

LA SNAS

UN TESTO SCIENTIFICO
SULL'ALLERGIA SISTEMICA AL
NICHEL



Dott. Maurizio Sansone

Prefazione

L'intento dell'autore di questo libro è di dare qualche indicazione scientifica ma anche pratica sulle diverse forme di allergia al nichel, che è un'affezione molto diffusa nella popolazione mondiale (percentuali variabili tra il 8 ed il 18 % della popolazione con netta prevalenza del genere femminile). Due sono forme in cui si estrinseca l'allergia al nichel:

1. la classica dermatite da contatto che avviene per contatto diretto con il nichel chiamata dermatite da contatto (DAC);
2. la forma alimentare che interessa l'organismo, in generale chiamata: sindrome da allergia sistemica al nichel (SNAS).

Le due forme di allergia possono aggredire il paziente sia singolarmente che in associazione. Dal momento che tale allergia si estrinseca, oltre che per contatto, anche per ingestione di sostanze contenenti alto contenuto di nichel, il libro interviene in aiuto di chi non sa quali cibi assumere senza rischio.

In questo libro vedremo:

- 1) come si manifestano le reazioni allergiche nel nostro organismo
- 2) le caratteristiche chimico fisiche del nichel
- 3) l'allergia al nichel da contatto
- 4) l'allergia al nichel sistemica

Le basi dell'allergia

Per comprendere cosa sia un'allergia e quali siano le possibili terapie e strategie di prevenzione è necessario innanzitutto presentare il principale protagonista della reazione allergica: l'allergene. Gli allergeni sono antigeni, cioè sostanze riconosciute come estranee dal sistema immunitario, che per le loro caratteristiche possono portare a una reazione allergica per contatto, o per ingestione, inalazione, esposizione o inoculazione. In breve, una reazione allergica è un particolare tipo di risposta immunologica del corpo umano nei confronti di alcune specifiche sostanze eterologhe.



In generale, quando il nostro organismo entra in contatto con una sostanza estranea, il sistema immunitario agisce da “dogana”. Difatti, tutte le sostanze presentano una serie di antigeni, che il corpo umano tramite il sistema immunitario distingue fra “self”, cioè appartenenti all’organismo, e “non-self”, cioè estranee. Qualora la sostanza introdotta nel corpo sia riconosciuta come “non-self”, il sistema immunitario tramite la produzione di anticorpi (**immuno globuline della classe IgA, IgG IgE ed IgM**) e cellule specifiche cercherà di eliminare il “pericolo”. Non tutte le sostanze hanno antigeni sulla superficie: difatti, solo le proteine ad alto peso

molecolare sono in grado di indurre una risposta immunitaria, a differenza di zuccheri ed aminoacidi che presentano basso peso molecolare o struttura “lineare”. Le proteine, come noto, sono la base di tutte le strutture organiche, ma sono anche esposte sulla superficie di virus e batteri a riprova del ruolo fondamentale del riconoscimento del self e del non-self nel proteggerci dalle infezioni. Quando ingeriamo una proteina con l'alimentazione, questa viene scissa nei suoi componenti basilari, gli aminoacidi, prima di essere assimilata: in tal modo le proteine (animali e vegetali) assunte con la dieta non rischiano di indurre una risposta anticorpale. Inoltre, il nostro apparato digerente ha una **barriera** per evitare l'ingresso in circolo delle proteine; tale barriera si viene a formare nel corso del primo anno di vita, pertanto è fondamentale graduare l'introduzione di alimenti, quello che tutti conosciamo come svezzamento.

Secondo la classificazione originale di Gell e Coombs, le reazioni immunologiche abnormi sono di quattro tipi:

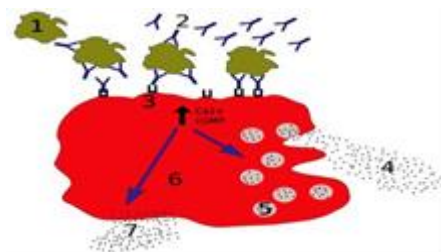
1. tipo reazione immediata (o anafilassi);
2. tipo citotossica;
3. tipo da immunocomplessi;
4. tipo cellulo-mediata.

Le reazioni di tipo 1 e 4 (immediata e cellulo-mediata) sono coinvolte nella risposta immunitaria tipica dell'allergia.

La reazione immediata o anafilassi (I tipo)

Alcuni individui, geneticamente predisposti all'allergia, producono, in risposta ad alcuni agenti esterni, anticorpi (**della serie IgE**) diversi da quelli che producono i soggetti non allergici. Vediamo ora cosa avviene quando il nostro paziente allergico in piena primavera fa una passeggiata nel parco; i pollini presenti in abbondanza nell'atmosfera vengono inalati, il sistema immunitario li riconosce come “non self” e produce anticorpi della serie IgE. A questo punto è doveroso fare una precisazione chimica per vedere la struttura di questi anticorpi. Questi hanno grossomodo la forma di una **Y**, e

con i due bracci superiori si attaccano all'agente esterno, mentre con il braccio inferiore si saldano sulla parete di particolari cellule del nostro organismo chiamate mastociti o "mastcellule", ricche di istamina al loro interno; quando due immunoglobuline IgE, che hanno reagito ad esempio con il polline esterno, si trovano strettamente affiancate una vicino all'altra modificano la loro struttura chimica e con il braccio adeso alla mastcellula forano la parete cellulare. Questo comporta la fuoriuscita del contenuto della mastcellula, cioè l'istamina e sostanze istamino simili, che inducono vasodilatazione, edema (gonfiore) e intenso prurito così si scatena la reazione allergica. Quello che abbiamo visto corrisponde al primo tipo di reazione, quella definita immediata.



La reazione cellulo mediata

Le **reazioni di ipersensibilità di tipo IV** (classificazione di **Gell e Coombs**) sono risposte immunitarie **ritardate, cellulo-mediate e T-dipendenti**, nelle quali il danno tissutale è il risultato di complessi eventi di **attivazione recettoriale, trasduzione del segnale e regolazione trascrizionale** nei linfociti T e nelle cellule effettrici innate.

Fase di sensibilizzazione: eventi molecolari

L'antigene, spesso sotto forma di **aptene**, viene internalizzato dalle **cellule presentanti l'antigene professionali (APC)** e processato nei compartimenti endosomiali. I peptidi antigenici vengono caricati su molecole **MHC di**

classe II (o su MHC di classe I tramite cross-presentazione) e presentati ai **linfociti T naïve**. Il riconoscimento antigene-specifico avviene tramite il **complesso TCR-CD3**, con il coinvolgimento dei corecettori **CD4 o CD8**.

L'attivazione del TCR induce la fosforilazione dei **motivi ITAM** delle catene CD3 da parte delle tirosin-chinasi **Lck e Fyn**, con il successivo reclutamento e attivazione di **ZAP-70**. Questo evento innesca una cascata di signaling che coinvolge adattatori molecolari come **LAT e SLP-76**, culminando nell'attivazione delle principali vie di trasduzione del segnale: **NF-κB, NFAT e AP-1**. Contestualmente, il segnale co-stimolatorio mediato dall'interazione **CD28-CD80/CD86** è essenziale per la stabilizzazione dell'attivazione linfocitaria e per la prevenzione dell'anergia.

Sotto l'influenza di **IL-12** e dell'attivazione del fattore di trascrizione **STAT4**, i linfociti CD4+ si differenziano in **Th1**, mentre i CD8+ acquisiscono un fenotipo **citotossico**. Si genera così un pool di **linfociti T effettrici e di memoria**.

Fase effettrice: attivazione e danno tissutale

Alla riesposizione all'antigene, i linfociti T memoria vengono rapidamente riattivati e migrano nel sito di esposizione grazie all'espressione di **molecole di adesione** (LFA-1, VLA-4) e recettori per chemochine (CCR5, CXCR3).

I **linfociti Th1** producono elevate quantità di **IFN-γ**, che agisce attraverso il recettore IFN-γR inducendo l'attivazione della via **JAK1/JAK2-STAT1** nei macrofagi. Ciò promuove la loro **attivazione classica (M1)**, con aumento dell'espressione di MHC, produzione di **ossido nitrico (NO)**, specie reattive dell'ossigeno e citochine pro-infiammatorie come **IL-1β e TNF-α**. Il TNF-α, tramite l'attivazione di **NF-κB** nelle cellule endoteliali, aumenta l'espressione di molecole di adesione (ICAM-1, VCAM-1), amplificando il reclutamento leucocitario.

Nelle forme CD8+-mediate, il danno cellulare è indotto dall'interazione diretta tra linfociti T citotossici e cellule bersaglio. Il rilascio di **perforina** determina la formazione di pori nella membrana della cellula target, consentendo l'ingresso dei **granzimi**, che attivano le caspasi e inducono

apoptosi. In alternativa, l'interazione **Fas–FasL** attiva la via apoptotica estrinseca.

Esiti istopatologici

La persistenza dello stimolo antigenico conduce a un'inflammatione cronica caratterizzata da un **infiltrato mononucleato**. La stimolazione prolungata dei macrofagi, mediata principalmente da IFN- γ , può determinare la loro trasformazione in **cellule epitelioidi** e la successiva **formazione di granulomi**, mantenuti da circuiti citochinici Th1-dipendenti.

