



**Ospedale “S. Bortolo”
Vicenza**

Le reazioni avverse agli alimenti

Dott. Lucio Cuoco
U.O. Gastroenterologia

Vicenza, 27 febbraio 2014

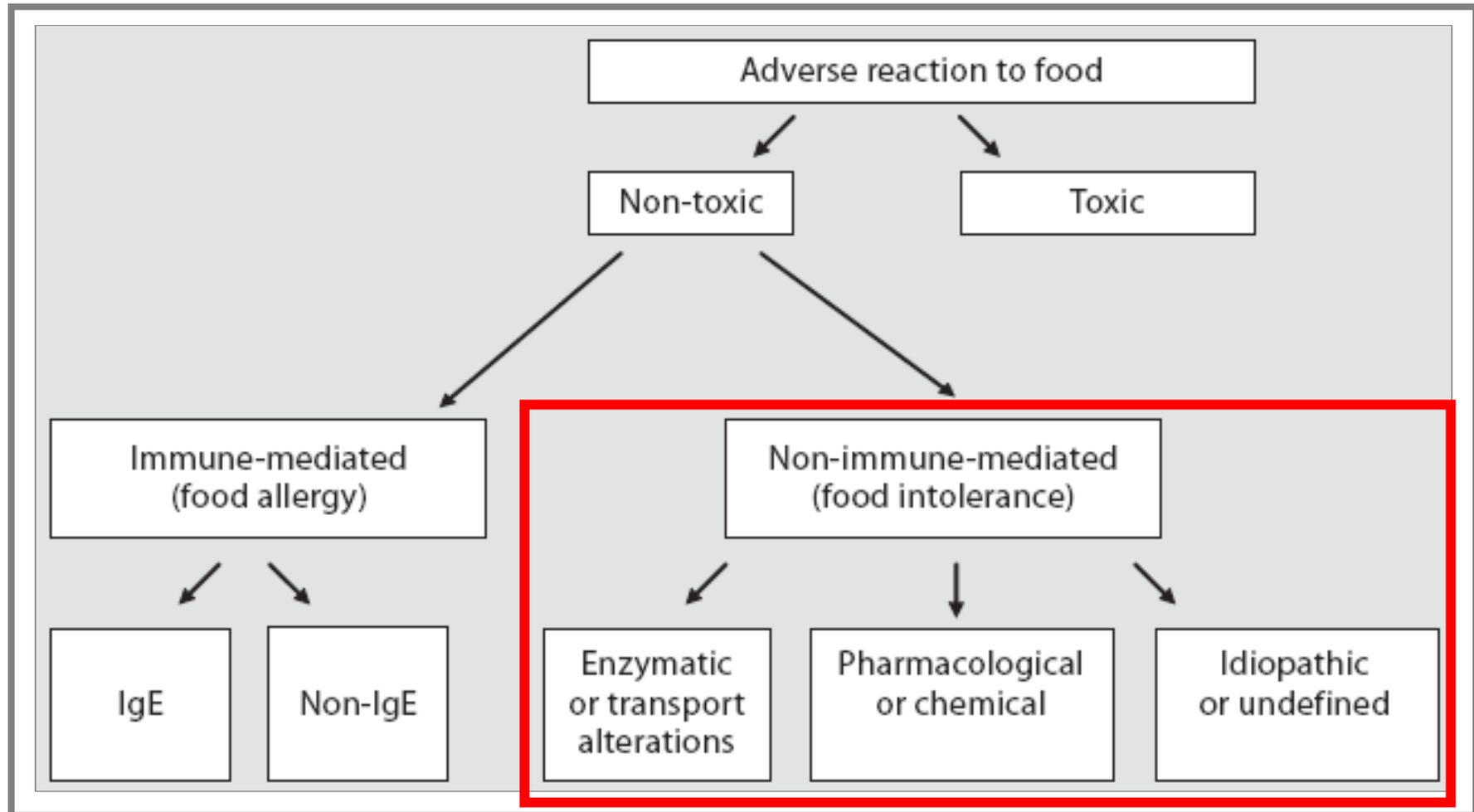
REAZIONE AVVERSA AGLI ALIMENTI

- Definizione -

**Ogni reazione sgradevole
che si verifichi a seguito
dell'ingestione di un cibo**

REAZIONE AVVERSA AGLI ALIMENTI

- Classificazione -



REAZIONE AVVERSA AGLI ALIMENTI

TOSSICA

Provocata da una quantità sufficientemente elevata di sostanze chimiche sintetiche o naturali, aggiunte, presenti o che si producono negli alimenti. Colpisce tutti gli individui che assumono l'alimento in questione



REAZIONI AVVERSE NON TOSSICHE

- **ImmunomEDIATE**

- IgE/eosinofilo/mastocito/basofilo
mediate: **ALLERGIE ALIMENTARI /
Malattie del tubo digerente da
ipersensibilità**

- IgA-mediate: **MALATTIA CELIACA**

- **Non immunomEDIATE INTOLLERANZE**

- Disenzimatiche/deficit carriers

- Farmacologiche

- indefinite

ALLERGIA ALIMENTARE

- Definizione -

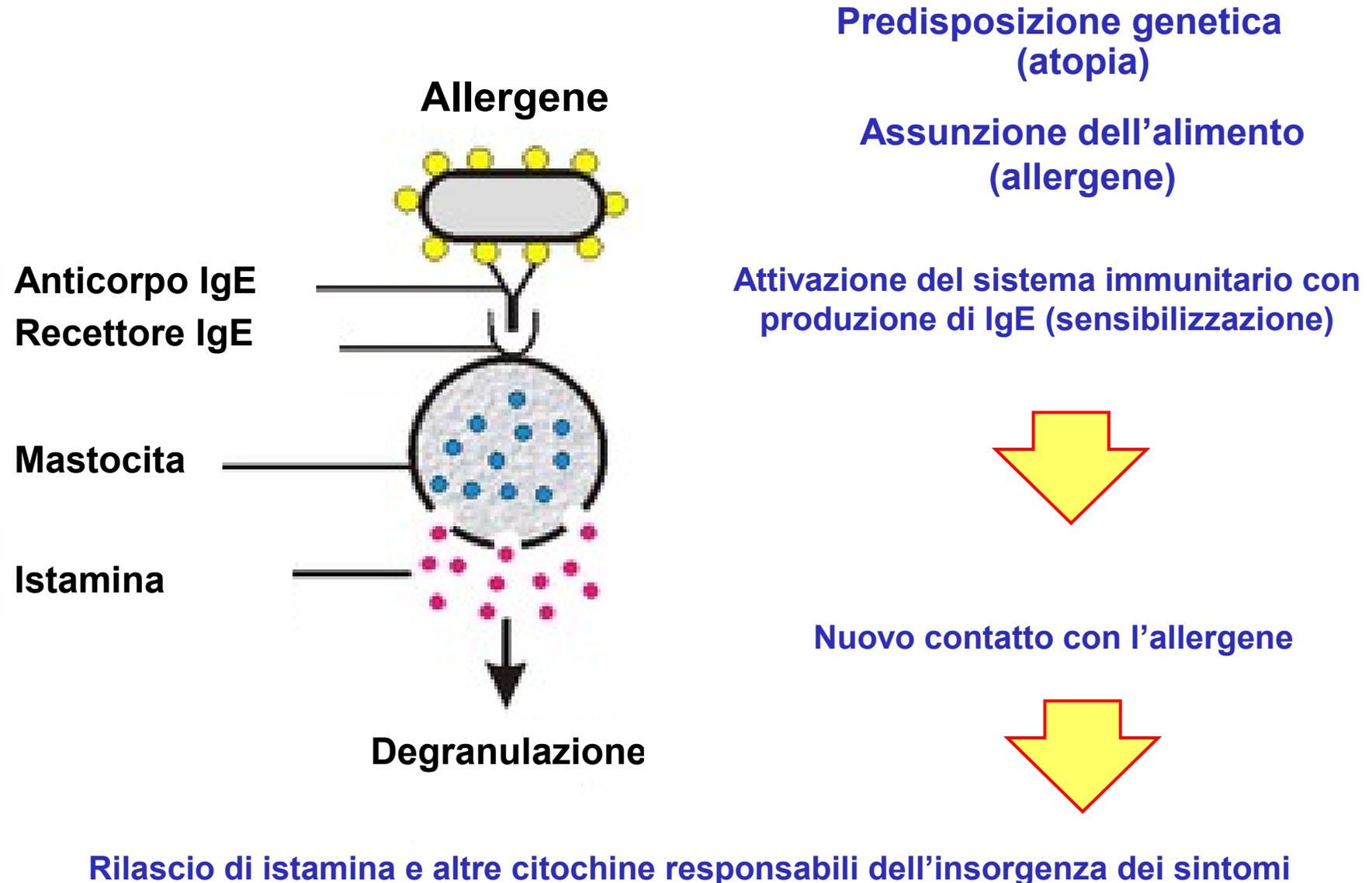
Sindrome clinica conseguente all'introduzione per via orale di allergeni contenuti nei cibi e nei cui determinismo sono coinvolti meccanismi di tipo immunologico

GASTROINTESTINALE: se il canale digerente è esente da malattie proprie

DIGESTIVA: se vi sono patologie primitive del canale digerente

ALLERGIA ALIMENTARE

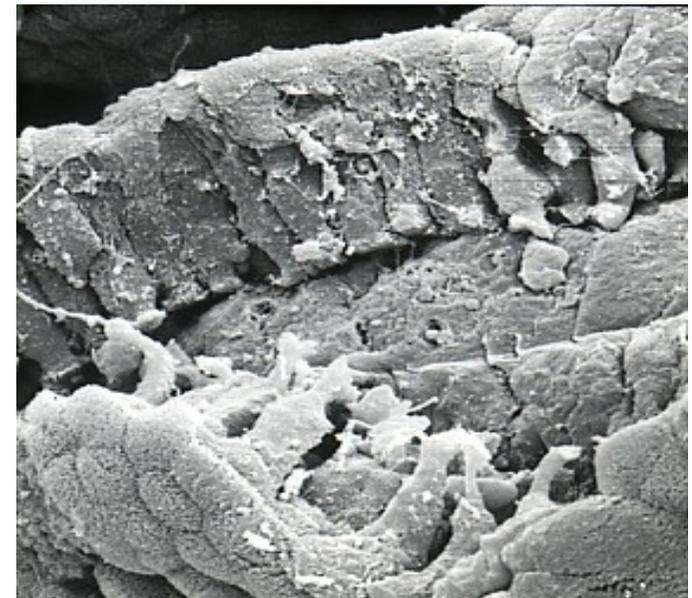
- *Patogenesi* -



Sensibilizzazione agli alimenti

- *fattori concausali* -

- predisposizione genetica
- immaturità del sistema immunitario GI nei neonati
- dose dell'antigene
- tipo di alimento e alimenti associati (es. alcool etilico)
- evento *trigger* (es. infezione virale)
- alterazione della permeabilità intestinale
- possibili cross-reazioni



ALLERGIE ALIMENTARI

- Manifestazioni gastrointestinali -

- coliche addominali
- vomito
- Malassorbimento
- meteorismo
- borborigmi
- eritema anale
- enteropatia atrofica
- glossite esfoliativa
- eritema buccale
- aftosi ricorrente

ALLERGIE ALIMENTARI

- *Manifestazioni extradigestive* -

- asma
- rinite eosinofila
- angioedema
- dermatite eczematosa
- prurito
- orticaria
- iperattività
- insonnia
- anemia sideropenica
- polmoniti recidivanti
- cefalea/emicrania
- ipotensione/shock
- dolori lombari
- contrazioni uterine
- tensione-fatica

