzima coinvolto nel catabolismo dei costituenti del cibo (es. deficit di lattasi nell'intolleranza al lattosio) e delle intolleranze farmacologiche causate dall'effetto farmacologico di sostanze presenti naturalmente (es. amine biogene) o di additivi.

La patogenesi delle reazioni da intolleranza alimentare del tipo enzimatico, è l'incapacità di metabolizzare le sostanze contenute in un determinato cibo.

Il difetto è ereditario (deficit di G6PD, nel favismo, fenilchetonuria, ecc.) ma può anche essere acquisito, come nel caso del deficit di disaccaridasi indotto nelle popolazioni europee.

Nelle forme farmacologiche, invece, dobbiamo postulare l'esistenza di un'abnorme sensibilità individuale agli effetti farmacologici di sostanze presenti in certi alimenti.

Tra queste l'istamina, già presente o prodotta a partire dall'istidina da parte della flora intestinale.

Le manifestazioni di allergia alimentare comprendono una serie di sintomi obiettivi e soggettivi sia locali sia sistemici.

Come per altre patologie allergiche si riconosce una predisposizione genetica, ma anche in questo caso si osserva un aumento dell'incidenza negli ultimi anni; questo suppone l'esistenza di fattori favorevoli all'insorgenza delle allergie alimentari.

Le allergie che rispondono ad un meccanismo immunitario di tipo I o immediato, mostrano l'insorgenza precoce (da pochi minuti a qualche ora dopo l'assunzione del cibo) e localizzazione orofaringea (sindrome orale allergica), gastroenterica (allergia gastrointestinale), cutanea (da contatto o meno) o respiratoria (rinocongiuntivite, asma). Più localizzazioni possono coesistere, ed infine si può manifestare il quadro di una reazione sistemica grave (anafilassi).

Il cibo può essere ingerito, ma il contatto può anche essere per inalazione o diretto (con le labbra ed il cavo orale, o con la cute).

La sindrome orale allergica insorge in pazienti affetti da pollinosi di varia eziologia, pochi minuti dopo l'assunzione di frutta o verdura fresca.

I sintomi consistono in prurito con edema delle labbra, del cavo orale, in particolare, del palato e della gola.

L'angioedema della lingua della faringe o della laringe può manifestarsi successivamente ed evolvere in reazione anafilattica sistemica se non viene immediatamente curata. L'assunzione dello stesso cibo dopo cottura, non determina i sintomi sopra-descritti, per cui sembra coinvolgere determinanti allergenici instabili al calore.

Tra i cibi in causa vi sono mele, pere, carote, patate, finocchi, ciliege, banane, pomodori, noci, sedano, melone, kiwi, spezie; cibi che mostrano una reattività crociata con determinati pollini: es.

betulla con mela e pera, artemisia con sedano e melone, ecc.), e spesso lo stesso paziente presenta più di una allergia, talvolta coinvolgendo più frutti della stessa famiglia botanica (ad es. rosacee).

Tra le manifestazioni gastrointestinali nell'allergia alimentare prevalgono la nausea, il vomito, la diarrea, i crampi e le coliche, isolati o in associazione.

Nel lattante e nella, prima infanzia, si presentano coliche dolorose, con diarrea e malassorbimento, spesso causate da latte vaccino, soia o grano.

L'insorgenza è da pochi minuti a due ore dopo l'ingestione del cibo e può evolvere in anafilassi sistemica. In alcune forme prevalgono dolori crampiformi con meteorismo e flatulenza, e in questo caso l'insorgenza è tardiva (da tre a dodici ore dopo). Il prurito e l'eritema in sede anale e perianale accompagnano alcune forme diarroiche conseguente ad intolleranza alimentare.

Tutti i cibi possono causare allergie gastroenteriche, inclusi latte e latticini (diagnosi differenziale con deficit di lattasi), uova, carni, pesce, cereali, frutta e verdure.

La sindrome orticaria-angioedema può insorgere in forma acuta o ricorrente per ingestione o per contatto con alimenti, in genere freschi.