Pertanto a livello molecolare, l'ipersensibilità di tipo IV è il risultato di:

- **attivazione TCR-dipendente**
- **segnalazione intracellulare NF- κ B / NFAT / AP-1**
- **polarizzazione Th1 mediata da STAT4**
- **attivazione macrofagica IFN- γ -dipendente**
- **citotossicità CD8+ caspasi-mediata**



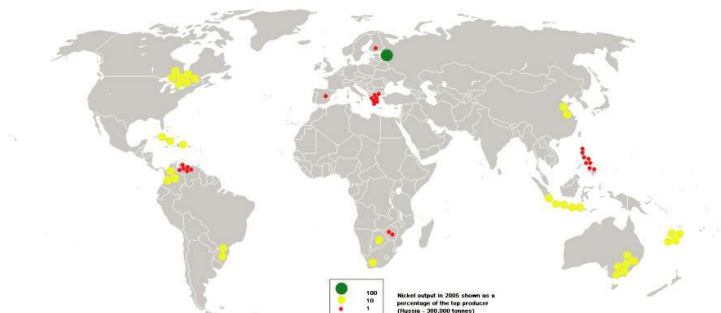
1. The role and relevance of mast cells in urticaria. Church M.K., Kolkhir P., Metz M., Maurer M. *Immunol Rev.* 2018 Mar; 282(1):232-247.
2. Contact Hypersensitivity. Gaspari A.A., Katz S.I., Martin S.F. *Curr Protoc Immunol.* 2016 Apr 1; 113:4.2.1-7.
3. Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. Natsuaki Y., Egawa G., Nakamizo S., Ono S., Hanakawa S., Okada T., Kusuba N., Otsuka A., Ki-toh A., Honda T., Nakajima S., Tsuchiya S., Sugimoto Y., Ishii K.J., Tsutsui H., Yagita H., Iwakura Y., Kubo M., Ng L.G., Hashimoto T., Fuentes J., Guttman-Yassky E., Miyachi Y., Kabashima K. *Nat Immunol.* 2014 Nov; 15(11):1064-9.
4. Contact dermatitis considerations in atopic dermatitis. Rundle C.W., Bergman D., Goldenberg A., Jacob S.E. *Clin Dermatol.* 2017 Jul–Aug; 35(4):367-374.
3. Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. Natsuaki Y., Egawa G., Nakamizo S., Ono S., Hanakawa S., Okada T., Kusuba N., Otsuka A., Ki-toh A., Honda T., Nakajima S., Tsuchiya S., Sugimoto Y., Ishii K.J., Tsutsui H., Yagita H., Iwakura Y., Kubo M., Ng L.G., Hashimoto T., Fuentes J., Guttman-Yassky E., Miyachi Y., Kabashima K. *Nat Immunol.* 2014 Nov; 15(11):1064-9.
4. Contact dermatitis considerations in atopic dermatitis. Rundle C.W., Bergman D., Goldenberg A., Jacob S.E. *Clin Dermatol.* 2017 Jul–Aug; 35(4):367-374.
5. Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. Natsuaki Y., Egawa G., Nakamizo S., Ono S., Hanakawa S., Okada T., Kusuba N., Otsuka A., Ki-toh A., Honda T., Nakajima S., Tsuchiya S., Sugimoto Y., Ishii K.J., Tsutsui H., Yagita H., Iwakura Y., Kubo M., Ng L.G., Hashimoto T., Fuentes J., Guttman-Yassky E., Miyachi Y., Kabashima K. *Nat Immunol.* 2014 Nov; 15(11):1064-9.

Il nichel questo sconosciuto



Il **nichel** è un elemento naturale scoperto nel 1757 dal chimico Cronstedt, ha peso atomico 28 ed ha 5 isotopi, **è ubiquitario**, si trova per lo più nelle rocce ignee, spesso legato con il ferro. La concentrazione di nichel nella crosta terrestre è varia, in particolare nel terreno troviamo 5-500 $\mu\text{g/g}$, a seconda del tipo di terreno, la vicinanza con stabilimenti industriali che lavorano nichel, nonché l'impiego di fertilizzanti e pesticidi. Nei vegetali troviamo lo 0,5-5 $\mu\text{g/g}$, (dato molto variabile a seconda delle stagioni tanto che la quantità di nichel si dimezza nella stagione estiva), nel regno animale 0,1-5 $\mu\text{g/g}$, nell'acqua 0,0005-0,0010 $\mu\text{g/g}$.

Importante sottolineare come il ferro sia un elemento chimico diverso dal nichel (non mi stancherò mai di ripeterlo) e pertanto è necessario evitare di confonderli, come spesso avviene. Il nichel è un elemento ferromagnetico; in natura si trova spesso associato al cobalto ed è usato nelle leghe per le sue proprietà antiossidanti.



Le riserve maggiori di nichel sono in **Australia** e **Nuova Caledonia** e ammontano a circa il 50% delle riserve totali note. Ciò nonostante la **Russia** è stato il più grande produttore di nichel con circa il 20% della produzione mondiale seguito da vicino da **Canada, Australia, Indonesia e Filippine**.

Circa il **75%** del nichel viene impiegato per fabbricare **acciaio inox** ; un altro **10%** viene impiegato in leghe particolari. Il restante è utilizzato per batterie ricaricabili, conio, prodotti per fonderia, bigiotteria, coloranti, saponi, detersivi.

Il Nichel è presente anche nell'acqua; la percentuale di Nichel è fortemente influenzata da vari fattori tra i quali sono fondamentali le condutture, la temperatura ed il tempo di ristagno nelle condutture; la quantità iniziale del mattino contiene una quantità di Nichel maggiore di quella che uscirà nel corso della giornata; altro dato che influenza la concentrazione è la temperatura dell'acqua.

Grande pregio del nichel è la **resistenza all'ossidazione**, questo spiega perché viene utilizzato per fare monete, strumenti di laboratorio, posate di uso comune, tubature, bigiotteria.

Dopo essere stato assunto con l'alimentazione il nichel viene veicolato nel sangue dall'albumina sierica; l'assorbimento del nichel da parte della mucosa intestinale è variabile dall' 1% al 10 % della quantità assunta con la dieta. L'assunzione di alcune sostanze quali la vitamina C ed il ferro riducono fortemente l'assorbimento del nichel. Devo sempre sottolineare che ferro e nichel sono elementi completamente diversi sulla scala di Mendeliev.

Nella biologia umana, il nichel prende parte a numerose **reazioni enzimatiche** necessarie per l'attività cellulare .

Ruolo biologico del nichel nei sistemi viventi

1. Cofattore enzimatico nei microrganismi

Il nichel è **essenziale** per numerosi microrganismi, poiché entra a far parte del sito attivo di diversi enzimi, tra cui:

- **Ureasi** → idrolisi dell'urea in ammoniaca e CO₂
- **Idrogenasi Ni-Fe** → metabolismo dell'idrogeno

- **Monossido di carbonio deidrogenasi**
- **Metil-coenzima M riduttasi** (nei metanogeni)

In questi enzimi, il nichel:

- coordina substrati
- facilita reazioni redox
- stabilizza la struttura catalitica

☐ In batteri come *Helicobacter pylori*, il nichel è **fondamentale per la sopravvivenza**, poiché l'ureasi nichel-dipendente permette la colonizzazione gastrica.

☐ Ruolo biologico nell'uomo

Negli **esseri umani**, il nichel **non è considerato un elemento essenziale in senso stretto**, poiché:

- non esistono enzimi umani noti **nichel-dipendenti**
- non è stata identificata una carenza clinica specifica

Tuttavia, il nichel è presente **in tracce** nell'organismo e può:

- modulare l'attività di alcuni **enzimi epatici**
- influenzare il metabolismo di **ferro, zinco e rame**
- interagire con la regolazione ormonale e con la crescita cellulare (dati osservati soprattutto in modelli animali)

Il suo ruolo fisiologico nell'uomo è quindi **marginale e non indispensabile**.

Il fabbisogno minimo di Nichel quotidiano è stimato in 0,05 mg, quota abbondantemente soddisfatta da una normale dieta.

Non vi sono studi clinici che riguardano la carenza di nichel con la dieta, forse perché con la costante presenza di nichel sia nei vegetali che nei prodotti di derivazione animale e perfino nell'acqua è praticamente impossibile incorrere in una carenza da nichel.

L'assunzione del nichel da parte del nostro organismo avviene principalmente per **via orale**, in minor misura tramite la **respirazione** e il contatto con la **pelle**. Il nichel assunto per via orale viene quasi completamente eliminato immodificato nelle feci; il metallo assorbito tramite respirazione o contatto è esclusivamente eliminato per via urinaria, pertanto non esiste tossicità da accumulo di nichel nella

popolazione ad eccezione di categorie professionali a contatto quotidiano con grandi quantità del metallo.

Le concentrazioni sieriche di Nichel in una persona sana sono tra 0,016 mg/l e 0,07 mg/l.

Le concentrazioni nelle urine sono variano tra 0,02 e 0,05 mg/l

Molto alta è la concentrazione nel sudore visto che può arrivare fino a 0,7 mg/l.

1. Relationship between nickel allergy and diet. Sharma A.D.
Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007 Sep–Oct; 73(5):307–12.
2. Trace metal metabolism in plants. Andresen E., Peiter E., Küpper H. J Exp Bot. 2018 Feb 13.
3. Sensitization to nickel: etiology, epidemiology, immune reactions, prevention, and therapy. Hostynek J.J.
Rev Environ Health. 2006 Oct–Dec; 21(4):253-80.
4. Minerals in foods: dietary sources, chemical forms, interactions, bioavailability. Hazell T.
World Rev Nutr Diet. 1985; 46:1–123.

La dermatite allergica da contatto



La dermatite allergica da contatto (**DAC**), come si intuisce dal nome, è una **manifestazione dermatologica** provocata dal contatto con determinate sostanze chimiche. La reazione si manifesta con::

- eritema (arrossamento della pelle);
- intenso prurito;
- edema (rigonfiamento della pelle).

