



7° CORSO

ALLERGOLOGIA
ed IMMUNOLOGIA
PEDIATRICA



Le intolleranze alimentari: c'è qualcosa di vero?

Benevento, 25 maggio 2013

giuseppe.pingitore@gmail.com

dipende..





GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FOOD ALLERGY

2010

Adverse Food Reaction

Intolleranza alimentare

Immune Mediated
(Food Allergy and Celiac Disease)

Non-Immune Mediated
(Primarily Food Intolerances)

IgE Mediated
(e.g. acute urticaria, oral allergy syndrome)

Non-IgE Mediated
(e.g. food protein-induced enteropathy, Celiac disease)

Mixed IgE and non-IgE Mediated
(e.g. eosinophilic gastroenteritis)

Cell Mediated
(e.g. Allergic Contact Dermatitis)

Metabolic
(e.g. lactose intolerance)

Pharmacologic
(e.g. caffeine)

Toxic
(e.g. scombroid fish toxin)

Other / Idiopathic / Undefined
(e.g. sulfites)

Il paziente “tipo”



- ✓ *gonfiore, malessere*
- ✓ *sonnolenza, cefalea*
- ✓ *eruzioni cutanee*
- ✓ *diarrea o stitichezza, a volte nausea e/o vomito*
- ✓ *grano, latte e pesce*

Cosa non è vero



- Dosaggio delle IgG sieriche (York ecc..)
- Test elettrodermici (Vega Test)
- Test citotossico
- Analisi del capello
- Biorisonanza
- Riflesso cardiaco-auricolare
- Iridologia
- Kinesiologia (DRIA Test)
- Provocazione/Neutralizzazione

Il dosaggio delle IgG per alimenti



I test York consentono l'identificazione ed il dosaggio di anticorpi di classe IgG diretti contro 113 diversi antigeni alimentari ed eventualmente presenti nel siero del paziente.



YORKTEST

▶ **foodSCAN SCREENING**

YORKTEST

▶ **foodSCAN 42** alimenti

YORKTEST

▶ **foodSCAN 113** alimenti



Come funziona il test IgG foodSCAN?

I test foodSCAN di YORK Scienza della Nutrizione rappresentano un'innovazione unica nel campo dei test sulle intolleranze alimentari. Da un punto di vista del metodo, i test York possono essere definiti come test immunoenzimatici basati sulla **metodica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)**.

Tali test consentono l'identificazione ed il dosaggio di anticorpi di classe IgG diretti **contro 113 diversi antigeni alimentari** ed eventualmente presenti nel siero del paziente. La metodica utilizzata prevede una procedura a più fasi e l'utilizzo di una piastra appositamente studiata e realizzata. Tale piastra è suddivisa in un certo numero di pozzetti (42 o 113 in base alla tipologia di esame York), ciascuno dei quali si comporta come un compartimento a sé stante in quanto è isolato rispetto agli altri al fine di evitare false positività.

Dove acquistare il kit York

Il kit York può essere acquistato:

- nei Laboratori qualificati;
- nelle Farmacie specializzate;
- direttamente da casa **senza spese aggiuntive**.



Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report

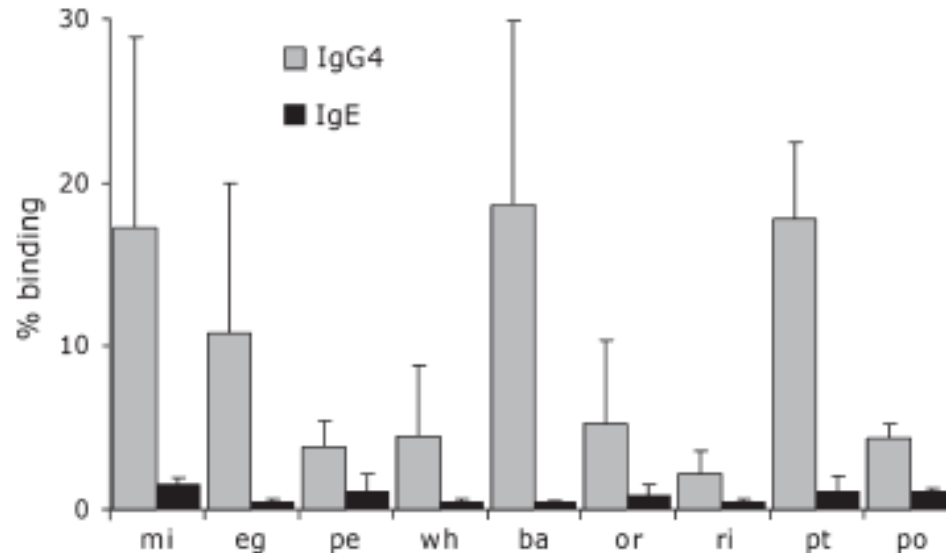


Figure 2. IgG4/IgE RAST for cow's milk (mi), hen's egg (eg), peanut (pe), wheat (wh), banana (ba), orange (or), rice (ri), potato (pt) and pork (po), as found for 13 healthy laboratory workers. Results are expressed as average binding (^{125}I -anti-IgG4/ ^{125}I -anti-IgE) percentages.

NESSUNO DEI SOGGETTI TESTATI PRESENTAVA CORRELAZIONE CLINICA A SEGUITO DELL'INGESTIONE DEI CIBI RISULTATI POSITIVI PER IgG4

Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches

Table 1 Foodscan 113 - the foods tested

Dairy	Kiwi	Duck	Spinach
Cows milk	Lemon	Lamb	Lettuce
Egg white	Lime	Pork	Mustard mix
Egg yolk	Melon mix	Turkey	(cabbage, broccoli,
	(honeydew,		cauliflower,
Fish	watermelon,	Nuts	brussel sprout)
Crustacean mix	cantaloupe)	Almonds	Onion
(crab, lobster,	Olive	Brazil nut	Pea
prawn, shrimp)	Orange	Cashew	Pepper
Fish mix (cod,	Peach	Coconut	(capsicum)/
haddock)	Pear	Hazelnut	paprika
Mollusc mix	Pineapple	Peanut	Potato
(oyster, mussel,	Plum	Walnut	Soya bean
scallop)	Raspberry		String bean
Oily fish mix	Strawberry	Grains	Other
(mackerel,	Tomato	Barley	Carob
herring)			
Plaice/Sole		Buckwheat	Cocoa bean
Salmon/Trout	Herbs/Spices	Corn (maize)	Coffee
Tuna	Chilli pepper	Gluten (gliadin)*	Cola nut
	Cinnamon/clove	Millet	Hops
Fruit	Coriander/cumin/	Oat	Lentils
	dill		
Apple	Garlic	Rice	Mushroom
Apricot	Mint mix (mint,	Rye	Sunflower seed
Avocado	sage, basil, thyme)	Wheat	Sesame seed
Banana	Mustard seed		Tea
Blackberry	Nutmeg/	Vegetables	Yeast
	peppercorn		
Blackcurrant	Parsley	Asparagus	
Cherry	Vanilla	Aubergine	
Cranberry		Carrot	
Cucumber	Meats	Celery	
Grape	Beef	Haricot bean	
Grapefruit	Chicken	Kidney bean	



- L'utilizzo del test ELISA (IgG alimenti) e la conseguente dieta per 12 settimane **non riducono** la frequenza e l'intensità dei sintomi della cefalea a tipo emicrania

Mitchell et al Nutrition Journal 2011, 10:85

The background features green silhouettes of five people with their arms raised in celebration. To the right, there are several colorful flowers in shades of orange, pink, red, and white. A red rounded rectangle is centered over the image, containing the text 'Cause metabolische' in white.