Possono associarsi sintomi respiratori o congiuntivite. In alcuni casi l'espressione clinica è limitata al prurito intenso, con eritema e senso di calore.

La dermatite atopica, particolarmente nel bambino, si associa a numerose sensibilizzazioni ad allergeni sia inalanti sia alimentari.

Il semplice rilievo di sensibilizzazione non basta a porre diagnosi di allergia alimentare, per cui occorre sottoporre il paziente a diete di eliminazione e prove di scatenamento con i cibi sospetti.

Numerosi alimenti possono causare un'esacerbazione dei sintomi e nel bambino includono frequentemente latte, uova, pesce, cereali, legumi e frutta. Nel lattante allattato al seno, la dermatite può insorgere come reazione a cibi assunti dalla madre nutrice. In oltre la metà dei pazienti si associano sintomi di allergia respiratoria.

Tra le manifestazioni respiratorie vi sono la rinite o rinocongiuntivite, più frequenti nel bambino ed in età giovane-adulta e l'asma bronchiale.

Raramente si tratta di sintomi isolati e i cibi più comunemente implicati sono il latte ed i latticini, uova, pesce e nocciole.

Una rinite cronica, in genere con ostruzione nasale, può essere l'unico sintomo di allergia alimentare.

L'otite media secretoria può essere causata da allergia alimentare particolarmente nel bambino.

L'anafilassi sistemica può seguire una delle manifestazioni già descritte, e coinvolge vari organi e sistemi (cute, intestino, apparato respiratorio). Ad essi si aggiungono il sistema cardiovascolare (tachiaritmia, collasso circolatorio) e la perdita di controllo sfinterico.

Nei soggetti allergici ad un alimento, e con reazioni limitate ad un organo, l'anafilassi sistemica può sopravvenire quando il paziente assume determinate combinazioni di alimenti cui è allergico in forma lieve. Inoltre, in soggetti sensibilizzati attraverso l'ingestione dei cibi, i sintomi possono essere scatenati anche dal semplice odore (es. pesce, formaggi) o dall'inalazione dei vapori di cottura (es. legumi, torte, pesce).

Nel caso del contatto diretto, si tratta sempre di cibi freschi (frutta, verdura, farina, pesce, carne patate) manipolati per motivi professionali o in ambito domestico.

Le reazioni vanno dall'orticaria da contatto alla dermatite, con meccanismi di tipo IgE o cellulo mediato.

Tra le reazioni a patogenesi cellule-mediata (del tipo IV) vi sono le dermatiti da contatto con ipersensibilità ai metalli (nickel, cromo, cobalto) che sono riacutizzate dall'assunzione di cibi ricchi di tali metalli o per cottura o conservazione in recipienti contenenti i metalli stessi.

Un ruolo dell'immunità cellulare è stato accertato anche nell'ipersensibilità al glutine, nelle sue forme classiche di morbo celiaco e di dermatite erpetiforme.

Per la diagnosi, la biopsia intestinale con reperto di atrofia dei villi, o quella cutanea con depositi lineari di IgA, insieme agli anticorpi circolanti ed alla risposta alla dieta priva di glutine, sono comunemente ritenuti sufficienti.

Le intolleranze alimentari propriamente dette, a differenza delle allergie alimentari, non sono causate da meccanismi immunopatogeni.

Le intolleranze su base enzimatica, riguardano i soggetti con deficit di enzimi i quali non sono in grado di metabolizzare normalmente alcuni cibi; i sintomi sono generalmente localizzati all'apparato gastroenterico come conseguenza della fermentazione del cibo non digerito.

Tra le forme più comuni ricordiamo il deficit di lattasi, disaccaridasi che scinde lo zucchero del latte, capace di causare disturbi gastroenterici che richiedono una diagnosi differenziale dall'allergia alle proteine del latte vaccino. Si tratta di una patologia dell'adulto, in genere secondaria al calo dell'attività trattandosi di un enzima inducibile.

Altra categoria di intolleranze sono quelle su base farmacologica, che possono causare sintomi diversi, cutanei (prevalentemente orticaria), gastrointestinali, respiratori, ma anche cefalea e anafilassi generalizzata.