La patogenesi della DAC è sostenuta da una reazione di IV tipo della classificazione di Gell e Coombs. A differenza dell'orticaria, che si manifesta con pomfi della durata di qualche ora ed a gittate successive, la dermatite da contatto è una **lesione fissa** che dura parecchi giorni. La cute appare ispessita e rugosa, a differenza del pomfo, che è morbido alla pressione, la lesione eczematosa si presenta dura e compatta.

Distinguiamo nell'ambito della dermatite da contatto una forma "**professionale**" ed una forma "**comune**"; la prima riguarda il contatto con sostanze chimiche di uso non comune e pertanto interessa soprattutto lavoratori di particolari settori (operai edili, saldatori, idraulici, elettricisti, parrucchieri etc.), la seconda riguarda invece il contatto con sostanze di uso comune e pertanto può colpire chiunque.

Numerose sono le dermatiti date dal contatto con: gomma, metalli, detersivi, cosmetici, profumi e tanto altro. Ovviamente le zone più colpite sono le mani, ma qualsiasi parte del corpo può essere interessata, basti pensare a cosmetici, detersivi e così via.



La DAC colpisce indistintamente tutte le età ed entrambi i sessi; la forma professionale è forse più presente nel sesso maschile per il maggior impegno in lavori manuali.

Tra tutte le dermatiti da contatto, siano esse professionali che comuni, **l'allergia al solfato di nichel** si distingue sia per la frequenza che per la sintomatologia.

1. Contact dermatitis: facts and controversies.

Wolf R., Orion E., Ruocco E., Baroni A., Ruocco V. Clin Dermatol. 2013 Jul–Aug; 31(4):467-47.

2. Metals in cosmetics: implications for human health. Borowska S., Brzóska M.M.

J Appl Toxicol. 2015 Jun; 35(6):551-72.



L'allergia al solfato di nichel

Il nichel come avevamo detto è una sostanza molto presente ed **ubiquitaria**; è contenuto in quasi tutte le leghe metalliche ed è utilizzato in numerosi prodotti di largo consumo quali detersivi, cosmetici, coloranti, fissatori, mordenti ed altro. Pertanto a differenza delle altre dermatiti da contatto, appare più diffusa. La dermatite da nichel non presenta sede specifica e può non essere localizzata.

La reazione allergica è di tipo **ritardato**, si manifesta, infatti, dopo circa **24/36 ore** dal contatto. È comune il caso della donna che mette gli orecchini d'argento e dopo un giorno si ritrova con i lobi arrossati edematosi e pruriginosi, la stessa reazione che può presentare dopo contatto con il bottone dei pantaloni o il gancetto metallico del reggiseno. Abbiamo visto a pagina 6 la patogenesi delle allergie di tipo ritardato (IV tipo di Gell e coombs), vediamo ora la patogenesi dell'allergia al nichel.

Penetrazione cutanea e fase di sensibilizzazione

I **cationi di nichel (Ni^{2+})** penetrano lo strato corneo, in particolare in condizioni di **alterazione della barriera cutanea** o di sudorazione, e si legano a proteine epidermiche e dermiche mediante interazioni di coordinazione con residui amminoacidici (istidina, cisteina). I complessi nichel–proteina vengono riconosciuti dalle **cellule di Langerhans** e da altre cellule dendritiche cutanee, che internalizzano l'antigene e migrano verso i linfonodi regionali.

Nei linfonodi, il nichel viene presentato ai **linfociti T naïve** sia attraverso molecole **MHC di classe II** sia mediante **cross-presentazione su MHC di classe I**, determinando l'attivazione di **linfociti T CD4+ Th1/Th17** e **linfociti T CD8+ citotossici**. È peculiare del nichel la capacità di **interagire direttamente con il complesso MHC–TCR**, alterando la conformazione del TCR e favorendo l'attivazione policlonale dei linfociti T.

Attivazione dell'immunità innata

Un aspetto distintivo della sensibilizzazione al nichel è la sua capacità di attivare direttamente l'immunità innata. Il nichel è in grado di legarsi al **recettore Toll-like 4 (TLR4)** sulle cellule dendritiche e sui macrofagi, inducendo l'attivazione della via di segnalazione **MyD88-dipendente** e la

traslocazione nucleare di **NF-κB**. Questo evento determina la produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1β, TNF-α, IL-6) e l'espressione di molecole co-stimolatorie, favorendo una potente risposta adattativa.

Fase effettrice e danno tissutale

Alla riesposizione cutanea al nichel, i **linfociti T memoria** residenti nella cute vengono rapidamente riattivati. I linfociti **Th1** secernono **IFN-γ**, che promuove l'attivazione classica dei macrofagi e amplifica la risposta infiammatoria, mentre i linfociti **Th17** producono **IL-17**, contribuendo al reclutamento neutrofilico e alla persistenza dell'infiammazione. I **linfociti T CD8+** esercitano un'azione citotossica diretta sui cheratinociti che presentano complessi nichel-MHC, inducendone l'apoptosi attraverso meccanismi perforina/granzimi e Fas-FasL.

Aspetti istopatologici e clinici

Dal punto di vista istopatologico, la dermatite da nichel è caratterizzata da **spongiosi epidermica**, edema intercellulare, vescicolazione nelle fasi acute e un infiltrato infiammatorio dermico prevalentemente linfocitario. Clinicamente, la patologia si manifesta con **eritema, edema, prurito intenso e vescicole**, localizzate nelle sedi di contatto con oggetti contenenti nichel (gioielli, bottoni, orologi).

Conclusione

In conclusione, la dermatite allergica da contatto da nichel rappresenta un modello paradigmatico di interazione tra immunità innata e adattativa, in cui un metallo non essenziale per l'organismo umano agisce come potente allergene attraverso meccanismi molecolari complessi che

Come abbiamo già detto, la percentuale di pazienti allergici al nichel varia a seconda delle regioni, in Europa ci sono studi che confermano che la popolazione allergica al nickel varia dall' 8 al 18 % con una prevalenza del sesso femminile di 4 ad 1; circa il 40% dei pazienti allergici al nichel manifesta reazioni anche sul tratto gastrointestinale.

La reazione allergica tende a ridursi progressivamente, fino alla scomparsa dei sintomi, dopo l'allontanamento del contatto con il nichel. Un nuovo contatto, anche in sedi diverse da quella precedentemente esposta, può causare la comparsa di analoghe reazioni cutanee.

E' di fondamentale importanza cercare di **evitare il contatto** con il nichel. Sebbene questo possa essere possibile per un impiegato o una casalinga, è difficile immaginare come categorie professionali esposte costantemente al nichel quali un operaio, una parrucchiera o un elettricista, possano evitare il contatto.

In questi soggetti, pertanto, è consigliato l'uso di strumenti protettivi, come ad esempio guanti o creme barriera, in grado di limitare il contatto diretto e prolungato con l'allergene in questione.

Come già detto, il nichel può dare allergia anche se il contatto è avvenuto dopo ingestione per via orale. Dopo l'ingestione di alimenti ricchi di nichel, il soggetto che soffre di dermatite da contatto può sviluppare una reazione cutanea diffusa, eczematosa, pruriginosa.

Al fine di limitare le manifestazioni allergiche è essenziale seguire una dieta povera di nichel; la quantità totale di allergene assunta nell'arco della giornata è il principale fattore da tenere in considerazione. Pertanto, al momento di pianificare il proprio regime dietetico, il soggetto affetto da allergia al nichel dovrebbe tenere traccia dell'apporto totale giornaliero, cercando di limitare l'assunzione dei prodotti ad alto contenuto di nichel.

1. Systemic contact dermatitis to foods: nickel, BOP, and more.

Fabbro S.K., Zirwas M.J.

Curr Allergy Asthma Rep. 2014 Oct; 14(10):463.

2. Diet and dermatitis: food triggers. Katta R., Schlichte M.

J Clin Aesthet Dermatol. 2014 Mar; 7(3):30-6.

3. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel

Directive—a review. Ahlström M.G., Thyssen J.P., Menné T., Johansen J.D.

Contact Dermatitis. 2017 Oct; 77(4):193-200.



Orticaria da Nichel

Molti pazienti affetti da DAC al solfato di Nichel presentano dermatiti in varie parti del corpo, non interessate dal contatto con il Nichel. Tali lesioni hanno le stesse identiche caratteristiche morfologiche della lesione della DAC. Diverse sono le zone del corpo interessate: il palmo delle mani, le pieghe flessorie dei gomiti e delle ginocchia, il collo e le piante dei piedi. Quello che appare costante è la simmetria delle lesioni.

La morfologia delle lesioni può risultare alterata dalle lesioni da grattamento che il paziente si procura a causa dell'intenso prurito, talvolta le lesioni da grattamento sono predominanti e possono mascherare l'eczema che ha provocato il tutto.

L'uso degli antistaminici per via sistemica, che assolutamente non serve al miglioramento dell'eczema, è importante per attenuare il prurito e quindi evitare le lesioni da grattamento che altro non fanno che peggiorare l'eczema e rischiano di impetiginizzarlo.

Uno studio condotto da Christnsen nel 1975 dimostrò per la prima volta che l'assunzione del nichel per via orale poteva dare, in pazienti affetti da DAC al nichel, una sintomatologia di dermatite diffusa.

Un eczema delle mani in particolare il "pompholix", lesione vescicolare del palmo delle mani costantemente simmetrica è una tipica lesione creata dall'ingestione di nichel in pazienti affetti da DAC verso questo elemento.