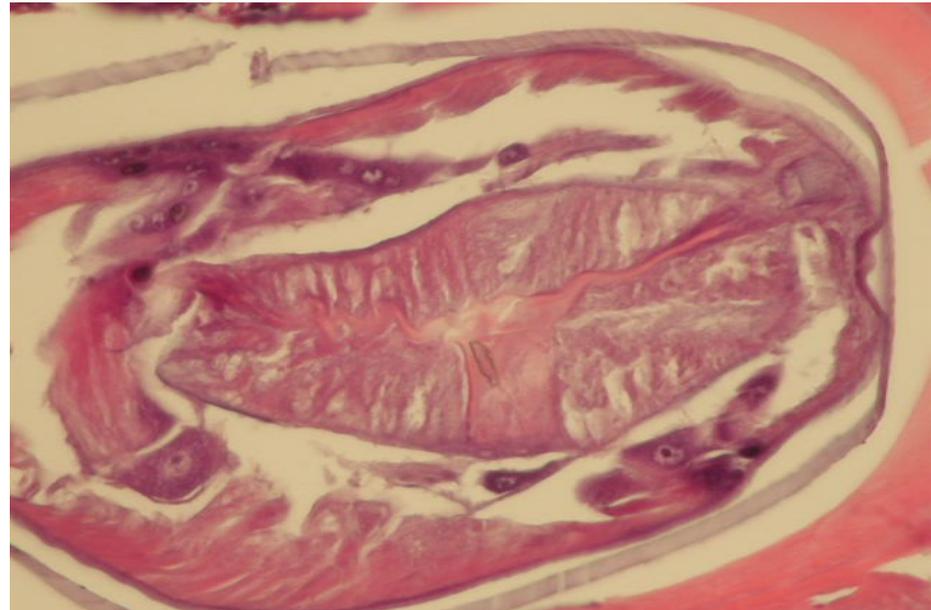
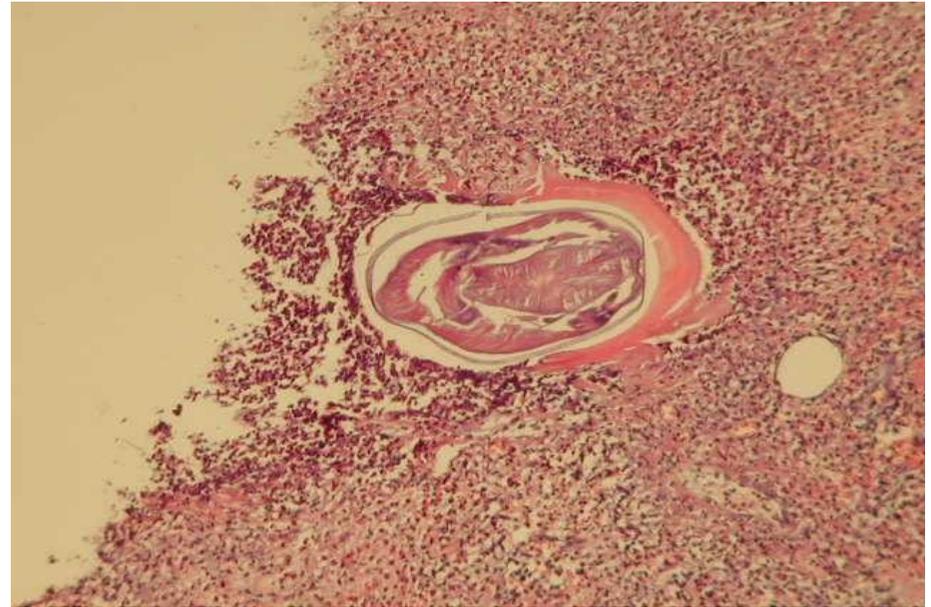
ITER DIAGNOSTICO

- **ANAMNESI** Dovrebbe puntualizzare una stretta relazione tra l'assunzione dell'alimento e la comparsa dei sintomi
- **TEST ALLERGOMETRICI** In vitro (IgE specifiche) e in vivo (prick-test)
- **DIETA DI ELIMINAZIONE** Deve portare a una scomparsa o ad una significativa riduzione dei sintomi
- **TEST DI SCATENAMENTO** I sintomi devono riapparire dopo la reintroduzione dell'alimento

ALLERGIA ALIMENTARE

-Terapia -

- ✓ Allontanamento dalla **dieta** dell'alimento responsabile.
- ✓ **Terapia farmacologica:** SCG, antiistaminici, cortisonici, adrenalina (nello shock anafilattico e nell'edema della glottide).
- ✓ **Desensibilizzazione** orale
- ✓ **Probiotici**



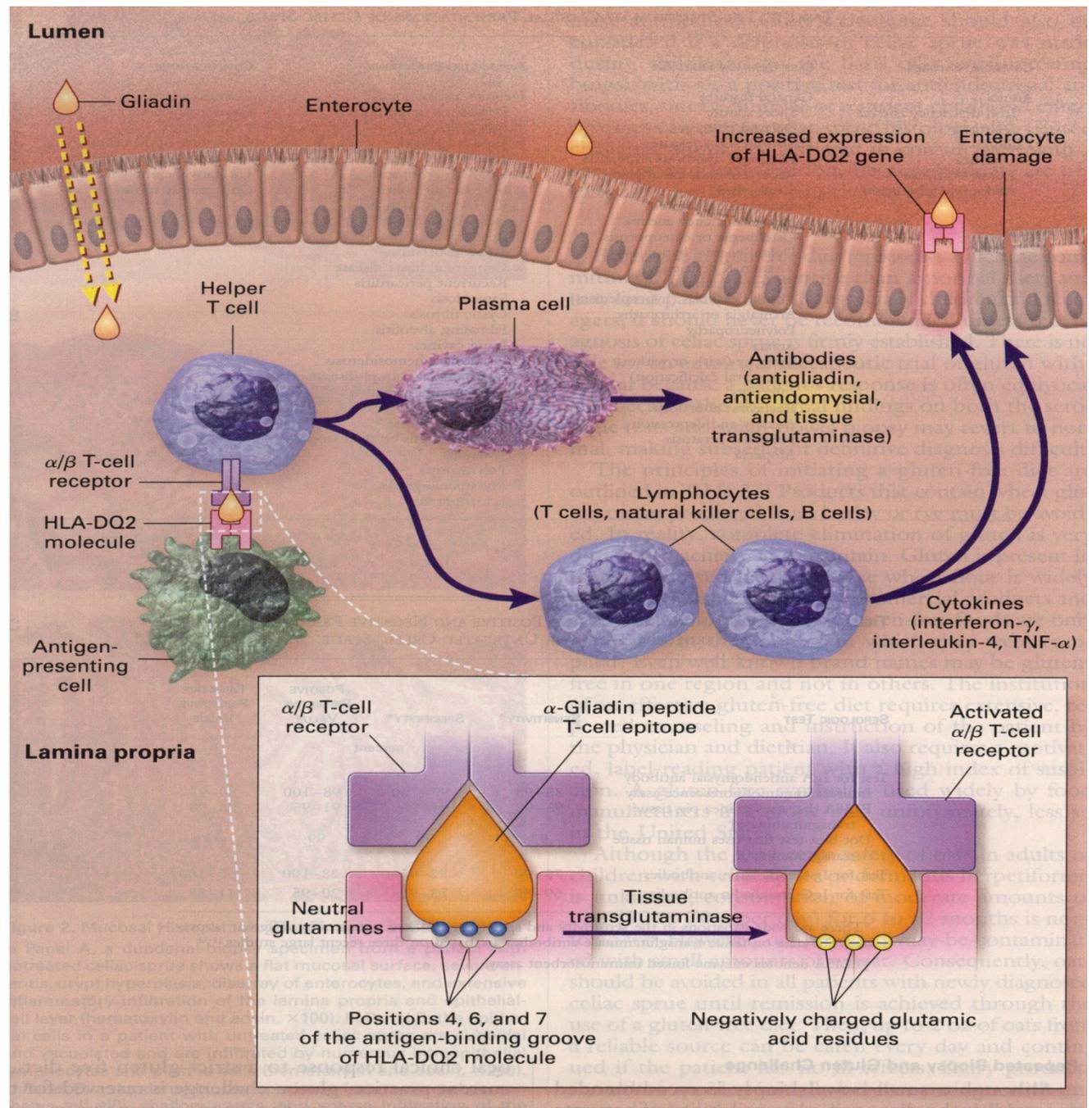
Malattia celiaca

Enteropatia cronica di severità variabile indotta in individui geneticamente suscettibili dall'ingestione del grano, orzo, segale e avena

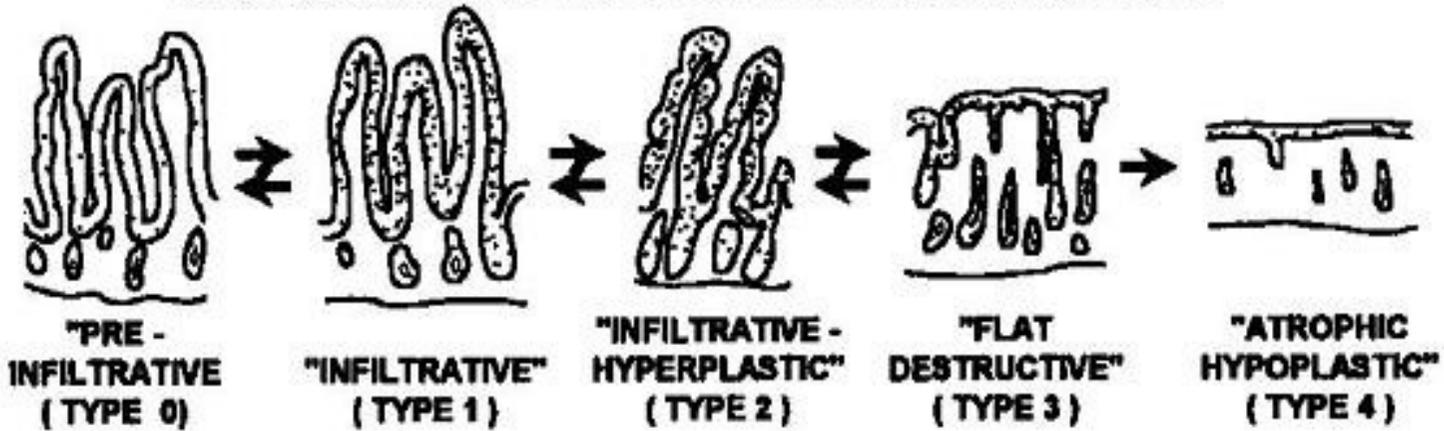
- ✓ Prevalenza media nei Paesi Occidentali: 0.2 - 0.5%
- ✓ Prevalenza massima documentata*: 1 caso / 99 abitanti
- ✓ Differenze geografiche (abitudini alimentari?)
- ✓ Predisposizione genetica (HLA DQ2 in >95% dei pazienti)
- ✓ Eterogeneità clinica
- ✓ Atrofia/subatrofia dei villi intestinali
- ✓ Sindrome da malassorbimento globale/parziale
- ✓ Dieta aglutinata rigorosa e a vita come unico trattamento