L'assunzione di cibi ricchi in amine biogene (istamina, ma anche tiramina, feniletilamina) in soggetti predisposti, forse a causa di un diminuito catabolismo delle stesse, causa una reazione corrispondente all'attività farmacologica propria di queste amine. Alcune correlazioni nelle intolleranze non risultano ancora chiarite, ad es. la esacerbazione dei sintomi in alcuni pazienti con dermatite atopica in assenza di un meccanismo IgE mediato. oppure la possibilità che alcuni cibi o sostanze in essi contenuti possano agire come istamino-liberatori (es. alcolici).

Molte intolleranze sono attribuite agli additivi dei cibi stessi, un gruppo di oltre 2000 sostanze chimiche di diversa natura aggiunte come coloranti, conservanti, sapori artificiali, antiossidanti e così via. Le norme riguardanti il loro impiego sono tuttora alquanto carenti, ed è praticamente impossibile calcolarne l'assunzione che varia con le abitudini dietetiche dell'individuo.

Le manifestazioni cliniche più importanti sono l'orticaria (incluse le forme croniche) e l'asma bronchiale (sia allergico sia intrinseco), e tra gli additivi più comunemente in causa vi sono l'acido benzoico, i benzoati, i solfiti e metabisolfiti. Altre possibili manifestazioni vanno dall'anafilassi, alla rinite, alle reazioni cutanee, e infine, a sintomi neurologici.

L'importanza di una diagnosi di intolleranza agli additivi risiede nella loro ubiquitarità: oltre che nei cibi essi trovano impiego nei cosmetici, nei dentifrici e nei farmaci, da cui il rischio potenziale per una loro accidentale somministrazione.

Per quanto riguarda la diagnosi delle intolleranze alimentari, l'anamnesi rappresenta il cardine dell'indagine: tipo di reazioni, quantità e qualità dei cibi, abitudini alimentari, intervallo di tempo tra ingestione del cibo e insorgenza dei sintomi, circostanze dell'insorgenza stessa forniscono preziose informazioni che guideranno l'iter successivo.

In generale si cercherà di restringere l'indagine a un numero limitato di cibi sospetti, e l'eliminazione di essi dalla dieta deve obbligatoriamente condurre all'abolizione dei sintomi.

Esistono anche diete ristrette di eliminazione che possono essere adottate con successo sia nel bambino sia nell'adulto.

A seconda del tipo di sintomi, si potranno corredare con punteggi la gravità e l'estensione delle manifestazioni (es. nel caso di orticaria o eczema).

I test allergologici mediante cutireazione per puntura (prick test) forniscono indicazioni nelle forme IgE mediate, ma la semplice presenza di una reazione positiva va confrontata con l'insorgenza di sintomi in rapporto a quel determinato cibo.

Questo può essere sospettato in caso di reazioni che avvengono entro 1 o due ore dall'assunzione, o in caso di cibi assunti raramente; più difficile è avere indicazioni quando la somministrazione è cronica o il legame temporale con l'ingestione dell'alimento è più prolungato.

La verifica di IgE seriche specifiche per il cibo in questione può confortare il test allergologico cutaneo.

Per le singole entità morbose vanno inoltre eseguiti esami particolari di cui si è già fatto cenno (es. intolleranza al glutine, al lattosio, ecc.).

A livello preventivo, si raccomanda di prolungare l'allattamento materno (dai tre ai sei mesi), ritardando l'introduzione di cibi frequentemente causa di sensibilizzazione (latte vaccino, grano, soia, uova).

In figli di genitori atopici, a maggiore rischio di allergia si consiglia di ridurre o eliminare dalla dieta materna questi cibi durante l'allattamento come ulteriore misura di prevenzione. La terapia eziologica delle allergie e intolleranze alimentari è rappresentata dalla dieta con esclusione dei cibi responsabili dell'insorgenza dei sintomi.

Perciò occorre una diagnosi precisa e completa, corredata dalla conoscenza delle cross-reattività tra cibi e l'eliminazione ad oltranza degli additivi.

