

**ARGOMENTI DI PEDIATRIA 2008**



**ALLERGIE ALIMENTARI:  
DAGLI ASPETTI MOLECOLARI  
ALLE PROBLEMATICHE CLINICHE  
E NORMATIVE**



**ISTITUTO  
SCOTTI BASSANI**  
PER LA RICERCA E L'INFORMAZIONE  
SCIENTIFICA E NUTRIZIONALE  
MILANO

## L'attualità di un progetto

### **L'Istituto Scotti Bassani, dopo 25 anni di vita, prosegue la sua tradizionale opera scientifico-informativa, dedicandosi interamente alla nutrizione pediatrica.**

■ L'Istituto Scotti Bassani è un'Associazione libera e indipendente, senza scopo di lucro, che si propone di promuovere la ricerca in ambito scientifico e nutrizionale, con particolare riferimento all'area pediatrica, e di contribuire alla creazione e alla diffusione di una corretta informazione sull'alimentazione e sulla nutrizione, indirizzate sia al mondo scientifico sia alla pubblica opinione.

Opera, pertanto, per favorire lo scambio di conoscenze ed esperienze fra scienziati, medici, specialisti e tecnici dell'alimentazione, mettere l'esperienza e il patrimonio di conoscenze a disposizione di quanti siano impegnati nella ricerca o abbiano obblighi istituzionali di sorveglianza e controllo in campo nutrizionale, rendere possibile la divulgazione di informazioni aggiornate e basate sull'evidenza, attraverso pubblicazioni, congressi e altre iniziative culturali.

■ Fondato nel 1979, su iniziativa di Plasmon Dietetici Alimentari, l'Istituto deve il suo nome a due figure storiche dell'imprenditoria alimentare italiana: Cesare Scotti, medico, fondatore di Plasmon che guidò dal 1902 al 1945, e Franco Bassani, avvocato, che gli succedette e fu in carica sino al 1964. Negli anni, l'Istituto Scotti Bassani si è distinto per l'impegno e la cura nell'informazione e nell'aggiornamento scientifico e nutrizionale. Le collane di pubblicazioni su dietologia e dietoterapia, educazione alimentare, ricerca tecnologica, diritto alimentare e sanitario, storia e politica dell'alimentazione, le Schede Informative, l'Atlante ragionato di alimentazione hanno rappresentato una fonte inesauribile di conoscenza e di approfondimento per il mondo degli specialisti dell'alimentazione. Inoltre, con premi e borse di studio rivolti a neoleaureati ha contribuito a promuovere la ricerca nell'ambito della nutrizione, con particolare riferimento a quella infantile.

■ Dopo 25 anni di attività, l'Istituto Scotti Bassani vuole, nel segno della continuità, proseguire l'opera intrapresa, ma allo stesso tempo rinnovarsi.

L'evolversi della conoscenza medico-scientifica sul finire del XX secolo ha prodotto due fenomeni solo apparentemente in contrasto tra loro. Da un lato si è assistito a una specializzazione sempre più spinta, con la nascita di nuove discipline della medicina, dall'altra l'approccio alla persona, da parte del mondo sanitario, si è fatto più integrato. Anche perché si è dimostrato come molte condizioni di salute o malattia, di organi e distretti diversi, abbiano origini comuni.

Per questo l'Istituto Scotti Bassani ha deciso di modificare il proprio raggio d'azione, concentrandosi in particolare sull'area pediatrica, ma con un approccio più ampio e completo. Infatti, è sempre più evidente come l'alimentazione e la nutrizione, sia dalla tenera età, siano alla base del corretto sviluppo di un individuo, che tende a trasferire alla vita adulta la condizione di salute che ha raggiunto in età infantile e adolescenziale.



**ISTITUTO  
SCOTTI BASSANI**

**ALLERGIE ALIMENTARI:  
DAGLI ASPETTI MOLECOLARI  
ALLE PROBLEMATICHE CLINICHE  
E NORMATIVE**



**ISTITUTO  
SCOTTI BASSANI**

# Indice

Presentazione _____	pag.	3
Aspetti molecolari delle allergie alimentari		
<b>Patrizia Restani e Cinzia Ballabio</b> _____	»	5
Aspetti clinici dell'allergia alimentare		
<b>Daniele Ghiglioni, Alberto Martelli, Paola Signoroni, Giorgio Bonvini, Oscar Mazzina, Alessandro Focchi</b> _____	»	23
Gestione della "problematica allergeni" a livello alimentare		
<b>C. Cicognani</b> _____	»	45
Disamina della normativa U.E. sugli allergeni, alla luce di talune prassi nazionali e degli aspetti applicativi		
<b>G. Durazzo</b> _____	»	51



# Presentazione

Con questa interessante e originale pubblicazione l'Istituto Scotti Bassani intende rinnovare il proprio impegno nella diffusione della cultura nutrizionale nel mondo della Pediatria. Si avverte infatti sempre più l'esigenza di un'informazione autorevole e possibilmente completa su una moltitudine di tematiche destinate spesso – e ingiustamente – a passare in secondo piano. Non perché meno importanti di altre ma perché “confinare” all'attività professionale e di ricerca di un limitato gruppo di esperti e al tempo stesso caratterizzate da un'evoluitività così rapida e imprevedibile da rendere difficile un aggiornamento altrettanto tempestivo. A tale riguardo la complessità delle manifestazioni e dinamiche allergiche rappresenta un esempio concreto: a prescindere dai risvolti clinici, infatti, il perfezionamento delle strategie diagnostiche, sulla base delle nuove acquisizioni di biologia molecolare, e la conoscenza delle normative che disciplinano la commercializzazione e l'etichettatura degli alimenti sono aspetti di notevole rilevanza nella professione del pediatra, a cui è demandata una molteplicità di compiti e responsabilità, tra cui anche la conoscenza delle vigenti disposizioni legislative.

È pertanto nostro vivo auspicio aver contribuito con questa iniziativa editoriale non soltanto a fare chiarezza su argomenti ancora scarsamente trattati o approfonditi ma anche a sensibilizzare i pediatri nei confronti di alcune problematiche che meritano, oggi più che mai, un'attenzione viva e costante da parte di tutti i professionisti impegnati nella salvaguardia della salute, della prevenzione nonché nel controllo delle tecnologie produttive e della qualità alimentare.

***Andrea Budelli***  
**Presidente Istituto Scotti Bassani**





# Aspetti molecolari delle allergie alimentari

Patrizia Restani e Cinzia Ballabio  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
via Balzaretti 9, 20133 Milano

## 1. PRINCIPI GENERALI

Per affrontare il problema delle allergie dal punto di vista molecolare, è fondamentale delineare alcuni aspetti di base che risultano critici per la comprensione del testo. Innanzitutto bisogna dare una corretta definizione del termine “ipersensibilità alimentare”, che include casi di allergie e intolleranze nei confronti di alimenti di uso comune nella popolazione generale.

Le *allergie alimentari* sono reazioni avverse agli alimenti in cui è coinvolto il sistema immunitario; di tali patologie si parlerà molto diffusamente in questo volume.

Le *intolleranze alimentari* sono invece mediate da altri meccanismi patogenetici e in gran parte dipendono dalla carenza/assenza di un enzima. Ne è un classico esempio l'intolleranza al lattosio, in cui la fisiologica riduzione di funzionalità dell'enzima beta-galattosidasi (lattasi) porta ai noti disturbi gastro-intestinali dopo il consumo di una dose “eccessiva” di latte. La dose “eccessiva” è assolutamente dipendente dal singolo individuo e potrà essere nell'ordine di pochi millilitri o, in altri casi, di un bicchiere di latte. Altri esempi di intolleranze alimentari sono le malattie metaboliche, in cui è coinvolto un enzima deputato al metabolismo di un aminoacido: tra le aminoacidopatie la più conosciuta è sicuramente la fenilchetonuria.

Una patologia che trova una difficile collocazione è la *malattia celiaca*, dal momento che vede coinvolto il sistema immunitario ma con processi patogenetici completamente diversi dalle allergie alimentari classiche (mediate dagli anticorpi di classe IgE). La celiachia è normalmente definita intolleranza al glutine, ma è stata proposta una nuova definizione, quella di allergia IgA-mediata.

Le molecole coinvolte nelle intolleranze alimentari appartengono a molte classi di nutrienti e ne vengono elencati di seguito alcuni esempi:

- *carboidrati*: intolleranza al lattosio, galattosemia, fruttosemia e così via;
- *grassi*: ipercolesterolemia familiare (per carenza del recettore delle LDL), ipertrigliceridemia familiare e così via;
- *amminoacidi*: fenilchetonuria, leucinosi, difetti del ciclo dell'urea e così via.

Nel caso delle allergie alimentari le molecole coinvolte sono quasi esclusivamente di natura proteica e i rari casi che vedono coinvolte altre componenti sono spesso oggetto di discussione. Per fare un esempio le reazioni allergiche al carminio e all'annatto sono spesso dovute ai residui proteici derivanti dall'estrazione dei due coloranti, rispettivamente dalle coccinelle e da un frutto tropicale.

In questo testo si descriveranno esclusivamente allergeni alimentari di natura proteica.

### 1.1 Meccanismi patogenetici

Alla base delle allergie alimentari sta un alterato comportamento del sistema immunitario che normalmente reagisce contro tossine, batteri o virus, allo scopo di neutralizzarne l'azione. In alcuni casi, però, l'organismo reagisce contro sostanze normalmente innocue, quali gli alimenti o i pollini a cui lo specifico soggetto si è sensibilizzato.

Alla base della maggior parte delle reazioni allergiche sta il riconoscimento antigene-anticorpo che vede coinvolti principalmente (anche se non esclusivamente) gli anticorpi di classe IgE. La formazione del complesso IgE-antigene induce le reazioni note come *Ipersensibilità di tipo I* ed è responsabile delle reazioni immediate. Tra le manifestazioni immediate più temute possono essere elencate: la sindrome orale allergica, l'edema delle labbra e delle glottidi, fino ad arrivare allo shock anafilattico sistemico, che può risultare fatale.

Un altro meccanismo responsabile della sintomatologia allergica è l'*ipersensibilità di tipo IV cellulosa-mediata*, responsabile della comparsa tardiva (anche giorni dopo) di sintomatologia a carico di diversi distretti, quali la pelle e il tratto gastro-intestinale.

In questo capitolo saranno descritte in maggior dettaglio le reazioni allergiche IgE-mediate sia perché meglio conosciute sia perché responsabili delle temute reazioni anafilattiche.



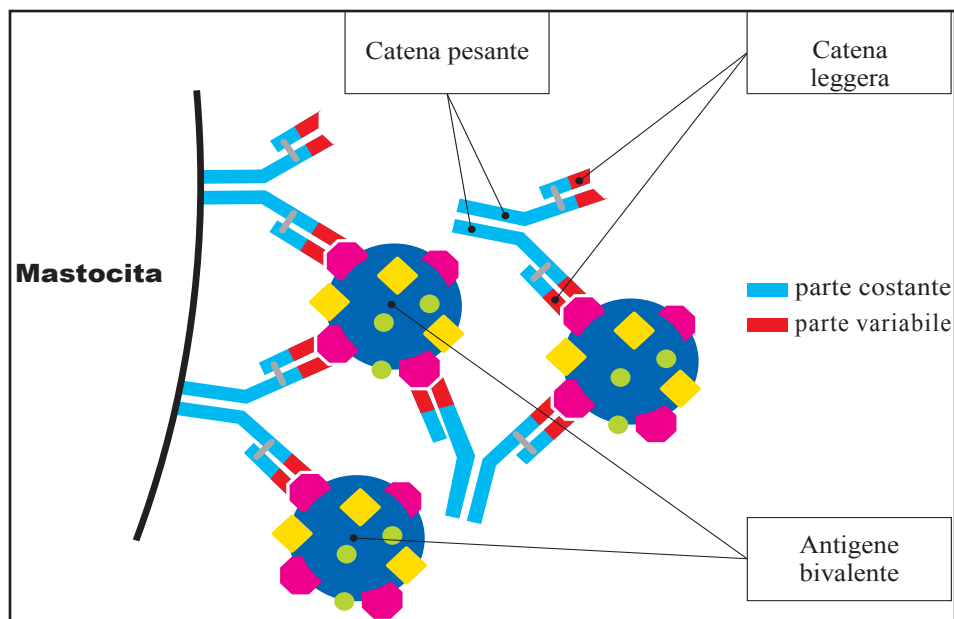


Figura 1 - Rappresentazione schematica del riconoscimento tra anticorpi di classe E e antigeni bivalenti, sulla superficie del mastocita

Quando un soggetto si sensibilizza ad un allergene, i linfociti B producono anticorpi specifici di classe E (IgE). Le IgE sono glicoproteine che presentano una porzione costante e una porzione variabile. La *parte variabile* è rappresentata dal sito di riconoscimento per l'antigene e quindi sarà la zona dell'anticorpo in grado di riconoscere la proteina contro cui è stato prodotto. La *parte costante* presenta invece affinità per la superficie delle cellule del sistema immunitario e in particolare dei mastociti. Il legame delle IgE al recettore presente sulla superficie del mastocita è il "segnale" molecolare dell'avvenuta sensibilizzazione.

Quando l'antigene si lega alle IgE presenti sulla superficie del mastocita si verifica la liberazione dei mediatori chimici responsabili della sintomatologia allergica immediata (istamina ed altre sostanze pro-infiammatorie).

Condizione necessaria alla degranulazione dei mastociti è il fatto che l'antigene sia bivalente ovvero in grado di legare contemporaneamente due IgE presenti sulla superficie del mastocita (**Figura 1**).

## 2. ANTIGENI ED ALLERGENI

I termini *antigeni* ed *allergeni* non sono sinonimi, in quanto le proprietà antigeniche di una proteina (ovvero la capacità di legare uno specifico anticorpo) non si traduce necessariamente in proprietà allergiche (ovvero la capacità di indurre reazioni allergiche a livello clinico). Le ragioni di questa distinzione dipendono dalle caratteristiche della proteina considerata, ovvero la sua stabilità ai processi tecnologici a cui verrà sottoposta prima del consumo o ai processi fisiologici (digestione) che seguiranno l'ingestione. In pratica, proteine antigeniche perché in grado di legare anticorpi in forma nativa (ad esempio con test in vitro), potranno non essere più in grado di farlo quando assunte con un alimento (questi concetti verranno chiariti nei prossimi paragrafi).

Le porzioni della molecola in grado di legare gli anticorpi specifici sono definite *epitopi* o *determinanti antigenici*. Queste porzioni proteiche possono essere classificate in:

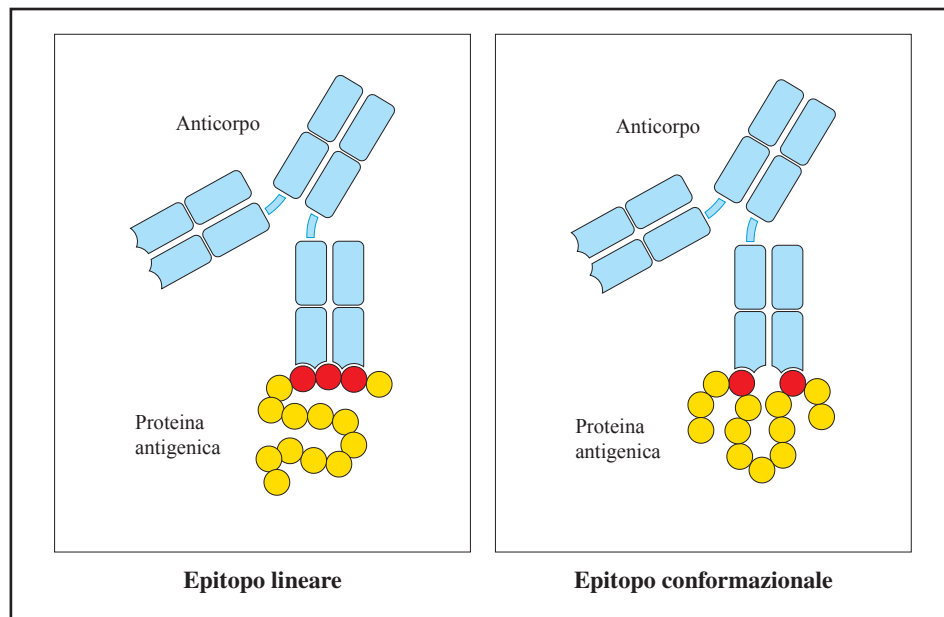
- *epitopi sequenziali* o *lineari* quando sono costituiti da una sequenza lineare di aminoacidi;
- *epitopi conformazionali* quando contengono porzioni della molecola lontane nella sequenza primaria ma vicine nel riarrangiamento tridimensionale.

La **Figura 2** schematizza le caratteristiche degli epitopi sequenziali e conformazionali.

La presenza in una proteina allergenica di epitopi lineari o conformazionali cambia in modo critico la relativa stabilità ai processi tecnologici o metabolici (digestione) a cui gli alimenti vengono sottoposti.



*Figura 2 - Rappresentazione schematica degli epitopi di tipo lineare e conformazionale e della loro interazione con l'anticorpo specifico*



### 2.1 Epitopi conformazionali

Gli epitopi conformazionali sono spesso coinvolti nelle reazioni cliniche scatenate da allergeni aerei (pollini), ma sono responsabili anche di sintomatologie tipiche delle allergie alimentari, quali la sindrome orale allergica, l'edema del labbro e della glottide.

Questi epitopi sono relativamente instabili e difficilmente sono responsabili di reazioni sistemiche, quali lo shock anafilattico, dal momento che la perdita della struttura tridimensionale della proteina comporta quasi necessariamente la perdita del riconoscimento antigene-anticorpo. La struttura tridimensionale di una proteina viene rapidamente modificata sia dai processi tecnologici a cui gli alimenti possono essere sottoposti (cottura, liofilizzazione, ecc.) sia dalle condizioni fisiologiche che favoriscono la proteolisi (ambiente fortemente acido dello stomaco). Queste alterazioni strutturali sono responsabili della tollerabilità di alcuni alimenti quando siano sottoposti a cottura. Un tipico esempio di un alimento con allergeni a epitopi conformazionali è rappresentato dalla mela: in genere i soggetti allergici alla mela possono consumarla cotta; inoltre, se consumata cruda la sintomatologia clinica è nella maggior parte dei casi inquadrabile nella sindrome orale allergica ovvero nella sola zona del tratto gastro-intestinale in cui non si assiste alla denaturazione delle proteine allergeniche (come avviene invece nello stomaco).

### 2.2 Epitopi sequenziali

Molto diverso è il caso degli allergeni con epitopi sequenziali; in questo caso l'antigenicità viene conservata anche dopo trattamenti tecnologici drastici e la perdita di reattività dipende solamente dalla proteolisi, ovvero dalla scissione della porzione lineare responsabile del legame con l'anticorpo. Questi epitopi sono molto stabili e rendono gli allergeni che li contengono particolarmente pericolosi.

La differente stabilità degli epitopi sequenziali e conformazionali alle modificazioni strutturali della proteina, e la relativa capacità di legare le IgE, viene rappresentata nella **Figura 3**.

### 2.3 Cross-reattività

Il fenomeno della cross-reattività o reattività crociata si manifesta quando un soggetto sensibilizzato a un certo alimento reagisce a un altro che peraltro non ha mai assunto. È stato già definito che per la comparsa della sintomatologia clinica è necessaria la sensibilizzazione, ovvero solo al secondo incontro l'organismo scatenerà la reazione immunitaria perché solo in questo caso l'antigene incontra le IgE preformate pronte a riconoscerlo sulla superficie del mastocita. Nel caso in cui un soggetto reagisca a un alimento mai consumato, le possibili cause sono tre:

- il soggetto ha inconsapevolmente consumato in passato l'alimento (sensibilizzazione vera e propria);
- il soggetto non reagisce in realtà all'alimento sospetto ma a un ingrediente "nascosto", come può



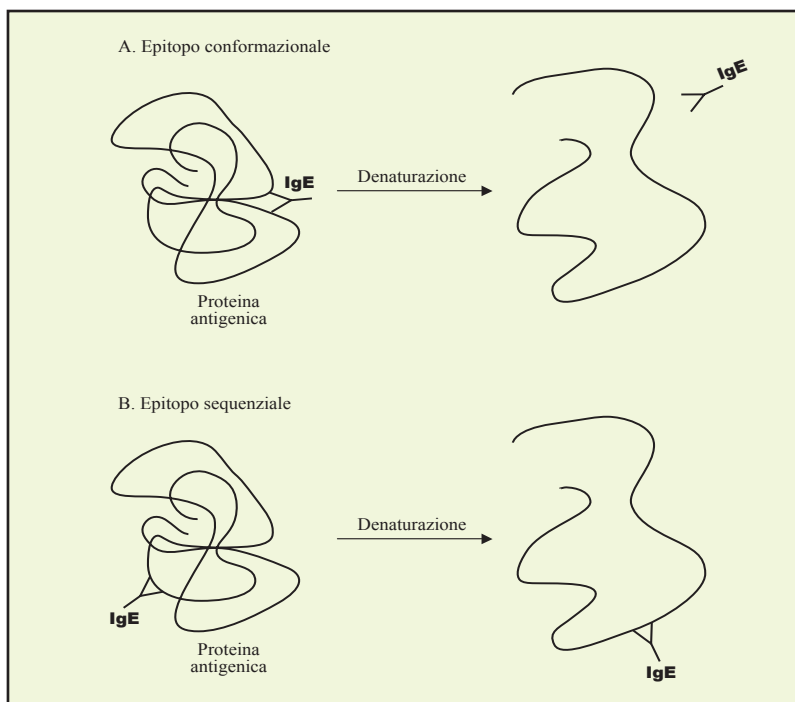


Figura 3 - Effetto delle modifiche tridimensionali sulla capacità di legare gli anticorpi da parte di epitopi lineari e conformazionali

- capitare se si usano posate "contaminate" da un altro alimento (reazione allergica reale ma a un ingrediente diverso da quello percepito);
- il soggetto reagisce per cross-reattività.

Quest'ultimo fenomeno tiene conto del fatto che i vegetali o gli animali vicini dal punto di vista filogenetico possiedono proteine con sequenze amminoacidiche simili. Più vicine sono le specie, più simili tra loro saranno i relativi allergeni con conseguente "confusione" da parte degli anticorpi che non sono più in grado di distinguere l'antigene specifico da quello "cross-reagente". Nella parte del capitolo dedicata ai singoli allergeni si porteranno esempi di cross-reattività; il fenomeno in senso generale viene invece illustrato nella **Figura 4**.

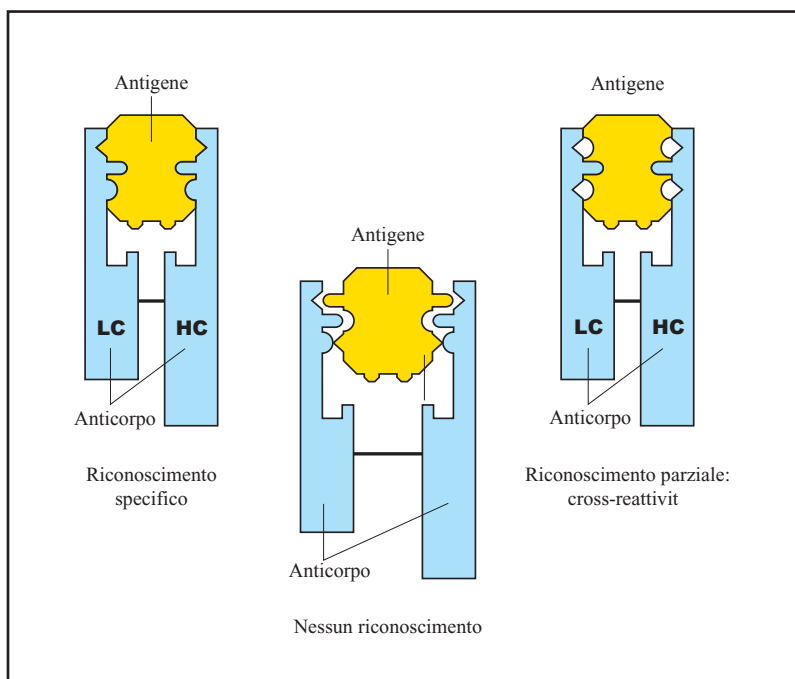


Figura 4 - In base alla specificità di legame di un anticorpo con molecole antigeniche, si possono verificare tre diverse situazioni:

- riconoscimento specifico tra antigene e anticorpo con reazione immunitaria (sinistra)
- nessun riconoscimento e quindi nessuna reazione clinica (centro)
- riconoscimento parziale con possibile scatenamento della reazione immunitaria (destra). Maggiore è la similitudine degli epitopi, maggiore sarà la probabilità di osservare una manifestazione clinica



**Tabella 1** - Siti web che forniscono informazioni su genomica e proteomica, utili per reperire caratteristiche molecolari degli allergeni

Sito	Nome	Servizi forniti
imgt.cines.fr/	ImMunoGeneTics	Risorsa informatica per ricerche in genomica e proteomica
www.allermatch.org	Allermatch	Swiss-Prot/TrEMBL WHO-IUIS Possibili allineamenti di sequenze
www.ddbj.nig.ac.jp/ Welcome.html.en	DNA Data Bank of Japan	Risorsa informatica per ricerche in genomica e proteomica
www.expasy.ch	Expert Protein Analysis System	Swiss-Prot/TrEMBL PROSITE SWISS-2DPAGE ENZYME NEWT Taxonomy HAMAP families
www.ncbi.nlm.nih.gov	National Center for Biotechnology Information	GenBank
www.rcsb.org/pdb	PDB Protein Data Bank	Risorsa informatica per lo studio di macromolecole biologiche
pir.georgetown.edu	Protein Information Resource (PIR)	Risorsa informatica per ricerche in genomica e proteomica

tratto da: Brusic et al. 2003, Gendel and Jenkins (<http://www.ilsa.org/file/Chapter6GendelandJenkins.pdf>)

## 2.4 Indagini molecolari

Tutti gli approcci molecolari al problema delle allergie si avvalgono di banche dati rese disponibili da numerosi enti internazionali, associazioni e società scientifiche. Per facilitare la ricerca di coloro che volessero dedicarsi agli aspetti molecolari degli allergeni, sono state allestite due tabelle in cui è possibile reperire siti che forniscono:

- sequenze primarie di allergeni ottenute sia da studi di proteomica che di genomica (**Tabella 1**)
- informazioni varie sugli allergeni, con particolare riferimento a quelli di origine alimentare (**Tabella 2**).

Naturalmente esistono molti altri siti web che riportano indicazioni sugli allergeni, ma in questo testo verranno elencati solamente i più consultati tra quelli di comprovato valore scientifico.

**Tabella 2** - Siti web che forniscono informazioni di vario tipo sugli allergeni alimentari

Sito	Nome	Organismo scientifico responsabile	Servizi forniti
fermi.utmb.edu/cgi-bin/SDAP/sdap_01	Structural Database of Allergenic Proteins	University of Texas Medical Branch	Varie informazioni su allergeni
fm8-10062.nt.uni2.dk/Allergen.aspx	Allergen Nomenclature	International Union of Immunological Societies	Database di facile consultazione con molte informazioni
foodallergens.ifr.ac.uk	The INFORMALL Database	Progetto finanziato dalla Unione Europea	Informazioni relative agli aspetti biochimici e clinici
sdmc.i2r.a-star.edu.sg/Templar/DB/Allergen/	ALLERDB	Institute for Infocomm Research	Database con strumenti analitici

(segue a pag 10) →



→ (seguito di pag 9)

Sito	Nome	Organismo scientifico responsabile	Servizi forniti
<a href="http://allallergy.net/databases/index.cfm">allallergy.net/databases/index.cfm</a>	All Allergy	Allergy Resources International	Informazioni varie sui diversi allergeni
<a href="http://www.allergen.org/Allergens.aspx">www.allergen.org/Allergens.aspx</a>	Allergen Nomenclature	International Union of Immunological Societies	Lista ufficiale degli allergeni Lista ufficiale degli isoallergeni
<a href="http://www.allergenonline.com">www.allergenonline.com</a>	Allergen online	FARRP	Un database consultabile liberamente previa iscrizione
<a href="http://www.allergome.org">www.allergome.org</a>	A Platform for Allergen Knowledge	Scientific Team (Mari e Riccioli, 2004)	Un database consultabile liberamente previa iscrizione
<a href="http://www.cfsan.fda.gov/~dms/wh-alrgy.html">www.cfsan.fda.gov/~dms/wh-alrgy.html</a>	Information about Food Allergen	Food and Drug Administration	Diverse informazioni legislative e non
<a href="http://www.csl.gov.uk/allergen">www.csl.gov.uk/allergen</a>	The Allergen Database	The Central Science Laboratory - DEFRA	Un database consultabile liberamente previa iscrizione
<a href="http://www.ifr.bbsrc.ac.uk/protall">www.ifr.bbsrc.ac.uk/protall</a>	Food Allergen of Plant Origin	Institute of Food Research, UK	Varie informazioni aggiornate al 2001
<a href="http://www.iit.edu/~sgendel/foodallr.htm">www.iit.edu/~sgendel/foodallr.htm</a>	Food Allergen Sequences	National Center for Food Safety and Technology	Varie informazioni a livello molecolare

tratta da: Brusic et al. 2003, Gendel and Jenkins (<http://www.ilsa.org/file/Chapter6GendelandJenkins.pdf>) Chapman 2004

## 2.5 La nomenclatura degli allergeni

La prima nomenclatura ufficiale degli allergeni è stata pubblicata dal WHO/IUIS nel 1986 (Marsch et al. 1986), mentre la nomenclatura attualmente utilizzata è stata formalizzata nel 1994 (King et al. 1994) e poi continuamente aggiornata. La versione più recente è disponibile nel sito web: [www.allergen.org/List.htm](http://www.allergen.org/List.htm).

In base all'attuale nomenclatura, gli allergeni sono denominati secondo il nome tassonomico dell'organismo da cui derivano e riportano in sequenza:

- tre lettere di cui la prima maiuscola indicanti il *genere*;
- una lettera minuscola che definisce la *specie*;
- un numero che definisce l'ordine successivo di identificazione dell'allergene.

Per chiarificare la definizione di un allergene usiamo qualche esempio (**Tabella 3**).

L'ordine numerico degli allergeni non ha alcuna relazione con la loro importanza dal punto di vista clinico; è semplicemente un ordine progressivo definito dalla precoce o ritardata identificazione di una specifica proteina, quale allergene. Ad esempio le caseine, che sono tra i principali allergeni (se non i più importanti) del latte, sono contrassegnati dal numero 8.



**Tabella 3** - Esempi di nomenclatura di allergeni

Alimento	Allergene	Genere	Specie	Numero
Arachide	Vicilina: Ara h 1	Arachis	hypogaea	1
Soia	Profilina: Gly m 3	Glycine	max	3
Latte	Caseine: Bos d 8	Bos	domesticus	8
Merluzzo	Antigene M: Gad c 1	Gadus	callarias	1

### 3. I PRINCIPALI ALLERGENI ALIMENTARI

La presenza ed etichettatura degli allergeni negli alimenti è regolamentata da due direttive della Comunità Europea (CE 2003 e 2005), che sono state recepite anche in Italia (DL n. 114, 2006 e DL 178, 2007).

La parte legislativa sarà oggetto di un altro capitolo di questo libro e in questo contesto ci limiteremo quindi a ricordare l'elenco dei principali alimenti allergenici (Sezione III), di cui si tratterà in dettaglio nei prossimi paragrafi.