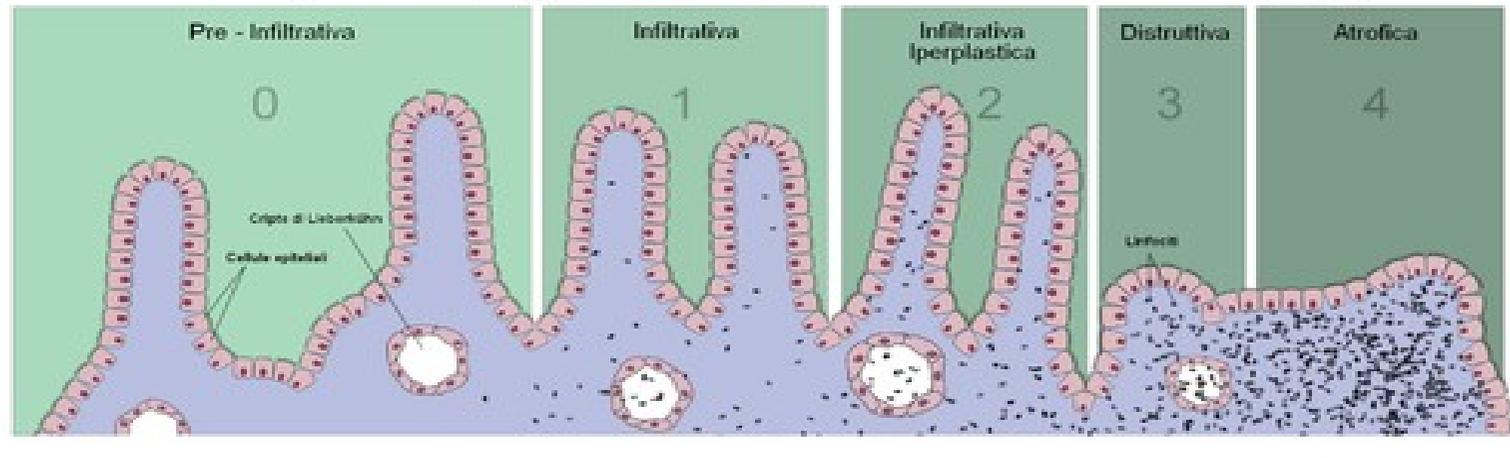
Patogenesi della malattia celiaca

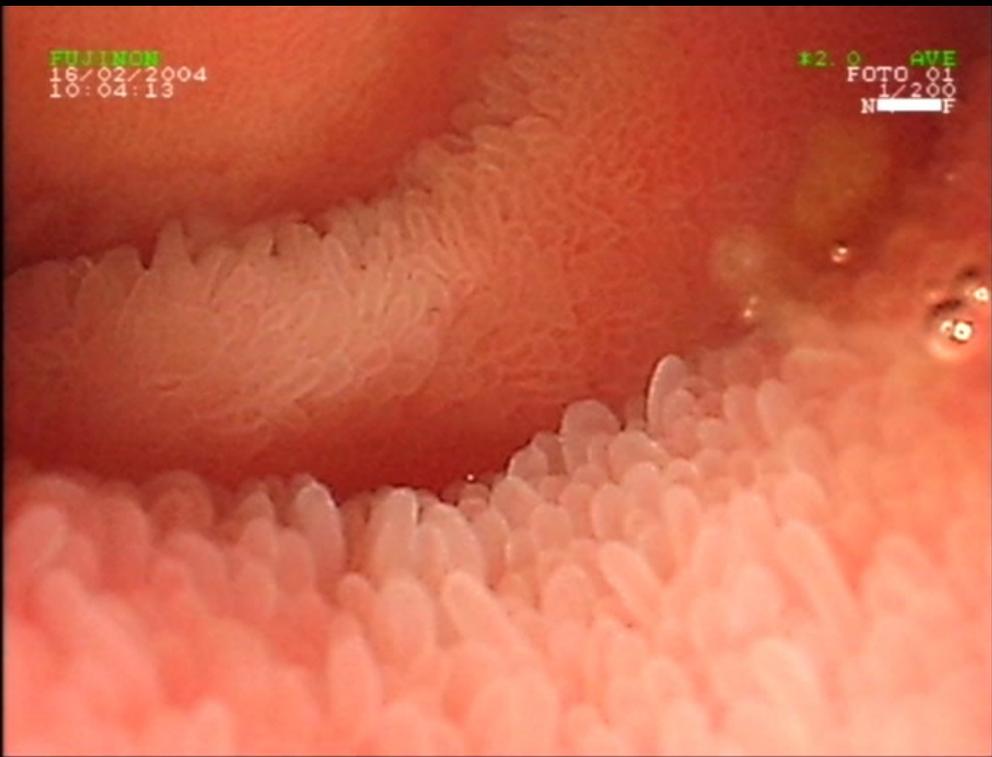


UPPER JEJUNAL MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY

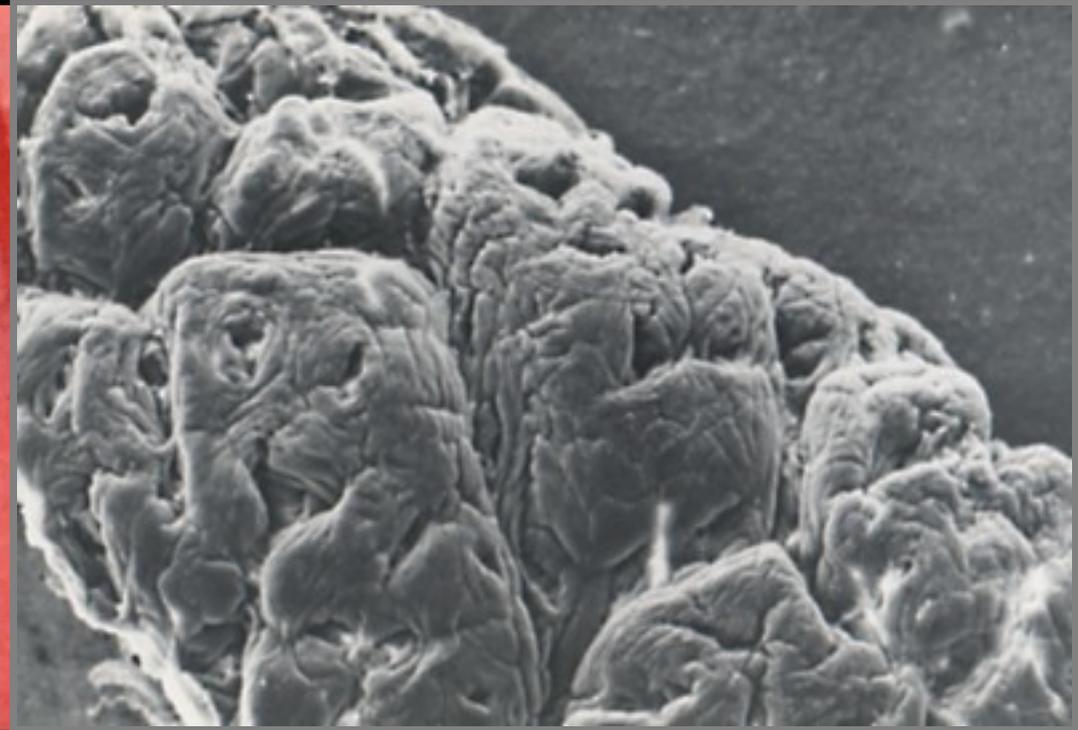
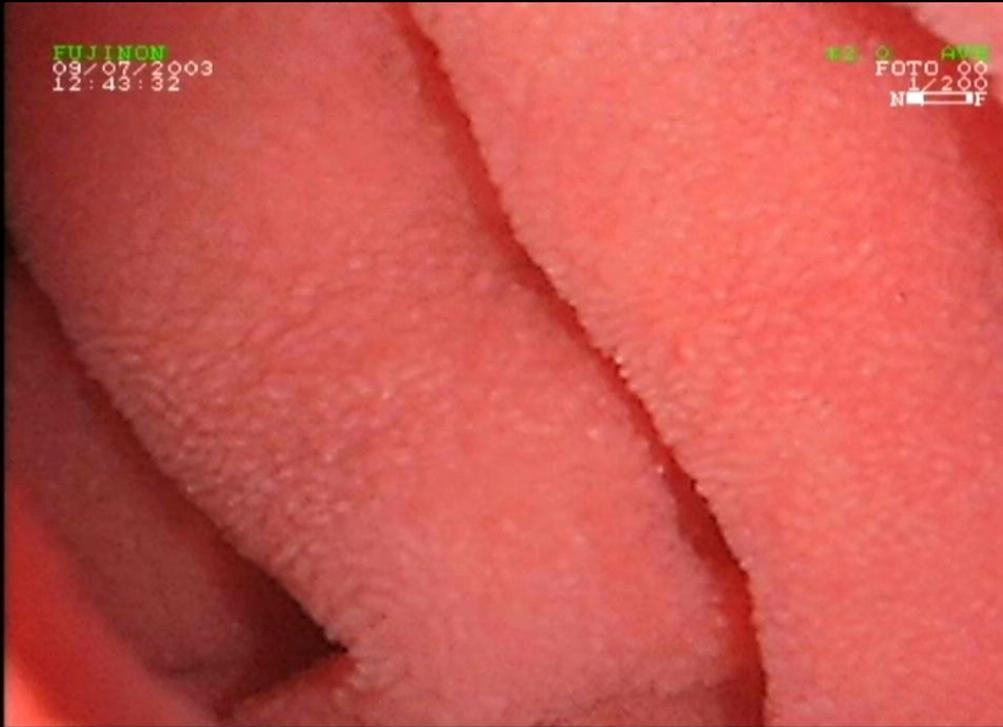


Immunopatologia della Mucosa del Digiuno

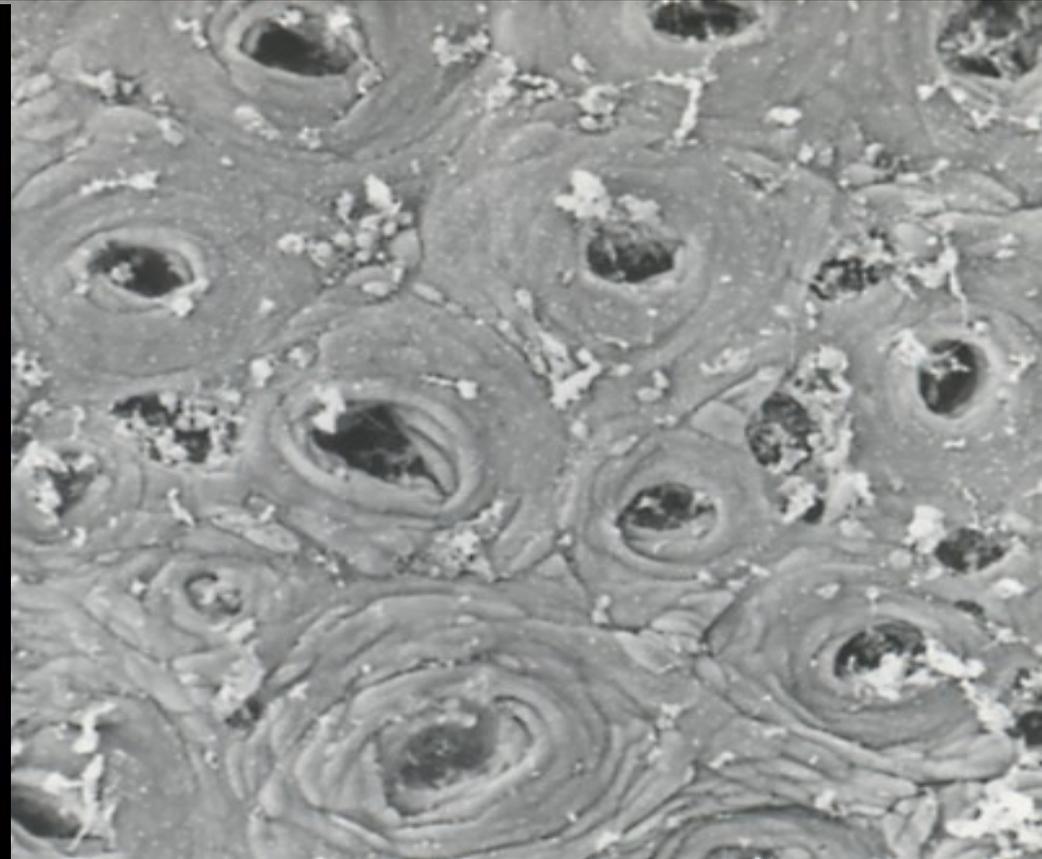
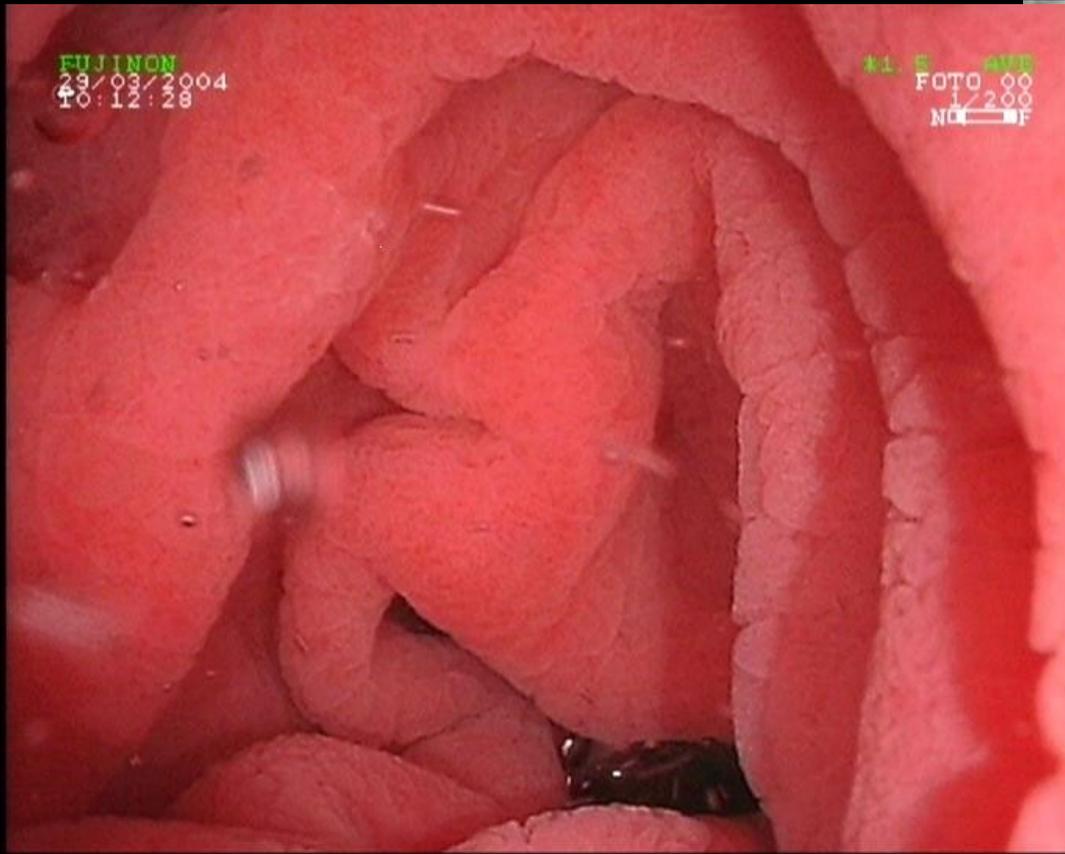