Oltre al “pomphilix” anche la “sindrome del babbuino” è in stretta correlazione con l’ingestione di nichel, sempre ovviamente in pazienti affetti da DAC al nichel. Si tratta di una dermatite che interessa in particolare la cute dei glutei con la comparsa di un eritema spiccatamente rossastro, da qui il nome della sindrome.

In sintesi abbiamo:

Eritema simmetrico dei glutei, con possibile estensione a inguine, cosce e tronco

Prurito o dolore lieve

Comparsa generalmente **24–72 ore** dopo la somministrazione del farmaco o esposizione all’allergene

Possibile associata febbre lieve o malessere sistemico

Assenza di coinvolgimento mucoso nella forma tipica

Da alcuni studi condotti da Schiavino e Guerra nel 2007 è emerso che l’orticaria cronica possa essere legata all’allergia al nichel per via orale; non si trattava di casi sporadici, tanto che questi autori hanno ipotizzato che il 41% dei casi di orticaria cronica siano causati dall’ingestione di nichel in soggetti predisposti all’allergia.

In due studi condotti nel 2003 e 2006 Jensen ha arruolato un gruppo di pazienti con dati clinico anamnestici probativi per un’orticaria da nichel. Tali pazienti sono stati sottoposti ad una dieta povera di nichel per un certo periodo di tempo e quindi sono stati poi rivalutati i sintomi alla fine del periodo suddetto. Circa la metà dei pazienti (51,1%) riferiva un significativo miglioramento della sintomatologia urticarioide.

Lo studio di Jansen è stato criticato per la mancanza di un doppio cieco; cosa fondamentale poiché la valutazione dei risultati finali viene fatta su dati che altro non sono che sintomi riferiti dal paziente e quindi dati certamente non oggettivi.

Flare-up reactions after oral challenge with **nickel** in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions.

Hindsén M, Bruze M, **Christensen** OB.

J Am Acad Dermatol. 2001 Apr;44(4):616-23.

Open, closed and intradermal testing in nickel allergy.

Christensen OB, Wall LM.

Contact Dermatitis. 1987 Jan;16(1):21-6.

External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy.

Christensen OB, Möller H.

Contact Dermatitis. 1975 Jun;1(3):136-41.

La SNAS

La SNAS (sindrome da allergia sistemica al Nichel) è una sindrome caratterizzata da un'intolleranza al nichel assunto con la dieta e che si manifesta con sintomi a carico del tratto gastroenterico quali gonfiore, diarrea e crampi, frequentemente accompagnati da manifestazioni cutanee eczematose e pruriginose.

Le prime segnalazioni riguardo la SNAS sono stati gli studi condotti negli anni 70 da Christen e schiavino; questi autori hanno evidenziato la comparsa di sintomi extra cutanei in pazienti allergici al nichel in seguito all'assunzione di alte dosi di nichel con la dieta.

La diagnosi di SNAS parte dall'anamnesi, è spesso il paziente che spontaneamente si rivolge al medico lamentando un rapporto causa effetto tra ciò che mangia ed i sintomi, quando gli alimenti chiamati in causa contengono un alto quantitativo di nichel si procede con i test epicutanei; la presenza di una concomitante DAC, può certamente aiutare nella diagnosi, ma teniamo ben presente due cose: primo il paziente affetto da DAC non necessariamente è affetto anche da SNAS, solo una piccola percentuale di pazienti affetti da allergia per contatto lo sono anche per via orale, secondo, ci sono i casi purtroppo rari, di pazienti che sono affetti da SNAS e non da DAC.

Detto questo possiamo certamente dire che una negatività ai test epicutanei per il solfato di nichel sicuramente ci fa escludere la diagnosi di SNAS, mentre una positività ai test ovviamente non è sinonimo di SNAS.

Tradizionalmente, la diagnosi si basa sul patch test, che consiste nell'applicare piccole quantità di allergeni sulla pelle per verificare una reazione immunitaria. Tuttavia, negli ultimi anni si è aperto un nuovo filone di ricerca: quello dei test genetici.

Cosa analizzano i test genetici

I test genetici per l'allergia al nichel cercano di individuare varianti genetiche (polimorfismi) che potrebbero aumentare la suscettibilità individuale a sviluppare una risposta allergica. In particolare, la ricerca si è concentrata su:

- Geni del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA), coinvolti nel riconoscimento degli antigeni e nella regolazione della risposta immunitaria.
- Geni dell'infiammazione come IL-4, IL-10, TNF- α e IFN- γ , che modulano la produzione di citochine e l'attività delle cellule T, fondamentali nelle reazioni allergiche.
- Geni associati alla detossificazione (ad esempio GSTT1, GSTP1 e NAT2), che possono influenzare la capacità dell'organismo di gestire metalli pesanti come il nichel.

Vediamo ora in particolare quali sono i geni coinvolti nella risposta immunitaria, infiammatoria e nella gestione dei metalli. importanti soprattutto in ambito SNAS.

NLRP3

È un gene che controlla un "interruttore" dell'infiammazione (inflammasoma NLRP3).

- Il nichel può attivare direttamente NLRP3, scatenando una risposta infiammatoria esagerata. Se è "sfavorevole": abbiamo maggiore infiammazione e sintomi più intensi

GSTP1

È un enzima che detossifica sostanze tossiche e metalli (compreso il nichel).

Se funziona meno bene, il corpo smaltisce peggio il nichel.

- Se è "sfavorevole": comporta accumulo di nichel

Importante per sintomi sistemici e intestinali

HLA-DRA

Fa parte del sistema HLA, che decide *quanto aggressivamente* il sistema immunitario reagisce.

Influenza quanto il tuo sistema immunitario riconosce il nichel come "nemico".

Se è "sfavorevole": la risposta infiammatoria è più forte
è importante nelle allergie da contatto

SLC11A1

Regola il trasporto dei metalli (ferro, nichel) dentro le cellule immunitarie.

Influisce su assorbimento e gestione del nichel.

Se è "sfavorevole": abbiamo maggiore sensibilità, reazioni infiammatorie croniche e sintomi intestinali

E' spesso associato a intolleranze e infiammazione cronica

Questi test non "diagnosticano" un'allergia già presente, ma stimano una predisposizione genetica, ovvero una maggiore probabilità di svilupparla in presenza di esposizione al metallo.

Quanto sono affidabili?

È importante sottolineare che, allo stato attuale, non esiste un test genetico validato clinicamente capace di prevedere con certezza l'allergia al nichel. Le ricerche sono ancora in fase sperimentale e i risultati, pur promettenti, non sono sufficienti per sostituire i test clinici tradizionali come il patch test.

Le allergie da contatto sono infatti multifattoriali: dipendono non solo dai geni, ma anche da fattori ambientali (quantità e durata dell'esposizione, integrità della barriera cutanea, dieta, stress, microbiota).

Pertanto, i test genetici oggi disponibili sul mercato hanno valore informativo o di prevenzione, ma non diagnostico. Possono essere utili, ad esempio, per chi ha una storia familiare di allergie da metalli o per chi è esposto professionalmente al nichel e soprattutto possono aiutare l'allergologo in casi di dubbio..

Il futuro della genetica in allergologia

La genetica offre però prospettive interessanti. Capire quali geni regolano la risposta al nichel potrebbe portare, in futuro, a:

- test predittivi più accurati, basati su profili poligenici;
- strategie preventive personalizzate, ad esempio raccomandazioni su dieta e prodotti a basso contenuto di nichel;
- nuove terapie mirate, che agiscano sui meccanismi immunologici alla base della sensibilizzazione.

Alcuni studi stanno anche valutando la possibilità di utilizzare l'epigenetica – ossia le modifiche reversibili dell'espressione genica dovute all'ambiente – per spiegare perché solo alcune persone geneticamente predisposte sviluppano effettivamente l'allergia.

In sintesi

I test genetici per l'allergia al solfato di nichel rappresentano un campo di ricerca promettente ma ancora in evoluzione. Al momento, il modo più efficace per individuare una sensibilizzazione resta il patch test dermatologico, mentre l'analisi genetica può offrire un'informazione complementare sul rischio individuale.

In futuro, la combinazione tra genetica, epigenetica e clinica potrebbe aprire la strada a una allergologia di precisione, in cui diagnosi e prevenzione saranno sempre più personalizzate.

Fonti principali:

- Jensen CS et al., *Contact Dermatitis*, 2003.
- Thyssen JP & Menné T., *Critical Reviews in Toxicology*, 2010.
- Ricciardi L. et al., *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2018.
- European Society of Contact Dermatitis (ESCD) Guidelines, 2022.

1. Low nickel diet in dermatology. Sharma A.D.

Indian J Dermatol. 2013 May; 58(3):24.

2. Relationship between nickel allergy and diet. Sharma A.D.

Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007 Sep–Oct; 73(5):307–12.

3. Nickel content of food and estimation of dietary intake. Flyvholm M.A., Nielsen G.D., Andersen A.

Z Lebensm Unters Forsch. 1984 Dec; 179(6): 427–31.

4. What Role Does Diet Play in the Management of Nickel Allergy? Cunningham E.

J Acad Nutr Diet. 2017 Mar; 117(3):500.

5. Diet and dermatitis: food triggers. Katta R., Schlichte M.

J Clin Aesthet Dermatol. 2014 Mar; 7(3):30-6.

Vediamo ora di capire la patogenesi della SNAS. Sappiamo che la dermatite da contatto da nichel è basata su di una risposta immunitaria di IV tipo secondo la classificazione di Gell e Coombs (quindi una risposta cellulare mediata da linfociti, e non umorale, cioè mediata da IgE).