La Sezione III del Decreto Legislativo n. 114 (con il relativo aggiornamento DL. 178/2007) elenca i principali alimenti allergenici, quale guida per le aziende del settore (**Tabella 4**). A seconda dell'approccio utilizzato, questo elenco può essere considerato eccessivo o non esaustivo, ma dovendo avere applicazione in tutta la Comunità Europea alcuni allergeni che risultano poco significativi nel nostro paese (come nel caso della senape o delle noci di pecan) possono invece trovare riscontro in altre aree geografiche.

**Tabella 4** - Sezione III del Decreto Legislativo n. 114 dell'8 Febbraio 2006 e DL n. 178 del 27 Settembre 2007

Gruppo	Eventuali specifiche
Cereali contenenti glutine e prodotti derivati	Grano, segale, orzo, avena, farro, kamut o i loro ceppi ibridati
Crostacei e prodotti derivati	
Uova e prodotti derivati	
Pesce e prodotti derivati	
Arachidi e prodotti derivati	
Soia e prodotti derivati	
Latte e prodotti derivati	Compreso il lattosio
Frutta a guscio e prodotti derivati	Mandorle ( <i>Amigdalus communis L.</i> ), nocciole ( <i>Corylus avellana</i> ), noci comuni ( <i>Juglans regia</i> ), noci di acagiù ( <i>Anacardium occidentale</i> ), noci pecan ( <i>Corya illinoiesis (Wangenh) K. Koch</i> ), noci del Brasile ( <i>Bertholletia excelsa</i> ), pistacchi ( <i>Pistachia vera</i> ), noci del Queensland ( <i>Macadamia ternifolia</i> )
Sedano e prodotti derivati	
Senape e prodotti derivati	
Semi di sesamo e prodotti derivati	
Anidride solforosa e solfiti	In concentrazioni superiori a 10 mg/Kg o 10 mg/l espressi come SO <sub>2</sub>
Lupini e prodotti derivati	
Molluschi e prodotti derivati	



#### 4. GLI ALLERGENI VEGETALI

Gli allergeni di origine vegetale possono essere classificati in famiglie e superfamiglie sulla base delle rispettive proprietà strutturali e/o funzionali (Breiteneder and Radauer 2004).

Le proteine vegetali, che presentano dimostrata attività allergenica, sono principalmente divise in quattro gruppi: 1) superfamiglia delle cupine; 2) superfamiglia delle prolamine; 3) famiglia delle proteine appartenenti al sistema di difesa della pianta e 4) le profiline.

La superfamiglia delle **cupine** include proteine di riserva dei semi: le viciline (globuline 7S) e le legumine (globuline 11S); di questa superfamiglia fanno parte i principali allergeni di soia, arachide e frutta a guscio (noci, nocciole, e così via).

La superfamiglia delle **prolamine** comprende:

- le proteine di riserva dei semi appartenenti alle albumine 2S; tra queste sono annoverati numerosi allergeni di frutta a guscio (ad esempio la noce brasiliana), arachide, sesamo e senape;
- le LTP (lipid transfer proteins) aspecifiche, tra cui gli allergeni più importanti della buccia dei frutti delle Rosacee (per esempio mele, pesche);
- gli inibitori dell'alfa amilasi e delle proteasi; tra questi sono inclusi alcuni importanti allergeni dei cereali;
- le prolamine dei cereali, note per il loro coinvolgimento nella malattia celiaca.

La famiglia delle **proteine di difesa delle piante** include numerosissime componenti che vengono prodotte dalla pianta in risposta a stress, quali quelli determinati da patogeni (funghi, batteri e virus) o avverse condizioni ambientali. Tra le numerose proteine appartenenti a questo gruppo sono inclusi gli allergeni responsabili della cross-reattività tra pollini/frutti e lattice/frutti.

Le **profiline** si trovano in tutte le cellule eucariotiche e sono spesso definite come panallergeni, ovvero allergeni universali; appartengono a questo gruppo di proteine alcuni allergeni della betulla, del lattice e di molti frutti che cross-reagiscono con pollini (per esempio pesca, ciliegia, pera, nocciola).

#### 4.1 Cereali contenenti glutine

Questa classe di allergeni alimentari, inclusi nella legge comunitaria, in realtà porta ad una certa confusione. I cereali possono infatti avere un ruolo in due forme di ipersensibilità alimentari:

- l'allergia al frumento, relativamente poco diffusa;
- la malattia celiaca che in Italia ha una prevalenza di circa 1:100-150 abitanti.

Oltre alle differenze patogenetiche, che vedono coinvolti meccanismi immunologici differenti, le due patologie si differenziano anche per le molecole "tossiche". Nel caso della celiachia sono principalmente le gliadine, componenti del glutine, a essere implicate nello scatenamento della reazione clinica. Nel caso delle allergie al frumento, il riconoscimento da parte delle IgE non si limita alla componente "glutine", ma può riguardare anche altre classi di proteine. Va anche precisato che, citando i soli cereali contenenti glutine, si escludono altri alimenti comunque responsabili di reazioni allergiche, quali per esempio il mais.

Nei prossimi paragrafi si cercherà di fare chiarezza su questi concetti. All'interno della trattazione dei vari alimenti si forniranno, raccolte in Tabelle, indicazioni molecolari dei principali allergeni. Le tabelle non sono essenziali alla comprensione del testo, ma faciliteranno le ricerche di chi volesse approfondire la materia. Per una ricerca rapida, i codici riportati nella colonna più a destra possono essere inseriti nella sezione "search" delle varie banche dati (ad es. <http://www.expasy.org/>).

#### 4.1.1 Frumento (*Triticum aestivum*)

I principali allergeni del frumento e le relative caratteristiche molecolari di interesse sono riportate in **Tabella 5**. Sebbene in letteratura si possano trovare citate altre proteine quali responsabili di fenomeni allergici, in Tabella 5, come in quelle riportate successivamente, verranno indicati solamente gli allergeni riconosciuti internazionalmente e quindi inclusi nella lista ufficiale pubblicata dalla IUIS (<http://www.allergen.org/allergens.aspx>).

La malattia celiaca è una forma di intolleranza al glutine che vede coinvolte principalmente le gliadine (in particolare l'alfa-gliadina). È una patologia molto diffusa nel nostro paese ed è associata, nella maggior parte dei casi, ad enteropatia con atrofia dei villi. Pur mediata dal sistema immunitario, la patogenesi è completamente diversa da quella alla base delle allergie alimentari IgE mediate. Per i celiaci è riconosciuta una soglia di tolleranza che si traduce in un limite di 20 ppm nei prodotti finiti, come indicato dal Ministero della Salute (Ministero



**Tabella 5** - Caratteristiche molecolari degli allergeni del frumento

Allergene	Nome della proteina	Peso molecolare (Da)	Codici per ricerca in banca dati
Tri a 12	Profilina	14.982	GenBank: X89825 UniProt: P49232
Tri a 18	Agglutinina	21.239*	GenBank: M25536 UniProt: P10968
Tri a 19	Gliadina omega-5 (Gamma gliadina)	37.122*	GenBank: M16064 UniProt: P08453
Tri a 25	Tioredoxina	13.355	GenBank: AJ404845 UniProt: Q9LXD4
Tri a 26	Glutenina	89.356*	GenBank: X12928 UniProt: P10388

\* peso molecolare del precursore

della Salute, 2003); molto più complessa è la definizione della soglia di tolleranza per i soggetti allergici che possono essere estremamente sensibili e per altro possono reagire a proteine diverse dal glutine.

Nel caso delle patologie allergiche, alcuni soggetti presentano sintomatologia clinica dopo inalazione di farina di frumento o derivati; in questo caso l'allergene coinvolto è generalmente l'alfa-amilasi e i pazienti possono consumare senza problemi prodotti alimentari contenenti frumento (Amano et al. 1998). Anche la gliadina omega 5 (Tri a 19) è stata identificata come responsabile della sintomatologia nota come "asma dei panificatori" e dei casi di anafilassi indotta dall'esercizio fisico; in questo caso la sintomatologia clinica si presenta sia per esposizione inalatoria, sia per assunzione orale (Palosuo 2001).

In altri soggetti, la sintomatologia clinica consiste in dermatite atopica che compare dopo l'ingestione di prodotti contenenti cereali o derivati; Tanabe et al. (2001) hanno studiato le proteine coinvolte nell'insorgenza della dermatite atopica da cereali e hanno dimostrato che il glutine ne è responsabile per i due terzi dei casi. Quando responsabile delle reazioni cliniche risulta il glutine (celiachia o allergia alimentare), è importante sottolineare che stiamo parlando di proteine *stabili alla denaturazione termica*, quindi ancora "tossiche" dopo la cottura o i comuni trattamenti tecnologici.

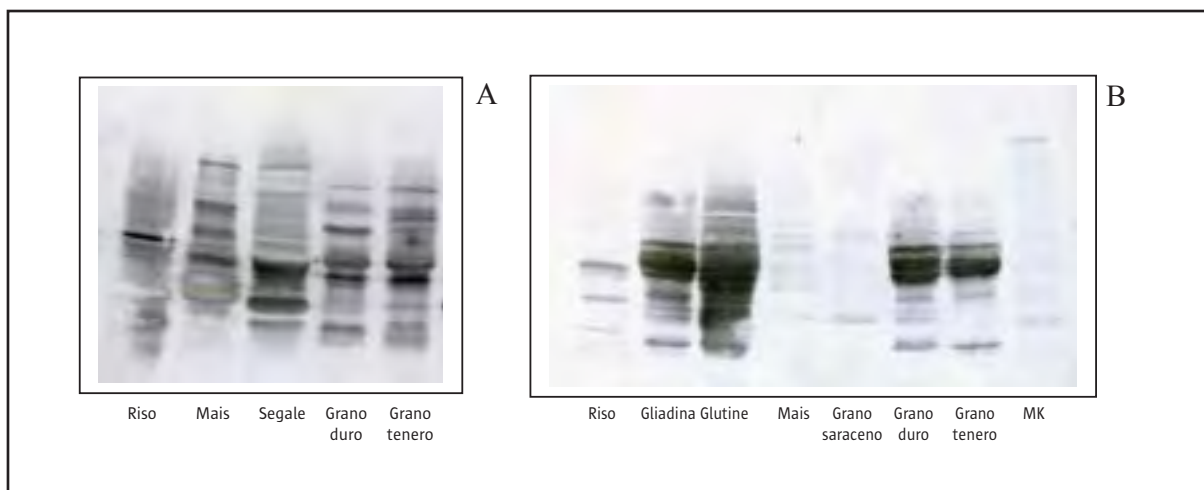
Per quel che riguarda la *cross-reattività*, la "tossicità" clinica nei casi dei soggetti celiaci segue strettamente la analogia filogenetica dei cereali consumati, per cui si assisterà alla situazione descritta in **Tabella 6**. È tuttora discussa la tolleranza dell'avena attualmente oggetto di alcuni studi.

**Tabella 6** - Cereali tossici e tollerati dai soggetti celiaci

Cereale	Tolleranza o tossicità
<b>Grano tenero</b>	<b>Tossico</b>
<b>Grano duro</b>	<b>Tossico</b>
<b>Orzo</b>	<b>Tossico</b>
<b>Segale</b>	<b>Tossica</b>
<i>Avena</i>	<i>Discussa</i>
Riso	Tollerato
Mais	Tollerato
Miglio	Tollerato

Le diversità più significative nella tossicità dei diversi cereali per i soggetti con allergia al frumento e con celiachia può essere facilmente apprezzata, considerando l'immunoblotting presentato in **Figura 5**. Le proteine dei diversi cereali sono state separate mediante elettroforesi e quindi trasferite su una membrana che è stata incubata con il siero di un soggetto fortemente allergico al grano. Le bande colorate identificabili nella **Figura 5a** rappresentano





**Figura 5** - Immunoblotting ottenuti incubando proteine di diversi cereali con:  
 A - il siero di un soggetto fortemente allergico al frumento  
 B - un anticorpo commerciale specifico per la gliadina del frumento  
 MK = marker di pesi molecolari precolorati

la formazione del complesso antigene-anticorpo tra le IgE circolanti del paziente e le proteine dei diversi cereali. Confrontando la reattività osservata nella membrana incubata con le IgE circolanti del soggetto allergico con quella di **Figura 5b**, che è stata ottenuta incubando con un anticorpo specifico per le gliadine, si notano significative differenze. Infatti la membrana ottenuta con il siero del soggetto allergico presenta reazione positiva non solo nel confronto della gliadina ma anche di altre numerose proteine; queste proteine sono presenti in tutti i cereali saggiati, anche in quelli che non contengono prolamine tossiche per i soggetti celiaci (riso e mais). Ne deriva che la cross-reattività dei cereali contenenti glutine o prolamine tossiche (grano, orzo e segale) e la tolleranza di altri (riso, mais, miglio) descritta in **Tabella 6**, va ritenuta valida solo per i soggetti portatori di celiachia, mentre non può essere ritenuta sempre idonea per i soggetti con allergia al frumento. D'altra parte è noto che gli alimenti "senza glutine" non possono essere consumati anche da una percentuale significativa di pazienti allergici al frumento.

#### 4.2 Arachide (*Arachis hypogaea*)

L'arachide è una pianta erbacea annuale appartenente alla famiglia delle Fabaceae (o Papilionaceae) ed è di origine brasiliana. I semi ovoidali, con tegumento sottile rosso-violaceo, vengono consumati dopo tostatura e sono conosciuti con il nome di "nocioline americane" o "spagnolette".

L'arachide è un legume molto spesso associato a fenomeni allergici; anche se la prevalenza di questa allergia non raggiunge in Italia la diffusione osservata nei Paesi anglosassoni, la severità della sintomatologia rende comunque questo alimento particolarmente a rischio. È noto infatti che l'arachide è frequentemente responsabile di shock anafilattici, talora con esito fatale.

Le caratteristiche molecolari degli allergeni dell'arachide sono riassunte nella **Tabella 7**; Ara h 1 e Ara h 2 sono considerati gli allergeni maggiori dell'arachide. Ara h 3, ovvero una glicinina, è normalmente considerato un allergene minore, ma in un gruppo di bambini allergici reclutati in Italia è stato dimostrato che il 95% aveva IgE specifiche per questa proteina e che nel 31% dei casi (5/16 bambini allergici all'arachide Ara h 3 era l'unico allergene coinvolto nella sintomatologia clinica (Restani et al. 2005).

Dal punto di vista della *stabilità*, il potenziale allergenico dell'arachide persiste ai comuni trattamenti tecnologici a cui sono sottoposti questi legumi, ovvero la tostatura e la lavorazione che porta alla produzione di derivati (burro e farina di arachide). Risulterebbe invece tollerato, dalla maggior parte di soggetti allergici, l'olio di arachide che è sottoposto a processi di rettifica, in grado di allontanare quasi totalmente la frazione proteica (Taylor et al. 1989).

Sono noti casi di *cross-reattività* che si osservano maggiormente con la frutta a guscio (nociola, mandorla, noce brasiliana), piuttosto che con gli altri legumi (fagioli, carrube, lupino). Va comunque sottolineato che sebbene si osservi frequentemente co-sensibilizzazione tra arachide ed altri legumi/frutta a guscio in test in vitro (RAST) questo piuttosto raramente si traduce in reattività clinica (EC 1997).

L'allergene Ara h 8 sembra responsabile della cross-reattività talora osservata con l'allergene inalatorio Bet v 1 della betulla.



**Tabella 7 - Caratteristiche molecolari degli allergeni dell'arachide**

Allergene	Nome della proteina	Peso molecolare (Da)	Codici per ricerca in banca dati
Ara h 1	Vicilina (Proteina di riserva 7S)	71.345* 70.283*	GenBank: L38853 UniProt: P43237 GenBank: L34402 UniProt: P43238
Ara h 2	Conglutina	18.167^	GenBank: AY007229 UniProt: Q941R0
Ara h 3	Glicinina	58.350^	GenBank: AF093541 UniProt: O82580
Ara h 4	Glicinina	61.011	GenBank: AF086821 UniProt: Q9SQH7
Ara h 5	Profilina	14.051	GenBank: AF059616 UniProt: Q9SQI9
Ara h 6	Conglutina	14.929#	GenBank: AF092846 UniProt: Q9SQG5
Ara h 7	Conglutina	18.418	GenBank: AF091737 UniProt: Q9SQH1
Ara h 8	Pathogenesis-related protein Proteina PR-10	16.952	GenBank: AY328088 UniProt: Q6VT83

\* peso molecolare del precursore

# Peso molecolare del frammento sequenziato

#### 4.3 Soia (*Glycine max*)

La soia è un legume originario dell'Asia orientale, che ha poi trovato diffusione in tutti i continenti; è un legume altamente proteico, coltivato a scopi alimentari sia per l'uomo che per gli animali d'allevamento.

Spesso utilizzata nelle formule destinate all'allattamento dei soggetti allergici al latte vaccino, la soia si è dimostrata a sua volta in grado di indurre sensibilizzazione. È noto che il 14-35% dei soggetti allergici al latte vaccino diventa allergico anche alla soia.

Le caratteristiche molecolari degli allergeni della soia sono riassunte in **Tabella 8**. Sono stati riconosciuti altri allergeni, non inclusi nella lista della IUIS; tra questi la glicinina e la beta-conglicinina (Besler et al. 2000).

**Tabella 8 - Caratteristiche molecolari degli allergeni della soia**

Allergene	Nome della proteina	Peso molecolare (Da)	Codici per ricerca in banca dati
Gly m 1	HPS (Hydrophobic Protein from Soybean)	4.240*	GenBank: - UniProt: Q9S8F3
Gly m 2	SHP (Soybean Hull Protein)	8.000#	GenBank: - UniProt: -
Gly m 3	Profilina	14.100	GenBank: AJ223981 UniProt: O65810 GenBank: AJ223982 UniProt: O65809
Gly m 4	Stress-induced protein SAM22	16.772	GenBank: X60043 UniProt: P26987

\* peso molecolare del frammento sequenziato

# valore tratto dalla lista ufficiale degli allergeni IUIS



Relativamente alla *stabilità* degli allergeni ai trattamenti tecnologici, la soia come l'arachide mantiene il suo potenziale antigenico, ovvero la capacità di legare le IgE circolanti, anche dopo trattamenti termici a varie temperature e per tempi diversi. L'olio di soia, in cui la rettifica determina l'allontanamento della frazione proteica, risulta tollerato dalla maggioranza dei soggetti allergici (EC 1997). Più a rischio sembrerebbe la lecitina di soia, dal momento che sono stati pubblicati casi di grave sintomatologia clinica a seguito del consumo di questo prodotto da parte di soggetti allergici alla soia (Palm et al. 1998).

Per quel che riguarda il fenomeno della *cross-reattività*, numerose sono le segnalazioni di co-sensibilizzazione tra soia e arachide/frutta a guscio anche se, come già descritto nel caso dell'arachide, la reattività riscontrata nei test in vitro non necessariamente risulta associata a sintomatologia clinica.

#### 4.4 Frutta a guscio

Questa classe di allergeni alimentari, inclusi nella legge comunitaria, in realtà contiene 8 diversi frutti: la mandorla (*Amigdalus communis*), la nocciola (*Corylus avellana*), la noce (*Juglans regia*), l'anacardo o noce di Acajù (*Anacardium occidentale*), la noce di Pecan (*Corya illinoensis*), la noce del Brasile (*Bertholletia excelsa*), il pistacchio (*Pistachia vera*) e la noce del Queensland (*Macadamia ternifolia*). Non tutti questi frutti hanno elevata diffusione nel nostro Paese e di alcuni di essi gli allergeni sono poco conosciuti; verranno quindi riportati in **Tabella 9**, gli allergeni di questa categoria maggiormente conosciuti dal punto di vista molecolare e più interessanti per la prevalenza di eventi clinici.

Come si può osservare nella Tabella 9, tra gli allergeni della frutta a guscio troviamo componenti di tutte e quattro le categorie di allergeni vegetali descritte in precedenza (vedi punto 4); sono proteine *stabili*, non denaturate dai trattamenti termici a cui questi frutti vengono comunemente sottoposti prima della commercializzazione. Esistono casi documentati di *cross-reattività* sia tra i diversi frutti a guscio, sia con legumi anche se come già detto in precedenza gli eventi clinici non sempre vanno in parallelo alla co-sensibilizzazione valutata con test in vitro.

**Tabella 9** - Caratteristiche molecolari dei principali allergeni dei frutti a guscio

Allergene	Nome della proteina	Frutto	Peso molecolare (Da)	Codici per ricerca in banca dati
Ber e 1	Albumina 2S	Noce del Brasile	16.911*	GenBank: M17146 UniProt: P04403
Ber e 2	Globulina di riserva 11S	Noce del Brasile	52.296	GenBank: AY221641 UniProt: Q84ND2
Cor a 1 (vari isoallergeni)	Major pollen allergen	Nocciola	17.381*	GenBank: X70999 UniProt: Q08407
Cor a 2	Profilina	Nocciola	14.142	GenBank: AF327622 UniProt: Q9AXH5
Cor a 8	Lipid Transfer Protein	Nocciola	11.806*	GenBank: AF329829 UniProt: Q9ATH2
Jug r 1	Albumina 2S	Noce	16.373	GenBank: U66866 UniProt: P93198
Jug r 2	Vicilina	Noce	69.990	GenBank: AF066055 UniProt: Q9SEW4
Jug r 3	Lipid Transfer Protein	Noce	9.000#	GenBank: - UniProt: -

\* peso molecolare del frammento sequenziato

# valore tratto dalla lista ufficiale degli allergeni IUIS



#### 4.5 Sedano, sesamo e senape

L'allergia al sedano (*Apium graveolens*) ha una certa diffusione in Italia, mentre la sensibilizzazione a sesamo (*Sesamum indicum*) e senape (*Sinapis alba*) presentava fino a qualche anno fa una rilevanza clinica trascurabile. Con l'avvento della cucina "etnica" e la diffusione del sesamo, quale ingrediente dei prodotti da forno (dolci e pane), il numero di soggetti allergici a questi due alimenti è andato aumentando progressivamente. Anche in questo caso gli allergeni appartengono alle 4 diverse categorie di proteine vegetali descritte in precedenza e le relative caratteristiche molecolari vengono elencate in **Tabella 10**.

Il sedano viene consumato sia crudo sia cotto ed in entrambi i casi sono stati registrati casi di reazioni cliniche; tali segnalazioni indicano che gli allergeni del sedano sono almeno parzialmente *termostabili* (Ballmer-Weber 2000). Gli allergeni del sedano non sono elencati nella lista IUIS; sono stati comunque inclusi nella tabella perché rintracciabili come "allergeni del sedano" nelle banche dati internazionali.

Sono state identificate numerose proteine allergeniche del sedano in grado di indurre *cross-reattività*; tra queste particolarmente critica è Api g 1 che è responsabile di reazioni crociate con il polline della betulla (Bet v 1) e con altri vegetali (mela e carota) (Ballmer-Weber 2000).

Nel caso del sesamo sono stati descritti casi di reazioni anafilattiche in soggetti altamente allergici anche a seguito del consumo di olio di semi (Chiu e Haydik 1991).

**Tabella 10** – Caratteristiche molecolari degli allergeni di sedano, sesamo e senape

Allergene	Nome della proteina	Vegetale	Peso molecolare (Da)	Codici per ricerca in banca dati
Api g 1 <sup>§</sup>	Allergene maggiore Api g 1	Sedano	16.321	GenBank: Z48967 UniProt: P49372
Api g 2 <sup>§</sup>	Allergene maggiore Api g 2	Sedano	17.090	GenBank: Z75662 UniProt: P92918
Api g 5 <sup>§</sup>	Allergen Api g 5	Sedano	9.441 <sup>º</sup>	GenBank: - UniProt: P81493
Ses i 1	Albumina 2S	Sesamo	17.504	GenBank: AF24005 UniProt: Q9AUD1
Ses i 2	Albumina 2S	Sesamo	17.524*	GenBank: AF091841 UniProt: Q9XHP1
Ses i 3	Proteina analoga alla vicilina 7S	Sesamo	67.069	GenBank: AF240006 UniProt: Q9AUD0
Ses i 4	Oleosina	Sesamo	17.373	GenBank: AAG23840 UniProt: Q9FUJ9
Ses i 5	Oleosina	Sesamo	15.194	GenBank: AAD42942 UniProt: Q9XHP2
Ses i 6	Globulina 11S	Sesamo	51.830*	GenBank: AF091842 UniProt: Q9XHP0
Sin a 1	Albumina 2S	Senape	14.000 <sup>#</sup>	GenBank: - UniProt: -

\* peso molecolare del precursore

§ non incluso nella lista IUIS

º peso del frammento sequenziato

# valore tratto dalla lista ufficiale degli allergeni IUIS

#### 5. GLI ALLERGENI DI ORIGINE ANIMALE

Il Decreto Legislativo n. 114 e il DL n. 178 contemplano cinque alimenti o gruppi di alimenti di origine animale (**Tabella 4**). Di questi, latte e uova sono i principali responsabili di reazioni allergiche in età pediatrica, mentre i prodotti ittici (pesci, crostacei e molluschi) sono importanti allergeni dell'età adulta.



## 5.1 Latte

L'allergia al latte è sicuramente la più frequente e conosciuta allergia alimentare; la sua elevata prevalenza deriva dal fatto che i neonati che non possono essere allattati al seno, vengono alimentati con formule a base di latte vaccino. L'imaturità funzionale, sia del sistema gastro-intestinale sia del sistema immunitario nei primi anni di vita, fanno sì che l'allergia al latte vaccino compaia in percentuali variabili tra il 2 e il 7% dei bambini. L'allergia al latte vaccino ha normalmente un'evoluzione favorevole con l'insorgenza della tolleranza nella grande maggioranza dei casi entro i tre anni di vita (Host e Halken 1990).

Gli allergeni di origine bovina che hanno importanza per le reazioni cliniche dopo consumo di alimenti (ovvero latte e carne) sono denominati *Bos d 4-8* (Tabella 11).

Le proteine del latte sono classificate in *caseine* e *sieroproteine*, che costituiscono l'80 e il 20%, rispettivamente, delle proteine totali del latte. Le caseine (che comprendono  $\alpha_{s1}$ ,  $\alpha_{s2}$ , beta, kappa e gamma caseine) sono organizzate in strutture complesse chiamate micelle. Le gamma caseine sono frammenti della beta caseina; poco abbondanti nel latte, si formano grazie ai processi proteolitici che avvengono durante la stagionatura dei formaggi. Le sieroproteine sono la porzione proteica che rimane solubile dopo la cagliatura del latte richiesta dalla produzione del formaggio; includono:

- l'alfa-lattalbumina e la beta-Lattoglobulina che vengono sintetizzate a livello della ghiandola mammaria;
- la sieralbumina e le immunoglobuline di origine plasmatica;
- altre proteine minori, quali la lattoferrina, il lisozima, e altre.

Dal momento che la beta-lattoglobulina è assente nel latte di donna, si credeva in passato che questa proteina rappresentasse l'allergene maggiore del latte vaccino. Con il tempo si è invece evidenziato che anche le caseine sono allergeni maggiori e che spesso si verificano co-sensibilizzazioni. In pratica, molti soggetti allergici al latte vaccino risultano reattivi a più di una proteina.

Tabella 11 – Caratteristiche molecolari degli allergeni del latte

Allergene	Nome della proteina	Peso molecolare (Da)	Codici per ricerca in banca dati
Bos d 4	alfa-Lattalbumina	16.247*	GenBank: M18780 UniProt: P00711
Bos d 5	beta-Lattoglobulina	19.883*	GenBank: X14712 UniProt: P02754
Bos d 6	Siero albumina	69.293*	GenBank: M73993 UniProt: P02769
Bos d 7	Immunoglobuline	160.000#	GenBank: - UniProt: -
Bos d 8	alfa <sub>s1</sub> -Caseina	24.529*	GenBank: X00564 UniProt: P02662
	alfa <sub>s2</sub> -Caseina	26.019*	GenBank: M16644 UniProt: P02663
	beta-Caseina	25.107*	GenBank: M16645 UniProt: P02666
	kappa-Caseina	21.269*	GenBank: X14907 UniProt: P02668

\* peso molecolare del precursore

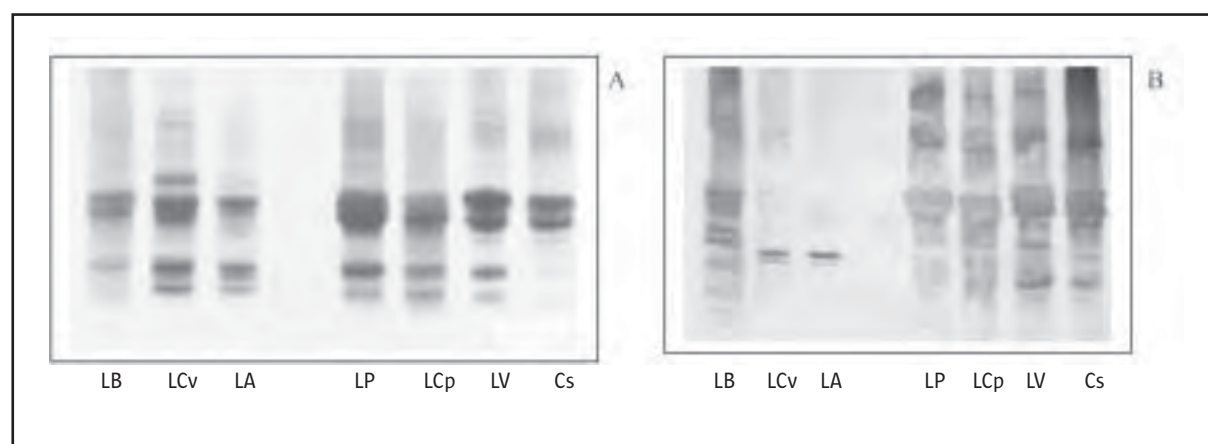
# valore tratto dalla lista ufficiale degli allergeni IUIS

Relativamente alla *stabilità* degli allergeni del latte ai processi tecnologici, vanno fatte diversificazioni tra le varie proteine. Le caseine sono stabili a tutti i trattamenti termici, a cui viene comunemente sottoposto il latte vaccino (pastorizzazione e sterilizzazione UHT). La beta-lattoglobulina e le altre proteine del siero, vengono invece, almeno parzialmente denaturate dai trattamenti termici. È comunque da escludere, se non dopo comprovata somministrazione orale in ambiente clinico, la tolleranza del latte dopo trattamento termico da parte dei soggetti allergici.



Molto superiore è la tolleranza delle proteine del latte quando siano sottoposte a digestione enzimatica ed è proprio su questo principio che sono state ideate le formule a base di proteine idrolizzate, destinate all'allattamento dei neonati allergici al latte vaccino. Va tra l'altro sottolineato che le caseine, molto stabili al trattamento termico, risultano invece facilmente aggredibili dall'attacco proteolitico degli enzimi del tratto gastro-intestinale, permettendo una importante riduzione del loro potenziale antigenico. I prodotti fortemente idrolizzati risultano molto ben tollerati e solo una piccola percentuale dei bambini allergici risulta clinicamente reattiva dopo il loro consumo. La sintomatologia allergica, talora molto severa, in questa piccola popolazione reattiva è associata per lo più alle tracce di proteine integre che ancora possono persistere nel prodotto finito (Restani et al. 1995).