Cause metabolische

A. PERINO¹, S. CABRAS², D. OBINU³, L. CAVALLI SFORZA⁴

Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists

“L’intolleranza alimentare più diffusa al mondo”.

Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. Gastroenterology 2005; 128: 1089–113.

KEY WORDS

Lactose, lactase (lactase-phlorizin hydrolase), lactase persistence/non persistence, CT- 13910 polymorphism, Hydrogen Breath Test (HBT), genetic test, exogenous, β -galactosidase

SUMMARY

Lactose malabsorption is a very common condition characterized by intestinal lactase deficiency. Primary lactose malabsorption is an inherited deficit present in the majority of the world's population, while secondary hypolactasia can be the consequence of an intestinal disease. The presence of malabsorbed lactose in the colonic lumen may cause gastrointestinal symptoms. This condition is known as lactose intolerance. Lactase non-persistence is the ancestral state, whilst two single nucleotide polymorphisms in the lactase gene have been associated with lactase persistence. These are C/T 13910 and G/A 22018 substitutions. Lactase persistence, this Mendelian dominant trait, only became advantageous after the invention of agriculture, when milk from domesti-

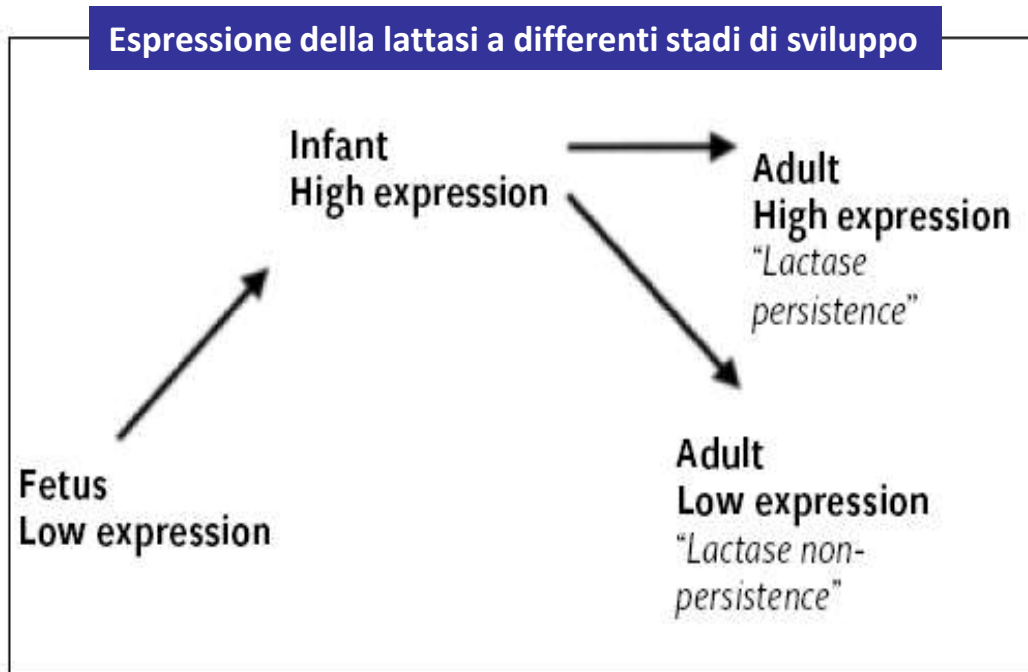
Intolleranza a lattosio e Ipolattasia

L'**ipolattasia** esiste come:

- ✓ **forma congenita**: diarrea acquosa nel neonato, deficit di elementi nutritivi, ritardo di crescita, disidratazione, alcalosi. Molto rara. su base genetica
- ✓ **forma primaria**: è la forma più comune dell'adulto, dovuta a "non persistenza" della lattasi. Un polimorfismo nucleotidico (C/T-13910) è stato correlato alla persistenza/non persistenza della lattasi nelle popolazioni
- ✓ **forma secondaria**: acquisita, dovuta a patologie che determinano danno della mucosa digiunale (enteriti, celiachia, Crohn, infezioni da rotavirus). Tendenza al lento ripristino della funzione dopo guarigione

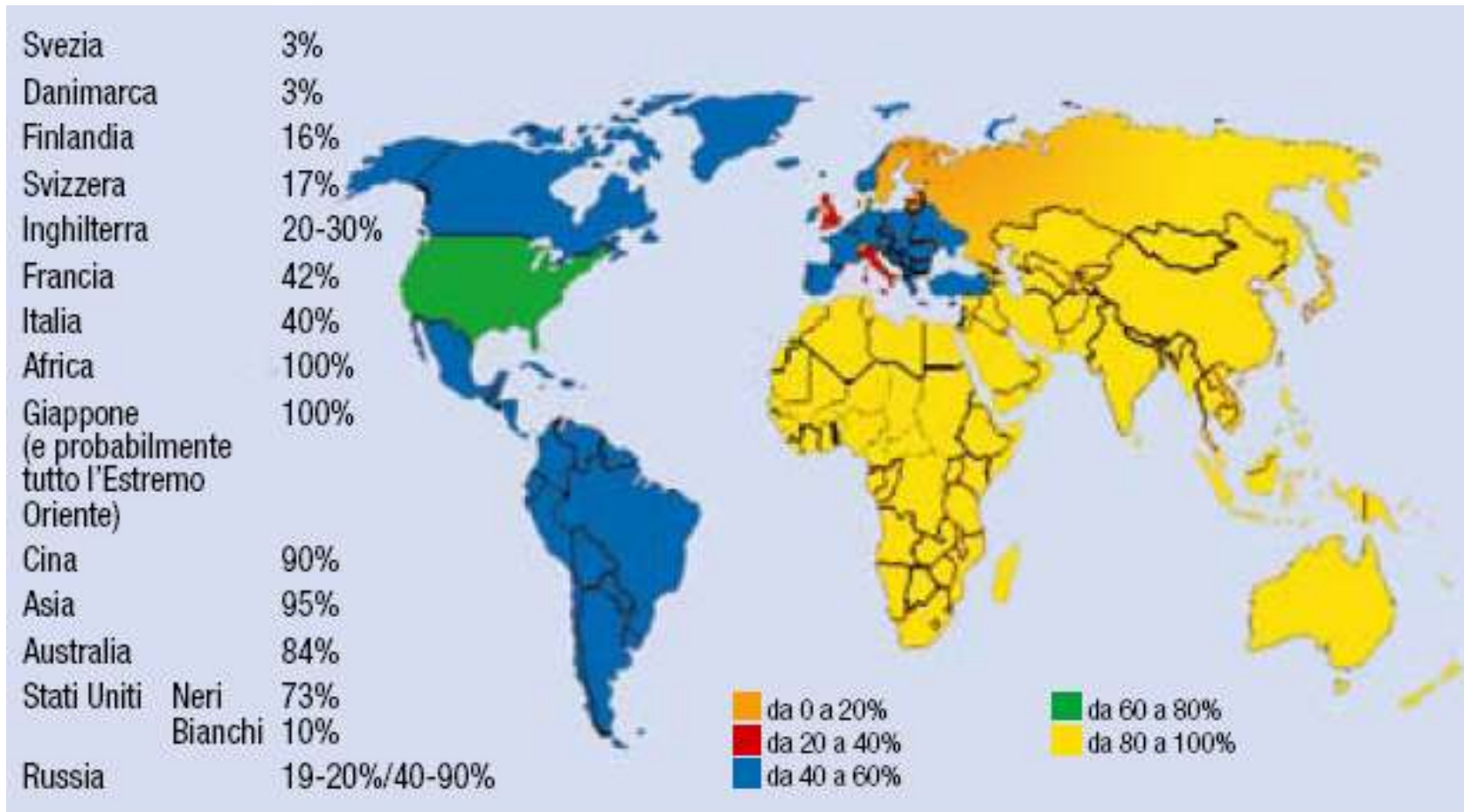
Ipolattasia

- Alla nascita i livelli di lattasi sono molto elevati
- Dai 2 anni si assiste a una graduale diminuzione della lattasi