Nulla di certo si sa per quanto concerne la patologia del tratto intestinale; l'ipotesi più probabile, ma siamo nel campo delle ipotesi, è che lo stesso meccanismo che porta ad una flogosi del derma possa interessare la mucosa del tratto gastroenterico, portando ad una flogosi locale con conseguenti sintomi viscerali.

Ecco i sintomi più comuni:

- | | |
|--------------------------|-------------|
| • meteorismo
generale | • malessere |
| • flatulenza | • nausea |
| • crampi | • cefalea |
| • bruciori di stomaco | • prurito |
| diffuso | |
| • coliche gassose | • gonfiore |
| addominale | |
| • diarrea | • obesità |



Nel corso degli anni sono stati sono stati molti studi per avvalorare il legame tra l'assunzione di nichel e la sintomatologia extra cutanea.

A fronte di studi che confermano questa tesi ve ne sono altri che sembrano contraddire questa ipotesi.

Nel corso degli anni sono stati fatti studi sia cieco aperto che in doppio cieco, ma quello che è sempre mancato è stato un criterio unico di standardizzazione nei tempi, ma soprattutto nelle dosi.

In particolare non si è tenuto conto di fattori che portano ad interferire con l'assunzione del nichel per la via orale.

Alcuni studi condotti da Gawkrödger e Hindsen sono stati condotti in un gruppo di pazienti che avevano manifestato in precedenza "pomphili" e che al momento del reclutamento erano liberi da sintomi. In tali pazienti è stata fatta una somministrazione di nichel 4 volte la dose normale in un primo gruppo e 10 volte la dose normale in un secondo gruppo; tali dosi hanno portato ad una recrudescenza dei sintomi.

Due studi condotti da Di Gioacchino nel 1995 e Turi nel 2008 hanno evidenziato tramite biopsia un'alterazione della lamina basale in pazienti affetti da SNAS, questo sarebbe un dato non soggettivo ma bensì oggettivo della malattia, ma dobbiamo considerare che qualsiasi patologia inerente l'intestino porterebbe comunque ad un'alterazione della struttura della lamina propria del viscere.

Per quanto riguarda la sintomatologia extra cutanea la letteratura è molto povera, mancano studi in doppio cieco e per quanto riguarda i risultati si tratta di sintomi non valutabili obiettivamente, infatti la componente soggettiva non permette una standardizzazione.

In conclusione sarebbe utile uno studio in doppio cieco con un gruppo di pazienti a dieta libera ed un gruppo di pazienti a dieta priva di nichel, cosa praticamente impossibile.

La terapia della SNAS si basa esclusivamente sulla dieta a basso contenuto di nichel. In letteratura ci sono moltissime diete a basso contenuto di nichel che spesso sono in contraddizione tra loro. Difficile dire quali siano i motivi che hanno portato noti medici a conclusioni diverse, forse come detto in precedenza luoghi diversi hanno piante con diversa concentrazione di nichel, forse studi fatti in diversi periodi dell'anno; certo è che il valore più importante è sicuramente quello che il paziente riferisce: l'azione "causa effetto" di un alimento sulla propria persona è fondamentale per l'allestimento di una dieta a basso contenuto di nichel.

1. Systemic contact dermatitis. Veien N.K.
Int J Dermatol. 2011 Dec; 50(12):1445-56.
2. Contact dermatitis as a systemic disease. Kulberg A.,
Schliemann S., Elsner P.
Clin Dermatol. 2014 May-Jun; 32(3):414-9. doi:
10.1016/j.clindermatol.2013.11.008.
3. Systemic contact dermatitis.
Nijhawan R.I., Molenda M., Zirwas M.J., Jacob S.E. Dermatol Clin. 2009
Jul; 27(3):355-64.
4. Irritable Bowel Syndrome and Nickel Allergy: What Is the Role of the
Low Nickel Diet? Rizzi
5. A., Nucera E., Laterza L., Gaetani E., Valenza V., Corbo G.M.,
Inchingolo R., Buonomo A., Schiavino D., Gasbarrini A.
J Neurogastroenterol Motil. 2017 Jan 30; 23(1):101-108.
- 6 Turi MC, DiClaudio F, schiavone C, Verna N, Perrone A,
Cavallucci E, Di Gioacchino M SystemicNickelAllergySyndrome:
anupdate. It Allergy Clin Immunol 2008; 18:98-102
- 7 Di Gioacchino M, Masci S, Cavallucci E, Pavone G, Andreassi M,
Gravante M, Pizzicannella G, Boscolo P Immuno-istopatologic changes in
the gastrointestinal mucosa in patients with nickel contact allergy Ital Med
Lav 1955; 17:33-6

Dieta a basso contenuto di nichel

Una dieta europea contiene una quantità di nichel di circa 300-600 microgrammi al giorno, prevalentemente provenienti dai **vegetali**. Alcuni fattori influenzano l'assunzione del nichel dalla dieta: ad esempio, l'assunzione di arance, vitamina C e latte riduce fortemente l'assunzione del nichel. L'anemia è invece un fattore che incrementa l'assunzione del nichel: pertanto la correzione dell'anemia mediante terapia marziale riduce l'assorbimento del nichel. Peraltro, lo stesso alimento vegetale può contenere una quantità di nichel diversa, dal momento che la

concentrazione di nichel può essere influenzata dal luogo ove viene coltivata la pianta, dalla stagione e persino dall'età delle foglie.

Per effettuare una **dieta a basso contenuto di nichel**, è importante non assumere nello stesso giorno più alimenti ad alto contenuto di nichel. È dunque un **discorso sommativo**: mentre le allergie alimentari che provocano orticaria non sono dose dipendenti (un grammo di noccioline o un etto non fa differenza), per quanto concerne il nichel la comparsa dell'allergia è strettamente connessa alla quantità assunta.

Nel corso degli anni abbiamo visto che numerosi medici si sono impegnati per creare delle tabelle con la percentuale di nichel presente nei vari alimenti.

Queste tabelle sono molto diverse fra loro. Le prime tabelle, che si riferiscono agli anni 80, sono decisamente povere di alimenti ad alto contenuto di nichel, nel corso degli anni studi più approfonditi hanno permesso di evidenziare meglio il quadro generale e si è arrivati a tabelle che mostrano molti più alimenti ad alta concentrazione di nichel.

Sicuramente la mancanza di un valore soglia che definisce un alimento ad alta concentrazione di nichel ha favorito questa confusione: la Swedish Food Administration valuta alimenti ad alto contenuto di nichel quelli con un valore di oltre lo 0,5 mg/Kg, ; gli ultimi studi Italiani (Schiavino) prendono in considerazione una soglia dello 0,03 mg/Kg.

Quelle che segue è una tabella riassuntiva di quello che è stata l'evoluzione nel corso degli anni per quanto concerne la percentuale di nichel nei vari alimenti.

In nero gli alimenti ad alta concentrazione di nichel, quindi vietati; in grigio scuro, quelli con concentrazione medio alta, quindi da assumere sporadicamente; in grigio chiaro quelli a contenuto medio, quindi da assumere con moderazione.

	Schiavino Patriarca	Sharma	Zirwas	Picarelli	New Zeland
	1995	2007	2009	2010	2012
aglio					
albicocche					
ananas					
arachidi					
aragosta					
arance					
aringhe					
asparagi					
avena					
avocado					
banana					
barbabietola					
birra					
broccoli					
cacao					
caffè					
carote					
cavolfiore					
cavolo verde					
cavoletti					
ceci					
cereali					
cetriolo					
cipolla					
fagioli					
frutta secca					
funghi					
farina integrale					
lamponi					

	Schiavino Patriarca	Sharma	Zirwas	Picarelli	New Zeland
	1995	2007	2009	2010	2012
lattuga					
lenticchie					
lievito					
liquerizia					
mais					
margarina					
mandorle					
mele					
molluschi					
nocciole					
noci					
pane farina					
patate					
pere					
pesci					
piselli					
pomodori					
prugne					
riso					
salmone					
segale					
sgombro					
soia					
spinaci					
tè					
tonno					
uva passa					
veg. foglia larga					
vino					
cibi in scatola					

Ecco ora una tabella estrapolata tramite **intelligenza artificiale** con oltre 30 alimenti, ordinati per livello di contenuto di nichel, utile per chi deve seguire una dieta a basso contenuto di nichel. I valori sono indicativi (μg di Ni per 100 g) e possono variare molto in base a terreno, provenienza e lavorazione.

Basso contenuto di nichel (< 10 $\mu\text{g}/100$ g)

Alimento	Nichel ($\mu\text{g}/100$ g)	Note
Acqua naturale	1	variabile secondo le tubature
Latte vaccino	3	tollerato
Uova	4	basso
Pollo, tacchino	3–5	preferire carne bianca fresca
Manzo, vitello	4–7	
Merluzzo, sogliola	3–6	ottime fonti proteiche
Riso bianco	5	ben tollerato
Mele, pere	3–5	frutta “sicura”
Arancia	4	variabile
Patate	5	meglio bollite o al forno
Zucchine	5	verdura consigliata
Lattuga, insalata verde	4–6	

Contenuto medio di nichel (10 – 100 µg/100 g)

Alimento	Nichel (µg/100 g)	Note
Pomodoro fresco	9–15	tollerato con moderazione medio
Carote	15	
Spinaci	20	
Cavolfiore	15	
Piselli freschi	25–30	
Avena	230	elevato per i cereali, ma medio nella scala generale
Farina integrale	50–100	maggiore nei cereali integrali
Avocado	100	limite alto
Noci	90	da evitare se intolleranti
Tè nero	70–100 per tazza	rilascio dipende da infusione

Alto contenuto di nichel (> 100 µg/100 g)

Alimento	Nichel (µg/100 g)	Note
Fagioli secchi	140	
Lenticchie	200	
Ceci	160	
Arachidi	390	
Nocciole	230	
Mandorle	200	
Cioccolato fondente	600–900	alimento più ricco di

Alimento	Nichel (µg/100 g)	Note
		nichel
Cacao amaro in polvere	fino a 850	
Semi di girasole	250	
Soia e derivati (tofu, latte di soia)	400–700	
Pomodori secchi	200	
Avena integrale	230	
Farina di grano saraceno	150	

Indian J Dermatol. 2013 May; 58(3):24.