La *cross-reattività* è un argomento estremamente delicato per i soggetti allergici al latte, in quanto c'è molta confusione nel consumatore tra allergia vera e intolleranza al lattosio. Inoltre si assiste spesso a messaggi pubblicitari confondenti che sostengono la tolleranza di latti di altra specie senza comprovata sperimentazione clinica (caso tipico è il latte di capra). La "tossicità" e la tolleranza dei latti di altre specie mammifere deve essere valutata caso per caso e non si può generalizzare vista l'estrema complessità del problema. A titolo di esempio, in **Figura 6**, viene mostrato un gel e il relativo immunoblotting ottenuto per incubazione con il siero di un soggetto allergico al latte vaccino. Si può osservare che questo soggetto molto reattivo nei confronti delle caseine (Cs) presenta IgE circolanti in grado di riconoscere anche le proteine del latte di bufala, capra e pecora, mentre molto inferiore risulta la reattività nei confronti delle proteine del latte di asina e cavalla. Questo quadro di *cross-reattività* è molto frequente e segue in modo fedele la similitudine filogenetica delle specie animali considerate, confermando quanto detto in precedenza, ovvero che le IgE circolanti non sempre sono in grado di discriminare proteine di specie animali molto vicine (vedi punto 2.3). Dal punto di vista clinico, questa osservazione si traduce nel fatto che l'introduzione del latte di un'altra specie animale in soggetti allergici al latte vaccino deve essere effettuata sempre con cautela perché non priva di rischi.



**Figura 6** - Separazione elettroforetica in SDS-PAGE delle proteine di latte di diverse specie animali (A) e immunoblotting ottenuto incubando la corrispondente membrana con il siero di un soggetto altamente allergico al latte vaccino (B)

LB = latte di bufala                      LCv = latte di cavalla                      LA = latte di asina  
 LP = latte di pecora                      LCp = Latte di capra                      LV = latte vaccino  
 Cs = caseine purificate

## 5.2 Uova

Anche le uova sono frequentemente coinvolte nelle forme allergiche infantili e, come per il latte, si osserva una tendenza all'acquisizione della tolleranza nei primi anni di vita. I principali allergeni dell'uovo sono elencati in **Tabella 12**; sono tutte proteine dell'albume e di queste il lisozima sembrerebbe responsabile della sensibilizzazione solo in un limitato numero di soggetti. Anche nel tuorlo sono state descritte proteine allergiche, benché la reattività riscontrata nei test clinici possa essere dovuta alle tracce di albume derivanti da una separazione incompleta delle due parti (è ben noto che la totale separazione dell'albume dal tuorlo è tecnicamente difficoltosa). Solo nel caso della livetina si può parlare di un allergene vero e proprio del tuorlo (Szepefalusi et al. 1994).



La *stabilità* degli allergeni dell'uovo è elevata e le reazioni cliniche si evidenziano nella maggioranza dei casi sia dopo il consumo di uovo crudo che di uovo cotto. Essendo l'uovo un ingrediente molto diffuso nel settore alimentare, la dieta dei soggetti portatori di questa allergia deve necessariamente avvalersi di un'attenta lettura delle etichette. A differenza dei prodotti a base di latte, anche l'idrolisi enzimatica delle proteine dell'uovo non sempre fornisce risultati soddisfacenti per i soggetti allergici. Nuove tecnologie proteolitiche, messe a punto grazie ad un finanziamento della Comunità Europea, hanno fornito recentemente risultati incoraggianti (REDALL, 2002).

**Tabella 12** – Caratteristiche molecolari degli allergeni dell'uovo

Allergene	Nome della proteina	Peso molecolare (Da)	Codici per ricerca in banca dati
Gal d 1	Ovomucoide	22.591*	GenBank: J00902 UniProt: P01005
Gal d 2	Ovalbumina	42.750	GenBank: J00895 UniProt: P01012
Gal d 3	Ovotransferrina (Conalbumina)	77.777*	GenBank: X02009 UniProt: P02789
Gal d 4	Lisozima	16.239*	GenBank: J00885 UniProt: P00678

\* peso molecolare del precursore

La valutazione del fenomeno di *cross-reattività* presenta caratteristiche peculiari; visto lo scarso utilizzo, la casistica sulla reattività crociata ad uova di altre specie è molto scarsa. Prove effettuate dagli autori mediante immunoblotting ha dimostrato come le IgE circolanti di soggetti allergici all'uovo riconoscano in modo equivalente l'ovoalbumina di gallina e quaglia (dati non pubblicati).

Un particolare caso di *cross-reattività* riguarda i soggetti sensibilizzati alla alfa-livetina che rientrano nel gruppo dei portatori della Bird-Egg Syndrome, ovvero dei soggetti che reagiscono oltre che al tuorlo dell'uovo alle piume degli uccelli. Anche se non clinicamente inequivocabile, i portatori di questa sindrome sono dei potenziali allergici anche alla carne di pollo dal momento che la alfa-livetina è omologa della sieralbumina.

### 5.3 Pesci

I pesci rappresentano una complessa classe di alimenti, con relazioni filogenetiche molto diversificate. L'allergia al pesce è ben conosciuta e si manifesta principalmente in età adulta. Nonostante il numero molto elevato di pesci inclusi nella dieta mondiale, solo alcuni allergeni di origine ittica sono stati identificati dal punto di vista molecolare (**Tabella 13**); tra questi, quello meglio caratterizzato è la parvalbumina del merluzzo, nota come *allergene M*. Anche nel caso del salmone la proteina coinvolta nella sintomatologia allergica è la parvalbumina. L'allergene M è *stabile* al calore e alla digestione; un caso di anafilassi è stato registrato in seguito al consumo di patatine, fritte in un olio usato in precedenza per friggere merluzzo (Yunginger et al. 1988).

La *cross-reattività*, pur frequentemente osservata nei test in vitro, trova solo parziale riscontro nella co-sensibilizzazione in vivo. In uno studio condotto da Bernhisel-Broadbent et al (1992) su un gruppo di soggetti allergici al pesce, che venivano sottoposti a somministrazione orale, si è osservata la seguente reattività:

- 7 soggetti reagivano ad una sola specie di pesce;
- 1 soggetto reagiva a due specie;
- 2 soggetti a tre specie.



**Tabella 13** – Caratteristiche molecolari dei principali allergeni del pesce

Allergene	Specie animale	Nome della proteina	Peso molecolare (Da)	Codici per ricerca in banca dati
Gad c 1	Merluzzo	Parvalbumina (Allergene M)	12.108	GenBank: - UniProt: P02622
Sal s 1	Salmone	Parvalbumina beta 1	11.889	GenBank: X97824 UniProt: Q91482
		Parvalbumina beta 2	11.252	GenBank: X97825 UniProt: Q91483

#### 5.4 Crostacei e molluschi

Anche crostacei e molluschi includono un elevato numero di specie, più o meno vicine dal punto di vista filogenetico. Tra le diverse specie sicuramente il gambero è quello più frequentemente responsabile di reazioni cliniche negli adulti. Anche in questo caso solo pochi allergeni sono stati studiati dal punto di vista molecolare e tra questi, la tropomiosina è l'allergene più conosciuto (**Tabella 14**).

**Tabella 14** – Caratteristiche molecolari dei principali allergeni di crostacei e molluschi

Allergene	Specie animale	Nome della proteina	Peso molecolare (Da)	Codici per ricerca in banca dati
Met e 1	Gambero	Tropomiosina	31.705	GenBank: U08008 UniProt: Q25456
Tod p 1	Calamaro	Tropomiosina	38.000 <sup>#</sup>	GenBank: - UniProt: -

<sup>#</sup> valore tratto dalla lista ufficiale degli allergeni IUIS

Come si può osservare in Tabella 14, la tropomiosina è l'allergene critico per le reazioni cliniche scatenate sia da molluschi (*Todarodes pacificus*, ovvero il calamaro) sia da crostacei. Viene qui a titolo di esempio riportato l'allergene del *Metapenaeus ensis* (Met e 1); molto simili sono gli allergeni maggiori di altre tre specie di gamberi (*Penaeus aztecus*, *Penaeus indicus*, *Penaeus monodon*).

La tropomiosina è stabile al calore e quindi può determinare reazioni cliniche dopo il consumo di crostacei (e molluschi) sia crudi che cotti.

Fenomeni di *cross-reattività* sono stati osservati non solo tra i diversi crostacei (aragosta, granchio, ecc.) e molluschi (seppie, ecc), ma anche con aracnidi (acari della polvere) ed alcuni insetti (scarafaggi) (Besler et al 2001).

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Amano M, Ogawa H, Kojima K, Kamidaira T, Suetsugu S, Yoshihama M, Satoh T, Samejima T, Matsumoto I. 1998. Identification of the major allergens in wheat flour responsible for baker's asthma. *Biochem J* 330: 1229-34.
- Ballmer-Weber B, Besler M, Hoffmann-Sommergruber K, Vieths S, Wuthrich B. 2000. Allergen Data Collection: Celery (*Apium graveolens*). *Internet Symposium on Food Allergens 2* (suppl 3):145-167.
- Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. 1992. Fish hypersensitivity. I. In vitro and oral challenge results in fish-allergic patients *J Allergy Clin Immunol* 89:730-7
- Besler M, Helm R., Ogawa T. 2000. Allergen Data Collection – update: Soybean (*Glycine max*). *Internet Symposium on Food Allergens 2* (suppl. 3): 1-35.
- Besler M, Daul CB, Leung PSC. 2001. Allergen Data Collection – update: Shrimps (*Natantia*). *Internet Symposium on Food Allergens 3*: 37-53.
- Breiteneder H, Radauer C. 2004. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 113: 821-830.
- Brusic V, Millot M, Petrovsky N, Gendel SM, Gigonzac O, Stelman SJ. 2003. Allergen databases. *Allergy* 58:1093-1100.



- CE (Comunità Europea) 2003. Direttiva 2003/89/CE del 10 Novembre 2003. *Official Journal of the European Union* L308/15 del 25.11.2003.
- CE (Comunità Europea) 2005. Direttiva 2005/26/CE del 21 Marzo 2005. *Official Journal of the European Union* L75/33 del 22.3.2005.
- Chapman MD. 2004. Allergen Nomenclature. In: *Allergens and Allergen Immunotherapy*. Lockey RF, Bukantz SC, and Bousquet J, Eds., Marcel Dekker Inc.
- Chiu JT, Haydik B. 1991. Sesame seed oil anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 88:414-415.
- DL 2006. Decreto Legislativo 8 Febbraio 2006, n. 114. "Attuazione delle direttive 2003/89/CE, 2004/77/CE e 2005/63/CE in materia di indicazione degli ingredienti contenuti nei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. 69 del 23 Marzo 2006.
- DL 2007. Decreto Legislativo 27 Settembre 2007, n. 178. "Disposizioni correttive ed integrative al decreto legislativo 8 Febbraio 2006, n. 114, recante attuazione delle Direttive 2003/89/CE, 2004/77/CE, in materia di indicazioni degli ingredienti contenuti nei prodotti alimentari, nonché attuazioni della Direttiva 2006/142/CE. G.U. n. 252 del 29 Ottobre 2007.
- EC 1997. Effect of Processing and Preparation of Foods. In: *Study on nutritional factors in food allergies and food intolerance*. European Commission, Brussels.
- Gendel SM, Jenkins JA. Allergen Sequence Databases <http://www.ilsa.org/file/Chapter6GendelandJenkins.pdf>
- Host A, Halcken S. 1990. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first years of life. *Allergy* 45: 587-596.
- King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsch DG, Platt-Mills TAE, Thomas WR. 1994. Allergen nomenclature. *Bull World Health Organ* 72: 797-780.
- Mari A, Riccioli D. 2004. The allergome web site – a database of allergenic molecules. Aim, structure and data of a web-based resource. *J. Allergy Clin Immunol* 113: S301.
- Marsch DG, Goodfriend L, King TP, Lowenstein H, Platt-Mills TAE. 1986. Allergen nomenclature. *Bull World Health Organ* 64:767-774.
- Ministero della Salute 2003. Prodotti dietetici senza glutine e alimenti di uso corrente non contenenti fonti di glutine. Informativa della Direzione Generale Pubblica Veterinaria, Alimenti e Nutrizione – Ufficio XII. Ottobre 2003.
- Palm M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Denery-Papini S, Fremont S. 1999. Food allergy to egg and soy lecithins. *Allergy* 55:199-201.
- Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H, Reunala T. 2001. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Immunol* 108:634-8.
- REDALL 2002. Reduced allergenicity of processed Foods (Containing animal allergens). Progetto Europeo QLK1-CT-2002-02687. <http://www.chemie.uni-hamburg.de/lc/redall/>
- Restani P, Velonà T, Plebani A, Ugazio AG, Poiesi C, Muraro A, Galli CL. 1995. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clin Exp Allergy* 23: 651-658.
- Restani P, Ballabio C, Corsini E, Fiocchi A, Isoardi P, Magni C, Poiesi C, Terracciano L, Duranti M. 2005. The basic subunit of Ara h 3 is the major allergen in one group of children allergic to peanut. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 94: 262-266.
- Szepfalusi Z, Ebner C, Pandjaitian R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, Kraft D, Ebner H. 1994. Egg yolk  $\alpha$ -livetina (Chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 93: 932-942.
- Tanabe S. 2001. Identification of wheat allergens. *Internet Symposium on Food Allergens* 3:163-170 (<http://www.food-allergens.de>).
- Taylor SL, Busse WW, Sachs MI, Parker JL, Yunginger JW. 1989. Peanut is not allergenic to peanut-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol* 83:900-904.
- Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, Benson PA, York JA, Biedrzycki L, Squillace DL, Helm R. 1988. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 260:1450-2.



# Aspetti clinici dell'allergia alimentare

Daniele Ghiglioni, Alberto Martelli,  
Paola Signoroni, Giorgio Bonvini,  
Oscar Mazzina\*, Alessandro Fiocchi  
Melloni Pediatria e\* Servizio Dietetico  
Associazione Allergia, Milano

## DEFINIZIONI E GENERALITÀ

L'allergia nelle ultime decadi ha assunto le caratteristiche fenomenologiche di una vera e propria epidemia<sup>1,2</sup>. In modo particolare l'allergia ad alimenti ha acquisito una notevole importanza sia per l'opinione pubblica che per tutto l'ambiente medico. L'allergia in generale e l'allergia alimentare in particolare è molto probabilmente la patologia più comunemente auto-diagnosticata, ma spesso anche sovra-diagnosticata dal paziente, mentre è stato osservato che non raramente viene sotto-diagnosticata dai medici e mal-diagnosticata dagli specialisti<sup>3</sup>.

Il consenso sulla terminologia, peraltro sempre in evoluzione<sup>4,5,6</sup>, è presupposto fondamentale, soprattutto in allergologia, per porre una corretta diagnosi e per poter giungere non solo ad un'adeguata terapia, ma anche a una prevenzione efficace. Inoltre una corretta interpretazione dei dati è fondamentale per pianificare i programmi di Salute Pubblica<sup>7</sup>.

Al fine di assicurare una comunicazione priva di ambiguità tra gli operatori sanitari, è raccomandabile l'uso della terminologia proposta nei documenti EAACI e WAO<sup>8,9</sup>. In tali documenti si afferma che l'**allergia** è una *reazione di ipersensibilità iniziata da meccanismi immunologici*. Vi si precisa che l'allergia può essere anticorpo-mediata o cellulo-mediata; nel primo caso, l'anticorpo responsabile della reazione appartiene di regola alla classe IgE: in tali casi gli individui sono definiti come affetti da allergia IgE-mediata. Tuttavia non tutti i soggetti allergici hanno reazioni associate alle IgE: ad esempio nell'anafilassi da immunocomplessi contenenti destrano o nella classica malattia da siero, che veniva inquadrata come reazione di tipo III, gli anticorpi possono appartenere all'isotipo IgG. Nell'aspergillosi broncopulmonare allergica (ABPA) possono essere presenti sia IgE che IgG, mentre la dermatite allergica da contatto è una reazione mediata da linfociti.

Per **allergia alimentare** si intende una *risposta anomala del sistema immunitario, scatenata dal contatto con un alimento che comunemente viene assunto senza problemi*. Anche l'allergia alimentare può, quindi, essere IgE mediata o non IgE mediata. Le reazioni avverse ad alimenti in generale sono comuni, ma le reazioni allergiche IgE mediate ad un alimento rappresentano solo una piccola percentuale di tutte le reazioni avverse agli alimenti. È vero, peraltro, che individui con dermatite atopica o sensibilizzati ad alcuni allergeni inalanti o al lattice, sviluppano più facilmente allergie alimentari rispetto alla popolazione generale. È osservazione comune, infatti, che lattanti con dermatite atopica moderata o grave sono più frequentemente allergici ad alimenti. Inoltre, bambini che sviluppano una reazione IgE mediata ad un alimento hanno un rischio maggiore di sviluppare reazioni IgE mediate ad altri alimenti e/o inalanti.

Il sistema gastrointestinale è deputato fisiologicamente a metabolizzare gli alimenti ingeriti, rendendoli assorbibili ed utilizzabili come substrato energetico e strutturale di crescita delle cellule. L'immunità acquisita o adattabile delle mucose ha due funzioni fondamentali e contrapposte: una di protezione contro gli agenti patogeni enterici e l'altra di mantenimento della tolleranza nei confronti delle proteine della dieta e dei batteri commensali. Per prevenire l'assorbimento di molecole indigerite con potenziale allergenicità esistono a livello gastrointestinale barriere fisiche (digestione, barriera mucosa, peristalsi) e immunitarie (IgA secretorie antigene-specifiche nel lume intestinale). Un ulteriore meccanismo di eliminazione è presente a livello sistemico dove IgA ed IgG sieriche specifiche per antigeni sono in grado di eliminare gli antigeni penetrati in circolo<sup>10</sup>. Di fronte alla grande quantità di antigeni che entra in contatto con il sistema gastrointestinale, il sistema immunitario sviluppa tolleranza (cioè non responsività immunologica) verso gli antigeni alimentari grazie a meccanismi immunologici che si sviluppano e vengono regolati nel tessuto linfatico dell'apparato gastrointestinale<sup>11,12</sup>. Vari meccanismi e fattori regolatori (**Ta-**

**Tabella 1** – Fattori che regolano il sistema immunitario a livello dell'apparato gastrointestinale.

1) Tipo, natura e quantità di antigene
2) Immaturità dell'ospite
3) Predisposizione genetica
4) Percentuale di assorbimento di ciascuna proteina con la dieta
5) Modificazioni dell'antigene da parte degli enzimi digestivi proteolitici



**bella 1)** del complesso equilibrio immunitario tra le risposte immunitarie sistemiche e la tolleranza orale sono stati dedotti da studi su modelli animali<sup>13</sup>. Molte di queste barriere sono tuttavia immature nel neonato e si sviluppano rapidamente nelle prime epoche di vita: IgA, IgM e IgG sieriche aumentano in circolo, soprattutto nei primi mesi di vita. L'allergenicità degli alimenti può essere determinata dalla combinazione delle seguenti caratteristiche degli antigeni alimentari: solubilità in acqua (che ne favorisce l'assorbimento), resistenza al pH, al calore e alla proteolisi degli enzimi digestivi<sup>14</sup>. Tali diverse prerogative dei singoli antigeni alimentari, unite alle predisposizioni genetiche dell'ospite e alle situazioni strutturali e immunitarie presenti nelle diverse epoche e condizioni di vita dell'individuo, conducono a diversi fenotipi clinici. In particolare i pazienti suscettibili, che non sviluppano la tolleranza del sistema gastrointestinale verso gli antigeni alimentari, possono presentare una varietà di risposte immunitarie che si estrinsecano con diversi meccanismi patogenetici raggruppati secondo la classificazione di Gell e Coombs<sup>15</sup>, oggi peraltro superata dalla nuova classificazione dell'EAACI<sup>8</sup>.

Nel linguaggio quotidiano spesso viene utilizzata la parola "allergia" per indicare una più generica "intolleranza" agli alimenti. Qualche volta questa "intolleranza" è effettivamente causata da una reazione allergica, ma in altri casi è causata da disturbi del metabolismo organico, a carenze di enzimi intestinali, oppure a effetti tossici dell'alimento (perché l'alimento è tossico o perché contiene tossine presenti a causa della cattiva conservazione) o infine ad idiosincrasia (reazione anormale in relazione alla quantità di cibo, o di additivo alimentare). In nessuno di questi casi la definizione "allergia" è giustificata, ed il pediatra deve fare attenzione ad evitare non solo di ingenerare confusioni, ma a non permettere che persistano nel linguaggio dei pazienti.

Gli **allergeni** sono *antigeni che causano manifestazioni allergiche*. La maggior parte degli allergeni che interagiscono con le IgE o le IgG sono proteine, spesso glicoproteine. In casi più rari, composti chimici a basso peso molecolare (carboidrati, isocianati o anidridi), che si comportano da apteni, sono considerati allergeni di tipo IgE. Nel caso della dermatite allergica da contatto, gli allergeni sono costituiti da sostanze a basso peso molecolare (cromo, nickel, formaldeide), che interagiscono con i linfociti T. Gli allergeni alimentari sono generalmente glicoproteine con peso molecolare compreso tra 10 e 70 kDa<sup>16</sup>. Gli allergeni più comuni sono, nel bambino più piccolo, latte, uovo, grano, soia, cui si aggiungono arachidi e noci, mentre nell'adulto sono arachidi, noci, pesce, crostacei, molluschi, frutta, vegetali. Gli epitopi allergenici alimentari maggiori sono stati identificati<sup>14</sup> e sono anche stati clonati e sequenziati i geni di alcuni dei maggiori allergeni<sup>17,18</sup>. Le sequenze aminoacidiche strutturali, sia sequenziali che conformazionali, sono responsabili delle reazioni crociate tra alimenti e possono essere particolarmente importanti per la persistenza dell'allergenicità al di là dell'età pediatrica (per esempio, l'ipersensibilità alla caseina<sup>19</sup>): infatti le reazioni crociate sono più frequenti in caso di omologia aminoacidica superiore al 70% o quando due proteine condividano la sequenza di 8 o più aminoacidi<sup>20</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Nella letteratura l'allergia alimentare si presenta con ampie differenze di prevalenza, che variano tra il 3,24% e il 34,9% nella popolazione generale<sup>21</sup>. Differenti criteri di inclusione, diverse definizioni di malattia e diversi punti di cut-off utilizzati nei tests degli studi clinici condizionano l'interpretazione dei risultati; d'altra parte il confronto è reso difficile dalle differenze geografiche, genetiche, culturali e di abitudini alimentari<sup>22,23,24</sup>.

Nonostante le difficoltà, la stima approssimativa dell'allergia alimentare è collocabile al 3% nella popolazione generale, in accordo con tre recenti studi europei sull'allergia alimentare percepita<sup>25</sup> o confermata al challenge<sup>26,27</sup>. Va rilevato che i loro criteri di inclusione per tests positivi per allergia, per quanto simili, non sono identici. Un'altra acquisizione condivisa è che la prevalenza dell'allergia alimentare sia più elevata nei primi anni di vita; l'incidenza viene stimata tra il 6 e l'8% nei primi 2 anni, mentre tende a diminuire con l'età. L'allergia alimentare in età pediatrica ha un valore medio di prevalenza del 5%<sup>28,29,30</sup>.

Dati più precisi sono disponibili sull'anafilassi. Dai dati sugli adulti lombardi l'incidenza di reazioni anafilattiche è dello 0,4% ed è maggiore nel sesso femminile e nei soggetti atopici<sup>31</sup>. In Europa esistono altri due lavori dai quali è possibile estrapolare alcune informazioni sulla possibile frequenza dell'anafilassi in età pediatrica, uno francese<sup>32</sup> e uno svizzero<sup>33</sup>; da essi è possibile giungere alla conclusione che la prevalenza di anafilassi in età pediatrica potrebbe essere compresa circa tra l'1 ed il 3% dei casi di allergia alimentare.

## LE MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le reazioni avverse ad alimenti possono essere dovute a meccanismi patogenetici immunologici o non-immunologici (**Tabella 2**). Le reazioni immunologiche ad alimenti possono essere IgE-mediate o non IgE-mediate. La presentazione clinica delle diverse reazioni avverse ad alimenti possono essere sovrapponibili. Ci sono, inoltre, condizioni non sicuramente correlate con l'assunzione di alimenti, quali la sindrome del colon irritabile o le



**Tabella 2** – Diagnosi differenziale delle reazioni avverse ad alimenti  
(modificato da Food allergy: a practice parameter. Annals of Allergy, Asthma and Immunology)

	REAZIONI IMMUNOLOGICHE	
	IgE MEDIATE	NON IgE MEDIATE
<b>SISTEMICHE</b>	1) A esordio immediato	
	2) A esordio ritardato	
<b>GASTRO- INTESTINALI</b>	1) Sindrome orale allergica	1) Enterocolite indotta da alimenti
	2) Allergia gastrointestinale immediata	2) Coliti da malassorbimento
		3) Malattia celiaca
		4) Coliche del lattante
<b>RESPIRATORIE</b>	1) Rinite	1) Emosiderosi polmonare indotta da latte vaccino
	2) Asma secondario a ingestione da alimenti	
	3) Asma secondario a inalazione da alimenti	
<b>CUTANEE</b>	IMMEDIATE	TARDIVE
	1) Orticaria acuta angioedema	1) Dermatite atopica
	2) Orticaria da contatto	
		1) Dermatite erpetiforme
		2) Dermatite allergica da contatto

REAZIONI NON IMMUNOLOGICHE
<b>A) REAZIONI ALIMENTARI DI EZIOLOGIA INCERTA</b>
1) Anafilassi da esercizio
2) Reazioni additivo-indotte
3) Esofago-gastroenteropatia eosinofilia
<b>B) NON TOSSICHE</b>
1) Intolleranza al lattosio
2) Malassorbimento carboidrati
<b>C) TOSSICHE</b>
1) Batterica
2) Farmacologica
<b>D) REAZIONI NON LEGATE AD ALIMENTI</b>
1) Sindrome del colon irritabile
2) Malattie infiammatorie intestinali

malattie infiammatorie croniche intestinali, i cui sintomi possono mimare reazioni ad alimenti. È importante riconoscere tali condizioni cliniche, più frequenti nell'età adulta, per evitare che il paziente abbia una scorretta interpretazione della propria malattia.

La sintomatologia dell'allergia alimentare, intesa come reazione IgE-mediata, non riguarda soltanto l'apparato direttamente in contatto con l'alimento, cioè il tratto gastrointestinale e in particolare la bocca, ma può interessare anche l'apparato tegumentario, l'apparato respiratorio, l'apparato circolatorio e il sistema nervoso centrale. Le vie di accesso all'organismo dell'alimento possono essere per ingestione, per contatto diretto o per



inalazione e possono portare a diverse reazioni sia per sede che per intensità. La reazione allergica alimentare IgE-mediata è tanto più grave quanto più rapida è la sintomatologia che determina e quanti più organi e/o apparati interessa contemporaneamente, fino all'interessamento sistemico (anafilassi e shock anafilattico).

Nella maggior parte dei casi le reazioni IgE-mediate avvengono rapidamente, da pochi minuti a due ore circa dal pasto con proteine allergizzanti, ma possono essere anche ritardate rispetto all'assunzione dell'alimento, come nella dermatite atopica e/o nell'allergia gastrointestinale<sup>34,35,36</sup>.

Le manifestazioni cliniche di allergia alimentare IgE-mediata a carico dell'**apparato digerente** sono: vomito, dolori addominali e/o scariche diarroiche, che compaiono dopo l'assunzione di cibi, come, per esempio, latte di mucca o uovo. Tali sintomi possono essere anche i primi sintomi di una reazione sistemica. Poiché tale sintomatologia non è specifica, nella diagnosi differenziale vanno prese in considerazione altre patologie immunologiche non IgE-mediate (per esempio malattia celiaca e sindromi da malassorbimento) o non immunologiche, frequenti a carico dell'apparato gastroenterico (per esempio la sindrome del colon irritabile). La sintomatologia gastroenterica si manifesta diversamente anche in base all'età del bambino: le **coliche del lattante**, caratterizzate da pianto, irritabilità, distensione addominale, abbondante emissione di gas intestinale, che persistono per più di 3 ore al giorno e per più di 3 giorni la settimana, sono state descritte nel 15-40% dei lattanti al di sotto di 4 mesi<sup>37</sup>. Esse raramente hanno una comprovata patogenesi immunologica<sup>38,39,40,41</sup>, tuttavia, secondo alcuni studi, fino al 10-15% di coliche del lattante possono riconoscere un meccanismo IgE-mediato<sup>42</sup>. Non essendo l'allergia alimentare IgE-mediata una causa frequente di coliche<sup>43</sup>, non è opportuno, quindi, che il pediatra vi pensi come prima causa possibile di fronte ad un lattante con coliche.

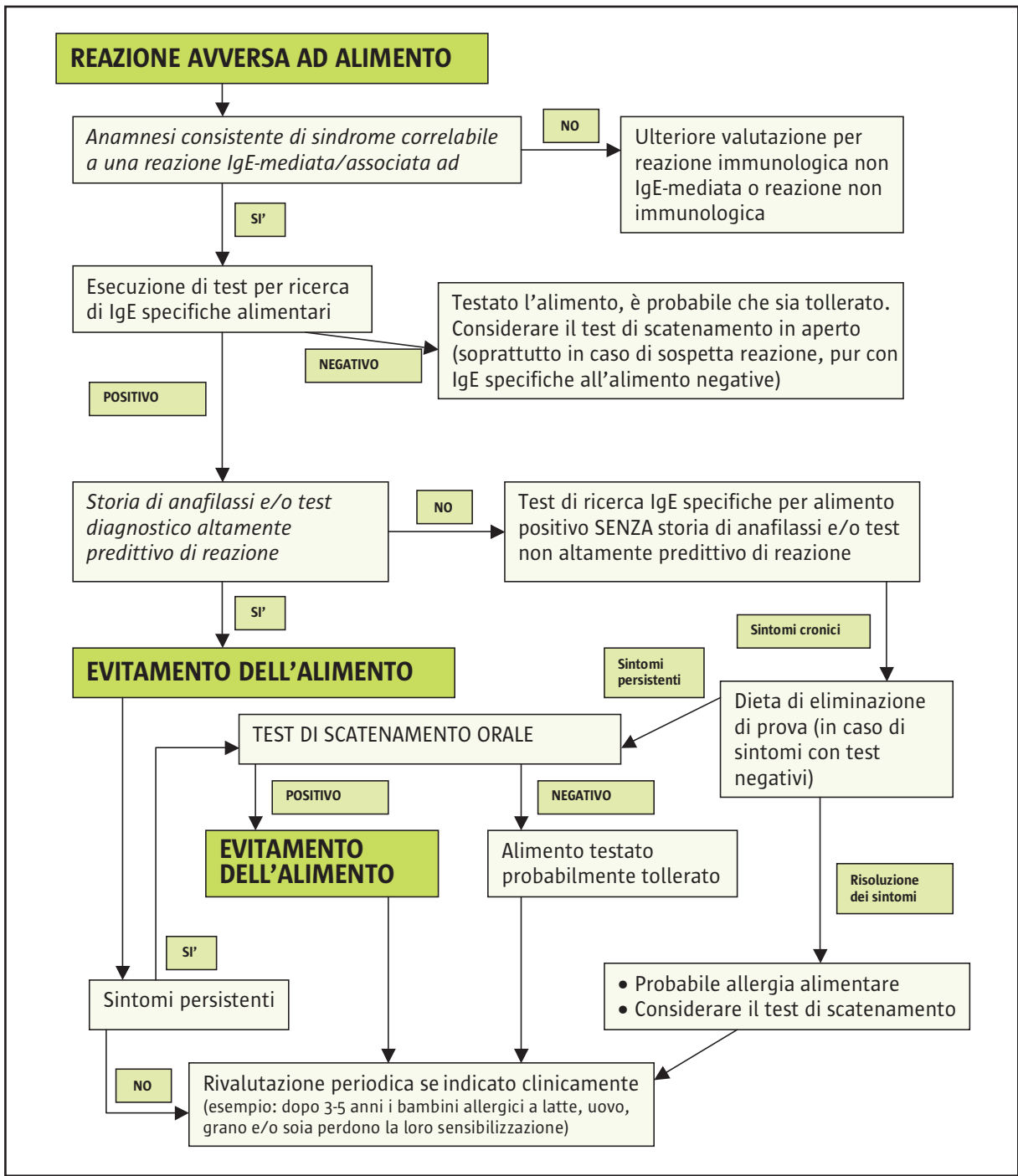
Il **reflusso gastroesofageo** nel primo anno di vita, caratterizzato clinicamente da vomito alimentare, accompagnato in modo vario da pianto, da risvegli notturni e da scarso accrescimento, è stato ritenuto, in alcuni bambini, causato da allergia non IgE-mediata<sup>44,45</sup>. La prevalenza di tale associazione non è chiara e viene stimata tra il 16 e il 42%<sup>46,47,48,49</sup> e non consente, pertanto, di pensare che tale patologia sia basata su meccanismi immunologici.