- Il 55% (media) della popolazione mondiale è intollerante al lattosio.
- Grande variabilità geografica da nord a sud: dal 3% del nord europa fino all'80% in Africa e 100% in Asia e Nord America
- **Il Italia circa il 20-40% degli adulti ha ipolattasia**

Incidenza di ipolattasia in alcune popolazioni



I sintomi dell'intolleranza a lattosio

Table 1 Symptoms of lactose intolerance

	Number people with symptom (% of total)
(A) Gut related	
Abdominal pain	100
Gut distension	100
Borborygmi	100
Flatulence	100
Diarrhoea	70
Constipation	30
Nausea	78
Vomiting	78
(B) Systemic	
Headache and light headedness	86
Loss of concentration and poor short term memory	82
Long term severe tiredness	63
Muscle pain	71
Joint pain, and/or swelling and stiffness	71

Fonti nascoste di lattosio

- **Prosciutto cotto**
- **Salsicce e insaccati**
- **Cibi precotti (zuppe, risotti)**
- **Pane in cassetta**
- **Cereali per la prima colazione**
- **Purè di patate**
- **Condimenti per insalate, riso e pasta**
- **Caramelle e altri snacks**
- **Farmaci**



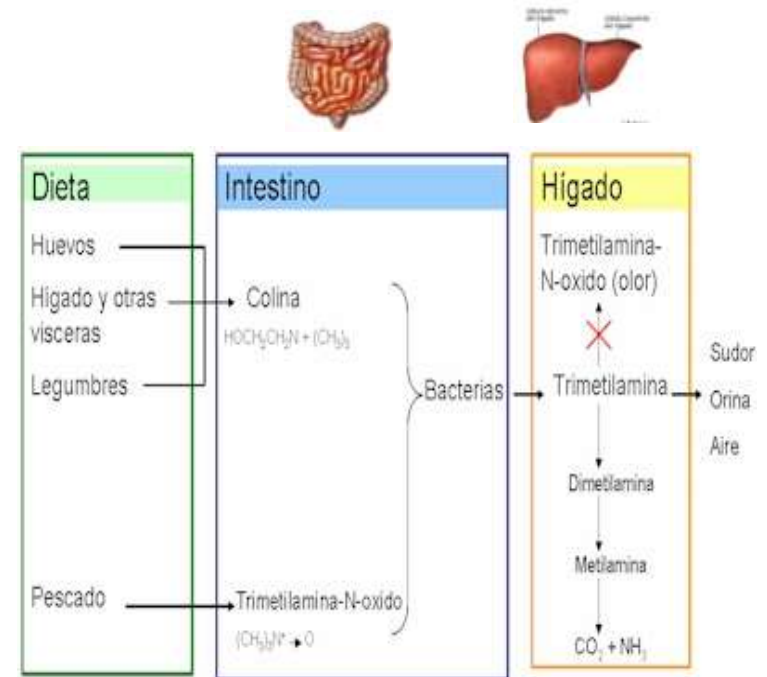
Alice... puzza di pesce



- 4 anni
- Frequente meteorismo addominale
- Quando mangia merluzzo, nasello e bastoncini di pesce per 24 ore “puzza di pesce”, soprattutto la testa e quando suda
- La madre evita di darle il pesce quando la bambina ha attività “sociali” (feste, recite, ecc)

Alice... puzza di pesce

- **Trimetilaminuria** (Sindrome del puzzo di pesce)
- rara malattia metabolica che provoca un difetto dell'enzima **flavina mono-ossigenasi** (abbreviazione inglese FMO3)
- L'organismo perde la sua capacità di degradare la trimetilamina (TMA) presente nella dieta
- la trimetilamina si accumula nell'organismo e viene rilasciata attraverso la sudorazione, l'urina e il respiro, dando loro un forte odore di pesce



Forma primitiva (mutazione del gene FMO = flavin containing monooxygenasi)

Forme secondarie (transitoria infantile, mestruale, da sovraccarico precursori nella dieta, virale, da alterazioni della flora intestinale o epatiche)

The background features green silhouettes of five people with their arms raised in celebration. To the right, there are several colorful flowers in shades of orange, pink, red, and purple. A dark red rounded rectangle is centered over the image, containing the text 'Cause tossiche' in white.

Cause tossiche

Sindrome da intossicazione da sgombroidi (histamine fish poisoning)



Causata dal consumo di prodotti ittici contenenti alti livelli di istamina, o altre amine vasoattive o altri composti. In genere descritta come secondaria alla ingestione di pesce avariato ma anche di formaggi o di carni contaminate da amine biogeniche, dovute alla crescita di batteri aventi enzimi decarbossilanti l'istidina o altri aminoacidi.



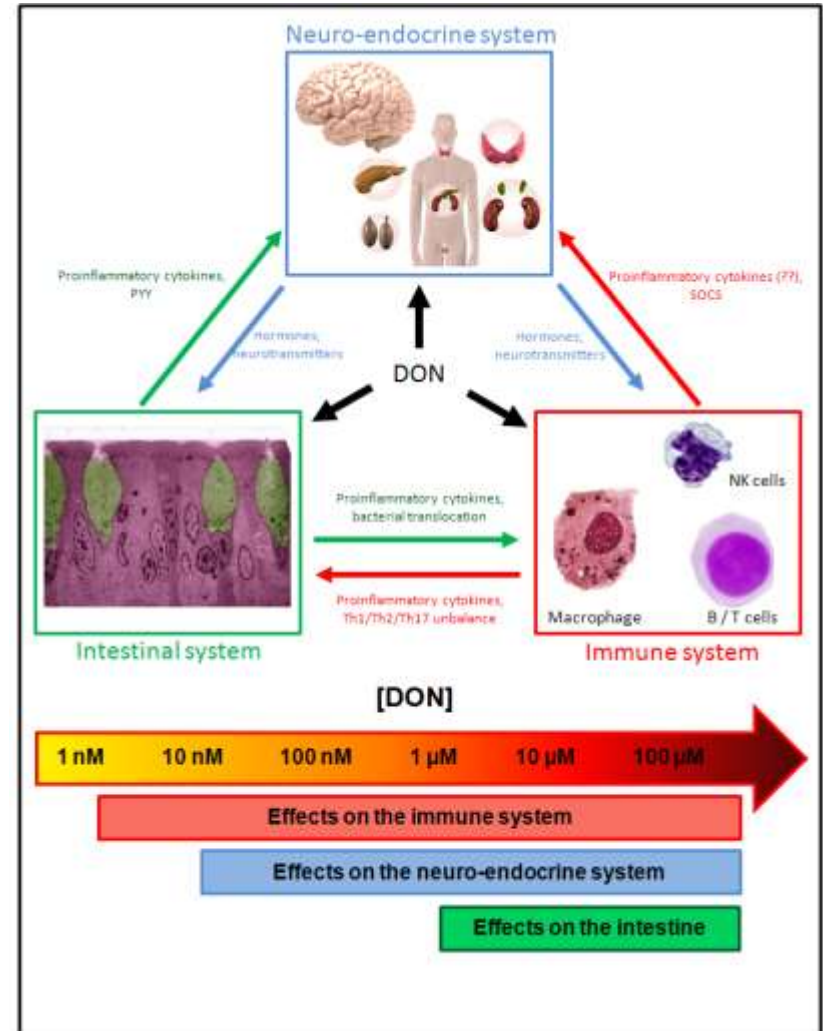
DON

Deossinivalenolo o DON o vomitossina, micotossina prodotta da un fungo, il *Fusarium graminearum* che contamina grano e altri cereali