Villi normali



Atrofia villare parziale



Atrofia villare totale

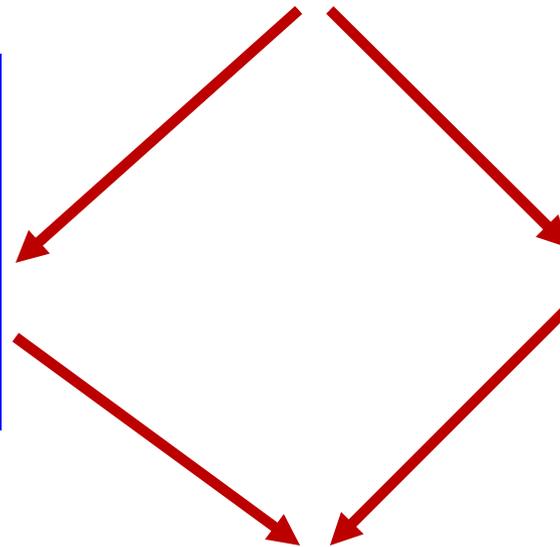
Alterazione dell'integrità anatomica e/o funzionale di meccanismi:

1. Pre-epiteliali (digestione)
2. Epiteliali (assorbimento)
3. Post-epiteliali (trasporto)

**Aumento delle
perdite fecali
(diarrea,
steatorrea)**

**Riduzione dei
substrati biochimici
(deficit nutrizionali)**

**Sindrome da
malassorbimento**



Sintomi e segni

Generali

- **Diarrea, steatorrea**
- **Calo ponderale**
- **Distensione addominale**
- **Flatulenza**
- **Stomatite aftosa ricorrente**
- **Glossiti, cheilite angolare**
- **Dolori addominali**
- **Anoressia, nausea e vomito**

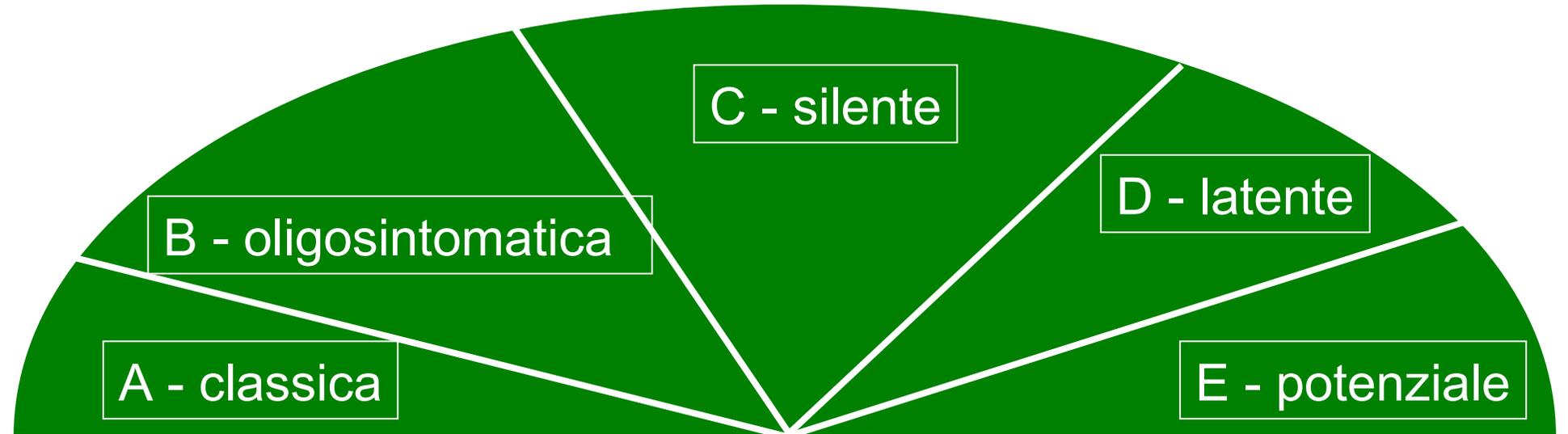
Carenziali

- **Osteoporosi (vit. D, calcio)**
- **Emeralopia (vit. A)**
- **Anemia (ferro, folati, vit.B12)**
- **Emorragia (vit. K)**
- **Neuropatie (vit. Gr. B)**
- **Distrofie cutanee (proteine, vit.A)**
- **Ritardo di crescita (proteine, vit. D, ferro, calcio)**
- **Immunodepressione (proteine)**
- **Tetania (calcio, fosforo)**
- **Aritmie cardiache (potassio)**

Presentazione clinica di malattia celiaca (>2.000 pazienti italiani – osservazione di 30 anni)

Symptoms	1971-1980	1981-1990	1991-2000
Diarrhoea	89.4	70.8	30.9
Weight loss	82.5	63.8	30.9
Constipation	2.6	2.0	1.3
Vomiting	34.2	29.8	7.9
Abdominal Pain	63.1	56.2	22.1
Abdom. Distension	47.3	70.8	23.8
Weakness	65.7	63.8	32.3
Oedema	39.4	31.9	11.9
Muscle cramps/tetany	18.4	19.4	8.8
Bone pain/osteoporosis	36.8	19.4	41.9
Aphthous stomatitis	7.8	18.0	5.3
Menstrual irregularities	13.1	18.7	Not assessed
Finger clubbing	10.5	38.8	Not assessed
Short stature	2.6	11.1	Not assessed

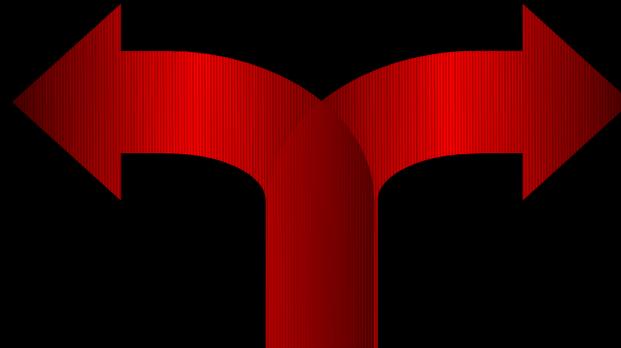
Classificazione clinica della malattia celiaca



A+B+C: presenza di lesioni istologiche

D+E: assenza di lesioni istologiche

LO SPETTRO CLINICO DELLA MALATTIA CELIACA DELL'ADULTO





Manifestazioni extraintestinali di CD

- **Laboratory abnormalities**
 - Iron and folate deficiency anemia
 - Hypocalcemia
 - Prolonged PT
 - Hypertransaminasemia
- **Skin**
 - Dermatitis herpetiformis
 - Follicular keratosis
 - Alopecia
- **Hematological**
 - Splenic atrophy, trombocytosis
- **Psychiatric/psychological**
 - Irritability, poor school performance, anxiety, depression
- **Muscoloskeletal**
 - Osteopenia, osteoporosis, fractures
 - Dental enamel hypoplasia
 - Arthritis, myopathy, cramps, tetany
- **Neurological**
 - Peripheral neuropathy
 - Ataxia
 - Epilepsy (\pm cerebral calcification)
 - Migraine
 - Night blindness
- **Reproduction**
 - Female and male infertility
 - Recurrent abortion
 - Intrauterine fetal growth retardation

Frequenza di manifestazioni extraintestinali e patologie associate in 412 pazienti con MC

Manifestazioni extraintestinali

	%
Iron deficiency anemia	42.27
Alopecia	11.36
Dermatitis herpetiformis	16.36
Osteoporosis	36.81
Recurrent aphthous stomatitis	15.68
Amenorrhea / Recurrent abortion	6.54
Short stature	9.40
Epilepsy / Cerebral calcification	3.40
Depression	3.40
Dental enamel hypoplasia	2.27
Onychodystrophy	2.27
Recurrent fractures	2.27
Hypertransaminasemia	18.27

Patologie associate

	%
Ulcerative Colitis	0.17
Atopy	16.13
Autoimmune thyroiditis	11.15
LES	1.13
IDDM	6.13
Sjogren	5.15
Addison's disease	0.00
Myositis	1.13
Psoriasis	1.13
Long QT interval	1.13
PLAM	56,2

Anemia sideropenica

Il 49% di pazienti con CD presenta AS

Corazza GR et al. AJG 1993

**La prevalenza di CD nei pazienti con AS è
del 8.3%**

Corazza GR et Al. Scand J Gastroenterol 1995

**Completamente reversibile dopo 6-12 mesi di
GFD**

Annibale B et Al. AJG 2001

**Associazione significativa con infezione da
H. Pylori**

Cuoco L et Al. Scand J Gastroenterol 2001



Osteoporosi



La densità ossea è quasi invariabilmente bassa nei pazienti con malattia celiaca.

La GFD migliora sensibilmente ma non normalizza la densità ossea.

La malattia celiaca non trattata è caratterizzata da alti livelli di 1,25-vitamina D e da turnover osseo aumentato per livelli aumentati di ormone paratiroideo.

Disordini ginecologici ed ostetrici associati a MC

Infertilità

Aborti ricorrenti

Menarca ritardato

Menopausa precoce

Amenorrea

Basso peso alla nascita del neonato da celiaca

Ridotta durata del puerperio



Ipertransaminasemia

Nel 40% di 86 pz. con MC, ↑ livelli di transaminasi

Bardella MT et Al. Hepatology 1995

Nel 16% di 304 pz. con MC, ↑ livelli di transaminasi senza altre cause di epatopatia sono evidenti alla diagnosi.

Cuoco L et al DDW 2001

La ipertransaminasemia può essere l'unico segno in caso di MC silente.

Gonzalez-Abrales J et Al. Am J Gastroenterol 1999

Nel 9.3% dei casi di ↑ transaminasemia di n.d.d. è stata diagnosticata la MC.