1. Relationship between nickel allergy and diet. Sharma A.D.
Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007 Sep–Oct; 73(5):307–12.
2. Nickel content of food and estimation of dietary intake. Flyvholm M.A., Nielsen G.D., Andersen A.
Z Lebensm Unters Forsch. 1984 Dec; 179(6): 427–31.
3. What Role Does Diet Play in the Management of Nickel Allergy? Cunningham E.
J Acad Nutr Diet. 2017 Mar; 117(3):500.
4. Diet and dermatitis: food triggers. Katta R., Schlichte M.
J Clin Aesthet Dermatol. 2014 Mar; 7(3):30–6.

I danni della dieta nichel free

Come abbiamo visto il nichel è contenuto essenzialmente nelle verdure, pertanto il paziente allergico al nichel è costretto a seguire una dieta poverissima di verdure.

Sappiamo che un adeguato apporto di verdure e frutta è un fattore essenziale per una sana e corretta alimentazione poiché queste sostanze sono ricche di fibre, vitamine sali minerali ed altro. Vediamo quali sono i vantaggi che apporta alla dieta il consumo di verdura e frutta.

Frutta e verdure sono ricche di fibre, queste fibre una volta nell'intestino ritardano l'assorbimento degli zuccheri e pertanto evitano i picchi di iperglicemia che tanto sono deleteri per il metabolismo glicidico, perché inducono a scariche di insulina che provocano alla lunga una sindrome metabolica con conseguente obesità. Non meno importante è la funzione delle fibre nella regolazione della cinesi e del transito intestinale; le fibre sono costituite essenzialmente di cellulosa, sostanza che non viene digerita dal nostro intestino e che viene escreta come tale, pertanto crea massa fecale e facilita la defecazione.

Infine le fibre danno un senso di sazietà e quindi limitano l'assunzione di altro cibo, contrastando l'obesità. L'OMS raccomanda l'assunzione di 25 grammi di fibra al giorno, che vorrebbe dire 350/450 grammi tra frutta e verdura. Sempre l'OMS si raccomanda di consumare frutta e verdura di colore differente, questo perché a colore diverso corrispondono sostanze diverse. L'organismo ha bisogno di varie sostanze, e quindi non si possono mangiare solo arance e mandarini arricchendosi di vitamina C e trascurando tutte le altre vitamine.

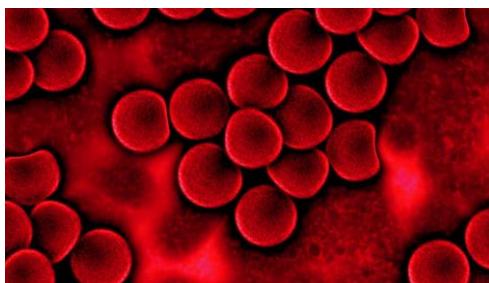
Inoltre è da considerare l'azione delle verdure sul colon (vedi dieta Mediterranea) che sembra contrastare l'insorgenza del cancro del colon retto. Carotenoidi, selenio, zinco e flavonoidi sono abbondantemente presenti nelle verdure, queste sostanze hanno una importante funzione antiossidante neutralizzando i radicali liberi dannosi per l'organismo e prevengono l'adesione del colesterolo sulle pareti delle arterie.

Potassio e magnesio sono elementi presenti in grande quantità nelle verdure e sono indispensabili per il nostro metabolismo. Il potassio è l'elemento che è alla base sia nella contrazione delle fibrocellule muscolari che nella trasmissione sinaptica tra le cellule nervose.

I fattori che influenzano l'assorbimento del nichel

Ci sono alcuni fattori che influenzano l'assorbimento del nichel dalla dieta:

1. l'anemia;
2. il fumo;
3. i metodi di cottura.



Si intende per anemia la carenza di emoglobina nel sangue. L'emoglobina è la proteina che si lega all'ossigeno e lo trasporta dai polmoni a tutti i tessuti ove questo viene sfruttato tramite il ciclo di Krebs per fornire l'energia al nostro organismo. L'anemia oltre a causare senso di stanchezza, alopecia, ed alterazioni dell'umore favorisce l'assorbimento del nichel, pertanto paziente allergico al nichel è doppiamente essenziale correggere i valori dell'emoglobina. Previo il controllo ematico della

sideremia, dell'acido folico e della vitamina B12 il paziente dovrà assumere ferro o folati o vitamina B12 per via orale al fine di ripristinare i valori dell'emoglobina.



Che il fumo provochi il cancro del polmone e della vescica cosa nota a tutti; che il fumo crei danni ai polmoni e che porti alla bronchite cronica ed infine all'enfisema è risaputo; che il fumo favorisca l'aterosclerosi e l'infarto lo sanno tutti, ma non tutti sanno che il fumo favorisce l'assorbimento del nichel. Infatti la combustione del tabacco crea una sostanza chiamata "nichelcarbonile" che viene inalata dal fumatore, questa sostanza raggiunge gli alveoli polmonari e viene assorbita dal sangue dove favorisce l'emoconcentrazione del nichel.

La cottura dei cibi può modificare in senso peggiorativo la concentrazione di nichel negli alimenti. È essenziale che vengano usate pentole nichel free fatte di materiali non ferrosi quali: teflon, ceramica o vetro. Se usate pentole d'acciaio controllate che siano in acciaio inox 18/10. Quando usate il forno le teglie devono essere smaltate, ma comunque è necessario servirsi sempre una carta forno. Per rimestare i cibi che sono in cottura e quindi ad alte temperature è tassativo l'uso di mestoli di legno o policarbonato.

Da alcuni studi è emerso che anche le pentole inox possano rilasciare nichel, questo soprattutto quando vengono usate per le prime volte

1. Gastrointestinal absorption of metals.

Diamond G.L., Goodrum P.E., Felter S.P., Ruoff W.L. Drug Chem Toxicol. 1998 May; 21(2):223-51.

I test epicutanei o patch test

Questo tipo di test (patch test) viene usato per la diagnosi di reazioni allergiche cutanee sia circoscritte che diffuse. Le cause di queste dermatiti sono da ricondurre a contatto o ingestione di sostanze chimiche spesso contenute in oggetti o alimenti di uso comune. Il meccanismo dell'allergia da contatto è di tipo cellulare o ritardato IV tipo nella classificazione delle reazioni allergiche secondo Gell e Coombs.

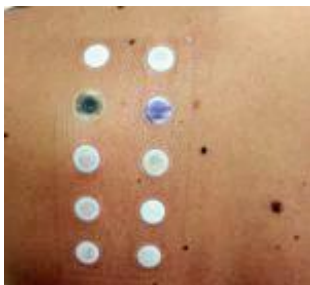
La risposta all'allergene è quindi di tipo cellulare e non da anticorpi, e come dice il nome non è immediata bensì ritardata. Quando un paziente ha contatto con un allergene la reazione allergica si manifesta dopo circa 12/24 ore a differenza della classica allergia umorale o immediata che si manifesta in pochi minuti.

Ecco come si esegue il test:

il paziente si presenta in studio dopo astensione da cortisonici e/o antistaminici per una settimana. Su di un apposito cerotto il medico deposita delle sostanze chimiche (allergeni): il cerotto viene quindi applicato sul dorso del paziente.

Il paziente deve astenersi dall'attività sportiva e non deve né fare bagno né doccia finché il cerotto non viene rimosso dal medico, dopo 48-72 ore.

La valutazione verrà effettuata al momento della rimozione del cerotto: alcune sostanze non provocheranno reazione, mentre in caso di positività in corrispondenza della sostanza chimica specifica si evidenzierà una reazione allergica locale caratterizzata da rossore, comparsa di eczema ed intenso prurito. Questa reazione regredirà spontaneamente nell'arco di 2 o 3 giorni.



Quella che segue è un esempio di serie standard che viene comunemente usata per la valutazione allergologica:

Solfato di nichel	Difenilparaendiamina
Parafenilendiamina	Lattice
Mercaptobenzotiazolo	Clorochinaldolo
Tetrametiltiuramdisolfuro	Colofonia
Balsamo del Perù	Acido benzoico
Formalina	Lanolina
Trementina	Bicromato di potassio
Sodio bisolfito	Cloruro di cobalto
Benzocaina	Disperso giallo
Profumi mix	Disperso rosso
Fenilcicloesilparafenilendiamina	Disperso blu

Correlazione tra celiachia ed allergia al nichel

L'esistenza di una correlazione tra celiachia ed allergia al nichel è ormai un dato frequentemente riscontrato nella pratica clinica. Per comprendere come i due fenomeni possano essere associati è necessario considerare la patogenesi della celiachia, patologia autoimmune, e il ruolo fondamentale della barriera intestinale.

La malattia celiaca è una malattia autoimmune sistemica che può coinvolgere tutti gli organi e gli apparati. Cardine della patogenesi è la produzione di autoanticorpi (anti-transglutaminasi e anti-endomisio) che attivano una risposta immune a livello gastrointestinale, che determina la distruzione della mucosa (atrofia dei villi) in soggetti geneticamente predisposti (presenza degli alleli HLA DQ2 e/o DQ8).