La **gastroenterite eosinofila** (o gastroenteropatia eosinofila) è dovuta all'infiltrazione delle pareti di stomaco ed intestino da parte di eosinofili in assenza di vasculite. Nel 50% dei casi è presente eosinofilia periferica. La presenza di eosinofilia periferica isolata non è, comunque, evidenza sicura di allergia alimentare. La sintomatologia, prevalentemente post-prandiale, può essere legata a malassorbimento da interessamento mucoso (diarrea episodica, steatorrea, compromissione dell'accrescimento nel bambino e perdita di peso nell'adulto, anemia, sangue occulto nelle feci, edemi da ipoalbuminemia), o di tipo ostruttivo (nausea, vomito, rifiuto ad alimentarsi, dolori addominali, senso di sazietà precoce), in caso di interessamento settoriale della muscolatura liscia intestinale. La gastroenterite eosinofila è rara nell'adulto. La diagnosi è basata sull'esame istologico (con evidenziazione dell'infiltrazione eosinofila, che essendo disomogenea, può richiedere fino a 8 biopsie) e sull'eosinofilia periferica<sup>50,51,52,53</sup>. Anche l'esecuzione di prick test e la determinazione sierica di IgE specifiche per alimenti può essere utile, ma, quanto più è precoce l'esordio, tanto più è probabile la negatività di tali tests. È pertanto una patologia allergica che può essere raramente IgE-mediata, più spesso non IgE-mediata: la sintomatologia è indotta da alimenti, generalmente quando sono presenti altri disordini atopici con IgE seriche elevate<sup>54,55</sup>. A volte una dieta di esclusione di 6-12 settimane, oltre che essere diagnostica, può condurre alla risoluzione della sintomatologia. La malattia può localizzarsi in qualsiasi tratto dell'intestino: è così denominata **esofago-gastroenteropatia eosinofila** (o esofago-gastroenterite eosinofila allergica, esofagite eosinofila allergica, enterocolite eosinofila allergica, enterocolite o proctite dieto-proteica). L'interessamento esofageo<sup>56</sup> non è frequente nel bambino e può essere associato con il reflusso gastroesofageo<sup>57,58</sup>. Nei bambini, d'altra parte, di regola il reflusso gastroesofageo non è associato con eosinofilia.

L'**enterocolite alimento-indotta**, generalmente non IgE-mediata, è presente nei bambini da 1 settimana a 3 mesi di vita e tende a risolversi, nella maggior parte dei casi, entro il terzo anno di vita<sup>59</sup>. La sintomatologia è caratterizzata da vomito e diarrea, a volte fino alla disidratazione e all'ipotensione, che si manifestano molte ore dopo l'assunzione di proteine alimentari, come latte e soia, ma, a volte, anche latte materno, presumibilmente per allergeni che vi sono passati<sup>60,61</sup>. I test cutanei sono spesso negativi, ma è presente sangue occulto nelle feci e in un terzo dei pazienti acidosi e metemoglobinemia<sup>62</sup>. La biopsia intestinale rivela appiattimento dei villi con infiltrazione della parete intestinale da parte di linfociti, eosinofili e mastociti. L'esecuzione di *challenge orale* con alimenti sospetti determina vomito e diarrea entro 3 ore e nel 15% dei casi anche ipotensione grave. La dieta di eliminazione risolve la sintomatologia entro 72 ore<sup>63</sup>. In bambini più grandi e in adulti sono stati descritti sintomi simili dopo alimentazione con uovo, riso, grano, avena, noci, pollo, tacchino, pesce e arachidi<sup>64,65</sup>.



**Tabella 3** – Proposta di percorso per la diagnosi e la gestione dell'allergia alimentare (modificato da Food allergy: a practice parameter. Annals of Allergy, Asthma and Immunology)



Anche le **intossicazioni alimentari** da tossine virali (tossina colerica) o batteriche (esotossina stafilococcica, enterotossina da *Escherichia coli*), da batteri (*Salmonella typhi* o *Escherichia coli*), o da sostanze attive farmacologicamente presenti, naturalmente o accidentalmente, negli alimenti (amine vasoattive, istamina, tiramina, triptamina, fenilentiamina, dopamina, noradrenalina, serotonina), come, ad esempio, nell'intossicazione sgombroide (vedere anche anafilassi), possono determinare vampate, sudorazione, nausea, vomito, diarrea, cefalea, palpitazioni, vertigini, tumefazione della faccia e della lingua, fino al distress respiratorio e allo shock, che possono mimare una reazione allergica IgE-mediata.

La **sindrome orale allergica**<sup>66</sup>, caratterizzata da eritema, edema e prurito della mucosa orale e faringea al diretto contatto con cibi scatenanti (frutta fresca, vegetali e più raramente latte, uovo e crostacei) è, invece, più fre-



quente nei pazienti affetti da rinite allergica da pollini. L'inizio della sintomatologia avviene entro 5 minuti dal contatto con l'alimento e la risoluzione è spontanea. Solo nell'1-2% dei casi si ha l'evoluzione della sintomatologia verso reazioni sistemiche fino all'anafilassi. La cottura dell'alimento può diminuire, ma anche aumentare l'allergenicità dell'alimento stesso<sup>67</sup>. La diagnosi è legata alla storia naturale e all'esito positivo di prick test e/o di prick by prick per gli alimenti in causa<sup>68,69</sup>.

Sintomatologia gastroenterica (prevalentemente diarrea e sintomi da malassorbimento) è presente anche in errori congeniti del metabolismo come l'intolleranza al lattosio. Altri deficit enzimatici sono: il deficit di disaccaridasi, la galattosemia e la fenilchetonuria. In tali patologie, ovviamente la causa della patologia non è un meccanismo immunitario, ma il deficit genetico più o meno grave di un enzima.

Tra le **manifestazioni cutanee** di allergia alimentare, l'**orticaria-angioedema** è, tra le patologie cutanee di origine allergica, la più "famosa", cioè quella più frequentemente riferita dai pazienti. In realtà la prevalenza effettiva della allergia alimentare nell'orticaria viene stimata in meno del 5% dei casi. Essa è caratterizzata da pomfi eritematosi che possono localizzarsi in qualsiasi regione corporea ed associarsi o meno ad angioedema soprattutto al volto, alle mani e ai genitali. Quando l'assunzione di alimento determina tale sintomatologia, la reazione ha inizio dopo pochi minuti dall'ingestione dell'alimento stesso e consente, quindi, una diagnosi agevole. Gli allergeni alimentari possono anche penetrare attraverso la cute integra o attraverso interruzioni della barriera cutanea<sup>70</sup>. Gli alimenti più frequentemente associati a questa sindrome sono, nell'adulto, pesce<sup>71,72</sup>, frutti di mare<sup>73</sup>, noci e arachidi e, nel bambino, uovo<sup>74</sup>, latte<sup>75</sup>, noci e arachidi; sono stati descritti quali causa di orticaria anche carne<sup>76</sup> e vegetali crudi<sup>77</sup>, frutta, riso<sup>78</sup>, senape<sup>79</sup>, birra<sup>80</sup> e molti altri alimenti. L'orticaria/angioedema acuto, che è IgE-mediato, deve essere distinto dalla dermatite da contatto allergica e da irritanti, che riconoscono altri meccanismi patogenetici. Per quanto riguarda l'orticaria cronica (durata superiore ai 6 mesi), per la quale viene spesso sospettata l'allergia quale causa, raramente l'ipotesi di una patogenesi allergica viene confermata: nel bambino l'allergia sarebbe causa di orticaria/angioedema cronico nell'8% dei casi, mentre nell'adulto, nell'1,4% dei casi<sup>81</sup>.

La **dermatite atopica** (DA) è una malattia cutanea cronica caratterizzata da lesioni eritemato-papulose che, cronicizzandosi, si evolvono verso la lichenificazione. Esse sono localizzate al volto, sulla superficie estensoria degli arti nel lattante, sulla superficie flessoria degli arti nella seconda infanzia e a livello di mani, piedi e superfici flessorie nell'adolescente e nell'adulto. Caratteristica imprescindibile è il prurito. Anamnesticamente è spesso presente una storia familiare e/o personale di atopia. L'EAACI ha coniato il termine di «AEDS», ovvero *Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome*, per correlare il ruolo dell'allergia (atopico) a quello della diagnosi clinica (eczema/dermatite). L'associazione tra DA e allergia è studiata da lungo tempo ed è particolarmente rilevabile nei primi anni di vita. Soprattutto nel primo anno di vita la DA può essere aggravata da una ipersensibilità allergica agli alimenti. In questo caso, l'osservazione dei genitori ha un ruolo estremamente importante nella valutazione clinica: in ambienti diversi, senza modificare l'alimentazione, la dermatite può avere un'evoluzione diversa, riducendo la possibile correlazione dermatite-alimentazione. È, invece, facilmente riconducibile a un'allergia alimentare l'eczema che compare o si aggrava quando il bambino assume un determinato alimento: in tal caso i test saranno spesso diagnostici. L'approccio in caso di DA prevede una fase di osservazione, più o meno lunga a seconda della gravità della sintomatologia. L'esecuzione di prick test (SPT) e la ricerca di IgE specifiche per i più comuni allergeni alimentari (latte, uovo, grano soia, poi arachide, noce e pesce), il cui esito porta alla terapia, con la dieta di esclusione mirata degli alimenti risultati positivi, o con la dieta di eliminazione oligoantigenica (carboidrato noto, un frutto, un tipo di carne e olio d'oliva) nei casi più gravi quando il risultato dei tests sia negativo. Il miglioramento della sintomatologia cutanea consente di eseguire, nella prima evenienza, un challenge di conferma, o, nella seconda evenienza, una reintroduzione graduale degli alimenti<sup>82</sup>. A questo va associata la terapia medica, topica e sistemica, soprattutto in assenza di miglioramento della sintomatologia con la dietoterapia.

Un'altra patologia che si presenta con sintomatologia cutanea è la **dermatite erpetiforme**. È una sindrome non IgE-mediata caratterizzata da un rash papulovesicolare cronico, intensamente pruriginoso a distribuzione simmetrica a livello delle superfici estensorie delle estremità e delle natiche<sup>83</sup>. Molti pazienti con questa dermatite sono affetti anche da enteropatia sensibile al glutine<sup>84</sup>. Nella cute, sia sana sia malata, dei pazienti affetti da dermatite erpetiforme sono presenti infiltrati di neutrofili con depositi di IgA e C3, caratteristicamente a livello della giunzione dermoepidermica, il cui riscontro istologico in altra sede è aspecifico<sup>85</sup>. La diagnosi può essere raggiunta anche grazie all'immunofluorescenza diretta ed ad accertamenti immunologici specifici<sup>86</sup>. La dermatite erpetiforme può manifestare anche sintomi gastroenterici caratteristici della **malattia celiaca**, della quale rappresenta una variante clinica. Le caratteristiche istologiche delle lesioni intestinali nella dermatite erpetiforme sono sovrapponibili, infatti, a quelle della malattia celiaca, con atrofia dei villi e infiltrati infiammatori<sup>87</sup>. Autoantigeni transglutaminasi, patogenomici di malattia celiaca<sup>88,89</sup>, sono stati rilevati a livello epidermico nella dermatite erpetiforme<sup>90</sup>.



**Tabella 4** – Prevalenza dell'asma indotto da alimenti

Popolazione pediatrica considerata	Prevalenza stimata di asma indotta da alimenti
Bambini con asma	5,7%
Bambini con APLV	29%
Wheezing indotto da alimento nelle reazioni acute	2-24%
Wheezing indotto da additivi alimentari	< 5%
Bambini con dermatite atopica	17-27%

Talvolta anche manifestazioni cliniche delle alte e basse vie aeree, quali **rinocongiuntivite, edema laringeo e asma bronchiale**<sup>91</sup> (Tabella 4), possono essere causate da allergia IgE-mediata per ingestione o inalazione di allergeni alimentari. Tali sindromi respiratorie da esposizione ad alimenti sono raramente presenti in modo isolato, mentre si accompagnano generalmente a sintomi che coinvolgono il tratto gastrointestinale e la cute. In pazienti già affetti da rinite allergica la prevalenza di rinite da allergia alimentare è di circa il 6,5%, mentre la percentuale di pazienti con allergia alimentare che presentano, dopo challenge orale, sintomatologia rinitica è tra il 5 e il 20% dei casi. Va distinta dalla rinite allergica da alimenti, tra le altre, anche la **rinite gustativa**, che si manifesta senza arrossamento al volto (presente nella sindrome di Frey) e che rappresenta una manifestazione di rinite vasomotoria.

L'asma è stata, invece, rilevata nel 5% dei bambini affetti da allergia alimentare<sup>92</sup>. Gli alimenti che possono scatenare una sintomatologia asmatica mediante inalazione, sono le arachidi, la carne, il pesce, i molluschi, il latte, con crisi che possono anche essere particolarmente severe<sup>93</sup>. In ambito professionale molti alimenti sono stati chiamati in causa per sintomi respiratori da inalazione: farine, granchio, soia, pesce, frutta, té essiccato, caffè tostato, caseina, vongole, gamberetti. Comunque anche in altri ambienti sono possibili sintomi respiratori all'inalazione di alimenti in soggetti estremamente sensibilizzati. I soggetti che sviluppano una reazione da inalazione di allergene alimentare non presentano necessariamente reazione in caso di ingestione dello stesso allergene (per esempio l'asma professionale di Baker), ma i soggetti, sensibilizzati originariamente per via inalatoria, possono sviluppare una reazione da ingestione dell'alimento<sup>94,95</sup>. La diagnosi di asma da allergia alimentare si basa sull'anamnesi, sulla valutazione clinica e strumentale con la spirometria, sui test allergologici in vivo ed in vitro, confermati sempre dall'esecuzione di challenge, preferibilmente in doppio cieco. La terapia è basata sull'eliminazione dalla dieta del/degli alimenti confermati dai challenge, ponendo attenzione alle eventuali possibili contaminazioni alimentari<sup>96</sup> ed alle modalità alternative di contatto con gli allergeni alimentari (inalazione).

La **sindrome di Heiner o emosiderosi polmonare indotta da latte vaccino** va sospettata nel lattante che presenta tosse cronica, broncospasmo, arresto dell'accrescimento, cui si associano anemia microcitica ipocromica, presenza di sangue occulto nelle feci, emosiderosi e infiltrati polmonari ricorrenti. È una rara condizione di ipersensibilità polmonare non IgE-mediata<sup>97</sup>, caratterizzata dalla presenza, nel siero dei pazienti affetti, di proteine precipitine del latte vaccino, correlate alla patogenesi della malattia<sup>98</sup>, il cui meccanismo immunopatogenetico non è ancora stato completamente chiarito<sup>99</sup>. In altri casi la sindrome di Heiner è stata correlata all'uovo e alla carne di maiale<sup>100</sup>. La presenza di eosinofilia nel sangue periferico, associata ad anticorpi precipitanti l'antigene responsabile, viene considerata una condizione necessaria, ma non sufficiente a porre la diagnosi. Una dieta priva di proteine del latte vaccino può condurre ad un miglioramento clinico, mentre la reintroduzione nella dieta delle suddette proteine può provocare la ripresa dei sintomi e un peggioramento del decorso clinico.

L'anafilassi è l'"end point" di questa descrizione sintomatologica di allergia alimentare. È la sindrome più temibile, *onset point* per potenziale gravità, con cui si può manifestare l'allergia alimentare IgE-mediata. Essa è una reazione generalizzata, che coinvolge più di due organi e che mette a rischio la vita del paziente<sup>101</sup>; può presentarsi anche in forma bifasica o prolungata<sup>102</sup>. L'anafilassi da allergene alimentare è causata dal contatto diretto con l'alimento a cui il paziente è allergico. Gli allergeni alimentari sono più facilmente causa di grave



**Tabella 5** – Anafilassi nel bambino: diagnosi differenziale

<ul style="list-style-type: none"><li>– <b>Quadri clinici frequenti coinvolgenti organi vari</b><ul style="list-style-type: none"><li>Distress respiratorio</li><li>Epilessia</li><li>Gastroenterite con orticaria</li></ul></li><li>– <b>Reazioni vaso-vagali</b></li><li>– <b>Sindromi con flush</b><ul style="list-style-type: none"><li>Carcinoide</li><li>Carcinoma midollare tiroideo</li><li>Tumori pancreatici</li><li>Epilessia autonoma</li><li>Flushing idiopatico</li></ul></li><li>– <b>Sindrome da ristorante</b><ul style="list-style-type: none"><li>Sindrome sgombroide</li><li>S. da monosodioglutammato</li><li>S. da solfiti</li></ul></li></ul>
--

<ul style="list-style-type: none"><li>– <b>Altre cause di shock</b><ul style="list-style-type: none"><li>Ipovolemico</li><li>Settico</li><li>cardiogeno</li></ul></li><li>– <b>Eccesso di Istamina endogena</b><ul style="list-style-type: none"><li>Mastocitosi sistemica</li><li>Leucemia promielocitica</li><li>leucemia basofila</li><li>Rottura di cisti idatidea</li><li>“Red man syndrome”</li></ul></li><li>– <b>Da cause inorganiche</b><ul style="list-style-type: none"><li>Attacchi di panico</li><li>Stridore di Munchausen</li><li>Globo isterico</li><li>Iperventilazione ansiosa</li></ul></li><li>– <b>Altre cause</b><ul style="list-style-type: none"><li>Angioedema ereditario</li><li>S. capillary leak syndrome</li><li>Sindrome di Gleich</li></ul></li></ul>
--

anafilassi in pazienti asmatici e allergici ad arachidi, noci o frutti di mare<sup>103</sup>. In bambini che vivono nel nord America l’anafilassi si verifica più frequentemente dopo ingestione di arachidi, noci, pesce, crostacei, latte e uova<sup>104</sup>. Generalmente il pallore e la riduzione della pressione sono preceduti da manifestazioni **cutanee**, come prurito, orticaria/angioedema (edema delle palpebre, delle labbra, della lingua), **respiratorie**, come rinocongiuntivite (starnutazione, rinorrea, lacrimazione), spasmo laringeo (stridore, disfonia), asma bronchiale (tosse, sibili, dispnea), **gastroenteriche** come crampi addominali, vomito, diarrea, **neurologiche** con variazione nel livello di attività, **generali** (sensazione di malessere: “non mi sento bene”). In tali evenienze si deve intervenire prontamente con un adeguato trattamento salvavita, altrimenti il collasso cardio-circolatorio può aggravarsi e condurre al decesso.

In caso di anafilassi IgE-mediata, la diagnosi si basa sulla presenza di IgE specifiche sieriche e/o cutanee. La  $\beta$ -triptasi sierica (che viene liberata durante la degranolazione mastocitaria) è elevata nella prima ora dall’inizio dell’episodio e può rimanere elevata fino a 12 ore, specie negli episodi di anafilassi da puntura d’insetti o da farmaci. Essendo stabile a temperatura ambiente, può essere dosata anche su campioni di siero ottenuti post-mortem<sup>105</sup>. In caso di anafilassi da alimenti, comunque, la  $\beta$ -triptasi è raramente elevata, probabilmente perchè, in questo tipo di reazione, sono coinvolti basofili e monociti-macrofagi, più che i mastociti. Elevati livelli di  $\alpha$ -triptasi (o triptasi immatura) possono, però, anche indicare la presenza di mastocitosi, come agente causale dell’episodio. Infatti questa patologia è caratterizzata da iperproduzione basale di  $\alpha$ -triptasi. Fino a 24 ore dopo l’inizio dei sintomi è possibile anche ritrovare nelle urine metilistamina<sup>106</sup>.

L’anafilassi in generale e l’anafilassi alimentare in particolare devono essere distinte da molte altre patologie elencate nella tabella 5.

Sono quadri clinici importanti per frequenza e gravità, facilmente distinguibili dall’anafilassi:

- 1) il **distress respiratorio**, a volte determinato dalla presenza di **corpi estranei in trachea**;
- 2) le **sindromi epilettiche**, in cui prevale l’ipotonìa e la perdita di coscienza;
- 3) manifestazioni orticarioidi in corso di **gastroenteriti**, specie se persistenti.

Inoltre le **reazioni vaso-vagali**, che più frequentemente mimano un’anafilassi, sono caratterizzate da ipotensione, pallore, debolezza, nausea, vomito e sudorazione profusa; riconoscono come causa, di solito, uno stress fisico o emozionale. Esse presentano bradicardia e non tachicardia, mentre la pressione arteriosa può essere normale; poiché la frequenza cardiaca può essere normale o ridotta anche in corso di anafilassi vera (come riportato in corso di anafilassi da puntura di insetti<sup>107</sup>), un importante criterio di diagnosi differenziale è l’assenza di



bronicospasmo e soprattutto di manifestazioni cutanee, quali orticaria, angioedema e flush. L'attivazione vagale sarebbe dovuta a stimolazione di tonocettori della parete del ventricolo sinistro dovuta a riduzione del ritorno venoso<sup>106</sup>. Nelle patologie che provocano flush vengono prodotti mediatori in grado di produrre sintomi simili all'anafilassi. Tra queste va menzionata la **sindrome da carcinoide**, dovuta alla produzione e liberazione in circolo da parte di tessuto tumorale di vari mediatori tra cui istamina, callicreina, neuropeptidi, prostaglandine e serotonina<sup>108</sup>. Questi pazienti presentano sintomi cutanei (flushing), gastroenterici (diarrea, dolori addominali), cardiovascolari e respiratori (bronicospasmo). Anche nel **carcinoma midollare della tiroide (CMT)** si può osservare un flush persistente al volto e alle estremità. I pazienti presentano, inoltre, telangectasie e spesso una storia familiare di CMT. I **tumori pancreatici**, secernenti peptidi vasoattivi intestinali, possono manifestarsi con flush persistente<sup>106</sup>. L'**epilessia autonoma**, che colpisce il sistema nervoso autonomo, può essere caratterizzata da crisi ipo- o ipertensive, flush, tachicardia e sincope. Il **flushing idiopatico** la cui causa è sconosciuta, colpisce generalmente il sesso femminile e si associa a sintomi cardiaci (palpitazioni, ipotensione) e gastroenterici (diarrea), in assenza di manifestazioni respiratorie<sup>108</sup>. Un flush vascolare transitorio, non pruriginoso, generalmente monolaterale, a carico del territorio facciale, cui si distribuisce il nervo auricolotemporale, accompagnato da forte salivazione deve far pensare alla **sindrome di Frey**, o **sindrome auricolotemporale**, o **sindrome del flush gustatorio**. L'iperemia cutanea può far pensare a una reazione allergica ad alimenti, in quanto si verifica in caso di ingestione di alimenti aspri o piccanti<sup>109</sup>.

La **sindrome sgombroide** è definita anche "avvelenamento da istamina". E' dovuta all'assunzione di pesce parzialmente decomposto e contenente notevoli quantità di istamina prodotta dall'enzima batterico istidina-decarbossilasi: istamina e acido cis-urocanico sono prodotti da batteri che proliferano nel pesce stoccato ad alte temperature. Tra questi sono incriminati *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus morgani*. L'assunzione di isoniazide sembra predisporre a tale sindrome<sup>110</sup>. Le manifestazioni cutanee sono comuni e consistono di solito in flush prolungato in assenza di pomfi. La diagnosi è facilitata quando la sintomatologia si presenta in più soggetti che hanno assunto lo stesso pesce. In laboratorio la sindrome sgombroide è caratterizzata da elevati livelli ematici di istamina, in assenza di aumentati livelli ematici di triptasi. La cosiddetta "sindrome da ristorante cinese" è indotta dalla ingestione di elevate quantità di glutammato monosodico (MSG) contenuto negli alimenti. I sintomi sono dolore toracico, bruciore al volto, flush, parestesie, sudorazione, cefalea, palpitazioni, nausea, vomito. Nei bambini possono comparire brividi, sensazione di freddo, grida e delirio. Il meccanismo non è noto. Dal 15 al 20% della popolazione è sensibile a dosi moderate di MSG, ma con grandi quantità il quadro clinico può manifestarsi in ogni individuo. I sintomi iniziano da un'ora fino a 12-14 ore dopo il pasto. I solfiti, che provocano sintomatologia simile da 1 a 14 ore dopo l'ingestione, sono sostanze contenute in gran quantità in gelatine, salse, vino, succhi di frutta, frutta disidratata, molluschi che si consumano in genere in ristoranti orientali. In tali casi l'anamnesi può rivelare una familiarità.

L'anafilassi va, inoltre, distinta da altre cause di shock. Lo **shock ipovolemico** può seguire a sintomi gastroenterici (diarrea e dolori addominali) ma, come in tutte le forme ipotensive, è assente l'interessamento cutaneo. Gli **shock ipovolemico, settico e cardiogeno**, inoltre, presuppongono solitamente una patologia di base, che facilita la diagnosi differenziale<sup>111</sup>.

L'**eccessiva produzione di istamina "endogena"** si verifica in patologie rare come la **mastocitosi sistemica**, la cui terapia non si discosta di troppo da quella della anafilassi vera. Anche la **leucemia acuta promielocitica** e la **leucemia basofila** possono indurre un quadro clinico anafilassi-simile soprattutto in caso di assunzione di tretinoina<sup>112</sup>.

La rottura di **cisti idatidee da echinococco** può provocare la liberazione massiva di istamina, con episodi simil-anafilattici<sup>113</sup>.

La vancomicina può provocare la "**red man syndrome**", mediata dal rilascio di istamina direttamente dai mastociti in assenza di sensibilizzazione<sup>106</sup>. L'infusione endovenosa rapida può causare reazioni cutanee (eritema od orticaria) e cardiocircolatorie (tachicardia e ipotensione); nei casi più gravi la sindrome prende il nome di "red neck".

Anche malattie inorganiche possono "mimare" l'anafilassi. Gli **attacchi di panico** si manifestano con sintomi cardiocircolatori (lipotimia, tachicardia), cutanei (flush), respiratori (polipnea) e gastrointestinali. La **disfunzione delle corde vocali**, tipica nell'età adolescenziale, è causata da una involontaria adduzione delle corde vocali, che tende ad restringere la rima della glottide, che si estrinseca con dispnea sia inspiratoria che espiratoria<sup>114</sup>. La diagnosi non è semplice e può essere fatta con una laringoscopia durante un test alla metacolina. Lo **stridore di Munchausen** è, invece, una adduzione volontaria delle corde vocali. Questi pazienti giungono al pronto soccorso con un edema laringeo indotto. A differenza del quadro precedente, l'adduzione delle corde nello



stridore di Munchausen si risolve se si invita il paziente a tossire<sup>115</sup>. Anche il **globo isterico** può essere posto in diagnosi differenziale con l'anafilassi: è una sensazione di blocco a livello faringo-esofageo tipico di soggetti ansioso-isterici, la sensazione è simile a quella di un corpo estraneo che impedisce la deglutizione, simulando un soffocamento. L'**iperventilazione su base ansiosa** con disfagia, disestesie periorali e periferiche possono manifestarsi (più spesso nell'adulto) in caso di esposizione a sostanze alimentari o inalate, ritenute dal paziente come allergeni. Anche in tali casi l'assenza di obietività cutanea è di ausilio.

Vi sono poi altre patologie che possono essere la causa di sindromi simili all'anafilassi. L'**angioedema ereditario** da deficit di C1-inibitore è una rara affezione autosomica dominante caratterizzata da episodi ricorrenti di edema sottocutaneo e sottomucoso che può coinvolgere l'apparato respiratorio e l'apparato gastrointestinale. Di solito le cause scatenanti sono rappresentate da traumi banali, come semplici manipolazioni odontoiatriche e non contatto con alimenti.

La cosiddetta "**sistemic capillary leak syndrome**" (sindrome sistemica da incontinenza capillare) è un'affezione grave, talora fatale, che colpisce giovani donne ed è caratterizzata da episodi acuti di aumento generalizzato della permeabilità del microcircolo con spostamento del plasma nel comparto extravasale<sup>12</sup>. Compare quindi angioedema generalizzato, ansia, malessere, irritabilità, oliguria, anuria. La causa è sconosciuta; si può talora documentare la liberazione massiva di alcune citochine come la IL-2.

La **sindrome di Gleich** fa parte di un sottogruppo della sindrome ipereosinofila (HES), in cui non c'è coinvolgimento d'organo. Gli episodi si presentano con angioedema in genere al volto, tronco, mani e piedi, con orticaria pruriginosa, febbre, rapido aumento di peso. Si può documentare ipereosinofilia (fino a 60-70.000/mm<sup>3</sup>) con iper-IgA e Iper-IgE. La sintomatologia è correlata al numero di eosinofili periferici che, rilasciando il contenuto dei loro granuli nella cute determinano anche degranolazione mastocitaria e conseguente angioedema<sup>116</sup>.

## DIAGNOSI

La diagnosi di allergia alimentare è complessa e si basa innanzitutto sull'anamnesi familiare e personale<sup>117</sup>. L'anamnesi è importante anche per la descrizione del quadro presentato dal bambino, che spesso giunge all'osservazione medica a sintomatologia scomparsa o modificata rispetto a quella che ha indotto i genitori a chiedere il consulto. La diagnosi attenta di allergia alimentare è anche il presupposto fondamentale per fornire informazioni adeguate alla famiglia, da un lato, evitando di creare false malattie e/o stati di ansia, che possono degenerare in isolamento o iperprotezione del bambino, dall'altro, consentendo alla famiglia di attuare una terapia, oltre che corretta, anche realmente efficace.

I bambini possono diventare allergici ad alimenti nei modi più vari<sup>118</sup>. L'anamnesi è fondamentale per conseguire i migliori risultati con i tests specifici, anche se gli skin prick tests (SPT) e i RAST non diagnosticano con precisione lo sviluppo di malattia in seguito all'ingestione di un determinato alimento<sup>119</sup>. Se per l'allergia alimentare possono essere eseguiti la determinazione di IgE totali sieriche, il prick test, la determinazione di IgE specifiche, il patch test, è certo che il test di scatenamento o test di provocazione orale (Tdp) con l'alimento in causa è lo strumento indispensabile per la diagnosi corretta di allergia alimentare.

Mentre per la diagnosi di allergia respiratoria i test cutanei sono spesso diagnostici e raramente si deve ricorrere ad altri accertamenti per confermare la diagnosi, l'allergia alimentare incontra maggiori difficoltà diagnostiche e i tests assumono valore diagnostico diverso per ciascun alimento.