From the Gut to the Brain: Journey and Pathophysiological Effects of the Food-Associated Trichothecene Mycotoxin Deoxynivalenol

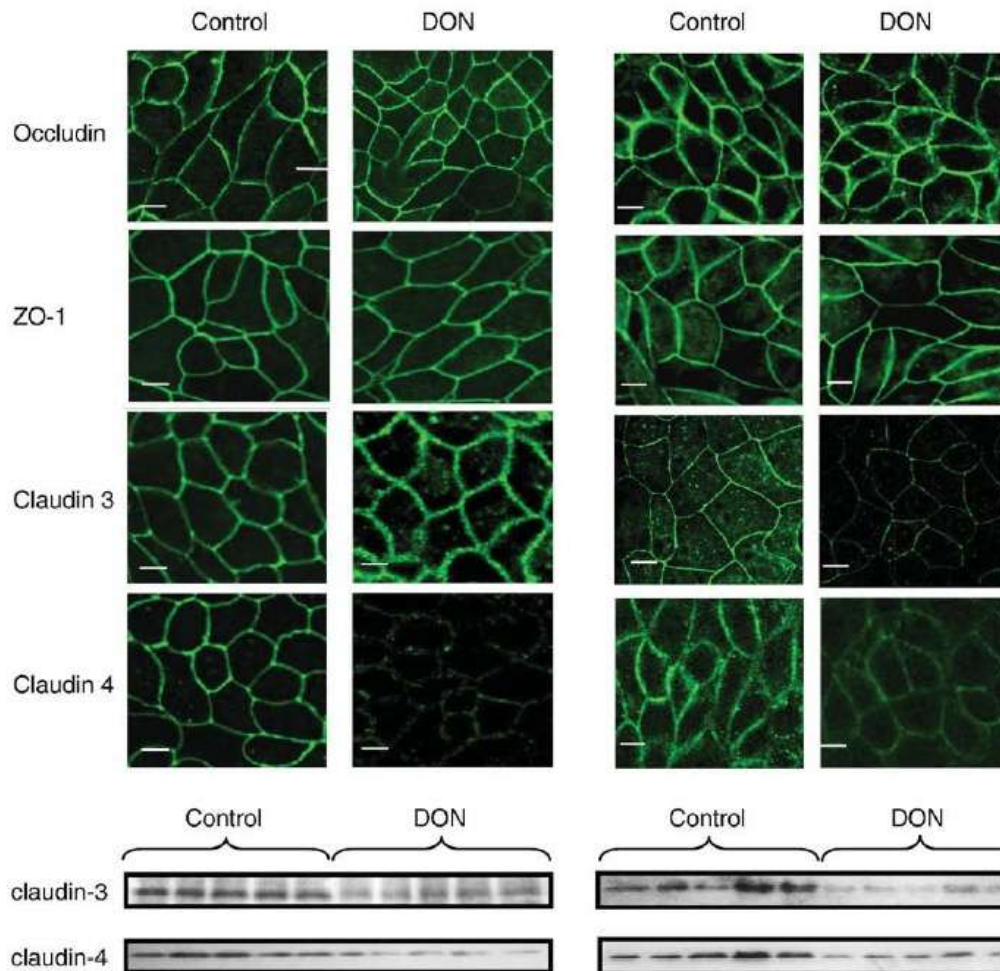
- **Tossicità acuta:**
nausea, vomito, dolore addominale, cefalea, vertigini, febbre
- **Tossicità cronica:**
immunodepressione, alterazioni ematopoietiche, nefrotossicità, carcinogenesi



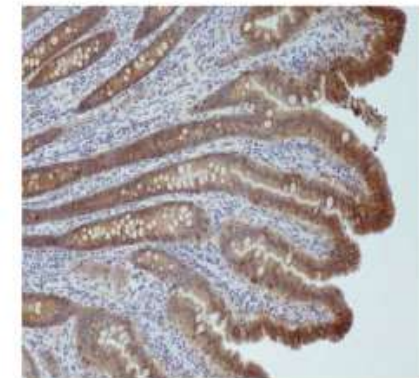
The food contaminant deoxynivalenol, decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression

Toxicology and Applied Pharmacology 2009;137(1):41-48

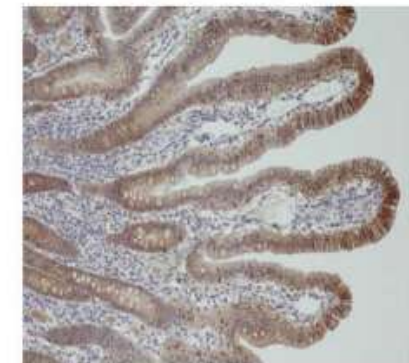
Proteine delle *tight junction* dell'epitelio intestinale umano suino



Immunoistochimica Claudina 4



control



DON

REGOLAMENTO (CE) N. 1126/2007 DELLA COMMISSIONE

del 28 settembre 2007

che modifica il regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari per quanto riguarda le *Fusarium*-tossine nel granturco e nei prodotti a base di granturco