L'esposizione al glutine rappresenta il maggior fattore scatenante per la cascata autoimmune: al momento gli altri fattori ambientali che determinano lo sviluppo della malattia non sono noti. Il glutine, contenuto in particolar modo in frumento, orzo, segale, farro, e molti altri cereali è composto da due proteine: la gliadina e la glutenina. Nei soggetti geneticamente predisposti, la gliadina ingerita viene attivata da un enzima (la transglutaminasi tissutale); questa trasformazione attiva a sua volta i linfociti T che determinano la produzione di numerose citochine pro-infiammatorie tra cui interleuchina-2, interleuchina-4, interferone gamma, TNF (fattore di necrosi tumorale) alfa. L'azione di queste sostanze tossiche determina un danno caratterizzato dall'appiattimento dei villi intestinali e da un'iperplasia delle cripte intestinali.



La barriera intestinale è una struttura che funge da filtro ed evita l'assorbimento di molecole di grandi dimensioni, quali le proteine, da parte dell'intestino. La barriera è inoltre in grado di riconoscere le molecole *self* da quelle *non-self*, e grazie alla presenza di anticorpi "localizzati" tra le cellule intestinali permette il riconoscimento di virus e batteri impedendone l'internalizzazione. Questo meccanismo consente di bloccare meccanicamente l'azione dei patogeni; allo stesso modo, anche le macromolecole quali le proteine di grande peso molecolare non riescono ad oltrepassare la barriera e rimangono nel lume intestinale. Si può quindi concludere che in assenza della barriera intestinale la muco-sa assorbirebbe tutte le proteine assunte dalla dieta, cui conseguirebbero gravi alterazioni dell'omeostasi dell'individuo.

Vediamo ora perché il soggetto celiaco più facilmente diventa allergico al nichel. Ciò accade per due motivi: in primo luogo, la malattia celiaca come abbiamo visto in precedenza crea un danno alla mucosa della parete intestinale che in condizioni di mancata completa *restitutio ad integrum* può favorire, a causa delle lesioni stesse, un alterato passaggio di sostanze tramite la barriera intestinale.

Inoltre, l'unica cura attualmente efficace per la celiachia è la dieta priva di glutine; tale alimentazione porta il soggetto celiaco ad assumere alimenti che naturalmente contengono quantità maggiori di nichel, quali il mais e i vegetali.



Nelle pagine che seguono vorrei per chiarezza ricapitolare i problemi che possono dare gli alimenti a contatto della pelle:

La **dermatite da contatto** (DAC),

La **dermatite irritativa da contatto**(DIC)

L'**orticaria allergica**

L'**orticaria da contatto non allergica**

La **protein contact dermatitis**

La **dermatite da contatto** (DAC), diffusamente trattata in un altro capitolo di questo libro, si può manifestare al contatto con le “oleoresine” presenti in alcuni vegetali e frutti; principale allergene è il “sequiretene”, presente in quantità sufficiente a sensibilizzare il paziente a molte verdure (broccoli, rape, cavoli) ed in alcuni frutti (limoni, arance) (1), (2), (3).



La **dermatite irritativa da contatto**(DIC) è una dermatite acuta che si manifesta al contatto con alcuni alimenti e che non è immuno mediata, ma bensì è il risultato di una semplice azione irritativa; a differenza della DAC non è ritardata ma bensì immediata. Un esame istologico delle lesioni non documenta la presenza delle cellule tipiche della reazione immuno allergica. Le sostanze che più comunemente causano una dermatite irritativa sono: limoni, aglio, ananas, ravanelli, senape. Le lesioni tendono ad essere circoscritte, frequente è la comparsa di vere e proprie bolle epidermiche. La DIC è fortemente influenzata dalla quantità e dalla durata di esposizione all'alimento, pertanto è completamente diverso l'esito di un contatto fugace con un alimento, dall'uso prolungato della stessa sostanza;

forse per questo motivo la DIC è spesso una patologia che interessa più gli operatori del settore alimentare che non noi consumatori. La diagnosi è solo clinica, il patch test serve solo per escludere un DAC, visto che è negativo nella DIC. La terapia è simile a quella indicata in precedenza per forma da contatto.



L'**orticaria allergica** è una reazione immunologica immediata che è caratterizzata dal coinvolgimento delle IgE, quindi colpisce i soggetti potenzialmente allergici. Il paziente allergico si sensibilizza ad un determinato alimento ed al contatto successivo, o ai contatti successivi, si manifesta la reazione allergica, caratterizzata da intenso prurito e comparsa di pomfi. A differenza della DAC si manifesta immediatamente al contatto con l'alimento ed i segni clinici scompaiono dopo un paio d'ore, a volte sono fugaci e durano pochi minuti. Questo tipo di dermatite si presenta spesso in pazienti che soffrono di altre forme di allergia, per lo più di tipo respiratorio, comunque è essenziale nella raccolta dell'anamnesi cercare la presenza di una familiarità allergica che può essere probativa per una forma allergica. Le sostanze che più frequentemente inducono la comparsa di SOA (sindrome orale allergica) sono: l'acido benzoico, il balsamo del Perù, l'acido sorbico, ma sono comunque spesso interessati conservanti ed additivi. Le reazioni oltre che essere locali possono talvolta estendersi ad altre parti del corpo, anche in zone non limitrofe al punto di contatto. La diagnosi si basa sulla positività dei prick test e del patch test.

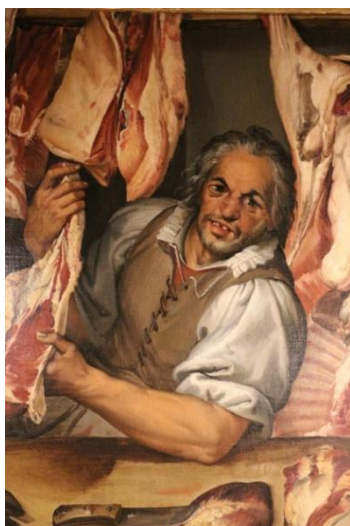


L'orticaria da contatto non allergica è simile alla DIC ma si distingue per l'aspetto delle lesioni, che a differenza della DIC sono caratterizzate da numerosi pomfi, simili per alcuni versi all'orticaria allergica e per il coinvolgimento di mediatori chimici dell'infiammazione, quali l'istamina e le citochine. Solo un esame istologico può dirimere la diagnosi.



La **protein contact dermatitis** è una dermatite di tipo essenzialmente eczematoso caratterizzata da un intenso prurito e fessurazioni della cute. Il quadro clinico è sovrapponibile a quella della DAC, se ne differenzia per l'esordio che, a differenza della DAC, è immediato e non ritardato. La noxa che crea questa dermatite è la penetrazione di alcune proteine (allergeni), che oltrepassano la barriera cutanea ed arrivano sotto l'epidermide, le sostanze che più spesso portano alla comparsa di questa sindrome sono le proteine della carne. Di conseguenza parliamo di una malattia molto

spesso di natura professionale considerato che noi consumatori raramente tocchiamo la carne cruda e se anche lo facciamo è solo per pochi istanti. La reazione è di tipo misto, cioè è una reazione del I e del IV tipo della classificazione delle reazioni allergiche e pertanto per la diagnosi è necessario eseguire sia il prick test che il patch test.



1. Systemic contact dermatitis to foods: nickel, BOP, and more. Fabbro S.K., Zirwas M.J. Curr Allergy Asthma Rep. 2014 Oct; 14(10):463.
2. Cutaneous Manifestation of Food Allergy. Tam J.S. Immunol Allergy Clin North Am. 2017 Feb; 37(1):217–231.
3. Contact allergy to food. Brancaccio RR, Alvarez MS. Dermatol Ther. 2004; 17(4):302–13.

4. When should the diagnosis 'contact urticaria' be used? Aalto-Korte K.

Contact Dermatitis. 2017 Nov; 77(5):323-324. doi: 10.1111/cod.12884.
Epub 2017 Sep 21.

5. A Case of Anaphylaxis Induced by Contact with Young Radish (*Raphanus sativus* L). Lee Y.H., Lee J.H., Kang H.R., Ha J.H., Lee B.H., Kim S.H.

Allergy Asthma Immunol Res. 2015 Jan; 7(1):95–7.

Immunologic contact urticaria.

McFadden J.

Immunol Allergy Clin North Am. 2014 Feb; 34(1):157-67.

6. Contact reactions to food. Killig C., Werfel T.

Curr Allergy Asthma Rep. 2008 May ;8(3):209–14.

7. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. Borrelli F., Capasso R., Izzo A.A.

Mol Nutr Food Res. 2007 Nov; 51(11):1386-97.

8. Occupational contact urticaria and protein contact dermatitis. Doutre M.S.

Eur J Dermatol. 2005 Nov–Dec; 15(6):419–24.

Le intolleranze alimentari: bufale o realtà?

Spesso vediamo in televisione pubblicità ingannevoli che sfruttano la dabbenaggine della gente, mi chiedo come mai non esista in tutto il nostro apparato burocratico dello stato un organo atto a censurare le pubblicità truffa, ma ancor più grave trovo l'inganno pubblicitario quando questo interessa la salute; 300 milioni di euro spesi dagli Italiani in un anno per fantomatiche ed inutili pseudo analisi volte alla ricerca di inesistenti intolleranze alimentari.



Vediamo di fare il punto della situazione: per prima cosa distinguiamo tra le reazioni allergiche e le intolleranze alimentari: le reazioni allergiche sono quelle reazioni mediate da anticorpi di tipo IgE e che non sono dose dipendente, si manifestano con eruzioni cutanee, prurito, edemi, iniziano subito dopo l'assunzione della sostanza (10 /30minuti), colpiscono individui geneticamente predisposti e possono essere studiate con analisi scientifiche appropriate.