Il prick test consiste nell'applicazione sulla pelle del bambino di una goccia dell'allergene da testare, nel pungerne la cute con un ago sottile e osservare la reazione dopo 15 minuti, considerando positivo un pomfo di diametro superiore a 3 millimetri con o senza alone di iperemia. Il prick test ha un ruolo accessorio nella diagnosi di allergia alimentare. Inoltre i prick preparati con estratti del commercio possono rappresentare un'indagine indicativa per l'allergia a proteine stabili, come quelle del latte vaccino e dell'uovo, mentre per frutta e verdura il test va eseguito con l'alimento fresco (il cosiddetto *prick by prick*), perché queste proteine allergeniche sono labili e vengono spesso alterate dalla preparazione industriale.

Benchè un test negativo escluda virtualmente un'allergia IgE-mediata, solo il 25-30% dei pazienti con SPT positivi sviluppano una reazione immediata quando sottoposti a test di provocazione orale con alimenti (Tdp)<sup>120,121</sup>. Inoltre, un test cutaneo può permanere positivo anche dopo l'acquisizione di tolleranza all'alimento specifico<sup>122</sup>. Che i tests cutanei per alimenti siano altamente specifici, ma dotati di scarsa sensibilità è una conclusione tratta da studi specifici per singoli alimenti, ma probabilmente eccessivamente generalizzata. Infatti, per le difficoltà intrinseche dell'argomento molti degli studi sono basati su popolazioni tanto piccole da rendere difficoltosa la valutazione statistica<sup>123</sup>. D'altra parte, quelli che hanno svolto valutazioni hanno calcolato la specificità e la sensibilità all'interno delle casistiche presentate, che, per quanto ampie, non possono essere applicate in assoluto



alla popolazione universale<sup>124</sup>. Infatti, se l'accuratezza viene valutata alimento per alimento ed allergene per allergene, si possono registrare eccezioni a questa regola. Per esempio la sensibilità e la specificità di uno skin test commerciale per la carne bovina risultano sorprendentemente elevate con l'impiego del teorema di Bayes<sup>125</sup>. Benchè limitati dal medesimo problema metodologico, dati simili sono stati prodotti anche per il dosaggio delle IgE specifiche mediante CAP System. Le loro specificità e sensibilità sono paragonabili a quelle del SPT. Per positività elevate, alcuni dosaggi CAP (quello per latte, uovo, grano, soia, arachide e pesce) sono stati accreditati di un alto valore predittivo positivo, tale da rendere praticamente poco utile l'esecuzione del Tdp<sup>126</sup>.

D'altro canto, la sensibilizzazione ad alimenti è un potente fattore predittivo dello sviluppo successivo di sensibilizzazione allergica per i comuni aeroallergeni dell'infanzia. In particolare è stato documentato che la presenza di IgE specifiche per l'albumina ( $\geq 0.35$  kUI/l) correla con lo sviluppo di asma. In combinazione con un'anamnesi familiare positiva per atopia, questo fattore è altamente predittivo di allergia ad inalanti all'età di 3 anni con una specificità del 99% ed un valore predittivo positivo del 78%<sup>127,128</sup>.

Un terzo ausilio per la diagnosi di allergia alimentare è l'**atopy patch test (APT)**, attualmente sotto attenta investigazione, perchè potrebbe fornire molte indicazioni sulle reazioni agli alimenti mediate da linfociti T<sup>129</sup>. È stato recentemente osservato che mentre i genitori spesso riconoscono gli alimenti che scatenano eczema associato ad orticaria e li evitano, è assai più difficile per loro identificare gli alimenti responsabili di reazioni ritardate<sup>130</sup>. Questa osservazione conferisce interesse a tali studi.

I **Tdp o test di scatenamento** o, con il termine inglese, i "challenges" sono prove diagnostiche, in vivo, che vengono eseguite per confermare, in via definitiva, una preliminare e sospetta diagnosi di allergia alimentare.

I Tdp possono essere condotti con tre diverse modalità:

- **in aperto** dove tutti sono a conoscenza del tipo di alimento che viene proposto;
- **in cieco semplice** dove il Pediatra è al corrente ed il bambino e i genitori no;
- **in doppio cieco contro placebo (DBPCFC)** dove né il Pediatra né il bambino con i genitori sono al corrente del tipo di alimento somministrato in quel momento.

Nel 1973, May<sup>131</sup> iniziò, nei bambini con asma bronchiale, un'indagine sistematica per le reazioni allergiche ad alimenti utilizzando i DBPCFC che rappresentano oggi il "gold standard" per la diagnosi di allergie alimentari<sup>132,133</sup>. La prova consiste nella somministrazione per os, in doppio cieco e, di norma, in giorni diversi, di quantità crescenti di placebo e dell'alimento in questione. In realtà, nell'età pediatrica, il cieco deve essere triplo perchè neanche i genitori devono essere a conoscenza del tipo di cibo somministrato. Solo il personale della sezione di Dietologia, che prepara il test, è a conoscenza dell'alimento proposto in quel momento (verum o placebo).

Ciascuno di questi tre tests è in grado, da solo, di svelare le reazioni allergiche immediate (IgE mediate) e tardive (non IgE mediate) agli alimenti.

Benchè in assenza di studi comparativi per alcuni parametri specifici (come ad esempio l'intervallo di tempo fra due challenge successivi o l'incremento delle dosi proposte) non sia possibile stilare linee guida, che possano uniformare ogni passaggio nelle procedure dei Tdp, una position paper dell'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) ha contribuito a definire e standardizzare alcune caratteristiche dei Tdp<sup>134</sup>.

In conclusione la diagnosi di allergia alimentare è sempre più basata su dati scientifici ed è una parte importante della professionalità del medico e del pediatra in particolare. Oltre ad essere fondamentale per una terapia corretta, assume un importante valore prognostico in considerazione del fatto che la sensibilizzazione ad alimenti rappresenta un fattore predittivo del successivo sviluppo di sensibilizzazione allergica ai comuni aeroallergeni dell'infanzia. Pertanto un'accurata diagnosi di allergia alimentare rappresenta oggi più che mai un possibile contributo alla comprensione dello sviluppo della "marcia allergica".

## TERAPIA

In generale si può affermare che la gestione dell'allergia alimentare è basata su 3 caposaldi fondamentali: evitamento, educazione, farmacoterapia. Attualmente il solo trattamento disponibile è l'**evitamento dell'alimento** o degli alimenti identificati come allergizzanti per il paziente in esame<sup>81</sup>. Comunque una dieta di evitamento sembra più facile da prescrivere che da mettere in pratica visto che i bambini possono essere estremamente sensibili a minime quantità e lo scatenamento della sintomatologia può essere un ingrediente comunemente usato in altri alimenti. Oltre all'ingestione, anche il contatto cutaneo e l'inalazione, come già segnalato, possono essere fattori scatenanti di reazioni gravi<sup>135</sup>. La cottura e specialmente i processi industriali di trattamento al calore dell'alimento possono permettere ad individui sensibilizzati di tollerare alimenti, che, crudi, possono aver provocato reazioni a rischio di vita<sup>136</sup>. Il controllo del percorso di assunzione (assimilazione) è l'unico fattore di rischio modificabile che interessa tutte le manifestazioni cliniche di allergia alimentare, comprese le



reazioni ritardate<sup>137,138</sup> e la dermatite atopica<sup>139</sup>. Tuttavia, mentre una dieta di eliminazione può essere realizzata facilmente quando l'alimento incriminato è consumato solo saltuariamente e possiede un valore nutrizionale limitato o è facilmente sostituibile, essa difficilmente è proponibile in presenza di molteplici fattori scatenanti allergizzanti, che sono ubiquitari, ma anche in caso di diete che richiedano l'eliminazione di proteine ad alto valore nutrizionale. Studi clinici in doppio cieco controllati con placebo evidenziano che **il latte vaccino, l'uovo, il grano, la soia, il pesce e l'arachide sono responsabili di più del 90% delle allergie alimentari in età pediatrica**. Sorprendentemente pochi studi sono stati intrapresi per valutare l'impatto nutrizionale di una dieta di esclusione di un singolo alimento o di una dieta di esclusione estensiva. La principale preoccupazione dei pediatri resta l'accrescimento: per esempio la qualità dello sviluppo sembra ridotta tra i bambini allergici, in particolare in quelli con dermatite atopica. Secondo le ipotesi correnti, una crescita ridotta nell'infanzia potrebbe segnalare o determinare effetti negativi negli anni successivi<sup>140</sup>. Tuttavia non è ancora chiaro se siano responsabili, insieme o separatamente, la malattia in sé, una dieta ristretta o fattori genetici. Indipendentemente dalla causa reale, i latti formulati per lattanti e le diete dei bambini richiedono una precisa valutazione degli aspetti nutrizionali su una base strettamente individuale. Di conseguenza è consenso nella letteratura che "diete estensive possono essere utilizzate come mezzo diagnostico solo per brevi periodi"<sup>141</sup> e che "è fondamentale fornire una dieta bilanciata che contenga in modo adeguato proteine, calorie, oligoelementi e vitamine"<sup>142</sup>. Questo è più importante per i bambini più piccoli con allergia alle proteine del latte vaccino, le cui esigenze nutrizionali richiedono la garanzia di un bilanciato rapporto calorico-proteico, una composizione aminoacidica e una sorgente adeguata di calcio<sup>143</sup>. Ignorare questi principi può condurre a diete improprie, a volte con effetti drammatici<sup>144</sup>. Un'ultima considerazione nella pianificazione della gestione dietetica dell'allergia alimentare viene **dalla storia naturale della malattia**: molti lattanti non presentano più reazione clinicamente evidente all'alimento, quando iniziano a camminare. Così il 90% dei bambini allergici alle proteine del latte e il 50% di quelli allergici all'uovo nel primo anno di vita, possono tollerare il latte e l'uovo dal terzo anno di vita. L'allergia, o la percezione familiare dell'allergia alimentare, può anche influenzare lo sviluppo di salutari abitudini alimentari<sup>145</sup>. Clinicamente questo comporta la necessità di rivalutare annualmente tutti gli interventi dietetici e le strategie di esclusione alimentare con i genitori del paziente<sup>146</sup>.

La **desensibilizzazione** (immunoterapia) nell'allergia alimentare non rappresenta attualmente un'alternativa alla dieta di eliminazione. Un protocollo di desensibilizzazione, che riduca il rischio di reazioni più gravi, associato a diete di eliminazione nei bambini affetti da allergia alimentare potrebbe ipoteticamente essere utile. Tuttavia l'immunoterapia con allergeni alimentari non si è dimostrata decisamente efficace o sicura. La somministrazione sottocutanea di estratti naturali<sup>147</sup> o modificati<sup>148</sup> di arachidi è stata tentata, ma le somministrazioni hanno provocato reazioni sistemiche o gravi effetti avversi. In assenza di studi di coorte in cieco, restano dubbi sull'effettiva efficacia della desensibilizzazione orale con proteine del latte vaccino. Dall'evidenza aneddotica in alcuni casi<sup>149,150,151</sup> numerose argomentazioni sono contrarie a questo metodo di induzione alla tolleranza. Innanzitutto l'allergia alle proteine del latte vaccino non è una condizione permanente per tutta la vita. Inoltre la "tolleranza" tende a scomparire se il bambino non assume giornalmente le proteine del latte vaccino. Clinicamente l'evidenza indiretta di miglioramento della sintomatologia, in pazienti sensibilizzati alle proteine del latte vaccino, assumendo dosi crescenti di latte, suggerisce, al contrario, l'aumento della sensibilizzazione e dell'allergia alimentare. Questo è anche dimostrato dall'aumentato rischio di allergia alle proteine del latte vaccino in caso di introduzione precoce in epoca neonatale di latte vaccino<sup>152</sup>; parimenti tale rischio viene ridotto ritardando l'introduzione di allergeni alimentari<sup>153,154,155</sup>. Nel 2006, pertanto, l'ACAAI Food Allergy Parameter ha qualificato l'immunoterapia per allergia alimentare come "sperimentale" e non come un'attuale opzione clinica. Comunque, la ricerca è in corso e l'uso futuro di allergeni ricombinanti<sup>156</sup> o peptidi sintetici<sup>157</sup> per la desensibilizzazione potranno divenire più promettenti.

Un altro problema nella gestione dell'allergia alimentare è rappresentato dai prodotti alimentari del commercio. **L'etichettatura** è una questione rilevante per i consumatori allergici agli alimenti sia in ordine agli alimenti trattati, sia per quanto riguarda gli alimenti preconfezionati. L'assunzione accidentale di allergeni alimentari in alimenti trattati preconfezionati, dovuta ad etichettature non chiare, è certamente un fattore di rischio modificabile.

Una siffatta legislazione, volta alla protezione del consumatore, ha determinato ora, per assurdo, il rischio opposto: pur non prevedendo l'indicazione in etichetta di potenziali contaminanti, molti produttori indicano ora in etichetta la scritta "può contenere", come avvertimento di una contaminazione che potrebbe essersi verificata nella preparazione di quell'alimento. Questo può portare il consumatore a una restrizione delle scelte alimentari in realtà potenzialmente sicure.



Un altro esempio tipico di eliminazioni eccessive di presunti contaminanti allergizzanti è il **lattosio**: indicato in pubblicazioni<sup>158</sup>, reviews<sup>159</sup> e position papers<sup>160,161</sup> come possibile causa di reazione in bambini affetti da allergia alle proteine del latte vaccino, non viene mai citato quale causa scatenante di reazione avversa in bambini affetti da allergia alle proteine del latte vaccino. Nemmeno studi in doppio cieco contro placebo hanno mai dimostrato reazioni allergiche determinate dal lattosio<sup>162</sup>. Pertanto l'eliminazione del lattosio (contenuto anche in prodotti farmaceutici, quali i dentifrici) non è assolutamente giustificata in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino.

Per quanto riguarda le reazioni crociate tra alimenti è noto che le allergie multiple ad alimenti sono rare e il challenge alimentare conferma l'allergia a non più di uno o due alimenti. Inoltre non più di una dozzina di alimenti rende conto della gran parte dell'ipersensibilità indotta da alimenti<sup>163</sup>. Pertanto raramente è necessaria una dieta di eliminazione estensiva e sono da evitare diete di eliminazione basate su presunte reazioni crociate tra proteine diverse<sup>164</sup>. Cereali, legumi e pesce sono esempi che richiederebbero l'eliminazione di pressoché tutti i costituenti della famiglia botanica o animale per un'adeguata eliminazione di possibili reazioni allergiche crociate. Perfino per quanto riguarda la carne bovina, che contiene antigeni comuni<sup>165</sup> e sequenze aminoacidiche omologhe<sup>166</sup> al latte vaccino, con una prevalenza di ipersensibilità alla carne bovina in bambini allergici al latte vaccino fino al 20%<sup>167</sup> e la presenza di allergia al latte vaccino praticamente nel 100% dei bambini allergici alla carne bovina<sup>168</sup>, è possibile modificare la reattività clinica in bambini allergici alla carne bovina<sup>169</sup> con trattamenti termici industriali, più che con la cottura domestica. **Liofilizzati e omogeneizzati di carne diventano così alternative alimentari efficaci in bambini allergici alle proteine del latte vaccino.**

In bambini allergici al latte l'eliminazione degli alimenti potenzialmente cross-reattivi con il latte (banana, castagna, avocado, kiwi, papaya, mango, frutto della passione, ananas, pompelmo, arancia, pesca, melone, patata, pomodoro, sedano e arachide) è giustificato dopo un'attenta valutazione allergologica solo per gli alimenti più frequentemente cross-reattivi, salvo per quelli finora già consumati liberamente dal paziente<sup>170</sup>.

Nei lattanti allergici alle proteine del latte vaccino sono state elette, sia in Europa<sup>171</sup> sia negli Stati Uniti<sup>172</sup>, per la prevenzione e per il trattamento dell'allergia alle proteine del latte vaccino le formule estensivamente idrolizzate di latte vaccino. L'American Academy of Pediatrics indica, inoltre, che le formule di soia possono essere utilizzate per il trattamento dell'allergia alimentare soprattutto dopo i 6 mesi di vita, mentre non sono raccomandate per il trattamento di lattanti con proctocolite ed enterocolite non IgE-mediata.

La formula di riso idrolizzata (HRF) rappresenta una delle ultime alternative in ordine di tempo nella gestione dell'allergia alimentare e in modo particolare dell'APLV.

Questo cereale, da tempo utilizzato nelle diete oligoantigeniche a causa del suo basso potenziale allergenico, è stato recentemente utilizzato per la preparazione di un latte formulato a base di proteine idrolizzate del riso, consigliato proprio per la terapia della APLV e nella allergia alla soia.

I presupposti teorici per l'utilizzo di questo tipo di latte sono buoni; due recenti studi clinici ne hanno dimostrato la buona tollerabilità ed un buon outcome sul piano nutrizionale. Tuttavia, sono necessari studi prospettici con un campione più numeroso per saggiare pienamente la possibilità di utilizzo di questa formula nella dietoterapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino.

I latti di riso non appositamente destinati all'alimentazione del bambino sono più propriamente delle bevande a base di riso e come tali non possono essere utilizzati come alimento sostitutivo del latte formulato. La loro composizione risulta carente in alcuni nutrienti e l'uso improprio di tali bevande può portare a deficit nutrizionali. Nella HRF la proteina utilizzata è una proteina estensivamente idrolizzata di riso, supplementata con L-lisina e L-treonina, per avvicinarne la composizione aminoacidica a quella del latte umano.

Il rapporto di efficienza proteica (quale standard di valutazione della qualità della proteina di HRF) è pari al 106% di quello della caseina. Il profilo nutrizionale completo e il peso molecolare del HRF è stato pubblicato in letteratura<sup>173</sup>. Lo stesso lavoro ha valutato la tolleranza clinica del HRF, mentre non è noto se la sensibilizzazione al riso sia dovuta a una cross-reattività con la soia. A tale proposito sono necessari ulteriori studi su larga scala.

Per quanto riguarda altri potenziali sostituti del latte vaccino, l'impiego del latte di capra va accuratamente evitato in quanto le proteine ivi contenute cross-reagiscono in percentuale molto elevata con le PLV; la maggior parte dei bambini con APLV sono allergici anche al latte di capra. Quest'ultimo, tra l'altro, è carente dal punto di vista nutrizionale (vitamina D, C, B6, B12 e acido folico) e presenta un eccesso di osmolarità che non lo rende adatto alla nutrizione del lattante.

Da ultima, ma non per importanza, va considerata la **terapia medica**. Essa gioca un ruolo fondamentale soprattutto nelle reazioni gravi generalizzate, come l'anafilassi. La somministrazione pronta di adrenalina è un



presidio fondamentale salvavita ancora troppo poco utilizzato dal medico e poco conosciuto dai pazienti. Oltre all'utilizzo, tra gli altri farmaci, di cortisonici (72%) e di antistaminici (19%) per via generale, l'adrenalina viene somministrata solo nel 18% dei casi di anafilassi<sup>174</sup>. Negli USA l'allergia alimentare è causa di 30000 episodi/anno di anafilassi, di 2000 casi/anno di ospedalizzazione e di 200 morti/anno. Tra i bambini allergici la possibilità di ricorrenza di episodi gravi di anafilassi è 1 episodio ogni due anni<sup>175</sup>, con una mortalità del 0,6-5% degli episodi<sup>176,177</sup>. La maggior parte di tali episodi in bambini, la cui allergia alimentare è nota, sono evitabili. La maggior frequenza di tali episodi fuori dal domicilio sottolinea l'importanza sociale della malattia. Il dosaggio dell'adrenalina è di 0,01 mg/Kg, fino a 0,5 mg e la somministrazione può essere ripetuta, se necessario, dopo 5 - 30 minuti<sup>178</sup>. Qualora non fosse noto il peso un dosaggio approssimativo è di 50 µg fino a 6 mesi, 120 µg tra 6 mesi e 6 anni, 250 µg tra 6 e 12 anni e 500 µg oltre i 12 anni<sup>179</sup>. La somministrazione deve avvenire per via intramuscolare nella coscia<sup>180</sup>. Esistono oggi in commercio preparati pronti all'uso, il cui utilizzo è estremamente facile, ma che richiede comunque un'adeguata illustrazione al paziente e/o ai genitori e/o alle persone in stretto contatto con il bambino. L'informazione e l'educazione degli insegnanti e del personale sanitario è molto importante per un efficace intervento, che eviti inutili ritardi o errori di somministrazione<sup>181,182</sup>.

### **CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE**

L'unica forma di trattamento dell'allergia alimentare è la dieta di eliminazione. L'efficacia di tale trattamento nella popolazione dei bambini affetti da allergia alimentare dipende dalla modifica di quattro sorgenti di rischio alimentare: la sottovalutazione del problema, la mancata considerazione di allergeni cross-reattivi in altri alimenti (rimediato con i provvedimenti legislativi suddetti), le informazioni non esemplificate o non fornite in modo adeguato alla famiglia o alla scuola (è importante il rapporto empatico medico/paziente) e il riconoscimento sociale che l'allergia alimentare è un problema di salute pubblica in crescita (inclusi provvedimenti che riguardano i processi di produzione/commercializzazione e risoluzione di carenze legislative). Ultimamente l'aumentato potere degli stessi piccoli pazienti passa attraverso l'educazione di allergologi, guide dietetiche, associazioni di pazienti, che permettono di minimizzare il rischio e stabilire strategie di miglioramento della qualità della vita, aumentando, a tutti i livelli, le cure in assenza o carenza di altri approcci. Le prospettive di ricerca necessitano di studi sull'efficacia a lungo tempo della dieta di esclusione di specifici allergeni. Dati sulla qualità della vita, una volta risultati impopolari, possono ora essere stimati utilizzando sistemi di valutazione<sup>183</sup> o questionari adatti a trials su bambini<sup>184</sup>. In quest'epoca di gestione della salute, è anche rilevante che medici di varie specializzazioni siano concentrati sul singolo paziente in maniera razionale. Sono necessari dati epidemiologici, ma la parola finale in termini di diagnosi per tutte le sospette allergie alimentari IgE mediate spetta principalmente allo specialista ospedaliero. È inoltre necessaria una dieta individuale per ciascun bambino in crescita, e a tale scopo risulta centrale la figura del pediatra.



## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- <sup>1</sup> Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000;30:1506-10
- <sup>2</sup> Nilsson L, Castor O, Lofman O, Magnusson A, Kjellman NI. Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood. *Allergy* 1999;54:716-21
- <sup>3</sup> Bahna SL. Diagnosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:77-80
- <sup>4</sup> Formgren H. Allergy terms bring matters to a head. Revised nomenclature can contribute to early diagnosis and better prognosis *Lakartidningen.* 2006 Feb 8-14;103(6):361-2. Swedish.
- <sup>5</sup> Johansson SG, Cardell LO, Foucard T, Montan P, Odeback P, Palmqvist M, Wahlgren CF. Revised, global nomenclature for allergy. Unambiguous terms create clarity and prevent misunderstandings *Lakartidningen.* 2006 Feb 8-14;103(6):379-83. Swedish.
- <sup>6</sup> Meeuwisse G. The revised allergy terminology can also increase misunderstanding *Lakartidningen.* 2006 Mar 1-7;103(9):667; author reply 667. Swedish.
- <sup>7</sup> Panzer RJ, Black ER, Griner PF. Interpretation of diagnostic tests and strategies for their use in quantitative decision making. IN: Panzer RJ, Black ER, et al. *Diagnostic Strategies for Common Medical Problems.* American College of Physicians, 1991, pages 17-28.
- <sup>8</sup> Johansson SG, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24
- <sup>9</sup> Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6
- <sup>10</sup> Brandtzaeg PE. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 964:13-45
- <sup>11</sup> Kato T, Owen RL. Structure and function of intestinal mucosal epithelium. In: Ogra PL, McGhee JR, Mestecky J, et al, eds. *Handbook of Mucosal Immunology.* San Diego, CA: Academic Press; 1994.
- <sup>12</sup> Kelsall BL, Strober W. Host defenses at mucosal surfaces. In: Rich RR, ed. *Clinical Immunology.* St Louis, MO: Mosby; 1996.
- <sup>13</sup> Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today.* 1998;19:173-181.
- <sup>14</sup> Metcalfe DD, Astwood JD, Townsend R, et al. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1996;36(suppl): S165-S186.
- <sup>15</sup> Gell P, Coombs R Classification of allergic reactions responsible for hypersensitivity and disease. In Gell P, Coombs R, Lachmann P editors. *Clinical Aspects of immunology* Oxford 1975, Blackwell
- <sup>16</sup> Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:228 -238.
- <sup>17</sup> Burks AW, Shin D, Cockrell G, et al. Mapping and mutational analysis of the IgE-binding epitopes on Ara h 1, a legume vicilin protein and a major allergen in peanut hypersensitivity. *Eur J Biochem.* 1997;245:334 -339.
- <sup>18</sup> Stanley JS, Bannon GA. Biochemistry of food allergens. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999;17:279 -291.
- <sup>19</sup> Chatchatee P, Jarvinen K-M, Bardina L, et al. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on -s1 casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:379 -383.
- <sup>20</sup> Gendel SM. The use of amino acid sequence alignments to assess potential allergenicity of proteins used in genetically modified foods. *Adv Food Nutr Res.* 1998; 42: 45-62.
- <sup>21</sup> Madsen CH. Prevalence of food allergy: an overview. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 413-417
- <sup>22</sup> Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001;56:1172-79
- <sup>23</sup> Sampson HA: Epidemiology of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 42-50
- <sup>24</sup> Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-90
- <sup>25</sup> Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1534-41
- <sup>26</sup> Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG & Bindslev-Jensen C. The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 2005;60:218-25



- <sup>27</sup> Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004;59:338–45
- <sup>28</sup> Sabra A, Bellanti JA, Malka Rais J, Castro HJ, Mendez de Inocencio J, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann allergy Asthma Immunol.*2003; 90: 71-76
- <sup>29</sup> Hourihane J, Smith P, Strobel S. Food allergy in children. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 61-7
- <sup>30</sup> Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 183-9
- <sup>31</sup> Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M, Mauro M, Pravettoni V. Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001 May 25; 756(1-2): 11-7.
- <sup>32</sup> Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Parisot L. First survey from the "Allergy Vigilance Network": life-threatening food allergies in France. *Allerg Immunol (Paris).* 2002; 34: 194-8
- <sup>33</sup> Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy.* 2004 Feb;34:285-90.
- <sup>34</sup> Fukutoma O, Konda N, Aggtatt, et al. Timing of onset of allergic symptoms as a response to a double-blind, placebocontrolled food challenge in patients with food allergy combined with a radioallergosorbent test and the evaluation of proliferative lymphocyte responses. *Int Arch Allergy Immunol.* 1994; 104: 352–357.
- <sup>35</sup> Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, et al. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensive hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96:386–394.
- <sup>36</sup> Bengtsson U, Hansen LA, Ahlstedt S. Survey of gastrointestinal reactions to foods in adults in relation to atopy, presence of mucous in stools, swelling of joints and arthralgia in patients with gastrointestinal reactions to foods. *Clin Exp Allergy.* 1996;26:1387–1394.
- <sup>37</sup> Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. *Ann Med.* 1999; 31: 272–281.
- <sup>38</sup> Walker-Smith JA, Ford RP, Phillips AD. The spectrum of gastrointestinal allergies to food. *Ann Allergy.* 1984; 53: 629–636.
- <sup>39</sup> Stazi MA, Sampogna F, Montagano G, et al. Early life factors related to clinical manifestations of atopic disease but not to skin-prick test positivity in young children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13: 105–112.
- <sup>40</sup> Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002; 2: 217–225.
- <sup>41</sup> Castro-Rodruquez JA, Stern DA, Halonen M, et al. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics.* 2001; 108: 878–882.
- <sup>42</sup> Sampson HA. Infantile colic and food allergy: fact or fiction? *J Pediatr.* 1989; 115: 583–584.
- <sup>43</sup> Lucassen PL, Assendelft W, Van Eijk J, Gubbels J, Douwes AC, Van Geldrop WJ. Systematic review of occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child* 2001; 84: 398-403.
- <sup>44</sup> Shepherd RW, Wren J, Evans S, et al. Gastroesophageal reflux in children: clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Pediatr.* 1987;26: 55-60.
- <sup>45</sup> Forget PP, Areneda JW. Cow's milk protein allergy and gastroesophageal reflux. *Eur J Pediatr.* 1985;144: 298-300.
- <sup>46</sup> Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 822-827.
- <sup>47</sup> Staiano A, Troncone R, Simeone D, et al. Differentiation of cow's milk intolerance and gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child.* 1995;73:439–442.
- <sup>48</sup> Cavataio F, Iacono G, Montalto G, et al. Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnostic examinations are useful? *Am J Gastroenterol.* 1996; 91:1215–1220.
- <sup>49</sup> Cavataio F, Iacono G, Montalto G, et al. Clinical and pHmetric characteristics of gastro-oesophageal reflux secondary to cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child.* 1996;75:51–56.
- <sup>50</sup> Katz AJ, Goldman H, Grand RJ. Gastric mucosal biopsy in eosinophilic (allergic) gastroenteritis. *Gastroenterology.* 1977; 73:705–709.
- <sup>51</sup> Lee CM, Changchien C, Chen PC, et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 70–74.
- <sup>52</sup> Min K, Metcalfe DD. Eosinophilic gastroenteritis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1991;11:799–813.
- <sup>53</sup> Moon A, Kleinman R. Allergic gastroenteropathy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74:5–12.
- <sup>54</sup> Scudamore HH, Phillips SF, Swedlund HA, Gleich GJ. Food allergy manifested by eosinophilia, elevated IgE, and protein losing enteropathy: the syndrome of allergic gastroenteropathy. *J Allergy Clin Immunol.* 1982; 70: 129–138.



- 55 Kay MH, Wylie R, Steffen RM. The endoscopic appearance of eosinophilic gastroenteritis in infancy. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90: 1361–1362.
- 56 Liacouras CA, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: a subset of eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999; 1: 253–258.
- 57 D’Netto MA, Herson VC, Hussain N, et al. Allergic gastroenteropathy in preterm infants. *J Pediatr*. 2000;137:480–486.
- 58 Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow’s milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:822–827.
- 59 Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: S45–S49.
- 60 Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr*. 1978;93:553–560.
- 61 Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998;133:214–219.
- 62 Murray K, Christie D. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr*. 1993; 122: 90–92.
- 63 Vandenplas Y, Edelman R, Sacre L. Chicken-induced anaphylactoid reactions and colitis. *J Pediatr Gastroenterology Nutr* 1994; 19: 240–1.
- 64 Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Curr Allergy Rep*. 2001;1:76–79.
- 65 Sampson HA. Adverse food reactions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;15:319–320.
- 66 Ortolani C, Ispano M, Pastorello E. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61: 47–52.
- 67 Davis PJ, Williams SC. Protein modification by thermal processing. *Allergy*. 1998; 53: 102–105.
- 68 Asero R. Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in Rosaceae and nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83: 377–383.
- 69 Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:683–690.
- 70 Wuthrich B. Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy*. 1998; 53:131–135.
- 71 Lombardi P, Campolmi P, Giorgini S, et al. Contact urticaria from fish, honey and peach skin. *Contact Dermatitis*. 1983; 9:422–423.
- 72 Beck HI, Knudsen Nissen B. Type I reactions to commercial fish in exposed individuals. *Contact Dermatitis*. 1983;9:219–223.
- 73 Maibach HI. Regional variation in elicitation of contact urticaria syndrome (immediate hypersensitivity syndrome): shrimp. *Contact Dermatitis*. 1986;15:100.
- 74 Yamada K, Iriku A, Kakami M, et al. IgE-binding activity to enzyme-digested ovomucoid distinguishes between patients with contact urticaria to egg with and without overt symptoms on ingestion. *Allergy*. 2000; 55:565–569.
- 75 Oranje AP, Aarsen RS, Mulder PG, Liefwaard G. Immediate contact reactions to cow’s milk and egg in atopic children. *Acta Derm Venerol*. 1991;71:263–266.
- 76 Geyer E, Kranke B, Derhaschnig J, Aberer W. Contact urticaria from roe deer meat and hair. *Contact Dermatitis*. 1998; 39:34.
- 77 Gomez Torrijos E, Galindo PA, Borja J, et al. Allergic contact urticaria from raw potato. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2001; 11: 129.
- 78 Yamakawa Y, Ohsuna H, Aihara M, et al. Contact urticaria from rice. *Contact Dermatitis*. 2001;44:91–93.
- 79 Le Coz CJ, Ball C. Contact urticaria syndrome from mustard in anchovy fillet sauce. *Contact Dermatitis*. 2000;42:114–115.
- 80 Garcia-Casado G, Crespo JF, Rodriguez J, Salcedo G. Isolation and characterization of barley lipid transfer protein and protein Z as beer allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108:647–649.
- 81 Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J, Nicklas RA, Portnoy JM, Sicherer SH, Schuller DE, Spector SL, Khan D, Lang D, Simon RA, Tilles SA, Blessing-Moore J, Fallace D, Teuber SS. Food allergy: a practice parameter. *Annals Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:S3, 1–68.
- 82 Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, Terracciano L, Sarratut T. Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy*. 2004;59 Suppl 78:78–85.
- 83 Hall RP. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis: recent advances. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16: 1129–1144.