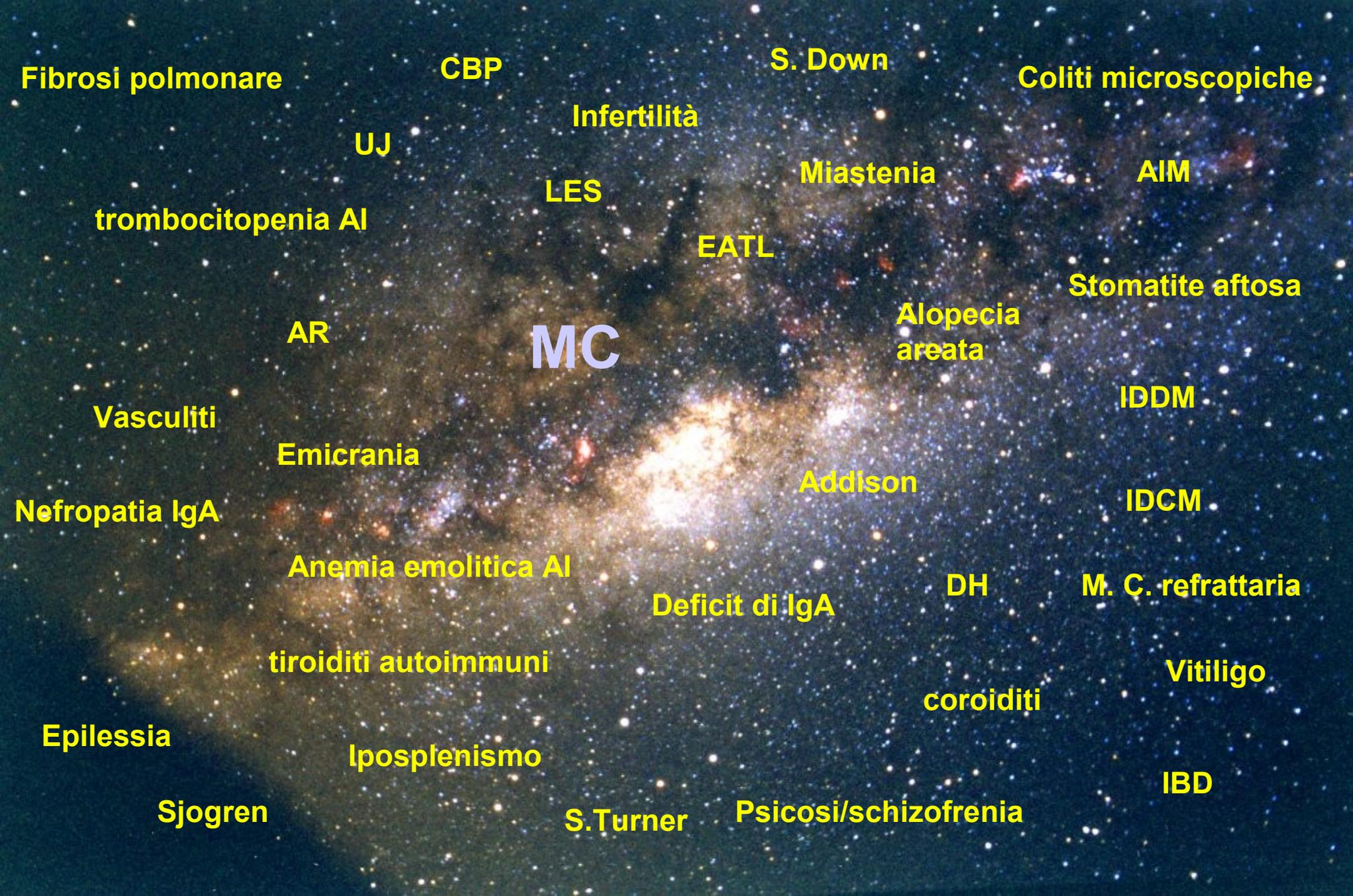
Bardella MT et Al Hepatology 1999

GFD può pervenire lo sviluppo di insufficienza epatica in pz con cirrosi.

Kaukinen K et al Gastroenterology 2002

Prevalenza di CD in AIE 1/36 pz

(Volta U Dig Dis Sci 1998)



Fibrosi polmonare

CBP

S. Down

Coliti microscopiche

UJ

Infertilità

Miastenia

AIM

trombocitopenia AI

LES

EATL

Stomatite aftosa

AR

MC

Alopecia areata

Vasculiti

IDDM

Eemicrania

Addison

IDCM

Nefropatia IgA

Anemia emolitica AI

Deficit di IgA

DH

M. C. refrattaria

tiroiditi autoimmuni

Vitiligo

Epilessia

Iposplenismo

coroiditi

Sjogren

S.Turner

Psicosi/schizofrenia

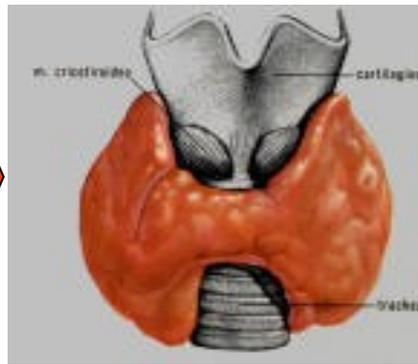
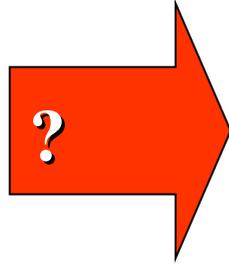
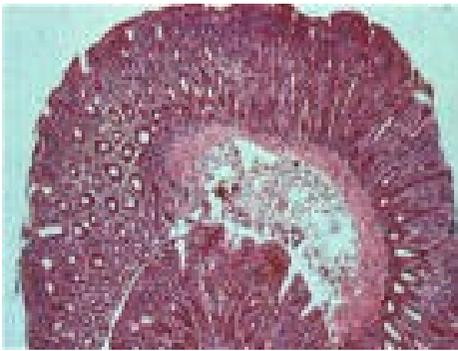
IBD

Patologie associate (certe)

- Deficit di IgA
- Diabete tipo I
- Tireopatie autoimmuni
- Sindrome di Sjogren
- Coliti microscopiche
- Artrite reumatoide
- Sindrome di Down
- Nefropatia da IgA
- Cirrosi biliare primitiva
- Alveolite fibrosante
- Miocardite autoimmune



**Screening per MC
fortemente raccomandato**



Malattia celiaca e tireopatie autoimmuni

Nei pazienti con TAI la prevalenza di malattia celiaca è significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale (4,3%)

Cuoco L et al. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999

Nei pazienti celiaci la prevalenza di TAI varia tra il 3.5 fino al 14 %

Collin P, et al Gut 1994; Counsell R et al. Gut 1994

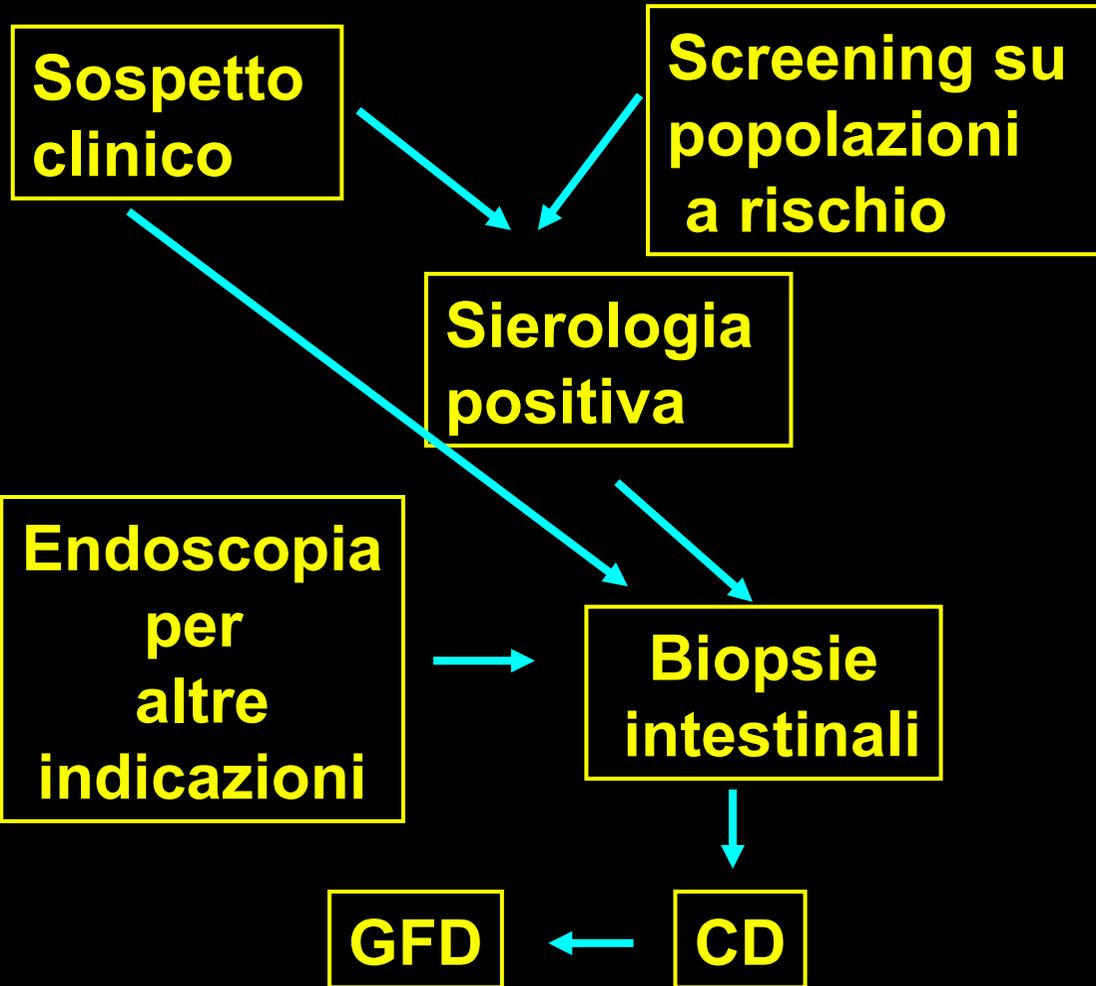
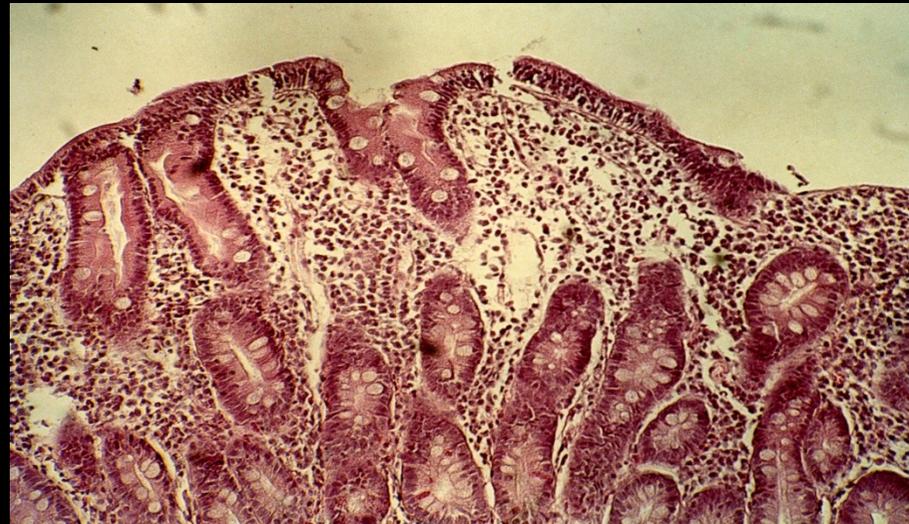
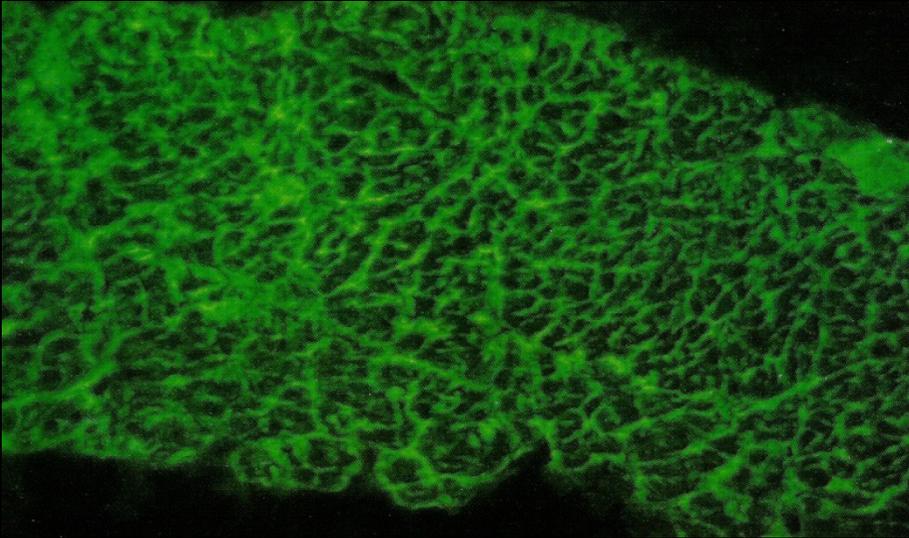
Nei pazienti celiaci pediatrici la prevalenza di TAI varia tra il 4.2 e il 26%