Le intolleranze alimentari sono state definite come "allergie non allergiche" (Kaplan 1991) cioè reazioni dell'organismo non mediate dalle IgE; due E SOLTANTO DUE sono le intolleranze scientificamente provate: quella al "lattosio" e quella al "glutine" tutto il resto sono chiacchiere! Esistono sul mercato numerosi test atti a scoprire tutte le intolleranze del malcapitato paziente, si tratta di test che non sono stati mai testati su un campione valido di persone per poterne accertare la validità. Un test per

essere considerato attendibile deve rispondere a due elementi essenziali: sensibilità e specificità.



Vediamo di capire il significato di questi due termini; un test ha una sensibilità valida quando individua tutti pazienti clinicamente malati, cioè il 100% dei soggetti malati deve essere positivo al test, quindi il paziente che risulta negativo al test è sicuramente un paziente negativo anche dal punto di vista clinico.

La specificità di un test riguarda la percentuale di pazienti che, sicuramente sani dal punto di vista clinico, risultano positivi al test, sono quelle che vengono definite false positività; maggiori sono le false positività meno attendibile è un test.

Credo di essere stato abbastanza chiaro, ma per maggior sicurezza facciamo degli esempi pratici:

- 1) Anna è una paziente affetta da celiachia: effettua un test per tale malattia e risulta positiva, perfetto quindi nulla da aggiungere.
- 2) Loredana che non è affetta da celiachia, effettua un test che risulta positivo. Ecco la specificità di cui sopra, si tratta di un falso positivo.

- 3) Roberta, di cui non abbiamo notizie anamnestiche effettua un test per la celiachia che risulta negativo. Per quanto detto prima in merito alla sensibilità siamo certi che non è affetta da celiachia.

Ricapitolando perché un test sia attendibile deve avere una sensibilità del 100 % ed una sufficiente specificità.

Pertanto prima di buttare al vento tempo e denaro sarebbe giusto informarsi presso gli organi competenti sull'affidabilità dei test per le intolleranze alimentari che vengono continuamente proposti dai vari laboratori e talvolta, cosa ancora più grave, anche da "medici".

Casi clinici

Caso clinico numero uno,

Giunge alla nostra osservazione una paziente di 38 anni che lamenta comparsa di dermatite ad entrambe le mani da circa un anno.

Nell'anamnesi patologica della paziente non ci sono malattie degne di nota; **nell'anamnesi fisiologica** la paziente riferisce di aver partorito il primo figlio da circa un anno. Le lesioni delle mani sono di tipo eczematoso, simmetriche e la paziente lamenta intenso prurito; consultato anche un dermatologo viene posta diagnosi di dermatite da contatto. Vengono applicati i cerotti per un patch test. Vengono letti i patch test a 48 ore che evidenziano una netta positività per il solfato di nichel.

La positività è in accordo con l'anamnesi della paziente, in quanto questa riferisce di usare da un anno detersivi e saponi per l'igiene della casa in modo ben diverso da quando non aveva il bambino; è da considerare inoltre che variazioni ormonali quali quelle che avvengono durante la gravidanza e durante l'allattamento possono scatenare un'allergia latente.



Caso clinico n umero due.

Marco è uno studente di 16 anni che viene in visita per la comparsa di una dermatite al polpastrelli della mano sinistra, non è mancino; la lesione è comparsa da circa due anni, non ha subito variazioni stagionali non sembra collegata a cambiamenti, sempre fissa e costante. Viene chiesta la consulenza di un collega dermatologo che conferma la nostra supposizione: dermatite da contatto.

Nulla di significativo **nell'anamnesi fisiologica e patologica**, nessuna comparsa di lesioni sul resto del corpo.

La diagnosi di dermatite da contatto non è suffragata da alcun elemento significativo, mistero, ciò nonostante si decide di procedere con un patch test.

Il risultato dei test epicutanei mostra spiccata positività al solfato di nichel. Il dato evidenziato dal patch test non ci spiega come mai sia solo la mano sinistra ad essere interessata; a questo si impone un più esame anamnestico. Un'anamnesi più approfondita ci permette di scoprire che il ragazzo passa più tempo a suonare la chitarra che su i libri, svelato il mistero, ecco perché la dermatite solo alla mano sinistra.



Caso clinico numero tre.

Viene in studio una paziente affetta da allergia al nichel, accertata alcuni anni prima tramite patch test. Si presenta oggi in studio per la comparsa di

bruciori di stomaco e crampi intestinali accompagnati a tosse. La paziente ritiene che il nichel sia il responsabile della sintomatologia gastrica e pertanto chiede una dieta e/o una terapia adeguata. Un'accurata anamnesi ci permette di individuare che la sintomatologia è maggiore durante la notte ed a digiuno e non agli alimenti contenenti nichel, ciò nonostante invitiamo la paziente a seguire una dieta assolutamente nichel free per 15 giorni; al termine della dieta non ci sono stati benefici, quindi viene somministrato un anti acido e viene consigliata alla paziente una dieta



contro il reflusso. Dopo quindici giorni la paziente torna riferendo un netto miglioramento della sintomatologia. Una successiva gastroscopia confermerà la presenza di gastrite con ernia iatale e reflusso. Questa volta l'imputato maggiore, il nichel, è innocente!

Caso clinico numero quattro.

Un gastroenterologo invia un paziente in studio per sospetta intolleranza alimentare; il paziente riferisce comparsa di gonfiore addominale e flatulenza.

L'esame delle feci non evidenzia nulla di particolare, la funzionalità epatica e pancreatica sono nella norma.

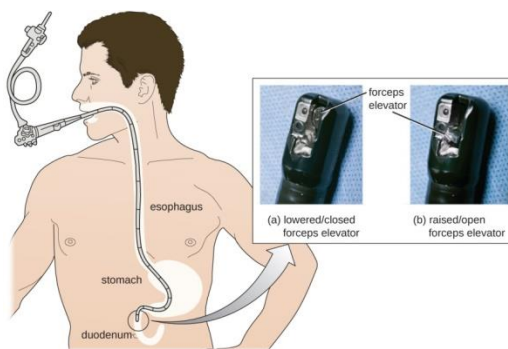
Dalle analisi portate dal paziente si evidenzia che sono stati fatti i test per la celiachia e per l'intolleranza al lattosio, entrambi con esito negativo.

In precedenza era stata fatta una esofago-gastro-duodeno- scopia che non mostrava alterazioni degne di nota.

A questo punto, nonostante nell'anamnesi patologica del paziente non ci siano precedenti che facciano pensare a dermatiti legate al nichel viene effettuato un patch test.

Il risultato evidenzia una netta positività al solfato di nichel; viene pertanto posta quindi una diagnosi di SNAS non associata a DAC cosa certo non molto frequente nella nostra casistica.

La paziente viene invitata a seguire una dieta a basso contenuto di nichel per tre mesi per poi presentarsi al controllo; al termine del periodo suddetto la paziente torna in ambulatorio e riferisce un netto miglioramento della patologia, questo conferma la diagnosi e pertanto viene anche confermata la terapia dietetica.



Caso clinico numero 5.

Un nostro paziente affetto da vari anni da una dermatite allergica al nichel si presenta in studio per una improvvisa esacerbazione della sintomatologia cutanea, in particolare agli arti, senza motivo alcuno; si studia accuratamente l'anamnesi fisiologica del paziente, ma nulla emerge. Considerato che nulla è cambiato nell'anamnesi del paziente, viene considerata la possibilità che il peggioramento sia legato all'introduzione di nichel con la dieta e pertanto il paziente viene messo a dieta povera di nichel.

Dopo tre mesi di dieta il paziente si ripresenta in ambulatorio senza alcun miglioramento.

Dopo varie terapie con risultati pressoché nulli, cioè riduzione delle lesioni sotto terapia e immediata ricomparsa della malattia alla sospensione del farmaco, si decide di fare una biopsia. L'esito della biopsia depone per una dermatite da psoriasi, l'aspetto simile delle lesioni aveva confuso dermatologi ed allergologi ed aveva fatto pensare ad una esacerbazione della dermatite da contatto.



La prevenzione delle intolleranze alimentari

Ovvio e scontato dire che la prevenzione delle intolleranze alimentari sia quella di evitare le sostanze cui il paziente è intollerante, vorrei invece indicare quali sono le misure da prendere per prevenire la comparsa di sindromi da intolleranza alimentare. Abbiamo visto all'inizio di questo libro che la maturità della barriera intestinale si forma verso i sei mesi d'età;

pertanto al fine di evitare una possibile sensibilizzazione è indispensabile seguire i consigli del pediatra per un corretto e graduale inserimento degli alimenti nella dieta del bambino. Ancorché prima della nascita l'astensione da parte della donna gravida di nocciole ed arachidi è considerata e documentata prevenzione per eventuali allergie del feto.

Fattore sicuramente preventivo è l'allattamento materno fino al sesto mese di vita, sia nel paziente con familiarità allergica sia nel bambino che non ha familiarità allergica. È indispensabile che i genitori di un bambino con familiarità allergica, avvisino, al momento dello svezzamento, il pediatra di questo problema, affinché questi possa personalizzare lo svezzamento, ritardando l'introduzione dei cibi a maggior impatto allergizzante.



Dott. Maurizio Sansone

Medico chirurgo

Specialista in allergologia ed immunologia clinica

presso l'Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Cell. 335-61.48.481

E-mail: mauriziosansone1952@gmail.com

www.mauriziosansone.it