- <sup>84</sup> Reunala T. Dermatitis herpetiformis: coeliac disease of the skin. *Ann Med.* 1998;30:416-418.
- <sup>85</sup> Warren SJ, Cockerell CJ. Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with non-classical histologic features. *Am J Dermatopathol.* 2002;24:305-308.
- <sup>86</sup> Caproni M, Cardinali C, D'Agata A, et al. Serum eosinophil cationic protein, myeloperoxidase, tryptase, eotaxin and Th2-L-like cytokines in dermatitis herpetiformis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 128: 67-72.
- <sup>87</sup> Westerholm-Ormio M, Garioch J, Ketola I, Savilahti E. Inflammatory cytokines in small intestinal mucosa of patients with potential coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2002; 128: 94-101.
- <sup>88</sup> Rose C, Dieterich W, Brocker EB, et al. Circulating autoantibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:957-961.
- <sup>89</sup> Kamar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, et al. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies- diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol.* 2001;98:378-382.
- <sup>90</sup> Sardy M, Karpatis S, Merkl B, et al. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* 2002;18:747-757.
- <sup>91</sup> James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1625-1630.
- <sup>92</sup> Novembre E, De Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1059
- <sup>93</sup> Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: A case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:168-74
- <sup>94</sup> Bernstein JA, Bernstein IL, Bucchini L, et al. Clinical and laboratory investigation of allergy to genetically modified foods. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1114-1121.
- <sup>95</sup> Escudero C, Quirce S, Fernandez-Nieto M, et al. Egg white proteins as inhalant allergens associated with baker's asthma. *Allergy.* 2003; 58: 616-620.
- <sup>96</sup> O'B Hourihane. The threshold concept in food safety and its applicability to food allergy. *Allergy* 2001;56 Suppl 67: 86-90.
- <sup>97</sup> Heiner DC, Sears JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child.* 1960; 100: 500-502.
- <sup>98</sup> Holland NH, Hong R, Davis NC, et al. Significance of precipitating antibodies to milk proteins in the serum of infants and children. *J Pediatr.* 1962; 61: 181-195.
- <sup>99</sup> Boat TF, Polmar SH, Whitman V, et al. Hypersensitivity to cow's milk in young children with pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale secondary to nasopharyngeal obstruction. *J Pediatr.* 1975; 87: 23-29.
- <sup>100</sup> Lee SK, Kniker WT, Cook CD, et al. Cow's milk-induced pulmonary disease in children. *Adv Pediatr.* 1978; 25:39-57.
- <sup>101</sup> Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy.* 2005 Apr;60(4): 443-51.
- <sup>102</sup> Banov CH. Current review of anaphylaxis and its relationship to asthma. *Allerg Immunol.* 1991;23:417-420.
- <sup>103</sup> Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992;327:380-384.
- <sup>104</sup> Dibs DS, Baker MD. Anaphylaxis in children: a five year experience. *Pediatrics.* 1997;99:E7.
- <sup>105</sup> Schwartz L, Yunginger J, Miller J, et al. The time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989;83:1551-55.
- <sup>106</sup> Lieberman P. Anaphylaxis. *Med Clin N Am* 2006;90:77-95.
- <sup>107</sup> Brown SGA, Blackman KE, Stenleke V, et al. Insect sting anaphylaxis: prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med* 2004;21:149-54.
- <sup>108</sup> Aldrich LB, Moattari R, Vinik AL. Distinguishing features of idiopathic flushing and carcinoid syndromes. *Arch Intern Med* 1988;148:2614-18.
- <sup>109</sup> Drummond PD. Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome. *Clin Auton Res.* 2002; 12: 144-146.
- <sup>110</sup> Settignano GA. The restaurant syndromes. *Arch Intern Med* 1986;146:2614-18.
- <sup>111</sup> Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In : Middleton E Jr: *Allergy. Principles and practice.* Mosby ed, fifth ed. 1998: 1079-92.
- <sup>112</sup> Koike T, Tatewaki W, Aoki A. Brief report: severe symptoms of hyperhistaminemia after the treatment of acute promyelocytic leukemia with tretinoin. *N Engl J Med* 1992;327:385-87.
- <sup>113</sup> Wellhoener P, Weitz G, Bechstein W, et al. Severe anaphylactic shock in a patient with a cystic liver lesion. *Int Care Med* 2000;26:1578.
- <sup>114</sup> Goodman DL, O'Connell MA, Sklarew PR. Vocal cord dysfunction presenting as anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:278.



- <sup>115</sup> Patterson R, Schatz M. Factitious allergic emergencies: anaphylaxis and laryngeal edema. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:152-9.
- <sup>116</sup> Gleich GJ. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Eng J Med* 1984;310:1621-6.
- <sup>117</sup> American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Mar;96(3 Suppl 2):S1-68.
- <sup>118</sup> Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Gaiaschi A, Terracciano L, Martelli A. Anaphylaxis to rice by inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 193-5.
- <sup>119</sup> Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Bonvini G, Startari R, Terracciano L. Accuracy of skin prick tests in bovine protein allergy (BPA). *Ann Allergy, Asthma & Immunology* 2002;89: 26-32
- <sup>120</sup> Burks AW, Mallory SB, Williams LW, et al. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447-51.
- <sup>121</sup> Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
- <sup>122</sup> Sampson HA. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;176:34-7.
- <sup>123</sup> Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM, Grodofsky MP, Factor JM, Sampson HA. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies : is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 :1068-70
- <sup>124</sup> Ortolani C, Ispano M, Pastorello ED, Ansaloni R, Margi GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83: 683-690
- <sup>125</sup> Fiocchi A, Decet E, Mirri GP, Travaini M, Riva E. Sensitivity and specificity of skin test for beef in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80, 54
- <sup>126</sup> Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 :444-51
- <sup>127</sup> Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos Holzmann I, Wahn U. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 99:613-7
- <sup>128</sup> Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 1997, 8:10 Suppl, 16-20
- <sup>129</sup> Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfield C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548-553
- <sup>130</sup> Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002;324:1376-1379
- <sup>131</sup> May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58:500-15.
- <sup>132</sup> Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Geiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalf DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an official procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.
- <sup>133</sup> Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
- <sup>134</sup> Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to food – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-697.
- <sup>135</sup> Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:583-6
- <sup>136</sup> Fiocchi A, Bouygue GR, Sarratud T, Terracciano L, Martelli A, Restani P, Clinical tolerance of processed foods. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93 Suppl 5, 38-46
- <sup>137</sup> Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, Terracciano L, Sarratud T. Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy*. 2004;59 Suppl 78:78-85.
- <sup>138</sup> Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000; 11:95-100
- <sup>139</sup> Guillet G, Guillet M. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992;128:187-92.
- <sup>140</sup> Agostoni C, Grandi F, Scaglioni S, Gianni ML, Torcoletti M, Radaelli G, Fiocchi A, Riva E. Growth pattern of breastfed and nonbreastfed infants with atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatrics*. 2000;106: 73.



- 141 Crawford LV. Allergy diets. In: Bierman CW, Pearlman DS, eds. Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence. Saunders Co, 1980: pp 394-400.
- 142 Reinhardt MC. Food allergy: pathogenesis, manifestations, diagnosis, and management. In: Businco L, ed. Advances in Pediatric Allergy. Excerpta Medica, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1983 : pp 155-194.
- 143 Black RE, et al. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:675-80.
- 144 Nguyen J, Cazassus F, Atallah A, Baba N, Sibille G, Coriatt D. Kwashiorkor after an exclusion diet for eczema. *Presse Med* 2001;30:1496-7.
- 145 Blanchette L, Brug J. Determinants of fruit and vegetable consumption among 6–12-year-old children and effective interventions to increase consumption. *J Hum Nutr Diet* 2005;18:431-43
- 146 Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 1997, 8:10 Suppl, 16-20
- 147 Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock SA, Leung DYM. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol.*1997; 99 :744 –751
- 148 Sampson HA. Immunological approaches to the treatment of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.*2001;12 (suppl 14): 91 –96
- 149 Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy.* 2005; 60:1320-2
- 150 Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-7
- 151 Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology.* 1998 Jan-Feb;45(19):52-8
- 152 Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, et al. Supplementary feeding in maternity hospital and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-461
- 153 von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP et al and the German Infant Nutritional Intervention Study Group. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:533-40
- 154 Fiocchi A, De Chiara A, Martelli A, Moro G, Warm A, Terracciano L. Dietary Primary Prevention of Food Allergy. *Ann Allergy, Asthma & Immunology* 2003;91:3-13
- 155 Dalal I, Binson I, Reifen R, et al. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* 2002;57:362-5.
- 156 Li XM, Srisvastava K, Grishin A, Huang C, Schofield BH, Burks AW, et al. Persistent protective effect of heat killed *E. coli* producing "engineered," recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:159-67.
- 157 Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs and insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: s829-34.
- 158 Barnes Koerner C, Sampson HA. Diets and Nutrition. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*, Cambridge MA: 1991, Blackwell Science: p332-354
- 159 Taylor SL, Hefle SL. Ingredient and labeling issues associated with allergenic foods. *Allergy* 2001;56 Suppl 67: S64-S69
- 160 Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Infant formulas and soy protein-based formulas: current data. *Arch Pédiatr* 2001;8:1226-1233
- 161 Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81:80-84
- 162 Fiocchi A, Restani P, Leo G, Martelli A, Bouygue GR, Terracciano L, Ballabio C, Valsasina R. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics.* 2003; 112:359-6
- 163 Bock SA. *In vivo* diagnosis: Skin testing and oral challenge procedures. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*, Cambridge MA : 1997, Blackwell Science, 2nd Edition: p161
- 164 Giovannini M, Fiocchi A, Agostoni C, Riva E. Nutrition in infancy and childhood. In: Wuthrich B, Ortolani C, eds. *Highlights in Food Allergy - Monogr Allergy* 32, Basel:Karger, 1996; 25-29.
- 165 Fiocchi A, Restani P, Riva E. Beef allergy in children. *Nutrition*, 2000; 16 :454-57.
- 166 Hirayama K, Akashi S, Furuya M, Fukuhara KI. Confirmation and revision of the primary structure of bovine-serum albumin by esims and frit-FAB LC-MS. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 173 : 639-646.



- <sup>167</sup> Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:293-300
- <sup>168</sup> Fiocchi A, Travaini M, Sala M, Silano M ; Fontana P, Riva E. Allergy to cow's milk in beef-allergic children . *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:64
- <sup>169</sup> Fiocchi A, Restani P, Riva E, Mirri GP, Santini I, Bernardo L, Galli CL. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy*, 1998; 53:798-802
- <sup>170</sup> Beezhold DH et al. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy* 1996;26:416-22.
- <sup>171</sup> Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulae and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81:80-4.
- <sup>172</sup> American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic Infant Formulae. *Pediatrics* 2000;106:346-9.
- <sup>173</sup> Fiocchi A, Travaini M, D'Auria E, Banderali G, Bernardo L, Riva E. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1576-80.
- <sup>174</sup> Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, Giovane A, Vierucci A. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics*. 1998 Apr;101(4):E8.
- <sup>175</sup> Gold MS. EpiPen epidemic or good practice? *J Paediatr Child Health* 2003;39: 376-77.
- <sup>176</sup> Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD: Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 452-6.
- <sup>177</sup> Sorensen HT, Nielsen B, Nielsen JO. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 1989; 44: 288-90.
- <sup>178</sup> McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Epinephrine in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003;327:1332-5.
- <sup>179</sup> Project Team of The Resuscitation Council(UK). Update on the emergency medical treatment of anaphylactic reactions for first medical responders and for community nurses. *Resuscitation* 2001;48:241-3.
- <sup>180</sup> Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:
- <sup>181</sup> Grouhi M, Alshehri M, Hummel D, Roifman CM. Anaphylaxis and epinephrine auto-injector training: Who will teach the teachers? *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:190-193.
- <sup>182</sup> Gold MS, Sainsbury R. First aid management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:171-176.
- <sup>183</sup> Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338:137-40.
- <sup>184</sup> Sicherer SH, Noone SA, Munoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:461-4. Milgrom H. Anti-IgE therapy in allergic disease. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:642-7.





# Gestione della “problematica allergeni” a livello alimentare

G. Cicognani

Direttore Quality Assurance PLADA INDUSTRIALE srl  
Stabilimento di Ozzano Taro (PR)

## INTRODUZIONE

Il tema degli allergeni nei prodotti alimentari è diventato di interesse crescente negli anni, tant'è che è stato anche oggetto di interventi normativi comunitari specifici, tra cui principalmente la Direttiva 2003/89/CE, che sono stati poi recepiti dal nostro ordinamento giuridico con il Decreto Legislativo 8 febbraio 2006, n. 114<sup>1</sup>.

Pur non entrando nei dettagli della nuova legislazione, trattata in modo specifico in altri capitoli, in estrema sintesi mi preme sottolineare che la Normativa definisce nuove regole sulla indicazione degli ingredienti stabilendo che *“è opportuno aiutare per quanto possibile i consumatori che soffrono di allergie o intolleranze fornendo loro una informazione più completa sulla composizione dei prodotti alimentari”*.

Fondamentalmente le regole riguardano:

1. l'elencazione degli ingredienti riportati in etichetta;
2. le modalità di indicazione dei cosiddetti “ingredienti composti”;
3. la evidenziazione obbligatoria della presenza di allergeni, appartenenti all' elenco dei 12 allergeni alimentari più comuni, che costituiscono parte integrante del testo della Direttiva 2003/89/CE e del DL n. 114.

È il caso di sottolineare che tale elenco è destinato ad ampliarsi nel tempo, con la progressiva acquisizione di evidenze cliniche che proveranno il potere allergenico di nuove sostanze attualmente non considerate.

La direttiva prevede infatti che l'elenco degli allergeni da dichiarare in etichetta debba essere rivisto ed aggiornato sistematicamente, sulla base delle evidenze scientifiche che verranno prodotte dall' European Safety Authority (EFSA).

A tale proposito la Commissione Europea ha già pubblicato la proposta di aggiungere alla lista nuovi allergeni quali il **lupino e i suoi derivati** e i **molluschi (gastropodi, bivalvi o cefalopodi)**<sup>2</sup>.

Per l'industria alimentare queste regole, apparentemente semplici e scontate per i non addetti ai lavori, hanno comportato un lungo processo di adeguamento, per poter agire col dovuto anticipo su meccanismi operativi complessi, interdisciplinari, interaziendali ed in genere con notevolissime inerzie tecniche.

Questo vale per esempio per lo studio delle modifiche da apportare agli impianti stampa e alle tirature dei nuovi materiali di confezionamento, alle eventuali modifiche di ricetta, che richiedono sperimentazioni e prove di validazione piuttosto lunghe, alle eventuali modifiche degli impianti produttivi, ritenuti necessari per minimizzare rischi di contaminazione durante la lavorazione e così via.

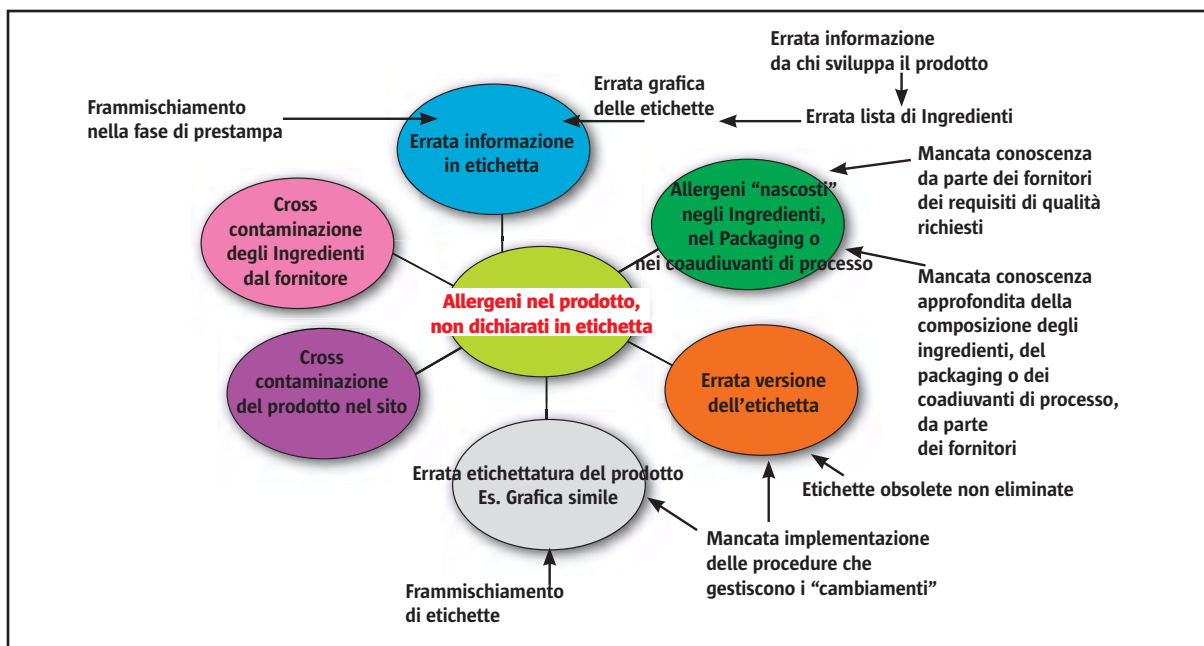
È opportuno richiamare l'attenzione su quest'ultimo punto che mira a tutelare un aspetto, molto importante per la effettiva salvaguardia della salute del consumatore che, val la pena di ricordare, è l'obiettivo dichiarato del legislatore, riguardante **la presenza accidentale di allergeni (Figura 1)**.

Relativamente agli allergeni negli alimenti, esiste infatti un problema molto complesso rappresentato dal **rischio delle contaminazioni crociate** che possono avvenire in qualsiasi punto della filiera agro-alimentare, a partire dall'origine (mezzi di raccolta delle colture, silos di accumulo e strutture intermedie di stoccaggio, mezzi di trasporto), proseguendo nei vari processi di prima trasformazione industriale (pulizie, selezioni, macinazioni, produzione di materie prime e/o semilavorati, sistemi di trasporto interni ed esterni, strutture di stoccaggio, utensili), fino alla lavorazione degli alimenti finiti negli stabilimenti di seconda trasformazione (processi, strutture dei vari impianti/reparti, utensili, logistica e così via).

Un piccolo errore in un punto qualsiasi di questa lunghissima catena di attività può comportare nel prodotto finito l'occasionale presenza di tracce di sostanze allergeniche, non prevedibili e proprio per questo in genere non dichiarate in etichetta, chiamate universalmente **“allergeni nascosti”** (hidden allergens).

Di ciò la nuova normativa non fa menzione anche se avrebbe dovuto essere ben noto, almeno per le Commissioni scientifiche che ne hanno curato la stesura, che nella realtà produttiva industriale, **l'assenza di un allergene dall'elenco ingredienti, non significa necessariamente che l'allergene sia anche assente come cross-contaminante**.





**Figura 1** – Cause di allergeni nel prodotto non dichiarati in etichetta

Non si tratta di un limite intrinseco del prodotto industriale in quanto lo stesso problema affligge sicuramente anche le produzioni di tipo artigianale (se non addirittura le preparazioni casalinghe), forse con l'aggravante in questi casi di una minore consapevolezza da parte degli operatori di questo tipo di rischio potenziale, sicuramente più subdolo e meno controllabile.

Per tutelare anche questo aspetto, nelle nuove etichette dei prodotti oggi sul mercato, compaiono spesso indicazioni del tipo "può contenere tracce di ...", che sono riportate dal Produttore su base volontaria, con l'intento di avvertire il consumatore allergico che quell' alimento potrebbe veicolare, per varie ragioni, tracce degli allergeni indicati.

### **Criteri di un possibile codice comportamentale**

Un codice di comportamento potrebbe strutturarsi nei seguenti punti:

- deve essere evitato o minimizzato l'impiego di materie prime allergeniche nei prodotti esistenti e in quelli nuovi, se non strettamente necessario;
- se un allergene compreso nella lista della Direttiva 2003/89, è presente in una ricetta o è un componente di una materia prima, di un additivo o di un coadiuvante, deve essere incluso nella lista degli ingredienti riportati in etichetta;
- l'indicazione "può contenere..." può essere utilizzata solo quando l'implementazione delle migliori GMP (Good Manufacturing Practices), l'adozione delle procedure di cleaning più spinte e dei controlli analitici più severi, non sono sufficienti a ridurre il rischio di cross-contamination a livelli non rilevabili.

Ovviamente tutti questi punti chiave dovrebbero essere sottoposti a rigide procedure di attuazione che definiscono dettagliatamente le regole per un approccio sistemico al controllo degli allergeni, attraverso:

- l'analisi del "rischio allergeni" effettuata per ogni alimento/processo produttivo;
- l'analisi del rischio per ogni ingrediente impiegato;
- il controllo dei processi produttivi;
- la valutazione dei cambiamenti;
- la corretta comunicazione ai clienti/consumatori;
- la validazione e la verifica dei passaggi tecnologici più critici;
- la gestione delle riformulazioni delle ricette;
- la gestione dei dichiarati nelle etichette.

Questa proposta di approccio molto strutturato e puntuale sottolinea la volontà di non cadere nella tentazione di dichiarare cautelativamente la possibile presenza di allergeni anche a fronte di rischi molto bassi, ma di agire





### **INTERVENTI SUI FORNITORI DI INGREDIENTI, DI COADIUVANTI E DI ADDITIVI E DI PRODOTTI FINITI**

Il campo di applicazione della normativa “allergeni” riguarda i **prodotti alimentari preconfezionati e sfusi destinati al consumatore finale e alle collettività** (ristoranti, mense, ecc.), per cui i produttori di ingredienti per uso alimentare non sono chiamati in causa in maniera cogente.

Tuttavia la corretta gestione di questa problematica nei prodotti finiti, non può prescindere da un’approfondita conoscenza delle filiere agro-alimentari a monte e di quanto viene fatto per produrre ogni sostanza alimentare, che andrà a fare parte come ingrediente dell’alimento finito.

Tale conoscenza, peraltro, deriva anche dalla corretta applicazione di quanto sancito dal Regolamento 178/2002/CE<sup>3</sup>, che riguarda la rintracciabilità a monte e a valle che ogni operatore alimentare deve essere in grado di ricostruire.

Non va dimenticato che le **contaminazioni crociate** possono avvenire in qualsiasi punto della filiera e lasciare tracce indelebili fin sui prodotti pronti al consumo anche se tali inquinamenti hanno avuto origini temporali e logistiche molto lontane.

### **LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO “ALLERGENI” NEGLI STABILIMENTI**

L’analisi dettagliata (risk-assessment) di tutti i prodotti lavorati e di tutte le fasi di ogni processo produttivo deve considerare numerosi aspetti, tra cui:

- la tipologia dell’impianto: se dedicato ad un solo tipo di prodotti (es. senza glutine) o a lavorazioni promiscue;
- l’ubicazione dell’impianto all’interno del fabbricato: solo linee dedicate ad un solo tipo di prodotti o linee promiscue;
- grado di promiscuità e criticità delle linee produttive: promiscuità generalizzata o relegata solo a poche porzioni dell’impianto;
- allergene potenzialmente presente e rischi di cross-contamination (impianto lavabile o pulibile solo a secco);
- prodotti coinvolti nel rischio individuato;
- descrizione e grado del rischio;
- rimedi temporanei individuati e rischio residuo;
- tempificazione degli interventi e responsabilità;
- rischio residuo ad azioni correttive ultimate.

### **IL TRAINING DEL PERSONALE**

In una materia in cui la cura dei minimi particolari è di fondamentale importanza per la corretta conduzione delle operazioni produttive, non può essere trascurato il fattore umano, che, come sempre, resta alla base di qualsiasi processo, per quanto automatizzato possa essere.

### **STRATEGIE PRODUTTIVE, ORGANIZZATIVE E PROCEDURALI PER UNA SICURA GESTIONE DEI RISCHI**

Ovviamente l’ideale sarebbe poter disporre di impianti e stabilimenti dedicati alle varie tipologie di prodotti – senza glutine, senza latte, senza uova e così via – ma già considerando l’attuale lista degli allergeni e dei loro derivati combinata con la complicata ricercatezza delle ricette degli alimenti odierni, chiunque si può rendere conto che ciò non è realistico in termini di economia industriale ma, aldilà dei costi, sarebbe utopistico anche dal un punto di vista strettamente tecnico.

Questo non significa, però, che non debba essere fatto il massimo sforzo per trovare soluzioni tecniche atte a ridurre la promiscuità delle lavorazioni, ad esempio minimizzando il numero degli allergeni da gestire nello stesso impianto/reparto produttivo.

È chiaro che riducendo a monte le possibilità di errore, si riduce automaticamente anche l’entità del rischio che questi avvengano nella pratica quotidiana.

Laddove però non sono possibili drastici interventi strutturali (sdoppiamento degli impianti, costruzione di nuovi reparti), per un più sicuro impiego degli impianti ad uso promiscuo, occorre trovare soluzioni organizzative e procedurali in grado di minimizzare comunque i rischi di contaminazione crociata.

### **APPROFONDIMENTI SUI METODI DI ANALISI DISPONIBILI PER LA DETERMINAZIONE DEGLI ALLERGENI NEGLI ALIMENTI**

È indubbio che la ricerca analitica degli allergeni è un’attività necessaria sia da parte dei Produttori, per assicurare anche formalmente la conformità dei loro alimenti, che da parte degli Organi di controllo, che la dovranno verificare, entrambi con lo scopo di aumentare la protezione dei consumatori<sup>4-5</sup>.



È anche indubbio che per risultare utile a tutti, anche agli stessi consumatori, la loro determinazione analitica deve essere sicura a tutti gli effetti.

Per nostra esperienza diretta l'aspetto analitico è un terreno estremamente insidioso su cui, purtroppo, non si è ancora assistito ad un adeguato quanto necessario approfondimento tecnico.

Poiché la gran parte degli allergeni è costituita da proteine, la tecnica analitica di routine più frequentemente usata per la loro determinazione è quella denominata **ELISA**, acronimo di **Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay**, che sfrutta la capacità di anticorpi sia mono che policlonali di legare in modo specifico la proteina, o meglio il suo sito reattivo (epitopo), che si vuole ricercare.

L'affermazione di questa tecnica è legata ai molteplici vantaggi pratici che essa offre rispetto ad altri metodi chimico-fisici strumentali (HPLC, HPLC-GM, elettroforesi capillare, PCR)<sup>6</sup> e/o immunologici (RIA, Immunoblotting, Immunodiffusione), tra cui possiamo citare:

- l' assenza di strumentazione costosa;
- la facilità di esecuzione;
- la rapidità di risposta;
- la elevata sensibilità (a livello di ppm);
- il costo contenuto della singola analisi.

#### **LA PROBLEMATICHE DELLE TOLLERANZE**

A tutt'oggi in materia di allergeni, a tutti i livelli viene applicato il concetto della **“tolleranza zero”** che necessariamente corrisponde allo **“zero analitico”**.

Poiché però lo “0 analitico” non è un numero definito ma varia in funzione delle tecniche analitiche adottate, esso è destinato ad abbassarsi progressivamente con la messa a punto di metodi di analisi sempre più sofisticati: oggi siamo attorno ai 3-5 ppm (3-5 milligrammi/Kg) dei metodi ELISA ma essendo in corso molte ricerche tese a sviluppare nuovi approcci analitici (PCR-ELISA, biosensori)<sup>7</sup>, in un futuro molto prossimo è prevedibile che si giunga a sensibilità di ppb (parti per billione - microgrammi /Kg) e oltre.

Questo pone una serie di problematiche gestionali che devono essere considerate e pragmaticamente valutate.

Per evitare di operare oltre i margini della correttezza tecnico-analitica si dovrebbe prendere in esame la possibilità di introdurre limiti di tolleranza, ovviamente ben ponderati per risultare cautelativi per la stragrande maggioranza dei consumatori, ma anche ragionevolmente sostenibili per l' industria alimentare.

Elementi per una serena valutazione di questi aspetti sono già disponibili a livello scientifico e per vari allergeni si conoscono già le **dosi-soglia** per la popolazione allergica<sup>8</sup> definite con valori **LOAEL (Lowest Observed Adverse-effect Level)**, per cui si tratta di mettere da parte atteggiamenti demagogici ed agire con un costruttivo pragmatismo.

A titolo esemplificativo, se si prende in esame il caso della **caseina**, considerando che solo il 5% degli allergici alle proteine del latte sono sensibili a valori inferiori ai 30 mg e l' 1% a 1 mg<sup>8</sup>, già un **limite di tolleranza di 5-10 ppm** (5 -10mg /Kg di alimento) potrebbe essere utile per tutelare anche la gran parte dei consumatori allergici<sup>9</sup>.

Inoltre, sempre riguardo le proteine del latte, nella letteratura più recente sono riportati casi di reazioni severe dovuti all' ingestione di prodotti carnei contenenti tracce di latte riferibili a concentrazioni di caseina da 1,1% a 0,04% (400 ppm)<sup>10</sup> ma accanto a questi livelli relativamente alti, sono documentati alcuni casi in cui già contaminazioni di 9 ppm di siero-proteine “nascoste” in un dessert<sup>11</sup> e 5 ppm di  $\alpha$ -lattalbumina veicolata da impurezze presenti nel lattosio aggiunto come ingrediente in farine di cereali per bambini (<sup>12</sup>), hanno provocato reazioni molto serie a soggetti particolarmente sensibili.

Anche in questi casi, tuttavia, va detto che le siero-proteine sono solo il 20% delle proteine totali del latte per cui a questi valori di proteine del siero corrisponderebbero 20-30 ppm di caseina che oltre ad essere determinati con una buona attendibilità, sarebbero comunque scartati con sicurezza anche ammettendo un limite di tolleranza di 10 ppm.

Soglie LOAEL sono disponibili anche per uova, arachidi, soia, frumento.