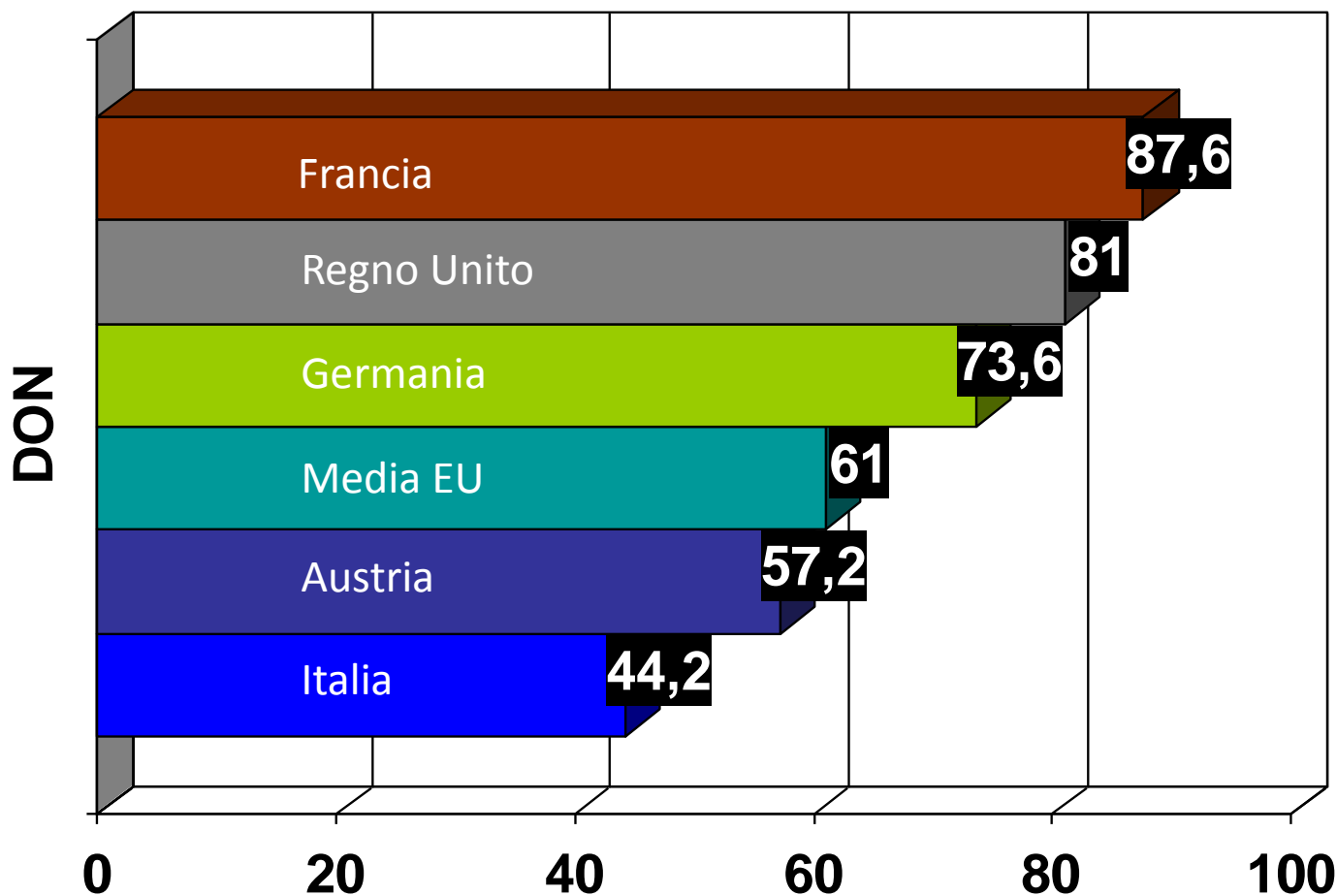
«2.4	Deossivalenolo ⁽¹⁷⁾	ppb
2.4.1	Cereali non trasformati ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ diversi da grano duro, avena e granturco	1 250
2.4.2	Grano duro e avena non trasformati ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾	1 750

TDI (Tolerable Daily Intake)
 pari a **1 microgrammo/Kg** di peso corporeo

2.4.5	Pasta (secca) ⁽²²⁾	750
2.4.6	Pane (compresi piccoli prodotti da forno), prodotti della pasticceria, biscotteria, merende a base di cereali e cereali da colazione	500
2.4.7	Alimenti a base di cereali trasformati e altri alimenti destinati ai lattanti e ai bambini ⁽³⁾ ⁽⁷⁾	200
2.4.8	Frazioni della molitura del granturco di dimensioni > 500 micron di cui al codice NC 1103 13 o 1103 20 40 e altri prodotti della molitura del granturco non destinati al consumo umano diretto di dimensioni > 500 micron di cui al codice NC 1904 10 10	750 ⁽²⁰⁾
2.4.9	Frazioni della molitura del granturco di dimensioni ≤ 500 micron di cui al codice NC 1102 20 e altri prodotti della molitura del granturco non destinati al consumo umano diretto di dimensioni ≤ 500 micron di cui al codice NC 1904 10 10	1 250 ⁽²⁰⁾

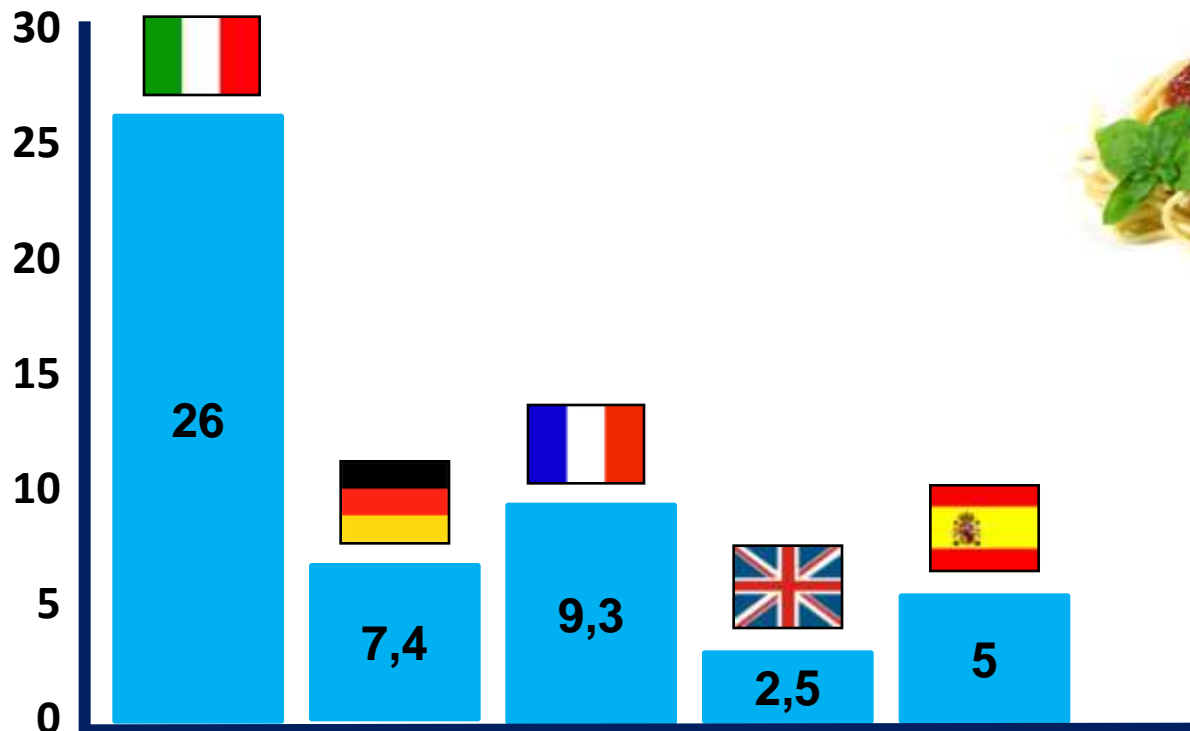
Positività al DON in Europa

Percentuale di campioni positivi sui controlli effettuati



Il rischio c'è...

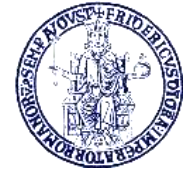
consumo annuo pro capite di pasta (Kg)



(fonte: Unipi, Unione Industriale pastai italiani)

Bioaccessibility of deoxynivalenol and its natural co-occurrence with ochratoxin A and aflatoxin B1 in Italian commercial pasta

Scienza dell'alimentazione - Università degli Studi di Napoli Federico II



- 27 campioni di pasta del commercio destinati ad uso pediatrico analizzati mediante cromatografia per **deossinivalenolo** (DON), ocratossina A (OTA) e aflatossina B1 (AFB1).
- 7 dei 27 campioni superavano del 120% - 225% il limite di legge (200µg/kg di DON) stabilito dal Regolamento Europeo per gli alimenti destinati all'infanzia



The background features green silhouettes of five people with their arms raised in celebration. To the right, there are several colorful flowers: a large orange sunflower, a white daisy, a pink flower, a red flower, and a purple flower. The text is centered in a red rounded rectangle.