La dieta può essere mantenuta per prolungati periodi di tempo in caso di alimenti non indispensabili ai fini nutrizionali, anche perché è noto che per alcuni di essi (es. crostacei, arachidi) la sensibilità clinica permane per molti anni.

Diverso è il caso di cibi basilari particolarmente in alcune epoche della vita (latte vaccino, uova, grano), per cui la dieta ad esclusione va bilanciata dal punto di vista calorico, vitaminico e minerale.

Nei bambini, periodici test di provocazione potrebbero precedere la reintroduzione dell'alimento, poiché è nota la tendenza a sviluppare una tolleranza anche nel giro di alcuni mesi dall'eliminazione.

Fa eccezione l'ipersensibilità al glutine, che richiede una dieta rigida per tutta la vita.

Il trattamento farmacologico, se mai fosse necessario, si basa sull'uso di antistaminici e anche di corticosteroidi per brevi periodi. In caso di intolleranza al lattosio si potrà usare la lattasi.

Al termine di questa lettura, emerge chiaramente come la problematica allergica sia molto complessa, tuttavia con le debite strategie può essere riconosciuta e tenuta sotto controllo; per fare questo è necessario avere ben chiaro quelli che sono i meccanismi immunitari e le alterazioni che portano allo sviluppo di queste patologie; così, il lettore sarà in grado di mettere in atto tutte le strategie volte ad individuare l'alimento o la categoria di alimenti responsabili dei fenomeni d'intolleranza e ad instaurare nuovi stili di vita e dietetici più consoni e favorevoli ad un buono stato di salute.

Fine.

SOMMARIO

Sistema immunitario, allergie ed intolleranze alimentari	1
Prefazione	1
Cap. 1 - Il concetto di Stress	1
Ecologia clinica e salute	4
Radicali liberi ed invecchiamento cellulare	6
Bibliografia:	8
Cap. 2 - Che cosa è l'immunità?	9
Organizzazione della risposta immunitaria	9
Il concetto di antigene	12
Il concetto di Anticorpo	13
Meccanismi della risposta immunitaria	16
La risposta primaria	16
La risposta secondaria	18
I Linfociti	20
Organizzazione del sistema immunitario	21
Il sistema del complemento	23
I Linfonodi	25
Bibliografia:	26
Cap. 3 - allergia ed intolleranze alimentari	26
Introduzione	26
Le allergie	27
Differenza tra allergie e intolleranza	29
Classificazione dei fenomeni allergici	30
Reazioni di tipo I	30
Reazioni di tipo II	31
Reazioni di tipo III	31
Reazioni di tipo IV	32
Quali sostanze provocano allergia?	32
L'importanza dell'alimentazione equilibrata	33
Perché è allergia?	34
La sintomatologia delle allergie ed intolleranze alimentari	35
Intestino ed intolleranze	36
Quali sono le cause?	38
Allergeni alimentari	40
Le reattività crociate	41
	86

Allergeni naturali che agiscono per inalazione	42
Classificazione delle piante per uso alimentare	43
Localizzazioni delle manifestazioni allergiche	44
La sindrome orale allergica	45
Manifestazioni cutanee	47
Manifestazioni gastrointestinali	49
Manifestazioni respiratorie	49
Anafilassi	50
Principali mediatori dei fenomeni allergici	50
La diagnosi delle allergie alimentari	51
La dieta ad esclusione	53
Bibliografia:	55
Cap.4 - Le intossicazioni alimentari	56
Allergie ai funghi e micotossine ed infezioni da Candida Albicans	59
Gli stati ipoglicemici	63
Allergia da nichel	65
Ipersensibilità nei confronti del sale da cucina (cloruro di sodio)	66
Sensibilità ai fosfati	67
Sensibilità ai salicilati	67
Gli additivi alimentari	67
Intolleranza o intossicazione?	70
Cap.5 Intolleranza al glutine	70
Il Glutine: questo sconosciuto!	71
Le cause del morbo celiaco	72
Diagnosi e terapia del morbo celiaco	73
Principi di dieta senza glutine	73
Cap.6 Le intolleranze alimentari su base enzimatica	77
Conclusioni	78