Non solo a livello di industria ma anche a livello medico-allergologico si avverte la necessità di determinare le concentrazioni-limite degli allergeni negli alimenti, per cui dal mondo scientifico si auspica che vengano effettuate ulteriori ricerche cliniche proprio per mettere in condizioni le Autorità di stabilire le tolleranze più adeguate per gli insidiosi allergeni “nascosti”<sup>8</sup>.



#### **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

- <sup>1</sup> Decreto Legislativo 8 febbraio 2006, n. 114 – Attuazione delle direttive 2003/86/CE, 2004/77/CE e 2005/63/CE in materia di indicazione degli ingredienti contenuti nei prodotti alimentari
- <sup>2</sup> Notifica al WTO del 13 Ottobre 2006 (WTO notification G/TBT/N/EEC/124)
- <sup>3</sup> Regolamento (CE) N. 178/2002 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 28.01.02, pubblicato nella Gazzetta ufficiale delle Comunità europee del 01.02.2002 (L31/1-24)
- <sup>6</sup> L. Gandino, G. Chiappetta, L. Scafuri (2002) *Tecnica Molitoria* - Gennaio 2002; 21-26
- <sup>7</sup> O. Stephan, S. Vieths – *J. Agric Food Chem.* 2004 Jun 16;52(12):3754-60
- <sup>8</sup> D.A. Moneret-Vautrin, G. Kanny (2004) – *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* Jun 2004; 4 :215-219
- <sup>9</sup> M. Morisset et al. (2003) – *Clin. Exp. Allergy* -33 :1046-51
- <sup>10</sup> Y. Malmheden et al. (1994) – *Food Agric Immunol.* 6 :167-172
- <sup>11</sup> N. Laoprasert et al. (1998) – *J. Food Prot.* 61 :1522-1524
- <sup>12</sup> S. Fremont et al. (1996) – *Allergy* 51 :749-754



# Disamina della normativa U.E. sugli allergeni, alla luce di talune prassi nazionali e degli aspetti applicativi

G. Durazzo  
Professore – Avvocato

## Premessa

L'approccio legale alla tematica degli allergeni alimentari non può che essere di una disciplina, quella giuridica, che adatta i propri mezzi rispetto ad un obiettivo, nel caso quello della tutela della salute pubblica rispetto alla presenza degli allergeni, senza poter intervenire sulle origini del problema. Dunque, l'azione giuridica si esplica nella capacità regolatoria di quei comportamenti che possono comportare una riduzione concreta del rischio; e agisce per minimizzare il pericolo.

Il Legislatore dell'U.E. ha fatto propria la convinzione che una migliorata informazione dei potenziali consumatori avrebbe potuto ridurre l'esposizione degli stessi al rischio da alimento in grado di determinare l'allergia o l'intolleranza.

Con i provvedimenti adottati, in primis con la Dir. CE 2003/89/CE, si è data concretezza all'idea che la migliore protezione del consumatore fosse la di lui informazione sulla presenza di tutti – o quasi – gli ingredienti presenti nell'alimento e comunque riguardasse alcuni diffusi allergeni. Evidentemente l'approccio del Legislatore dovette essere molto pragmatico non potendo da un lato accogliere tesi estreme quale l'esclusione degli allergeni (o di alcuni tra di essi) attraverso l'esclusione di taluni ingredienti alimentari, dall'altro dovendo precisare il limite di applicazione della normativa ad alcuni allergeni tra i molti esistenti.

La norma giuridica, sovente criticata per l'incapacità di essere pienamente all'altezza dello scopo per cui è stata creata, rimane uno strumento che viene adattato ad una problematica seppure sia comprensibile che i risultati possono non rispondere appieno alla pubblica aspettativa. E la normativa sugli allergeni non sfugge a questa "regola" e ciò seppure sia d'interesse per i consumatori, ma anche per i produttori e per gli organi di controllo.

Dal punto di vista sistematico, l'informazione dei consumatori in materia di prodotti alimentari si colloca principalmente all'interno della disciplina in tema di etichettatura. Pertanto, la Direttiva del 2003/89/CE, che per brevità definiremo come quella relativa agli allergeni, opera quale modifica alla disciplina in tema di etichettatura.

L'etichettatura degli alimenti è stata, fin dalla prima stesura della legislazione di settore voluta dalla CEE, il mezzo fornito ai consumatori per la "scelta razionale", in quanto informata, che mette in contatto il produttore con l'acquirente/consumatore. Principalmente sorta come strumento d'informazione circa elementi aventi una valenza economica nell'ambito del mercato comune, assume nel corso degli anni la funzione di strumento utile alla migliore qualificazione dell'alimento (pensiamo agli elementi d'etichettatura che riguardano il metodo agricolo di produzione –"bio"–, o le modalità di trasformazione –I.G.P., S.G.T.–, o l'origine geografica –D.O.P.–, o la presenza assenza di taluni nutrienti, per fare degli esempi). Ma soltanto con la normativa sugli allergeni l'etichettatura da strumento di comunicazione commerciale o merceologica tra produttore e consumatore diventa pienamente strumento utile nella prevenzione e la tutela della salute pubblica<sup>1</sup>.

Certamente l'attuale configurazione dell'etichettatura, che concentra in sé stessa elementi commerciali, merceologici, nutrizionali, salutistici e di sicurezza di consumo, completa –certamente senza concluderlo– un percorso evolutivo che fa di quell'insieme d'informazioni che, magari distrattamente o frettolosamente il consumatore scorge, un potente mezzo di comunicazione sia nell'ottica del consumatore, sia di quella del produttore<sup>2</sup>. Pertanto, se dopo anni di minuziosa verifica di etichette da parte degli organi di controllo si è percepita la parziale scarsa rilevanza di tanta attenzione, ora è opportuno comprendere che l'etichetta è nuovamente al centro dell'attenzione del produttore e dell'acquirente, per l'insieme dei messaggi che essa contiene<sup>3</sup> ma soprattutto per quelli che riguardano la sicurezza per il consumatore.

<sup>1</sup> Anche per i prodotti diversi da quelli alimentari, l'etichettatura è lo strumento principe d'informazione e specialmente di sicurezza. Di particolare interesse gli artt. 6, 7 e 103 D.L.vo 6/9/05, 206 (Codice del Consumo).

<sup>2</sup> Sulla funzione dell'etichettatura nei prodotti alimentari, fondamentale l'intervento di R. Piccinino, *Diritto Penale Alimentare*, 655, Utet, 1988.

<sup>3</sup> Non sfugge ai cultori della materia come forse si sia dedicata, in passato, troppa energia al controllo e alla repressione di comportamenti non conformi, ma altrettanto di ridotto impatto sul mercato e sugli interessi dei consumatori. Mi riferisco, per fare degli esempi, alla contestazione dell'abbreviazione "kj", o del punto dopo l'indicazione di peso quale "mg" nell'etichettatura nutrizionale, o alla grandezza, espressa in millimetri, di talune indicazioni in etichetta, o all'uso del termine "additivo" al singolare, usato invece al plurale nella norma, ecc.



## Gli allergeni

Il Legislatore, riconosce che taluni ingredienti e sostanze sono all'origine di allergie o intolleranze nei consumatori, e alcune di queste allergie o intolleranze rappresentano un pericolo per la salute delle persone che ne soffrono. Ricorda anche come le allergie alimentari condizionano la vita di numerose persone, provocando malattie di cui alcune sono benigne, ma altre possono anche rivelarsi mortali.

L'approccio informativo alla questione degli allergeni ha imposto che l'intervento regolatorio si indirizzasse su un doppio binario. Da un lato la definizione degli allergeni, dall'altro un ulteriore miglioramento del sistema legale di etichettatura.

Per brevità, in seguito mi riferirò alle sostanze ed ingredienti allergenici, ricorrendo spesso al termine, per altro non equivalente, di allergeni.

### a) Gli allergeni "legali"

Il Comitato Scientifico per l'Alimentazione Umana ha riconosciuto come tra gli allergeni alimentari più diffusi vi siano talune sostanze. E sulla base di quella individuazione la norma ha fissato una "lista degli ingredienti allergenici", secondo la definizione fornita dal recepimento nazionale italiano, il D.L.vo 8/2/06, n. 114, come illustrato nella **tabella 1**.

**Tabella 1.** Allergeni alimentari secondo il D.L.vo 8/2/06, n. 114

Cereali contenenti glutine (cioè grano, segale, orzo, avena, farro, kamut o i loro ceppi ibridati) e prodotti derivati
Crostacei e prodotti a base di crostacei
Uova e prodotti a base di uova
Pesce e prodotti a base di pesce
Arachidi e prodotti a base di arachidi
Soia e prodotti a base di soia
Latte e prodotti a base di latte (compreso il lattosio)
Frutta a guscio cioè mandorle ( <i>Amigdalus communis L.</i> ), nocciole ( <i>Corylus avellana</i> ), noci comuni ( <i>Juglans regia</i> ), noci di acagiù ( <i>Anacardium occidentale</i> ), noci pecan [ <i>Carya illinoensis</i> (Wangenh) K. Koch], noci del Brasile ( <i>Bertholletia excelsa</i> ), pistacchi ( <i>Pistacia vera</i> ), noci del Queensland ( <i>Macadamia ternifolia</i> ) e prodotti derivati
Sedano e prodotti a base di sedano
Senape e prodotti a base di senape
Semi di sesamo e prodotti a base di semi di sesamo
Anidride solforosa e solfiti in concentrazioni superiori a 10 mg/kg o 10 mg/l espressi come SO <sub>2</sub>
Lupino e prodotti a base di lupino
Molluschi e prodotti a base di mollusco <sup>4</sup>

Alcuni ingredienti o sostanze alimentari, che pure rientrano nell'ambito di applicazione della Dir. 2003/89/CE, sono stati esclusi, invece, temporaneamente dalla lista degli allergeni<sup>5</sup> sulla base del parere scientifico emesso dall'EFSA. Il periodo di esclusione dalla lista è terminato il 25/11/2007 (**Tabella 2**).

<sup>4</sup> Il lupino ed i molluschi sono stati aggiunti all'elenco delle sostanze allergeniche dalla Dir. 2006/142/CE, del 22/12/2006. I prodotti conformi alla citata Direttiva possono circolare a partire dal 23/12/2007 ed il divieto per quelli non conformi parte dal 23/12/2008.

<sup>5</sup> Dir. 2005/26/CE del 21/3/2005. La procedura per ottenere l'esclusione temporanea fu disciplinata dal "Guidelines from the Commission' services for the contents of the notifications requested by new paragraph 11 of Directive 2000/13/EC, as amended by Directive 2003/89/EC", 18/12/2003 e dal "Second administrative guidance from the Commission' Services for the application of article 6 paragraph 11 of Directive 2000/13/EC" (documento senza data).



**Tabella 2.** Componenti esclusi dall'elenco degli allergeni

- Sciroppi di glucosio a base di grano compreso destrosio, Maltodestrine a base di grano, Sciroppi di glucosio a base di orzo, Cereali utilizzati per la distillazione di alcol
- Lisozima (prodotto da uova) utilizzato come additivo nel vino. Albumina (prodotta da uova) utilizzata come chiarificante in vino e sidro.
- Gelatina di pesce utilizzata come eccipiente per vitamine e aromi. Gelatina di pesce o colla di pesce utilizzata come chiarificante nella birra, nel sidro e nel vino.
- Olio e grasso di soia raffinato. Tocoferoli misti naturali (E306), tocoferolo D-alfa naturale, tocoferolo succinato D-alfa naturale a base di soia. Oli vegetali derivati da fitosteroli e fitosteroli e fitosteroli esteri a base di soia.
- Estere di stanolo vegetale prodotto da steroli di olio vegetale a base di soia.
- Siero di latte utilizzato nella distillazione per alcol. Lactitolo. Prodotti a base di latte (caseina) utilizzati come chiarificanti in vino e sidro.
- Noci utilizzate nei distillati di alcol. Noci (mandorle, noci) utilizzati (come aroma) in alcol.
- Sedano e olio di sedano. Olioresina di semi di sedano.
- Olio di senape. Olio di semi di senape. Olioresina di semi di senape.

Nel momento stesso in cui la norma definisce, seppure sulla base di un parere scientifico, una lista di sostanze allergeniche crea un elenco legale degli allergeni che, evidentemente non esclude l'esistenza di altri allergeni, ma limita la portata della norma e dunque la sua applicabilità alle sole sostanze allergeniche espressamente previste. Detta limitazione va letta come strumento di certezza della norma legale, anche se ciascuno avverte in quella un discrimine tra allergene ed allergene e dunque tra cittadino allergico ad una piuttosto che ad un'altra sostanza alimentare. La lista degli allergeni, per sua natura, è soggetta a riesame. Testualmente la norma recita che detto elenco è sistematicamente riesaminato e, all'occorrenza, aggiornato sulla base delle più recenti conoscenze scientifiche, sia nel senso di includere nuove sostanze, sia di escluderne alcune tra quelle già ricomprese<sup>6</sup>. Dunque, ancora una volta, la norma si adatta alla conoscenza scientifica ed al suo incessante divenire<sup>7</sup>.

#### **b) La struttura dell'etichetta secondo gli allergeni**

L'elenco delle sostanze allergeniche è strutturato ponendo al centro dell'informazione l'alimento interessato, senza entrare nel dettaglio dei prodotti che dalla trasformazione di quello sono ottenuti, o dei sottoprodotti derivati. Dunque, a prescindere che nell'alimento possa non essere presente la sostanza allergenica, ma soltanto un suo derivato, non solo l'informazione della presenza dell'allergene deve essere fornita al consumatore, ma ciò avviene indicando il prodotto d'origine che, come detto, potrebbe non aver mai fatto parte della ricetta dell'alimento. Insomma, ai fini della comprensibilità dell'etichetta si indica, ad esempio, latte anche quando nella ricetta vi è soltanto un derivato o frazione dal latte e non il latte vero e proprio nella sua normale (o legale) composizione. Il che rende immediatamente comprensibile –per restare all'esempio– il rischio per "l'allergene" lattosio, anche se quell'indicazione non risulta precisa, secondo la regola generale in tema di etichettatura, né come lista degli ingredienti, né dal punto di vista della qualificazione merceologica del prodotto stesso. Anzi, si potrebbe obiettare, che a seguito della novella si crea – o si può creare - una situazione di non corretta informazione qualitativa in etichetta. Essendo palese che l'obbligo d'informazione concerne l'alimento allergenico come definito nella lista positiva allegata alla novella,, la norma precisa l'altro caso in cui sussiste l'obbligo d'informazione. Esso riguarda i "derivati da un ingrediente elencato in tale sezione –quella degli allergeni n.d.r.–, utilizzati nella fabbricazione di un prodotto finito e presenti anche se in forma modificata".

È interessante notare come il solo dato oggettivo che deve essere in concreto verificato è se lo specifico alimento contenga, seppure in bassissima quantità e seppure in forma modificata, il derivato ottenuto dall'ingrediente allergenico.

<sup>6</sup> Art. 1, 11) Dir. CE 2003/89.

<sup>7</sup> In tema di sicurezza dei prodotti vegetali, Vittorio e Marco Silano, Prodotti di origine vegetale in medicina, alimentazione, erboristeria e cosmetica, Tecniche Nuove, aprile 2006.



Dunque il Legislatore prescinde totalmente dalla ricerca della presenza dell'allergene (per esempio quella del glutine) nel prodotto pronto per il consumatore e a maggior ragione dalla valutazione del rischio per il consumatore intollerante o allergico, legando l'obbligo d'informazione alla presenza del derivato<sup>8</sup>.

Parimenti non interessa quale sia la caratteristica compositiva dell'ingrediente derivato o se si tratti di una frazione che potrebbe anche risultare depurata dall'allergene tipico del prodotto d'origine.

Diventano non rilevanti, pertanto, sia il fattore quantitativo del derivato, sia la circostanza che nel prodotto finito il derivato (per continuare ad impiegare la denominazione usata normativamente) sia presente in forma modificata.

Tutti concetti, questi, che il Legislatore ha fatto propri ma che per trovare applicazione nella pratica necessitano di un approccio tecnico-scientifico tutt'altro che piano. Non sfugge al giurista, infatti, come ogni singolo elemento della disciplina legale debba, nel caso concreto, confrontarsi con la capacità scientifica di percepire la realtà e di misurarla in maniera certa e ripetibile.

Il secondo aspetto su cui ha operato il Legislatore è stato quello di aumentare il dettaglio dell'etichettatura con un mirato riferimento agli allergeni, ma non soltanto.

Per informare meglio tutti i consumatori e tutelare la salute di alcune fasce, –si legge nella Direttiva – è opportuno rendere obbligatoria l'inclusione nell'elenco degli ingredienti di tutti gli ingredienti e di tutte le altre sostanze presenti in un determinato prodotto alimentare. Nel caso delle bevande alcoliche dovrebbe essere obbligatorio indicare nell'etichettatura tutti gli ingredienti con effetti allergenici presenti nella bevanda considerata.

Il principio testé enunciato ha comportato la fine della cosiddetta “regola del 25%” che permetteva, in sede di etichettatura del prodotto alimentare, di non indicare i singoli componenti dell'ingrediente composto impiegato, quando detto ingrediente composto fosse utilizzato in quantità non superiore al 25% del prodotto finito. Insomma, l'impiego di semilavorati aggiunti come tali nei prodotti alimentari, rispettando il citato limite, non comportava l'obbligo di svelarne i componenti<sup>9</sup>.

La valutazione della novella su questo punto permette oggi di osservare come in effetti si sia realizzato un dispiegamento d'informazioni prima generalmente non rese disponibili –con ciò obbligando anche le imprese della filiera alimentare ad una maggiore trasparenza nei propri rapporti commerciali– anche se alcune etichette appaiono, come era stato paventato, dei lunghi elenchi d'ingredienti di difficile comprensione.

**Tabella 3. Sostanze non ingredienti ai sensi dell'art. 6 della Dir. 2000/13\***

- i componenti di un ingrediente che, durante il processo di fabbricazione, siano stati temporaneamente tolti per esservi immessi successivamente in quantità non superiore al tenore iniziale;
- gli additivi:
  - la cui presenza nel prodotto alimentare è dovuta unicamente al fatto che erano contenuti in uno o più ingredienti di detto prodotto, purché essi non svolgano più alcuna funzione tecnologica nel prodotto finito,
  - che sono utilizzati come ausiliari tecnologici;
- le sostanze utilizzate, nelle dosi strettamente necessarie, come solventi o supporti per gli additivi e gli aromi.
- sostanze che non sono additivi ma sono utilizzate secondo le stesse modalità e con gli stessi fini dei coadiuvanti tecnologici e che rimangono presenti nel prodotto finito, anche se in altra forma

\*I gruppi di sostanze sopra ricordate comprendono, in attesa della futura legislazione in particolar modo in tema di coadiuvanti tecnologici, molti componenti anche di notevole interesse che generalmente non debbono obbligatoriamente essere indicati in etichetta.

<sup>8</sup> D. Galiazzo, La guida del consumatore, De Agostini, 2004, 40; Begona de Pablo Busto, M. Moragas Encuentra, Norma de etiquetado y marcado de salubridad de los productos alimenticio en Espana”, Alimentaria, n. 358, 15

<sup>9</sup> L'eccezione all'obbligo di indicare tutti gli ingredienti presenti è riportata all'art. 4 del D.L.vo 114/2006:

a) se l'ingrediente composto, la cui composizione e' specificata dalla normativa comunitaria in vigore, rappresenta meno del 2 per cento del prodotto finito; detta disposizione non si applica agli additivi, salvo quanto disposto all'articolo 7, comma 1;

b) se l'ingrediente composto, costituito da miscugli di spezie e/o erbe, rappresenta meno del 2 per cento del prodotto finito; detta disposizione non si applica agli additivi, salvo quanto disposto all'articolo 7, comma 1;

c) se l'ingrediente composto è un prodotto per il quale la normativa comunitaria non rende obbligatorio l'elenco degli ingredienti.



La necessità di evidenziare gli allergeni presenti nell'alimento, ha comportato anche l'introduzione di un nuovo obbligo d'informazione. Esso concerne quei componenti, impiegati nella sostanza alimentare, che, non essendo considerati "ingrediente" non debbono essere dichiarati in etichetta, ma che se contenenti o derivati da sostanze allergeniche, invece, lo debbono essere. È opportuno ricordare, infatti, che talune sostanze, presenti intenzionalmente negli alimenti, non sono considerate "ingredienti", ai sensi ai sensi dell'art. 6 della Dir. 2000/13 la quale ne definisce i gruppi come riportato nella **tabella 3**.

Novità ulteriore é costituita dall'aver individuato una nuova categoria di ingredienti non "ingrediente". Quella di cui al punto 4, c), iv) del citato art. 6 della Dir. 2000/13. Diversi dagli additivi e dai coadiuvanti tecnologici, con quelli condividono il fatto di essere impiegati per esercitare una funzione (avendone una stessa modalità di utilizzazione) e di permanere nel prodotto finito. Il riferimento, pare essere quello a delle sostanze tipicamente alimentari che abbiano anche una funzione tecnologica e con quello scopo siano effettivamente impiegate nello specifico prodotto e non per scopi nutrizionali.

La necessità individuata dal Legislatore d'indicare ogni presenza intenzionale di allergeni, a prescindere dalla classificazione che al componente viene attribuita dalla stessa legge, supera diverse difficoltà legate, per esempio, alle differenze d'uso, a quelle di tradizione, a quelle applicative vigenti nei differenti Paesi UE per quanto concerne quei componenti che, non essendo ancora regolati dalla norma armonizzata, trovano nelle discipline regolatorie nazionali i propri limiti (per lo meno per i prodotti fabbricati in quello stesso Paese<sup>10</sup>).

Facendo prevalere l'interesse all'informazione rispetto alla precedente consolidata scelta del Legislatore di non indicare i componenti presenti in parte dei prodotti contenenti alcool, la novella impone che gli ingredienti allergenici devono figurare nell'etichettatura anche delle bevande contenenti alcool in quantità superiore a 1,2 % in volume.

### **La tutela del consumatore**

Come rilevato in precedenza, con l'attenzione alla tematica degli alimenti allergenici l'etichettatura assume anche funzione di strumento utile per la tutela della salute pubblica.

Se la protezione che l'etichettatura –intesa nel senso più completo previsto dalla legge<sup>11</sup>– offre all'acquirente e prima ancora al potenziale acquirente, che può scegliere l'alimento più confacente ai propri desiderata leggendo e confrontando le diverse informazioni, è assai valida e tempestiva, altrettanto non avviene, per ragioni strutturali, nei confronti del consumatore che non sia anche l'acquirente. Fintanto che la comunicazione in etichetta riguardava fondamentalmente (seppur non esclusivamente) elementi di tipo commerciale, l'interesse del consumatore non acquirente appariva affievolito rispetto a quello di chi compiva l'acquisto, concludendo lo specifico negozio giuridico.

Non sfugge che, legalmente, l'etichetta è strumento che esaurisce la propria funzione al momento dell'acquisto dell'alimento da parte del consumatore finale il quale potrebbe in teoria stracciare ogni imballaggio e ogni etichetta una volta concluso l'acquisto. Medesima operazione potrebbe lecitamente compiere, seppure con l'insorgenza di ulteriori obblighi, l'utilizzatore professionale degli alimenti (per esempio il ristoratore). A prescindere che talune informazioni presenti in etichetta, –come la scadenza dell'alimento,– sono talmente utili che il consumatore farà il possibile per ritrovarle su ogni unità di consumo anche dopo l'acquisto e l'inizio dell'assunzione della sostanza alimentare, è pur vero che il consumatore non acquirente si trova su una posizione che non ha una specifica protezione con l'attuale sistema dell'etichettatura.

Se certamente detta situazione non è disdicevole nel caso dell'acquirente che accudisca e abbia un obbligo anche legale di assistenza del consumatore non acquirente, totalmente differente è la situazione, per esempio, della somministrazione dei cibi per ragioni commerciali. Non applicandosi la normativa comunitaria in tema di etichettatura degli alimenti ai prodotti somministrati –tanto è vero che sono equiparati al consumatore finale i ristoranti, gli ospedali, le mense ed altre collettività– anche l'informazione sugli ingredienti allergenici non arri-

<sup>10</sup> Mi riferisco, ad esempio, alla normativa francese che sottopone ad autorizzazione i coadiuvanti tecnologici, normativa che non si applica ai prodotti comunitari non francesi.

<sup>11</sup> L'etichettatura é, ai sensi dell'art. 1, punto 2), a) del D.L.vo 109/92, l'insieme delle menzioni, delle indicazioni, dei marchi di fabbrica o di commercio, delle immagini o dei simboli che si riferiscono al prodotto alimentare e che figurano direttamente sull'imballaggio o su un'etichetta appostavi o sul dispositivo di chiusura o su cartelli, anelli o fascette legati al prodotto medesimo, o, in mancanza, ... , sui documenti di accompagnamento del prodotto alimentare. In dottrina, G. Andresi, *Obblighi del produttore e misure a tutela del consumatore*, in atti Circolazione e vendita dei prodotti alimentari nell'ambito U.E., Pollenzo, 26/11/05.



va al consumatore che assuma l'alimento nell'ambito della ristorazione<sup>12</sup>. Il che evidentemente costituisce una carenza rilevante della normativa se è vero che l'incidenza delle allergie alimentari è tale che esse condizionano la vita di numerose persone, provocando malattie di cui alcune sono benigne, ma altre possono anche rivelarsi mortali, come si legge nella premessa alla Dir. 2003/89/CE. A maggior ragione, la vita del consumatore sensibile a determinate sostanze alimentari sarà condizionata se non potrà mantenere uno stile di vita simile –anche dal punto di vista comportamentale e sociale– a quello dei non allergici.

Questione certamente di non facile soluzione visto che l'adozione di nuove discipline regolatorie deve comunque essere commisurato al generale criterio di proporzionalità della misura adottanda. La conoscenza scientifica certamente viene in aiuto nell'evitare l'adozione di misure draconiane da un lato, che potrebbero, dall'altro lato, risultare poco efficaci e ancor meno utili.

Certamente un'informazione sugli ingredienti allergenici fornita ai consumatori cui venga somministrato del cibo appare possibile, ma non v'è chi non percepisca come la presenza dell'allergene alimentare possa essere dovuta non solo all'intenzionale impiego dall'ingrediente che ne è naturalmente composto, ma anche da fattori accidentali principalmente individuabili nella contestuale presenza, nei luoghi di preparazione dei cibi da somministrarsi, di prodotti ed ingredienti diversi, anche allergenici.

Insomma, se nel caso della persona che assuma cibo nell'ambito della ristorazione collettiva –è normativamente assente l'obbligo di etichettatura e dunque d'informazione dello stesso sulla caratteristiche merceologiche dell'alimento –ivi compreso per l'aspetto degli allergeni– è pur vero che, se detta informazione invece esistesse obbligatoriamente, non necessariamente sarebbe uno strumento di piena sicurezza dell'avventore.

Nel caso di commercio elettronico (o comunque a distanza) dei prodotti alimentari, anche nell'ottica del tema qui in esame, notiamo come sovente manchi nei venditori la percezione della necessità di informare pienamente l'acquirente e da parte degli acquirenti la domanda d'informazione. Se è vero che talune vendite a distanza di prodotti alimentari non paiono poter garantire (se non in forma diversa) l'informazione normalmente offerta dall'etichettatura (per esempio nel caso della spesa con ordinazione telefonica e in generale dell'acquisto di piatti pronti per il consumo), il commercio elettronico, pur avvalendosi dei supporti audio e video, pare al momento attuale più indirizzato a fornire indicazioni di tipo merceologico e commerciale che non quelle previste obbligatoriamente in etichetta. Si tratta, provabilmente, più di un ritardo culturale che di una violazione legale<sup>13</sup>. Ma l'aspetto dell'informazione salutistica e di sicurezza d'uso dell'alimento appaiono lesi.

### **È possibile un'informazione integrativa sugli allergeni?**

Con la novella l'attenzione viene posta sulla presenza di talune sostanze allergeniche (e relativi derivati) residuanti nell'alimento pronto per il consumo, il che apre la porta alla discussione relativa a una più ampia informazione circa gli allergeni.

Dal punto di vista legale, rendere edotto il consumatore circa la situazione degli allergeni –per gli aspetti non regolati dalla novella– non rientra nell'informazione nutrizionale ex Dir. CEE 90/496, mentre a mente del Reg. CE 1924/2006<sup>14</sup>, più complesso appare il coordinamento con la disciplina sui “claims”.

Il citato Regolamento definisce come indicazione nutrizionale qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che un alimento abbia particolari proprietà nutrizionali benefiche, dovute alle sostanze nutritive o di altro tipo. Mentre l'indicazioni sulla salute è qualificata come quella che affermi, suggerisca o sottintenda l'esistenza di un rapporto tra una categoria di alimenti, un alimento o uno dei suoi componenti e la salute, e quella relativa alla riduzione del rischio di malattia, come qualunque indicazione che corredi il consumo di un alimento con la riduzione significativa di un fattore di rischio di sviluppo di una malattia umana.

Non pare che l'allergene possa, in quanto elemento costituente di un ingrediente alimentare, essere considerato come un nutriente e dunque rientri nella definizione data all'art. 2, 4) del Regolamento “claims”.

<sup>12</sup> In INC, 1311, 13-19/11/2004 si trova affermato come il sistema francese dell'etichettatura relativa agli allergeni non imponga l'informazione per quanto riguarda i prodotti non confezionati venduti, ad esempio, in panetteria, in salumeria o al taglio. Cio' non sembra essere conforme alla normativa U.E. poiché le informazioni previste sull'etichetta dei prodotti confezionati debbono essere recate –per quanto possibile– anche con i prodotti presentati alla vendita sfusi. La Dir. 2000/13/CE, all'art. 14, dà facoltà agli Stati membri di adottare le modalità secondo le quali devono essere fornite dette informazioni, ma non ne rende volontaria la dazione di dette informazioni.

<sup>13</sup> Problematica, solo in parte chiarita con riferimento all'ordinazione ed alla consegna a domicilio di prodotti posti in vendita in locali tradizionali.

<sup>14</sup> Pubblicato, rettificato, in G.U.U.E. L. 12 del 18/1/07.



D'altronde, va altresí tenuto presente che le indicazioni nutrizionali "non benefiche" esulano dall'ambito di applicazione di detto Regolamento<sup>15</sup>.

Salvo attendere gli orientamenti dottrinali e giurisprudenziali<sup>16</sup> che col tempo si formeranno in relazione al nuovo Regolamento sulle informazioni nutrizionali e salutistiche, benché sia evidente l'esistenza di un legame logico tra etichettatura sugli allergeni e salute, non sono convinto che ogni informazione sugli allergeni ricada sotto la novella. **L'allergene di cui si discute altro non è, ai fini dell'etichettatura, che un ingrediente di uso corrente che è neutrale rispetto alle questioni nutrizionali e di salute**, nel senso che non determina né la malattia, né la previene e neppure ne riduce il fattore di rischio. Dunque, l'informazione legali sugli allergeni, passando sostanzialmente attraverso un maggiore dettaglio di tipo merceologico-compositivo, fornisce un'informazione che soltanto di rimando diventa salutistica. Il sapere che tra gli ingredienti è presente, ad esempio il derivato di un determinato frutto, non sembra porre in essere un'informazione salutistica sebbene per taluni consumatori quella notizia valga quale strumento per evitare l'ingestione di una sostanza che determina loro la reazione allergica.

D'altronde lo scopo del Reg. "claims" è di porre sotto controllo gli alimenti promossi mediante indicazioni che possono essere percepite dal consumatore come portatrici di un vantaggio nutrizionale o per la salute. Il che non è vero laddove l'ingrediente evidenziato sia di danno in relazione a singoli potenziali consumatori.