**Cause che forse ci sono
ma non si vedono**

La diagnosi di allergia alimentare nei bambini



l'Atopy Patch Test ?



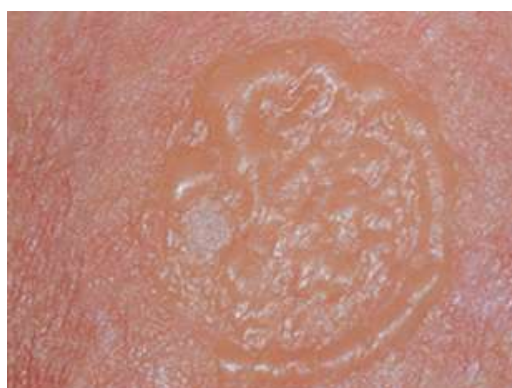
Grado +



Grado ++



Grado + + +



	Debole eritema
+	Eritema e lieve infiltrazione
++	Eritema, infiltrazione e papule
+++	Eritema, infiltrazione, papule e vescicole



GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FOOD ALLERGY

Atopy Patch Test:

“...APT non dovrebbe essere usato di routine per la valutazione dell’allergia alimentare non da contatto perché non esistono insufficienti evidenze a sostegno”

Rapporto rischio-benefici: *sebbene un certo numero di studi abbiano riportato che l’APT può essere utile per la diagnosi di AA in pazienti con DA e EE, non c’è accordo su reagenti, metodica e interpretazione di tale test. Quando confrontato con il TPO, l’APT evidenzia elevata variabilità tra i vari studi, in quanto a sensibilità e specificità.*

L'accuratezza diagnostica dipende dall'intensità della risposta positiva



GRADO +



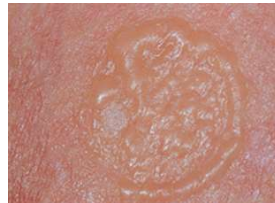
GRADO ++

Sensibilità = 66.7 %
Specificità = 84.1 %

Table 1 Diagnostic accuracy of the atopy patch tests (APT) in children with suspected cow's milk allergy-related gastrointestinal symptoms

APT skin signs	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)	LR + (95% CI)
Erythema and slight infiltration ± papules ± vesicles (≥+)	66.7 (49.8–80.9)	84.1 (69.9–93.4)	78.8 (61.1–91.0)	74.0 (59.7–85.4)	4.19 (2.1–8.6)
Erythema plus papules and/or vesicles (≥++)	53.8 (37.2–69.9)	97.8 (88.2–99.9)	95.4 (77.1–99.9)	71.0 (58.0–81.8)	24.2 (1.5–138.29)

PPV, positive predictive values; NPV, negative predictive values; LR, likelihood ratio.



Grado +++

Sensibilità = 53.8 %
Specificità = 97.8 %

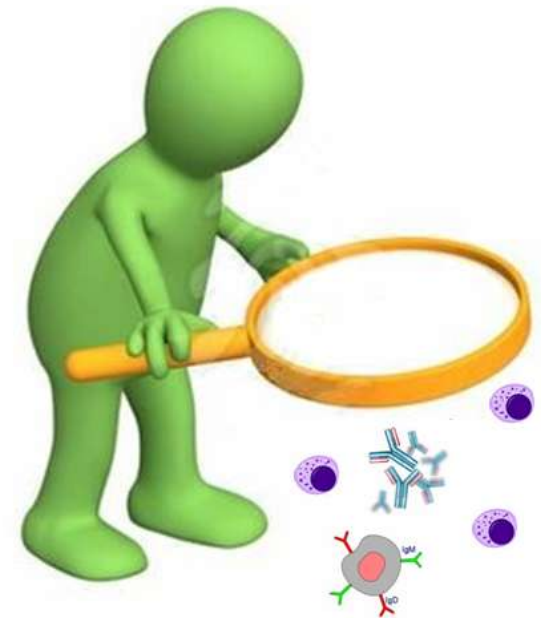
Le intolleranze alimentari sono...



..non immuno “mediate”



..non immuno “trovate”



Local allergy: l'allergia c'è ma non si vede

- 14 adulti con sintomi gastrointestinali correlati ad assunzione di alimenti (latte, grano, uovo)
- Diagnosi confermata con DBPCFC
- Assenza di IgE su cute e siero
- Biopsia del duodeno alla ricerca di: eosinofili, CD3, CD4, CD8, IgE, IL-4, IFN- γ

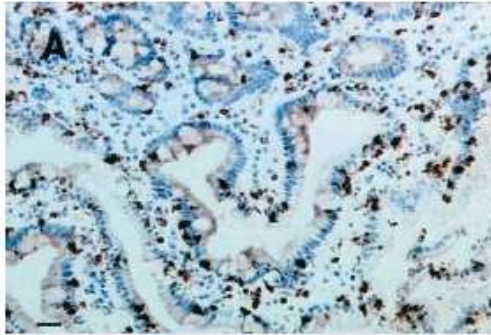


Local allergy: l'allergia c'è ma non si vede

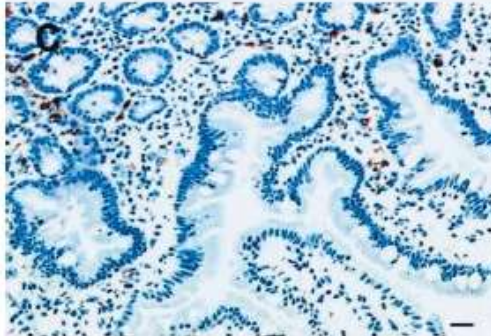
Lin XP et al. J Allergy Clin Immunol 2002;109:879-87