Ansaldi N, et al J Pediatr Gastroentero Nutr 2003

La TAI può anche essere parte di sindrome poliendocrina autoimmune associata a malattia celiaca

Cuoco L et al. Digestive Diseases and Sciences 2000

Diagnosi



HLA-DQ2/DQ8 ha solo valore predittivo negativo

Sierologia

	sensibilità	specificità
AGA IgA	85-90%	83-91%
AGA IgG	82-87%	67-80%
AGA deamidata IgG	94-96%	95-99%
EMA IgA	95-97%	99-100%

Sierologia

	sensibilità	specificità
Gp-tTG	97,5%	95,5%
RBC-tTG	100%	97,8%
Hr-tTG	100%	97,8%

Difficoltà nella diagnosi di CD

Problema	Effetto	Soluzione
Deficit selettivo di IgA	IgA EMA,tTG neg.	Dosaggio IgG tTG, AGA deamidata e biopsia intestinale se +
Atrofia villare parziale con EMA e tTG neg.	Dubbio diagnostico	Dosaggio AGA e HLADQ2; ripetere la biopsia se AGA +
Non concordanza tra tTG e EMA	Dubbio diagnostico	Biopsia intestinale e dosaggio HLA
Dieta priva di glutine	Sierologia negativa	Challenge con glutine pre-biopsia
Uso immunosoppressori	Sierologia negativa	Biopsia in caso di sospetto clinico
Atrofia villare “a chiazze”	Istologia negativa	Maggior numero di biopsie mirate con magnificazione endoscopica

Trattamento



- Al momento l'unico trattamento della celiachia e' una dieta priva di glutine che deve:
 - Essere ristretta e per sempre.
 - Evitare grani contenente glutine

**La Corretta Alimentazione
Senza Glutine:
Dieta Rigorosa e
Buona Qualita' Della Vita**

INTOLLERANZA ALIMENTARE

- *Classificazione* -

Disenzimatica o da alterazione dei sistemi di trasporto mediati da carrier

legata a deficit enzimatici o ad alterazioni di sistemi di trasporto

**Farmacologica o chimica
(pseudo-allergia)**

dovuta a particolari sostanze contenute in alimenti capaci di provocare danni di tipo tossico diretto

Indefinita

se non sono presenti le caratteristiche tipiche delle reazioni avverse precedentemente descritte

INTOLLERANZA ALIMENTARE

- *Classificazione* -

Disenzimatica o da alterazione dei sistemi di trasporto mediati da carrier

legata a deficit enzimatici o ad alterazioni di sistemi di trasporto

Farmacologica o chimica (pseudo-allergia)

dovuta a particolari sostanze contenute in alimenti capaci di provocare danni di tipo tossico diretto

Indefinita

se non sono presenti le caratteristiche tipiche delle reazioni avverse precedentemente descritte

PRINCIPALI MONOSACCARIDI



- **Fruttosio** (esoso)
- **Glucosio** (esoso)
- Galattosio** (esoso)
- Mannosio** (esoso)
- **Sorbitolo** (alcol-zucchero)
- **Xilosio** (pentoso)



PRINCIPALI DISACCARIDI ASSUNTI CON LA DIETA



- **LATTOSIO**

(glucosio e galattosio)



- **SACCAROSIO**

(glucosio e fruttosio)



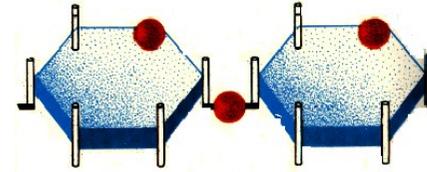
- **MALTOSIO**

(2 molecole di glucosio)

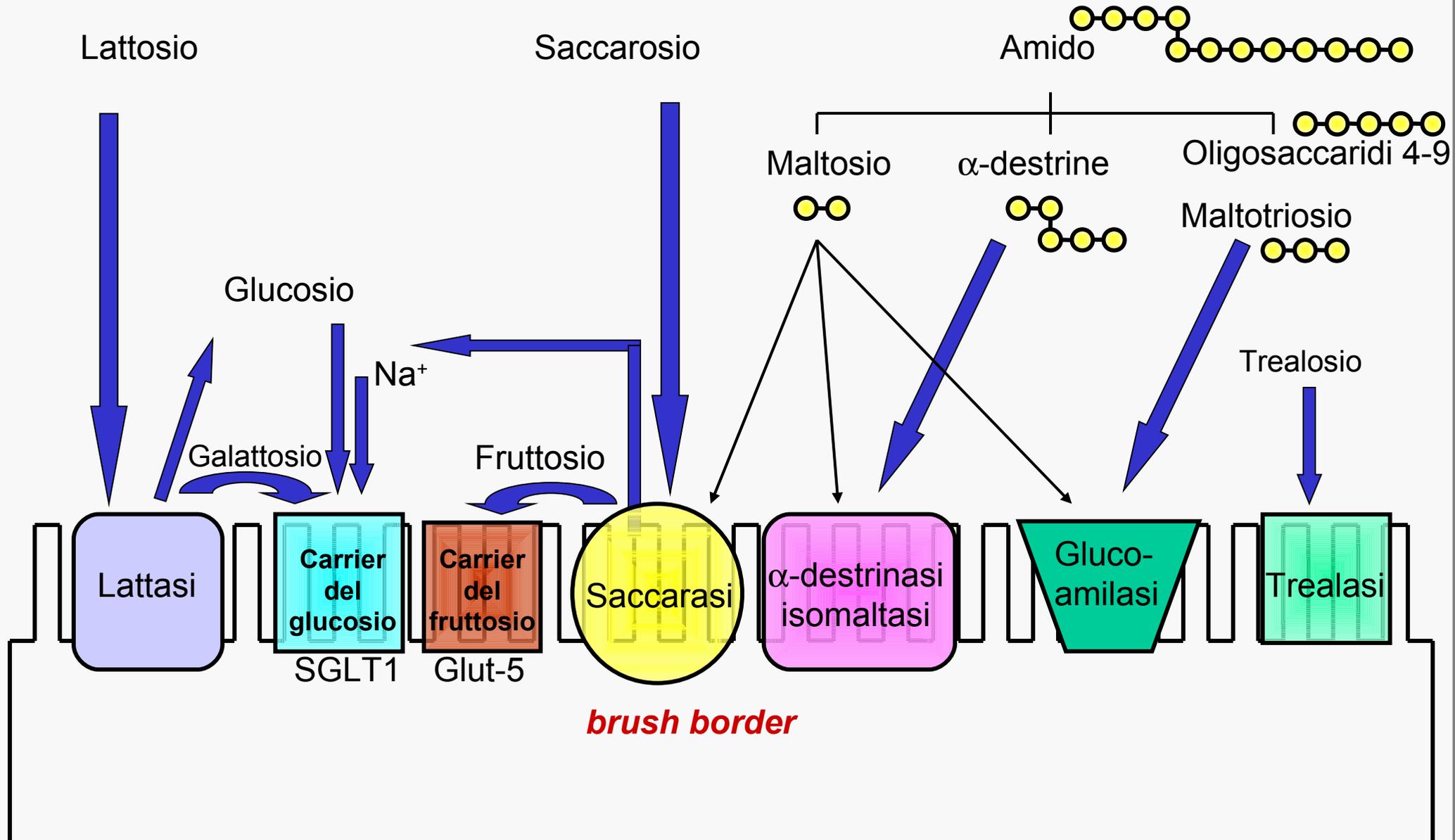


- **TREALOSIO**

(2 molecole di glucosio)