In questo quadro, l'informazione circa l'assenza di determinati componenti che, non essendo tra gli allergeni "legali", potrebbero non figurare in etichetta, specie se detta assenza potesse costituire un elemento non comune alla categoria merceologica d'appartenenza o quella della loro presenza, appare anche oggi legittima.

Parimenti, una maggiore informazione del consumatore in termini generali sul tema dell'allergia alimentare non si porrebbe in contrasto con la normativa vigente.

Dal punto di vista regolatorio nazionale italiano, va tenuto presente che venne ammessa la dizione "*non contiene fonti di glutine*" riferita ai prodotti a base di carne ed ai gelati di produzione industriale preconfezionati in vaschette.

Lo scopo della disciplina<sup>17</sup> fu quello di favorire una precisa informazione sull'assenza di glutine anche in alimenti di uso corrente a condizione di assicurare l'assenza della sostanza contenente il glutine nel prodotto finito, adeguando in tal senso il piano di autocontrollo aziendale. In particolare la disciplina si rivolse ai prodotti di salumeria che non contengono cereali come ingredienti qualificanti e pertanto non rientrano tra gli alimenti da cui ci si attende l'assenza di glutine. L'autorità sanitaria notò, tuttavia, che i prodotti in questione possono contenere glutine se nella loro fabbricazione vengono impiegati additivi o coadiuvanti contenenti tale sostanza. Questo, per quanto concerne gli oneri attualmente previsti in termini di etichettatura, non necessariamente si traduce in una precisa informazione al consumatore sulla eventuale presenza di glutine nel prodotto. Tale problema è comune ad un gran numero di alimenti di uso corrente che non sono fonti attese di glutine, ma sono invece passibili di contenerne ugualmente, in tracce. Orbene, alla luce degli obblighi attuali di etichettatura per la presenza intenzionali di allergeni e nello specifico di ingredienti contenenti glutine, la nota ministeriale ha perso buona parte del suo significato visto che il prodotto di salumeria – per stare alla situazione esaminata – che contenga il glutine è tenuto a indicarlo e soltanto la presenza accidentale di quell'allergene oggi può sfuggire all'obbligo d'informazione sugli allergeni. Dunque, rimane da compiere una riflessione sull'utilizzo dell'informazione negativa non collegata al mancato utilizzo dell'ingrediente allergenico – a mio parere non sostenibile nell'ipotesi di prodotto generalmente privo dell'allergene – ma alla particolare cura nell'evitare fenomeni quali la contaminazione crociata o comunque la presenza indesiderata laddove ciò possa, invece, accadere. Insomma, il punto che sembra più interessante è se il produttore possa vantare l'eccellenza del proprio sistema produttivo nella prospettiva di assicurare l'assenza accidentale del glutine (o di altro allergene) nelle sostanze alimentari che potrebbero contenerlo. Non sono incline a una risposta generalmente positiva visto che

<sup>15</sup> Così testualmente recita il 6° considerando del Reg. CE 1924/2006.

<sup>16</sup> Alcuni interessanti documenti esplicativi, messi a disposizione della diverse autorità sanitarie, sono già disponibili, ma la riflessione sulla pratica applicativa e dunque gli studi e gli atti formali che ne derivano, sono ancora in gran parte da essere. Segnaliamo di seguito alcuni documenti: «Guidelines relating to Art. 6 par.10 of Dir. 2000/13/EC as amended by Dir 2003/89/EC», Commissione europea, (senza data); «Allergies alimentaires: enquête auprès des industries agroalimentaires françaises», Afsa, 25/11/05; Avis Afsa, 11/3/2002; « Informations complémentaires à la législation relative aux allergènes », Afsca, 2006; « Guidance Notes on the Food Labelling 'Amendment' (No.2) Regulations 2004, Fsa, 11/2005; « Etiquetage de produits que peuvent provoquer réactions adverses », Acsa, 2004, P. Aureli, «Qualità e rischio chimico degli alimenti », Iss; Ministero della Salute, Linee guida «Reazioni avverse al cibo, intolleranze e allergie alimentari »;

<sup>17</sup> Nota prot. Ministero Salute, 600.12/AG32/725 del 10/12/2002.



determinerebbe una valorizzazione dell'assenza dell'errore e comunque del doveroso rispetto della norma –di quella disciplinante l'autocontrollo in special modo- il che costituirebbe un sicuro elemento di illegittima induzione in errore. Ma avvicinando l'impostazione meramente teorica del tema in esame alla pratica industriale non mi sembrerebbe invece disdicevole che determinati e meritori comportamenti atti ad evitare le possibili presenze involontarie d'allergeni potessero essere valorizzati nei confronti del grande pubblico.

In effetti, un regime troppo stretto e limitato d'informazione al pubblico rischia di essere di danno al consumatore che può vedersi privato dei benefici dello sviluppo tecnologico nel caso in cui l'innovazione non sia sufficientemente comunicabile e dunque adeguatamente remunerata dal mercato.

Nella prospettiva del più elevato interesse alla protezione della salute pubblica, attraverso la tutela di chi è allergico, un'informazione più completa in tema di allergeni, partendo da ciò che è reso obbligatorio dalla norma vigente, appare non soltanto legittimo, ma anche auspicabile. Fermi restando i limiti imposti, non solo dal Reg. CE 1924/2006 ma anche dai principi d'etichettatura di cui alla Dir. 2000/13/CE e sue modifiche.

### **La presenza dell'ingrediente allergenico: tra intenzionalità ed accidentalità**

La novella riguarda l'indicazione degli ingredienti allergeni ed il termine ingredienti torna nella Direttiva più volte ("Gli ingredienti devono essere elencati ai sensi delle disposizioni del presente articolo e degli allegati I, II, III e III bis"; "...un ingrediente, quale definito nel paragrafo 4, lettera a), ed elencato nell'allegato III bis, deve essere indicato nell'etichettatura se presente nelle bevande di cui al paragrafo 3. L'indicazione comporta il termine "contiene" seguito dal nome dell'ingrediente o degli ingredienti in questione. Tuttavia, tale indicazione non è necessaria se l'ingrediente figura già, con il suo nome specifico, nell'elenco degli ingredienti o nella denominazione di vendita della bevanda"; "...gli ingredienti utilizzati nella produzione di un prodotto alimentare e presenti nel prodotto finito anche se in altra forma, elencati nell'allegato III bis o derivati da un ingrediente elencato nell'allegato III bis devono essere riportati sull'etichetta indicando chiaramente il nome dell'ingrediente in questione"; "...le sostanze utilizzate nella produzione di un prodotto alimentare e presenti nel prodotto finito anche se in altra forma, derivate da ingredienti elencati nell'allegato III bis devono essere considerate come ingredienti ed essere riportate sull'etichetta indicando chiaramente il nome dell'ingrediente da cui derivano"). Ciò avviene non casualmente, visto che al centro dell'obbligo d'informazione del consumatore –e dunque d'adeguamento dell'etichettatura– vi è l'indicazione di quelle sostanze (che sono allergene) impiegate dal produttore alimentare.

Occorre, dunque, fare un passo indietro per rileggere la definizione di ingrediente. Traendola dal D.L.vo 109/92, art. 5, ma parimenti si può fare dalla Dir. 2000/13/CE (art. 5, punto 4.a), per "ingrediente si intende qualsiasi sostanza, compresi gli additivi, utilizzata nella fabbricazione o nella preparazione di un prodotto alimentare, ancora presente nel prodotto finito, anche se in forma modificata".

Il punto focale, dunque, è il verbo "utilizzare" che caratterizza l'ingrediente (e le altre sostanze legalmente equiparate all'ingrediente) come ciò che intenzionalmente l'imprenditore adopera. Pertanto, ogni riferimento alla presenza/assenza degli allergeni alla luce del sistema regolatorio dell'UE è riferito esclusivamente a quei componenti che sono presenti intenzionalmente e non accidentalmente nella sostanza alimentare. Dunque, la presenza accidentale rimane situazione che non trova disciplina regolatoria nella Dir. 2003/89/CE.

Se dal punto di vista del diritto la distinzione tra presenza intenzionale e presenza accidentale apre la porta a scenari totalmente distinti, nella prospettiva del consumatore intollerante od allergico ciò non ha molto significato. Quanto appena considerato, non priva, però della necessità di esplorare detta problematica che è stata creata proprio dalla Dir. 2003/89/CE.

La presenza accidentale di sostanze negli alimenti è fenomeno certamente sgradito all'imprenditore, ma al contempo e nel suo complesso, situazione non rara. Riferita non esclusivamente agli allergeni, ma in generali a sostanze alimentari che non sono talvolta volute (per esempio ogm), o a sostanze indesiderate perché non conformi alle disposizioni normative (penso ai casi di contaminazioni chimica o batteriologica), l'imprenditore mette in atto misure di contrasto a ciò che non è conforme al proprio programma di lavoro. Detto contrasto si avvarrà di provvedimenti adeguati e proporzionati a secondo che si tratti di prevenire pericoli per la salute pubblica o più semplici non conformità. Le misure di contrasto relative alla sicurezza del prodotto alimentare trovano spazio principalmente nell'attività di autocontrollo igienico-sanitario<sup>18</sup>, così come normativamente regolato,

<sup>18</sup> I principali riferimenti normativi sono i seguenti : Reg. CE 852/2004, in tema di igiene dei prodotti alimentari; Reg. CE 853/2004 in tema di norme specifiche in materia di igiene per gli alimenti di origine animale e successive modifiche.



mentre quelle di contrasto a non conformità non comportanti pericolo per la salute dei consumatori saranno per lo più inquadrate all'interno di misure volontarie in materia di qualità.

Notiamo come il problema di salute pubblica, differentemente dagli altri casi di sostanze indesiderate, non sorge per la presenza di materiale che è di per sé pericoloso per il consumo, ma per il fatto di poterlo essere all'indirizzo di taluni consumatori. Dunque, l'allergene non intenzionalmente utilizzato –pur definendolo un indesiderato oppure un contaminante– costituisce pur sempre una sostanza alimentare legittima e generalmente di interesse nutrizionale.

La presenza accidentale, seppure in ridotta quantità, di sostanze allergeniche può essere dovuta a fattori di filiera (trasporto, stoccaggio), di manipolazione (pensiamo in particolare alle lavorazioni di sostanze pulvirulenti), più raramente a cause naturali e talvolta ad errore umano.

Ai fini legali, l'accidentalità deve essere valutata, caso per caso, secondo i criteri di diritto e le definizioni esistenti<sup>19</sup>. Il caposaldo sarà rappresentato dalla verifica delle misure adottate in concreto –e proporzionalmente adottabili– dall'imprenditore alimentare per identificare la presenza accidentale e/o per prevenirla. La base della riflessione dovrebbe essere costituita, come principio, dall'aver posto in essere quelle misure di contrasto e di controllo dei punti critici utili alla prevenzione di quanto indesiderato. È pur vero, però, che specialmente l'attività degli organi di vigilanza ufficiale rimane principalmente fondata sull'analisi di un singolo esemplare di alimento e dunque legata ad una verifica che, se non approfondita, rischia di misurare il singolo evento senza riuscire a comprendere il fenomeno che ne sta alla base e neppure il grado di carenza –se carenza vi è stata– nell'azione di autocontrollo o comunque di verifica del sistema produttivo.

La positività di un esito analitico per presenza di una sostanza indesiderata rimane, infatti, un dato scientifico e giuridico di scarsa rilevanza se non nell'ambito di un processo cognitivo che, tenuto conto delle situazioni in fatto e comportamentali, deve giungere, invece, a comprendere gli aspetti soggettivi del comportamento dell'agente e gli aspetti scientifici ed obiettivi di quel comportamento.

Operativamente, specie imprese di cultura anglosassone, hanno scelto di operare indicando in etichetta la possibile presenza di allergeni “aspecifici” rispetto agli ingredienti tipici del prodotto<sup>20</sup>.

Trovare l'avvertenza circa la possibile presenza di molluschi in un prodotto di cioccolato, lascia, per esempio, perplessi, come lascia altresì perplessi trovare indicati –seppur con formule più o meno prudenti e gradevoli per l'acquirente– che diversi allergeni potrebbero essere presenti accidentalmente nella sostanza presentata al consumatore.

Se da un lato l'indicazione della possibile presenza di allergeni costituisce un segno di attenzione per il consumatore<sup>21</sup> tenuto conto della possibile fallibilità di ogni sistema umano, dall'altro può non rendere un buon servizio sia al consumatore stesso, visto che l'allergene indesiderato con ogni provabilità non è presente nel prodotto specifico, sia all'azienda produttrice. Se la coscienza dei propri limiti è segno di ragionevole comportamento anche nell'azienda alimentare, la lista degli allergeni che potrebbero essere accidentalmente presenti è indice anche di una persistente esposizione a quello specifico rischio di non conformità e la presa d'atto di una risoluzione del problema estremamente difficile se non improbabile.

L'etichetta ombrello (secondo la immaginifica definizione sovente impiegata in ambiente francofono) non può diventare un sistema di protezione che giustifichi l'abbassamento della soglia d'attenzione circa la presenza accidentale di allergeni.

Per esempio, l'impostazione adottata dall'Autorità sanitaria belga<sup>22</sup> lega la facoltà di indicare la possibilità di contenere tracce d'allergene alle situazioni in cui vi sono delle evidenze circa il rischio di contaminazione crociata e l'impossibilità di evitarle. Detta impossibilità deve essere valutata, secondo l'autorità belga, tenendo presente come parametro, le GMP (le buone pratiche di lavorazione), ivi comprese le procedure di pulizie<sup>23</sup>.

<sup>19</sup> Per esempio, secondo il Reg. CE 1829/2003, art. 12, ai fini dell'accertamento dell'accidentalità “gli operatori devono essere in grado di dimostrare alle autorità competenti di avere preso tutte le misure appropriate per evitarne la presenza”.

<sup>20</sup> F.S.A. “May Contain Labelling – The Consumer's Perspective”, 2001.

<sup>21</sup> C.f.r. C. Malagoli, *Etica dell'alimentazione*, Aracne, 2006. Di questo autore, *Enlargissement de l'U.E. et renforcement de la qualité éthique des normes alimentaires*, AEDA, Vienna, 21-22/9/06.

<sup>22</sup> Avis AFSCA, 37-2006, 4/10/06.

<sup>23</sup> Si nota come spesso accada, e anche in materia di allergeni, che l'aspetto applicativo nazionale della normativa comunitaria influisca sull'operatività del precetto giuridico comune. Scorrendo il parere dell'Agenzia belga per la sicurezza alimentare troviamo poste al centro del sistema valutativo della sicurezza relativo alle presenze accidentali di allergeni le buone prassi di lavorazioni che assurgono anche a strumento di valutazione giuridica. Altrettanto non si può dire avenga, per esempio, in Italia,



Alla luce del dovere di autocontrollo<sup>24</sup> l'obbligazione di evitare le presenze accidentali di allergeni potrebbe -in teoria- fondarsi sulla necessità di proteggere l'alimento da qualsiasi forma di contaminazione, individuando le possibili presenze accidentali. Pertanto, il leggere in etichetta l'informazione circa la possibile presenza di allergeni induce a ritenere che la contaminazione non sia rara, il che apre alla necessità di una revisione critica dei programmi di qualità, conformità e sicurezza aziendali.

Accidentale non indica una rara frequenza, ma semplicemente la contrarietà all'intenzione dell'agente. Peraltro, la frequenza dell'incidente costituisce, anche ai fini della sicurezza alimentare e dell'analisi giuridica dell'accadimento, un elemento che dovrà essere oggetto di valutazione.

Altro aspetto di riflessione è legato al fatto che in materia di allergeni non esiste, al momento attuale, il concetto di inevitabilità tecnica. Quindi possiamo avere una condizione di accidentalità non disgiunta da un'alta frequenza del fatto accidentale medesimo, fattore a sua volta derivante da una condizione di inevitabilità tecnica. Inevitabilità tecnica che riguarda l'impossibilità pratica, dunque ragionevole in un quadro diverso da quello di laboratorio o di semplice analisi teorica di filiera- di evitare l'evento, seppure noto. Pertanto, la conoscenza della non conformità per allergene collegata ad un fattore di inevitabilità tecnica può non costituire esimente della responsabilità.

Vale la pena di osservare che *de jure condendo* sarebbe opportuno l'inserimento, nella specifica normativa legata agli allergeni, del concetto di inevitabilità tecnica quale strumento per gestire la conoscenza delle non conformità, spingendo al contempo verso una migliore attività di autocontrollo, altrimenti non incentivata. Non vi è dubbio che il tendere al miglioramento del prodotto alimentare -anche sotto l'aspetto della presenza degli allergeni e della relativa comunicazione ai consumatori- passi per una sempre migliore attuazione di mirati programmi di autocontrollo. Programmi che rischiano di non essere completati o di avere dei passaggi "carsici" legati alla non dichiarabilità di informazioni sfavorevoli. Anche in questo caso si tratterebbe di rendere più franco -in senso bidirezionale- il rapporto tra organo di controllo ufficiale e soggetto sottoposto a vigilanza. L'accidentalità, dunque, è condizione giuridicamente significativa e complessa. Da osservatore del mondo produttivo, vi è da mettere in guardia dall'approccio che non sia pragmatico. E' difficile ogni tipo d'analisi del sistema, se non si tiene conto, per esempio, di fattori come l'internazionalizzazione delle forniture di materie prime, delle produzioni dei prodotti trasformati, o della difficile applicabilità di tecniche selettive e di prevenzione nelle condizioni operative generalmente esistenti e accettate<sup>25</sup>.

### **Trattamento dei casi di non conformità**

Occorre tenere conto che il caso di non conformità legato alla tematica allergeni è riconducibile ad un erroneo sistema d'informazione del consumatore. Dunque il tipico caso di non conformità sarà rappresentato dall'ipotesi di non aver evidenziato -in maniera adeguata al disposto normativo- la presenza dell'ingrediente allergenico. Dunque può essere la situazione determinata da una modifica di formulazione, o legata alla sostituzione di un fornitore, od all'errore occasionato dal rifacimento degli incarti. Tutte ipotesi, queste, che vedono coinvolto il dovere dell'imprenditore di evidenziare la presenza di un ingrediente che egli effettivamente ha impiegato.

Sebbene la non conformità si concretizzi in un difetto di etichettatura è difficile ritenere che non si debba procedere al ritiro del prodotto a causa della valenza dell'informazione mancata (o erronea). L'accertamento della non conformità, sia a seguito di autocontrollo che di controllo esterno (controllo ufficiale o autocontrollo

---

dove sovente il richiamo non è a norme tecniche, ma a disposizioni regolamentari, come per i Regolamenti comunali d'igiene o più recentemente alle linee guida regionali (provinciali), che non hanno la medesima specializzazione delle G.M.P. Si pensi ai rigidi criteri che legano i metri quadrati disponibili al tipo di attività da svolgere, criteri che non tengono minimamente conto del fattore tecnologico effettivamente impiegato nella specifica attività.

<sup>24</sup> L. Orefice, D. De Medici, P. Picotto, Presupposti tecnici per la valutazione dell'autocontrollo applicato alla produzione, preparazione e distribuzione degli alimenti, Rapporti I.S.S. 1999, 73; A. Ubaldi, Valutazione e gestione del rischio chimico nei prodotti alimentari, in atti G.S.I.S.R., Milano, 11/10/99. V. Pacileo, Il diritto degli alimenti, Cedam, 410 ss, 2003; C. Corraja, G. Ottogalli, Guida pratica d'igiene e di legislazione per chi produce, vende e somministra alimenti, Tecniche Nuove, 2006.

<sup>25</sup> L'argomento si presta a critiche, ma occorre per onestà intellettuale, essere realisti: per esempio in tema di presenza accidentale dovuta a presenze crociate di alimenti -per esempio pulvirulenti- è evidente che l'effettuazione della manipolazione in condizione di produzione di tipo farmaceutico ridurrebbe drasticamente il rischio. Ma, dette condizioni, difficilmente realizzabili in sede industriale, sarebbero irrealizzabili nei laboratori artigiani ed in tutti i luoghi di preparazione di cibi e di commercio di prodotti alimentari, cioè sia per questioni pratiche, che economiche, che culturali. Pertanto, un approccio che tenga conto delle molteplici realtà, senza creare trattamenti differenti a fronte di pari obblighi, è giuridicamente necessario ed eticamente equilibrato.



di altro soggetto della filiera) determina l'insorgere dell'obbligo di valutazione della non conformità nell'ottica delle misure adottate. Tra questa, la misura principe è il ritiro del prodotto, ma saranno da valutare il richiamo, piuttosto che altre azioni adeguate o valutazioni sui soggetti destinatari dell'alimento<sup>26</sup>.

Almeno in via teorica non si può escludere che vi sia una non conformità che non dia luogo all'obbligo giuridico di ritiro e ancor più del richiamo dell'alimento.

A mente dall'art. 20 del Reg. CE 178/2002, richiamato anche in atti nazionali italiani quale l'Accordo Stato Regioni del 28/7/2005, vi è obbligo di ritiro del prodotto alimentare quando la sostanza alimentare "*non risponda ai requisiti di sicurezza*", ovvero "*nel caso in cui il prodotto non offra, o si ha fondato motivo di ritenere che non offra, sicurezza per la salute umana...*". Ciò che determina l'obbligo del ritiro dell'alimento, dunque, non è una qualsivoglia non conformità dello stesso, ma soltanto quella che attenga alla sfera della sicurezza ed anzi, ancor più, riguardi la perdita della sicurezza d'uso<sup>27</sup>. Il che determina la necessità dell'analisi della non conformità, che avrà la struttura dell'analisi del rischio, onde giungere ad una valutazione –seppure in termini non assoluti e anzi sovente provvisori– di accettabilità o meno. È spesso frettoloso e fin troppo facile decidere l'adozione (od imporla) del comportamento più drastico, vale a dire il ritiro del prodotto, sebbene la normativa che predilige questa soluzione rispetto ad altre, ma la ponga come la misura adeguata in talune circostanze.

Nel caso della normativa concernente gli allergeni, all'impresa piuttosto che all'organismo di controllo ufficiale –ciascuno nelle proprie prerogative e responsabilità– viene assegnato il compito di una valutazione non certo facile perché spesso le informazioni sulla presunta non conformità sono carenti, come carenti sono quelle necessarie dal punto di vista della valutazione clinica. Come vedremo in seguito, vi sono condizioni di non totale assenza di allergeni che sono considerate –a livello legale e dunque a prescindere dalla stessa valutazione scientifica– come sicure. Pertanto, almeno con riferimento a quegli specifici casi, possiamo sostenere con ragionevole certezza che vi sono condizioni di violazione della norma in tema di allergeni (quindi di violazione dell'obbligo d'informazione dei consumatori) che non determinando situazione di pericolo non impongono l'obbligo di ritiro dell'alimento stesso.

### **Tolleranza e metodi di analisi**

La disciplina normativa non ha introdotto né limiti di tolleranza alla presenza degli allergeni, in relazione all'obbligo di etichettatura, né ha precisato metodi ufficiali per la ricerca dell'allergene.

Sebbene l'obbligo di etichettatura derivi principalmente dall'impiego intenzionale dell'ingrediente allergenico, la norma richiede anche, come requisito, che la sostanza sia presente, seppure in forma modificata, nel prodotto finito.

Dunque, se una parte significativa dei casi d'obbligo d'etichettatura trova un pacifico fondamento nel massiccio impiego dell'ingrediente allergenico, in altri casi una verifica di tipo analitico può rivelarsi l'unico o il principale strumento per il controllo *ex post* della conformità dell'etichetta.

In detto quadro, si avverte come una carenza dagli effetti assai rilevanti, l'assenza di metodi d'analisi ufficiali per il controllo degli allergeni. Collegata alla problematica dei metodi di prova, vi è quella delle tolleranze, siano esse analitiche o fissate normativamente<sup>28</sup>.

La Direttiva prevede esclusivamente un valore soglia –quello riferito all'anidride solforosa (10 mg/Kg o 10 mg/l espressi come SO<sub>2</sub>), – mentre per gli altri ingredienti allergenici non vi è tale definizione. Anzi non vi è soglia né per l'ingrediente, né per l'allergene che sovente non è neppure individuato normativamente. Dunque, se in taluni casi può risultare significativa la ricerca dell'allergene, in altri l'oggetto della prova analitica è l'ingrediente o il suo derivato (l'ingrediente in "altra forma" secondo la definizione data nella Direttiva). Vista la molteplicità dei prodotti trasformati o derivati, la ricerca può essere non semplice<sup>29</sup>.

<sup>26</sup> L'utilizzo, per esempio, del prodotto con etichettatura non conforme in una preparazione che già contenga l'allergene non dichiarato, o rientri in un dieta che già contiene la sostanza allergenica sono alcune delle ipotesi che fanno venire meno la necessità del ritiro prodotto.

<sup>27</sup> Silvio Borrello, Linee guida del Ministero della Salute sulla rintracciabilità degli alimenti e dei mangimi per fini di sanità, atti congresso Italmopa, Milano, 18/2/06.

<sup>28</sup> Di questo autore, "Limiti numerici tecnico-scientifici e certezza del diritto", La difesa Penale, 1993, 40.

<sup>29</sup> M. Gatti, Significato e determinazione degli allergeni alimentari, 6° Corso in Scienza degli Alimenti, Parma, 2001, P. Aureli, Sicurezza, Igiene e Etichettatura degli Allergeni: Tendenze e Scenari futuri per il Comparto Agro-Alimentare 16/6/2006, Roma; E. Carboni - O. Pellerey - C. Villa - A. Salv, Rilevazioni di allergeni negli alimenti, Basi teoriche, normativa e metodi di analisi, Ingredienti alimentari, 3, 2004.



### **Allergeni tra norma generale e disposizioni specifiche.**

Decisamente da migliorare è il coordinamento tra la disciplina generale applicabile in tema di allergeni e alcune norme specifiche. Già abbiamo discusso delle problematiche che l'adozione del Regolamento sulle informazioni nutrizionali e salutistiche, pur disciplinando la generalità dei prodotti alimentari, determina nella materia degli allergeni, ma più complesso appare il coordinamento con l'esistente normativa regolatoria degli alimenti destinati a un'alimentazione particolare<sup>30</sup>.

Dalla remota Dir.89/398/CEE molta strada è stata fatta verso il completamento del quadro legislativo armonizzato di settore<sup>31</sup>, ma ciononostante i prodotti "senza glutine", come quelli "delattosati" rimangono regolati, laddove vi è una disciplina in tal senso, soltanto a livello nazionale<sup>32</sup>.

Il caso dei prodotti "senza glutine", ricadenti nella categoria degli alimenti destinati a un'alimentazione particolare, è assai interessante in quanto nei diversi Stati dell'UE sono adottati livelli di accettabilità e prassi differenti. Sia nell'ammettere prodotti deglutinizati o nel non ammetterli tra i "senza glutine", sia nel fissare una soglia di tolleranza riferita alla presenza del glutine.

Taluni Paesi si sono dotati di strumenti regolatori che riguardano i limiti di accettabilità sovente collegati alla necessità di prova, dunque di analisi.

**Nel caso dell'Italia, con nota del Ministero della Sanità<sup>33</sup>, furono diramate disposizioni relative al valore massimo di tolleranza in fase di controllo analitico di 20 ppm**, da intendersi come valore in via transitoria attendendo l'adozione di posizioni armonizzate a livello Codex o UE<sup>34</sup>.

Orbene, se la valutazione scientifica dell'accettabilità di un alimento destinato a un'alimentazione particolare "senza glutine" permette di ritenerlo conforme se contenente fino a 20 ppm di glutine, appare incongruo che l'obbligo di etichettatura per la presenza di glutine nei prodotti di uso corrente riguardi, invece, la presenza di glutine inferiore anche al limite di tolleranza accettato nell'alimento "senza glutine".

Non sfugge la differenza strutturale tra un alimento "senza glutine", vale a dire quello che esclude la presenza sia intenzionale che accidentale dell'allergene -fatta salva la tolleranza analitica- e il prodotto di uso corrente per il quale l'obbligo di evidenziare la presenza di glutine riguarda esclusivamente il glutine intenzionalmente utilizzato. Ma ciò non spiega totalmente come coordinare le due disposizioni legali.

Situazione simile è quella relativa ai prodotti "delattosati", anch'essi iscritti negli alimenti destinati a una alimentazione particolare" nei quali il residuo di lattosio è limitato a valori clinicamente stimati quali sicuri.

### **Sanzioni**

La materia sanzionatoria della disciplina dell'UE, come noto, è competenza di ciascun Stato membro. Nel caso italiano, la violazione dell'art. 5 del D.L.vo 109/92 è punita, a mente dell'art. 18, con la sanzione amministrativa pecuniaria da euro seicento a euro tremilacinquecento. Non vi è chi non veda, però, come correlati al tema assai piano dell'etichettatura ve ne siano altri ben più complessi derivanti dalla possibile strumentalità del mancato adeguamento dell'etichettatura, o agli effetti di detta violazione rispetto all'esposizione al pericolo della salute del consumatore. Evidentemente ogni passaggio dovrà essere in concreto valutato e provato, ma tale aspetto sembra come accantonato in attesa del completamento del quadro normativo comunitario.

### **Osservazioni conclusive**

Il processo di completamento del quadro normativo nel senso di una maggiore informazione avente valore di protezione della salute del consumatore ha fatto registrare un passo in avanti molto significativo ponendo all'attenzione l'aspetto degli allergeni. La norma regolatoria abbisogna, ai fini della sua corretta ed eticamente sostenibile applicabilità, di disposizioni tecnico-giuridiche utili sia per un diffuso che per un'equanime rispetto.

<sup>30</sup> L. Guidarelli, R. Copparoni, B. Scarpa, Prodotti destinati ad una alimentazione particolare, Di Renzo, 2001.

<sup>31</sup> Il completamento del quadro regolatorio non si è ancora realizzato, ma numerose sono le disposizioni adottate; tra le altre : Dir. 96/84/CE, Dir. 1999/41/CE, Dir. 2006/141/CE (alimenti per fini medici speciali), Dir. 91/321 Dir. 1999/50/CE , Dir. 2006/125/CE, Dir. 96/5/CE, Dir. 99/39/CE(prodotti per l'infanzia), Dir. 96/8/CE (prodotti per la riduzione del peso), Dir. 2001/15/CE, Dir. 2004/5/CE, Dir. 2004/6/CE, Dir. 2006/34/CE, Dir. 2001/15/CE.

<sup>32</sup> R. Marabelli, Rapporto fra EFSA e le istituzioni nazionali, G.S.I.S.R., atti giornata di studi EFSA 2004, Milano, 25/10/04.

<sup>33</sup> Nota prot. 600.12/AG32/2861 del 2/10/2003.

<sup>34</sup> Negli U.S.A., vedansi la pubblica consultazione -Federal Register, 23/1/2007 (vol. 72, n. 14)- della F.D.A. sull'uso della dizione "gluten-free labeling of foods".



La carenza o il ritardo di detti strumenti peggiora sia l'impatto per i consumatori, che per i produttori degli alimenti, con rischio di determinare sfiducia che lascia lo spazio a comportamenti non condivisibili. Pertanto, prima di un'ulteriore implementazione del sistema, appare non solo auspicabile, ma anche urgente l'adozione di detti strumenti giuridici di completamento dell'impianto normativo esistente.









**ISTITUTO  
SCOTTI BASSANI**

20121 Milano - Piazzale Morandi, 2  
Tel. +39 025696555  
isb@scottibassani.it - [www.scottibassani.it](http://www.scottibassani.it)

**COPIA OMAGGIO**