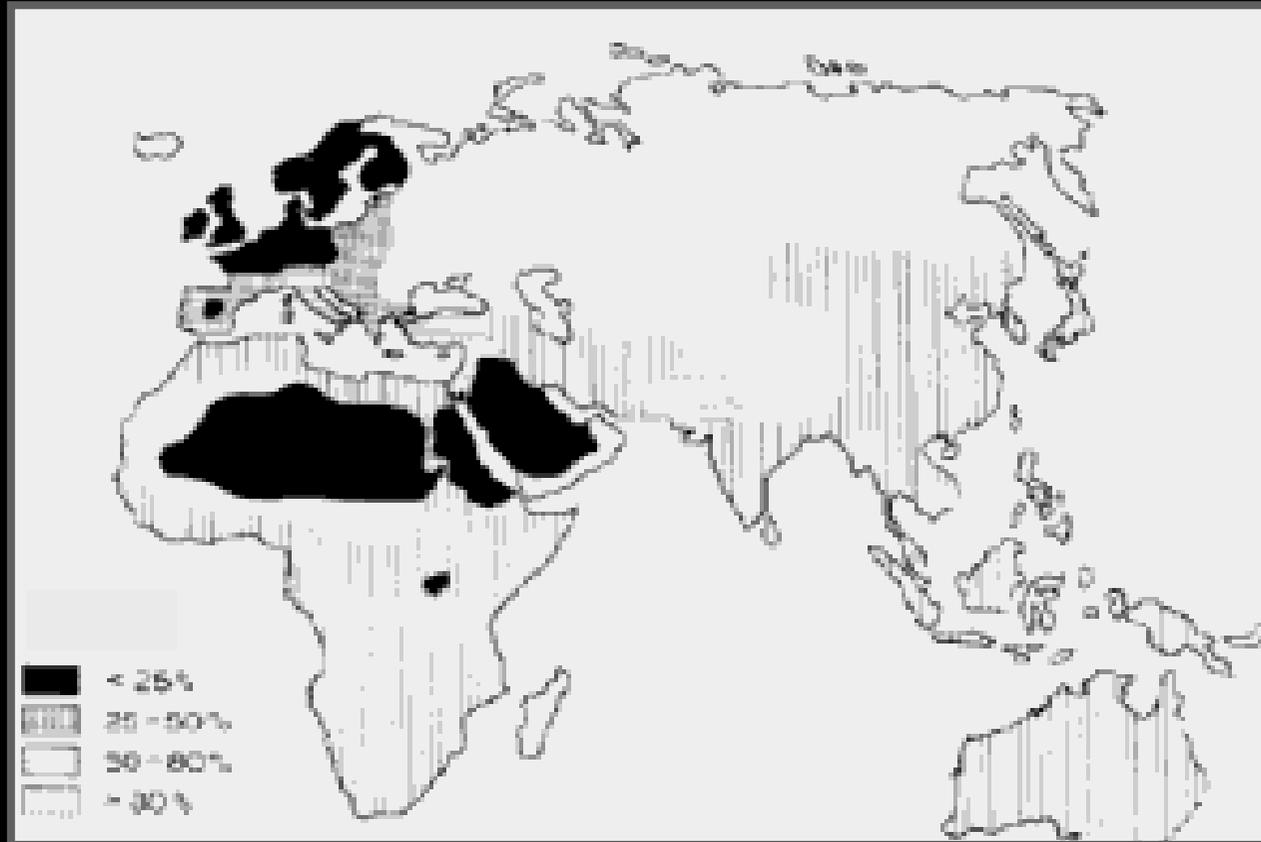


ENZIMI PER L'ASSORBIMENTO DEI CARBOIDRATI

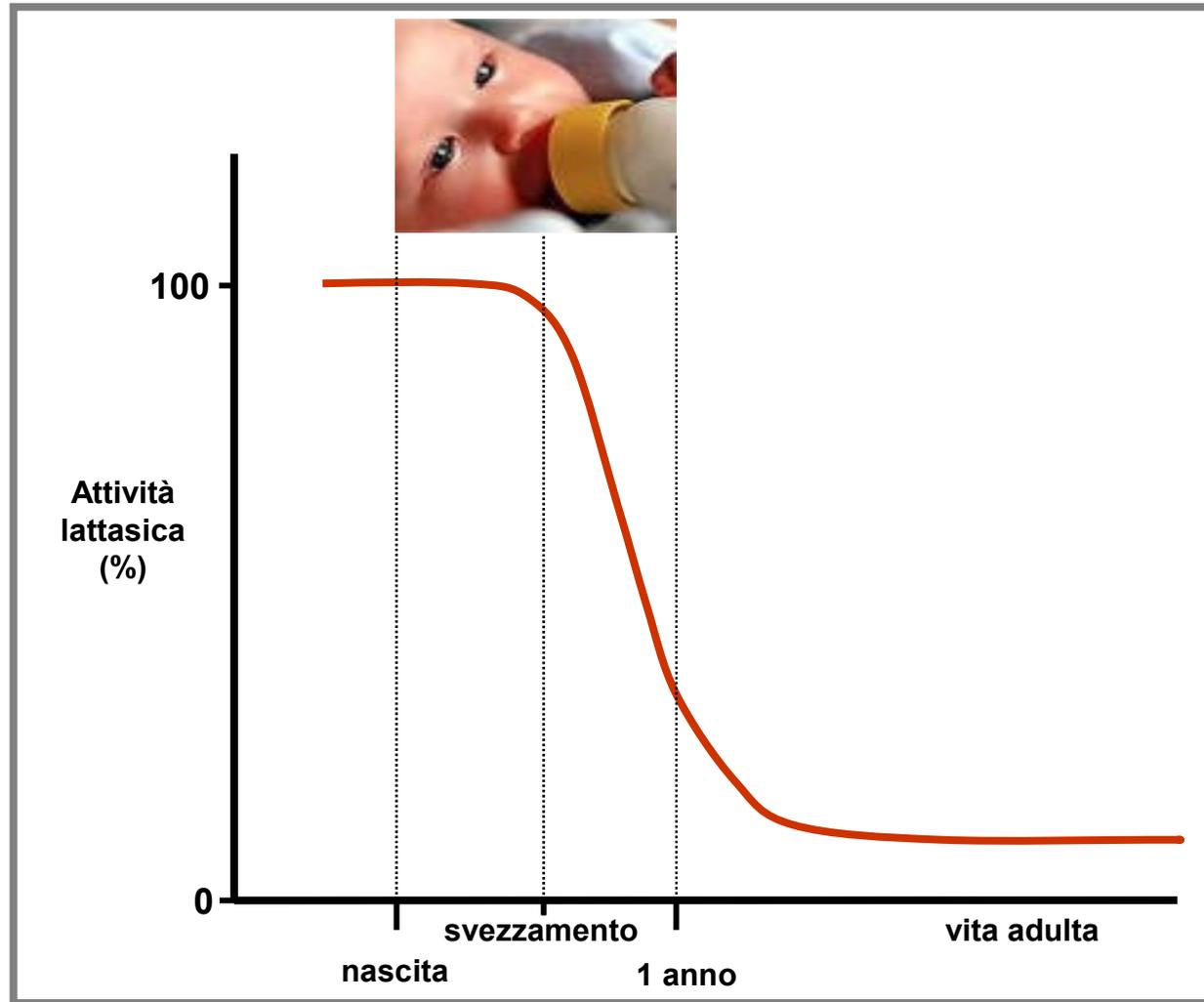


Distribuzione del deficit di lattasi nella popolazione

- Si stima che il 75% della popolazione mondiale abbia un deficit di lattasi
- La prevalenza varia in base alla razza
- M:F = 1:1



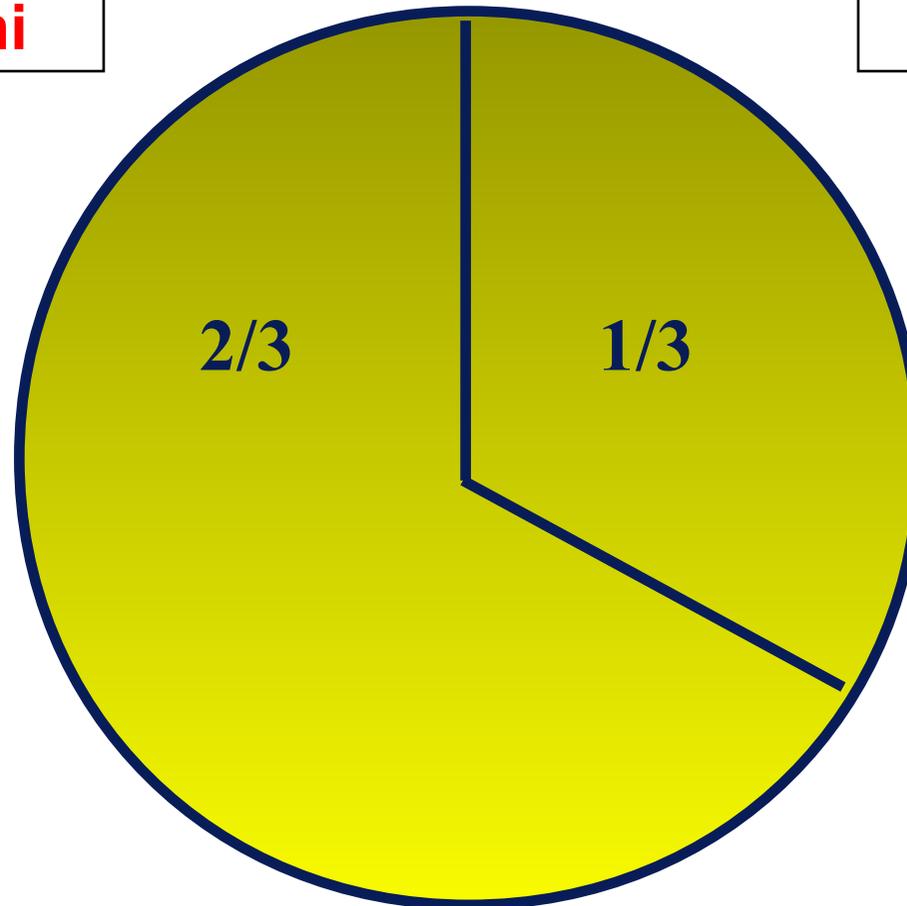
L'attività lattasica è elevata durante l'infanzia, quando il latte è il principale nutriente e si riduce con l'età



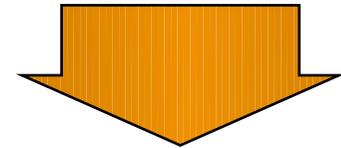
Tale modificazione è geneticamente determinata nonostante un continuo intake di lattosio

MALASSORBIMENTO DI LATTOSIO ED INTOLLERANZA

**Malassorbimento
senza sintomi**



**Malassorbimento
con sintomi**

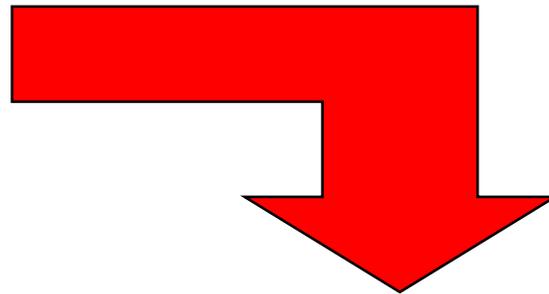


Intolleranza



**dolore
meteorismo
flatulenza
borborigmi
diarrea**

CONSEGUENZE DELL'ELIMINAZIONE DEL LATTE E DEI SUOI DERIVATI

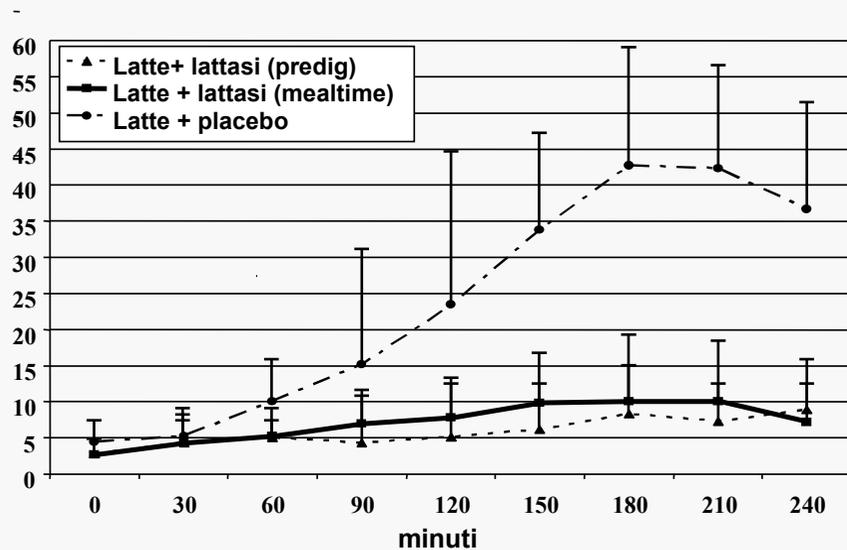


Riduzione dell'introito di:

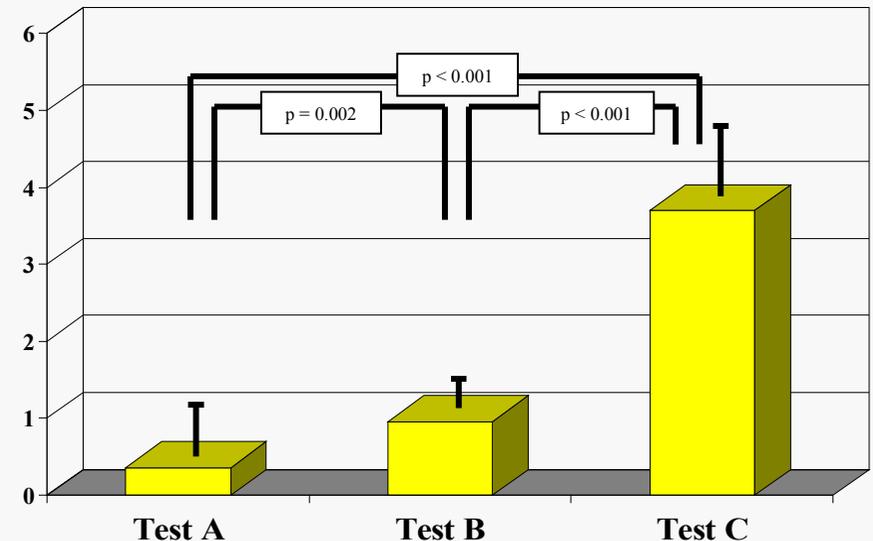
- calcio**
- fosforo**
- vitamina D**
- vitamina A**
- vitamina B₂**

Efficacia della β -galattosidasi derivata da *K. lactis* in soggetti con malassorbimento di lattosio: studio in doppio-cieco, crossover, controllato vs placebo

Escrezione di H₂

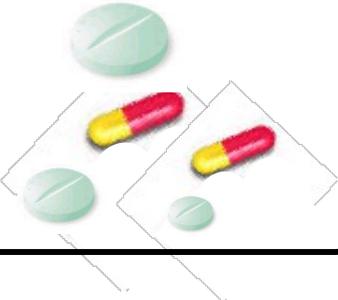


Score clinico



Lattosio nei farmaci: la dose soglia



 **ATTENZIONE** 

PRESENZA DI LATTOSIO

Lattosio nei farmaci

- **La maggior parte dei pazienti con malassorbimento di lattosio non manifesta sintomi di intolleranza dopo l'assunzione di quantità di lattosio pari a quelle contenute in una tazza di latte (circa 12 g)**

F. Suarez, N Engl J Med 1995

- **Tuttavia molti pazienti con malassorbimento di lattosio ritengono, spesso anche su suggerimento medico, di dover evitare l'assunzione di qualsiasi prodotto contenente lattosio, anche in minime dosi come quelle contenute nei farmaci**

- **Sono almeno 950 i farmaci presenti nel PFN nei quali il lattosio è contenuto come eccipiente**

INTOLLERANZA ALIMENTARE

- *Classificazione* -

Disenzimatica o da alterazione dei sistemi di trasporto mediati da carrier

legata a deficit enzimatici o ad alterazioni di sistemi di trasporto

Farmacologica o chimica (pseudo-allergia)

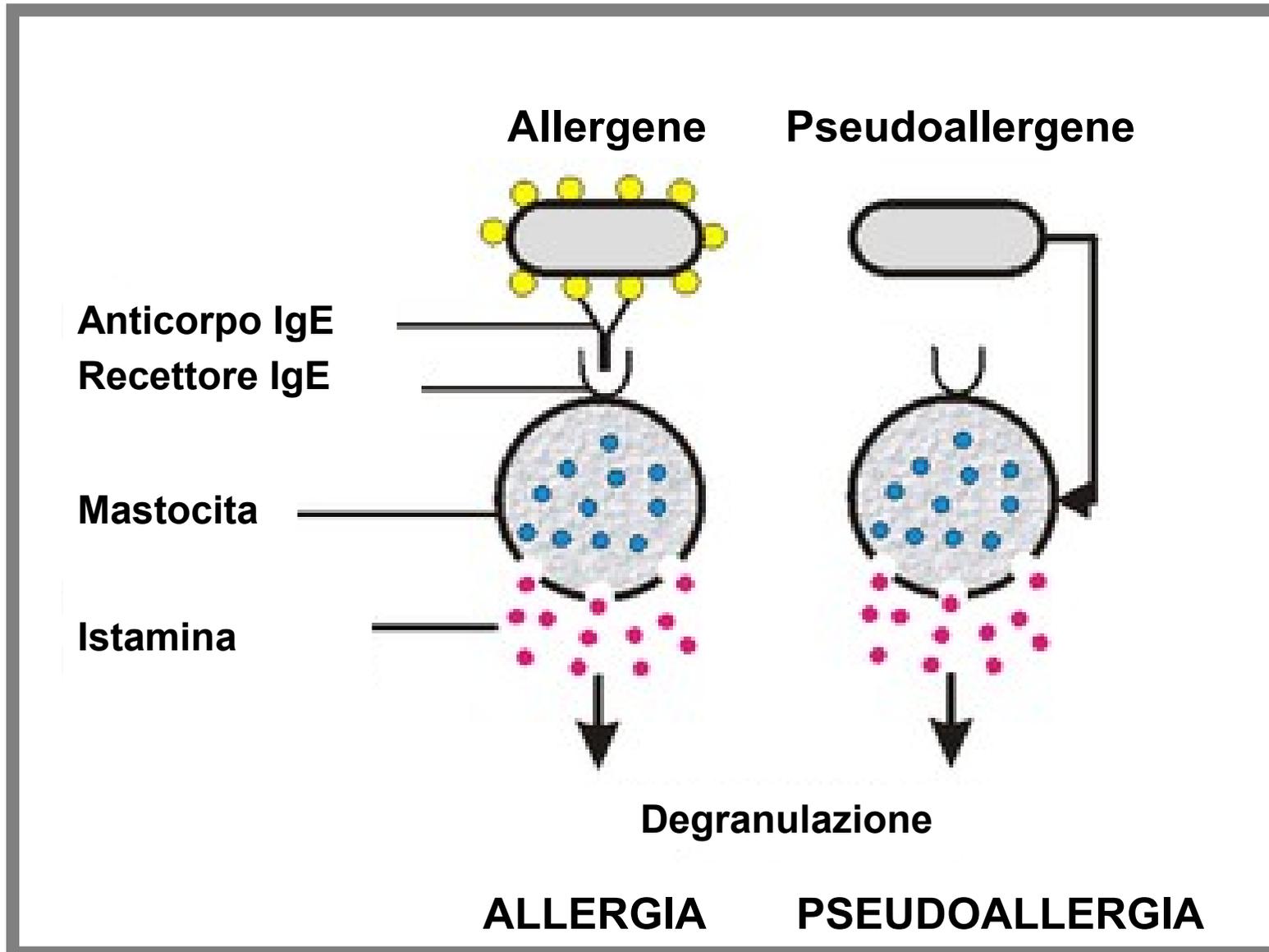
dovuta a particolari sostanze contenute in alimenti capaci di provocare danni di tipo tossico diretto

Indefinita

se non sono presenti le caratteristiche tipiche delle reazioni avverse precedentemente descritte

INTOLLERANZE ALIMENTARI

- farmacologica o chimica -



Alimenti ricchi di istamina

✓ Formaggi fermentati



✓ Bevande fermentate



✓ Vegetali



✓ Insaccati



✓ Tonno, acciughe



✓ Crostacei



Alimenti liberatori di istamina

✓ Fragole



✓ Pomodori



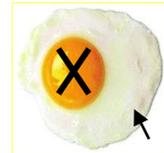
✓ Fecola di patate



✓ Latte



✓ Bianco dell'uovo



✓ Pesci



✓ Cioccolata



INTOLLERANZA ALIMENTARE

- *Classificazione* -

Disenzimatica o da alterazione dei sistemi di trasporto mediati da carrier

legata a deficit enzimatici o ad alterazioni di sistemi di trasporto mediati da carrier

Farmacologica o chimica (pseudo-allergia)

dovuta a particolari sostanze contenute in alimenti capaci di provocare danni di tipo tossico diretto

Indefinita

se non sono presenti le caratteristiche tipiche delle reazioni avverse precedentemente descritte

INTOLLERANZE ALIMENTARI INDEFINITE

Da additivi alimentari

meccanismi farmacologici?
(istamina? neuropeptidi?)

vere reazioni allergiche?

- Acetilsalicilato
- Salicilato di sodio
- Tartrazina (E102)
- Metabisolfito di sodio
- Benzoato di sodio
- Acido benzoico
- Acido sorbico
- Anidride solforosa
- glutammati

Psicologiche

Aspetti emotivi e percettivi
specialmente in età
pediatrica e adolescenziale

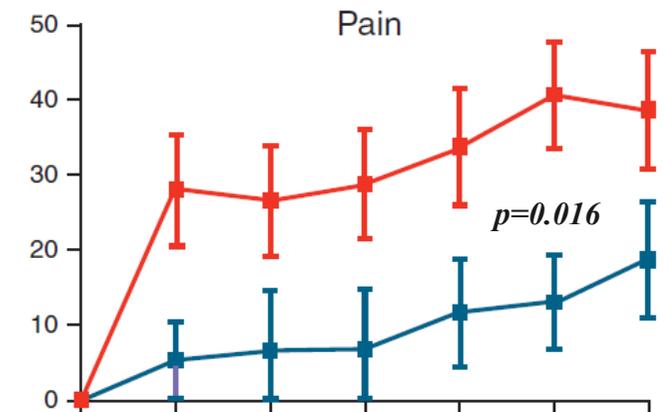
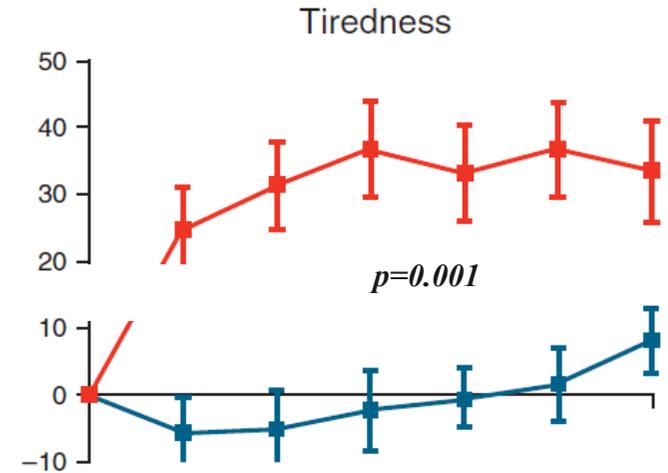
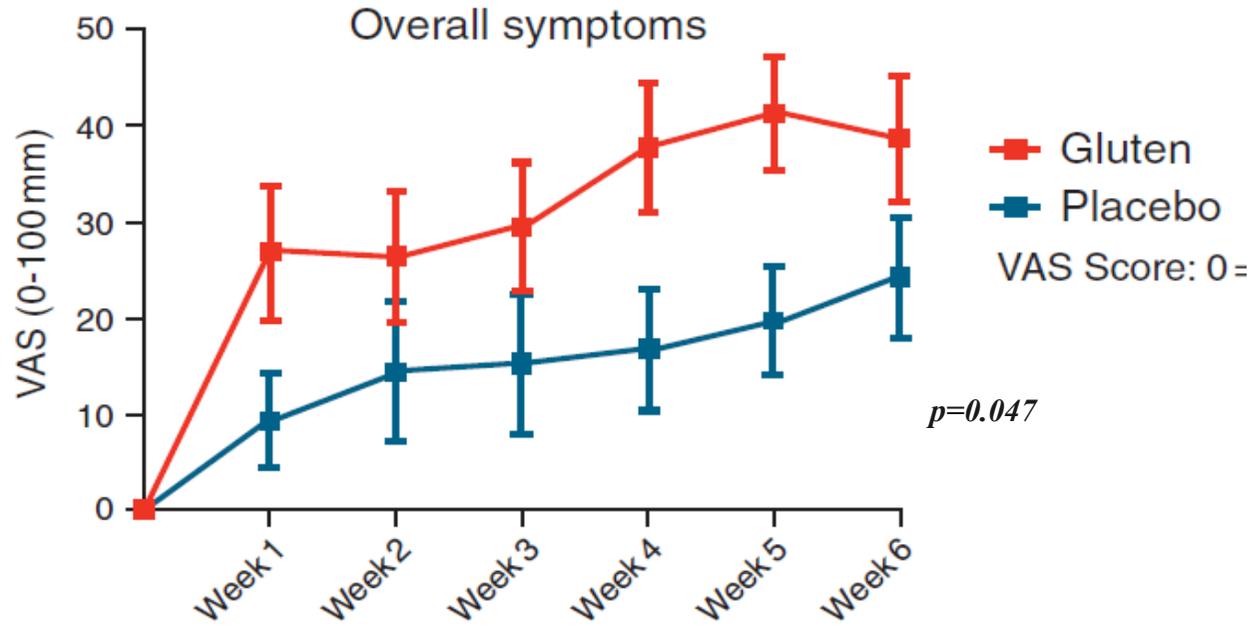
“Gluten sensitivity” o “Non-celiac gluten intolerance (NCGI)”

Sintomi indotti dall'assunzione di alimenti contenenti glutine senza alterazioni morfologiche, funzionali ed immunologiche oggettivabili

- **Età**: adolescenti - adulti
- **Prevalenza**: 6 volte > della celiachia
- **Patogenesi** non nota: difetto immunità innata (?)
- **Diagnosi di esclusione**:
 - no allergia al grano (IgE + Prick)
 - no anti tTG e/o EMA
 - normale biopsia intestinale o liev aumento IEL
 - normale permeabilità intestinale
 - HLA DQ2-8 in circa il 50%
- **Risposta** clinica all'esclusione del glutine

“Gluten sensitivity”

Studio DC-RC vs placebo



INTOLLERANZE ALIMENTARI

DIAGNOSI

- **anamnesi** (legame tra assunzione dell'alimento e insorgenza dei sintomi)
- **test di provocazione doppio-cieco controllato vs placebo per ogni alimento: "gold standard"**
- **H₂ breath test** (malassorbimento di carboidrati)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- **individuare possibili intolleranze secondarie ad altre condizioni patologiche**

H₂ breath test