Pre-challenge
asintomatici

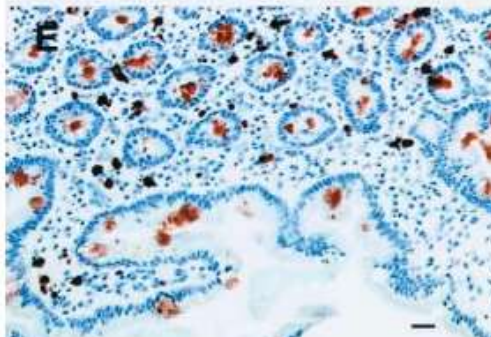
CD3+



IgE

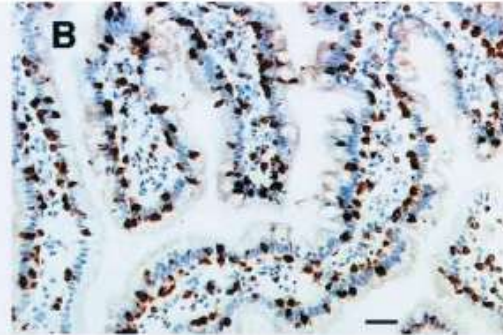


MBP+

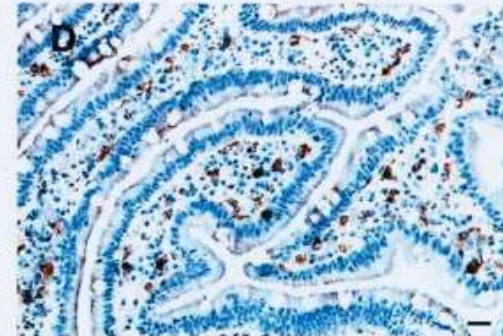


Post-challenge
sintomatici

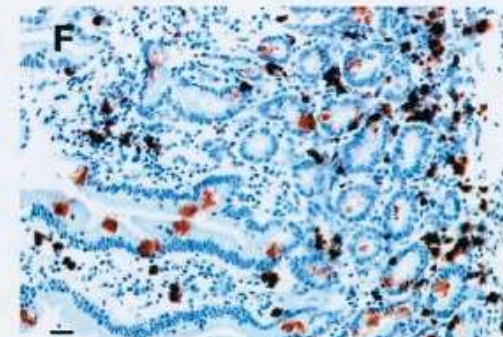
CD3+



IgE

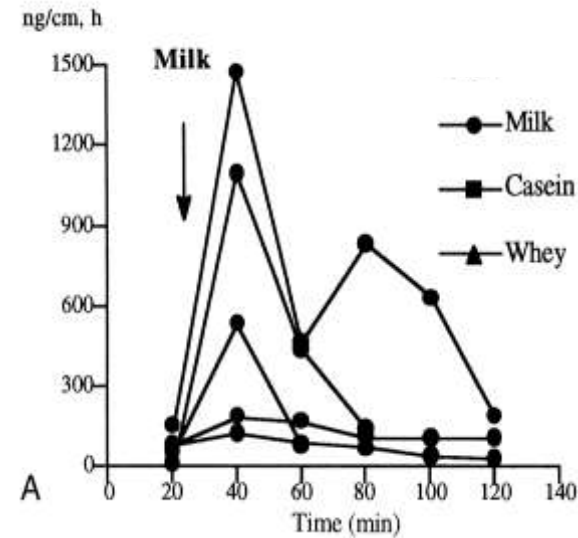


MBP+

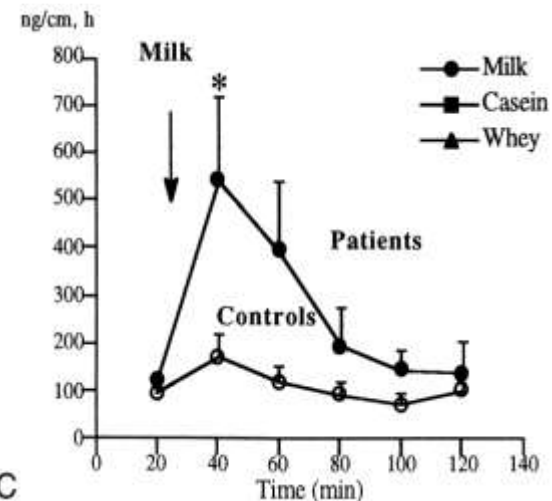


ECP e istamina intestinali dopo challenge in pazienti con intolleranza a latte

- 5 pz con sintomi GI dopo assunzione di latte
- SPT e RAST neg
- 8 controlli sani
- Diagnosi con DBPCFC
- Dosaggio di ECP e istamina 20' dopo il challenge



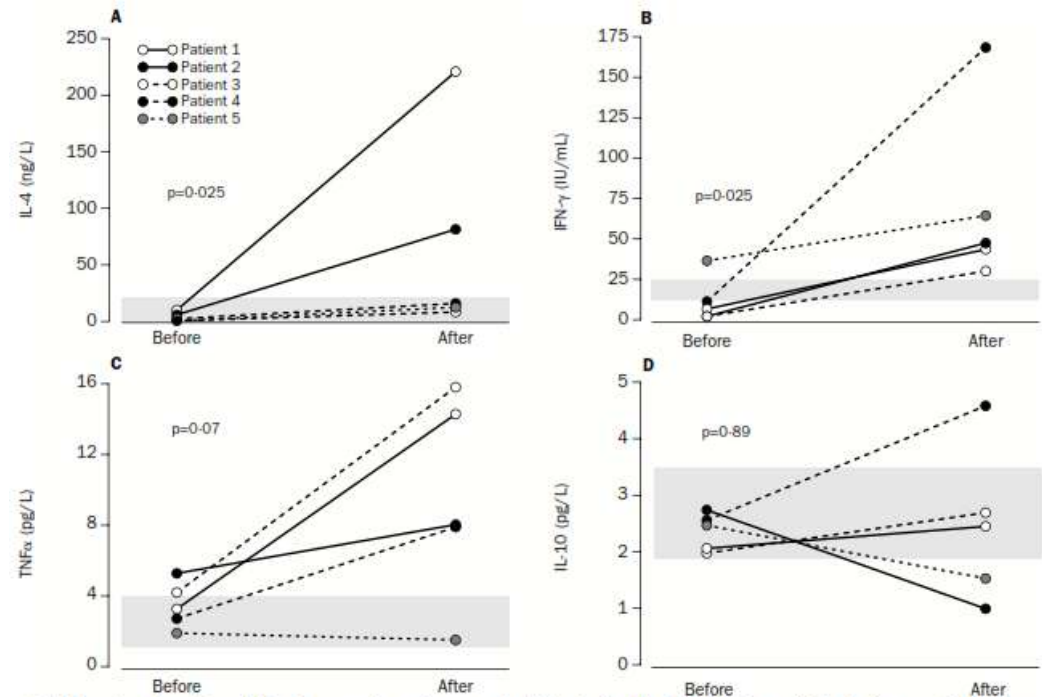
ECP



Istamina

Effetti sistemici dopo challenge in pazienti con intolleranza alimentare

- 6 pz con intolleranza alimentare (latte e grano) a dieta di esclusione da 4 anni (diagnosi DBPCFC)
- Reintroduzione alimenti esclusi
- Dopo 2 settimane:
 - ✓ aumento sintomi intestinali ($p=0.025$)
 - ✓ aumento dolori muscolari e cefalea ($p=0.0014$)
 - ✓ aumento IL-4, TNF- α e IFN- γ , ma non di IL-10



Cytokine values in peripheral blood mononuclear cell supernatants (incubation time 20 h) before and after food provocation in five patients with food intolerance



ROME FOUNDATION

To Improve the Lives of
People with Functional GI
Disorders



i criteri di Roma

Criteri diagnostici per i disturbi funzionali del tratto gastrointestinale

Tabella 10.1 - CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DEL COLON IRRITABILE (DA LONGSTRETH ET AL, 2006).²

CRITERI DI ROMA III*

Dolore o fastidio** addominale ricorrente per almeno 3 giorni al mese negli ultimi 3 mesi in associazione a 2 o più dei seguenti sintomi:

1. Migliorato dall'evacuazione
2. Inizio associato con una modificazione della frequenza delle evacuazioni
3. Inizio associato con una modificazione dell'aspetto delle feci

*Criteri rispettati negli ultimi tre mesi con sintomi esorditi almeno sei mesi prima della diagnosi.

**S'intende per "fastidio" una sensazione di disagio non descritta come dolore. Nella ricerca fisiopatologica e nei trial clinici, s'intende una frequenza di dolore/fastidio di almeno due giorni a settimana durante lo screening per la valutazione dei soggetti eligibili.

✓ Ne soffre il 7-20% della popolazione italiana

✓ 2:1 – 4:1 (♀♂)

✓ Eziologia sconosciuta

- disturbi della motilità
- brain-gut axis
- fattori genetici (gemelli monozigoti*)
- alterazioni di barriera intestinale
- disregolazione immunitaria
- microbiota intestinale
- fattori psicologici

* Hotoleanu C et al. Genetic determination of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2008; 14(43): 6636-40.

Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations

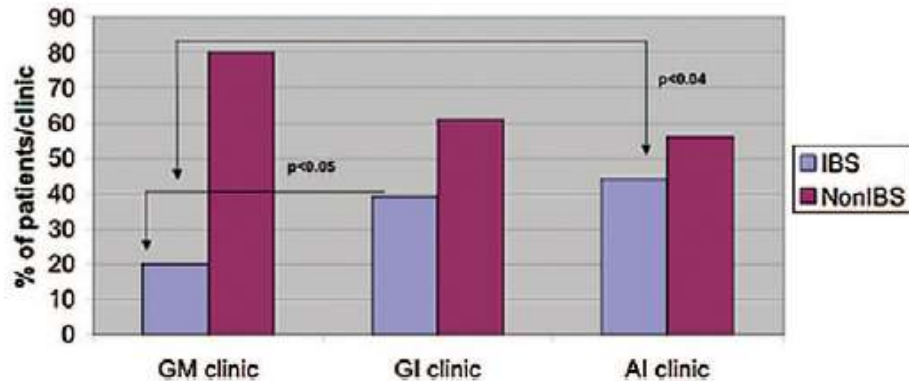


Figure 1. Percentage of patients with irritable bowel syndrome (IBS) in the 3 clinics surveyed: general medicine (GM), gastroenterology (GI), and allergy/immunology (AI). Significantly more patients with IBS were seen in the AI and GI clinics than in the GM clinic.

Table 2. Summary of Predictors for Atopic IBS

Predictor	OR (95% CI)	P value
AE	3.85 (1.72–8.60)	.001
SAR	2.67 (1.10–6.49)	.03
ACD	2.53 (1.16–5.50)	.03
Atopy (AE, asthma, and SAR)	3.20 (1.20–8.50)	.02
Depression	2.56 (1.05–6.14)	.04
Food allergy	1.22 (0.56–2.67)	.62
Asthma	1.24 (0.54–2.86)	.61
Recurrent UTI	1.03 (0.33–3.23)	.96
GERD	1.43 (0.66–3.11)	.37

Abbreviations: ACD, abdominal cramping and diarrhea; AE, allergic eczema; CI, confidence interval; GERD, gastroesophageal reflux disease; IBS, irritable bowel syndrome; OR, odds ratio; SAR, seasonal allergic rhinitis; UTI, urinary tract infection.

✓ **Adulti con sintomi atopici riferiscono un'alta incidenza di IBS, suggerendo l'esistenza di un legame tra le due condizioni (mastocita?)**

Food: The Forgotten Factor in the Irritable Bowel Syndrome

- **Più del 60% dei pazienti con IBS riferisce peggioramento dei sintomi dopo i pasti:**

Dainese R, et al. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1892–7.

- 28% di questi entro 15 minuti
- 93% entro 3 ore

- **Efficacia delle diete di eliminazione**

Nanda R, James R, Smith H, et al. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. Gut 1989;30(8):1099–104.

Jones VA, Shorthouse M, Hunter JO. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. Lancet 1982;2(8308):1115–7

- **Gli alimenti più spesso chiamati in causa:**

- latte e formaggi
- frumento
- UOVO

S Eswaran et al. Gastroenterol Clin N Am 2011;40:141–162

Celiac disease in patients with presumed irritable bowel syndrome: a case-finding study

- Studio prospettico, arruolati 742 patients consecutivi (293 M, età media 43 aa, range 18-69 aa) che rientravano nei criteri Roma II per IBS.
- Questionario Roma II
- Anti-transglutaminasi: i pazienti con tGT positivo effettuavano biopsia duodenale per conferma diagnosi celiachia (CD).
- Risultati: 24 pazienti (tGT+ e biopsia+) erano affetti da CD
- In questa popolazione con presunta IBS il 3.23% risultava celiaco.
- Conclusioni: nei pazienti con sintomi di IBS si raccomanda di effettuare di routine lo screening per la celiachia



Fecal Assays Detect Hypersensitivity to Cow's Milk Protein and Gluten in Adults With Irritable Bowel Syndrome

Clin Gastroenterol Hepatol 2009;9(11):965-971

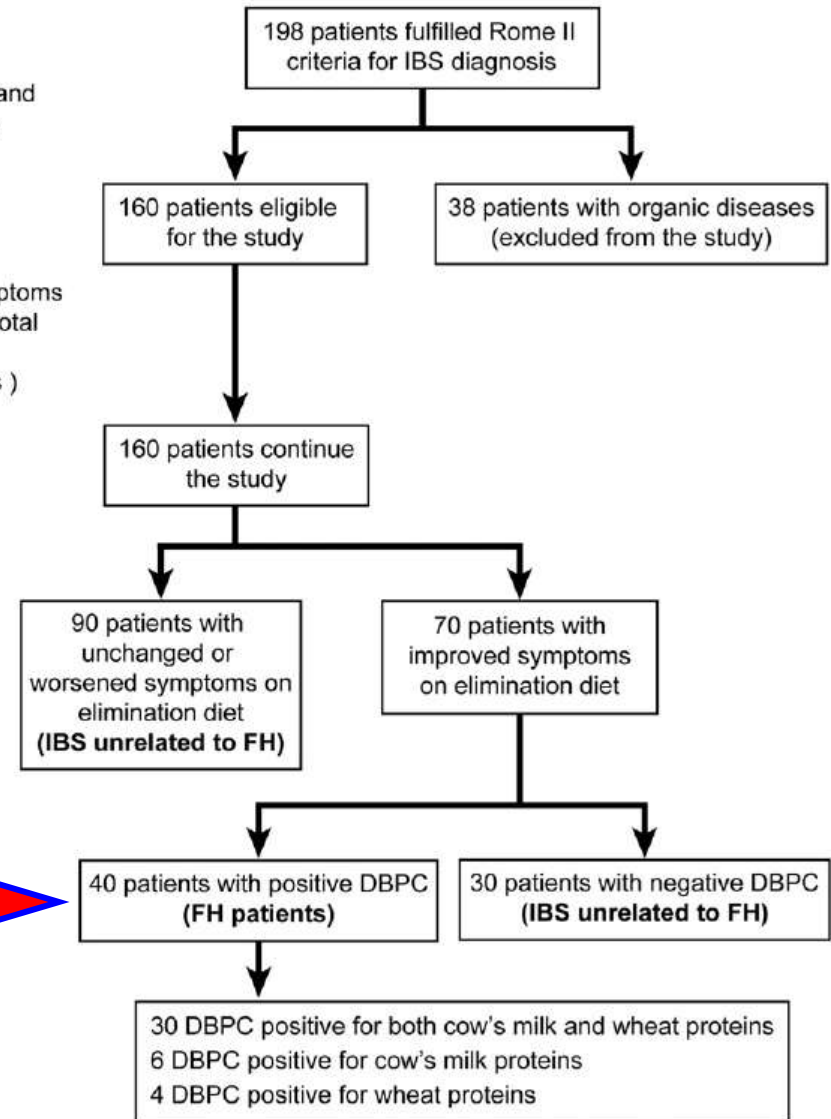
- Determinare la frequenza di ipersensibilità al cibo (FH) in pazienti con sintomi di IBS
- Livelli di ECP e triptasi signif. più alti in IBS+/FH+ che in IBS+/FH-
- ECP feci x diagn. FH
 - Sensibilità 65%
 - Specificità 91%

Confirmation of IBS diagnosis and exclusion of 'organic' diseases

Four weeks run-in period (symptoms severity questionnaire, serum total and food allergen-specific IgE determination and fecal assays)

Elimination diet

DBPC challenge with cow's milk and wheat proteins



25%



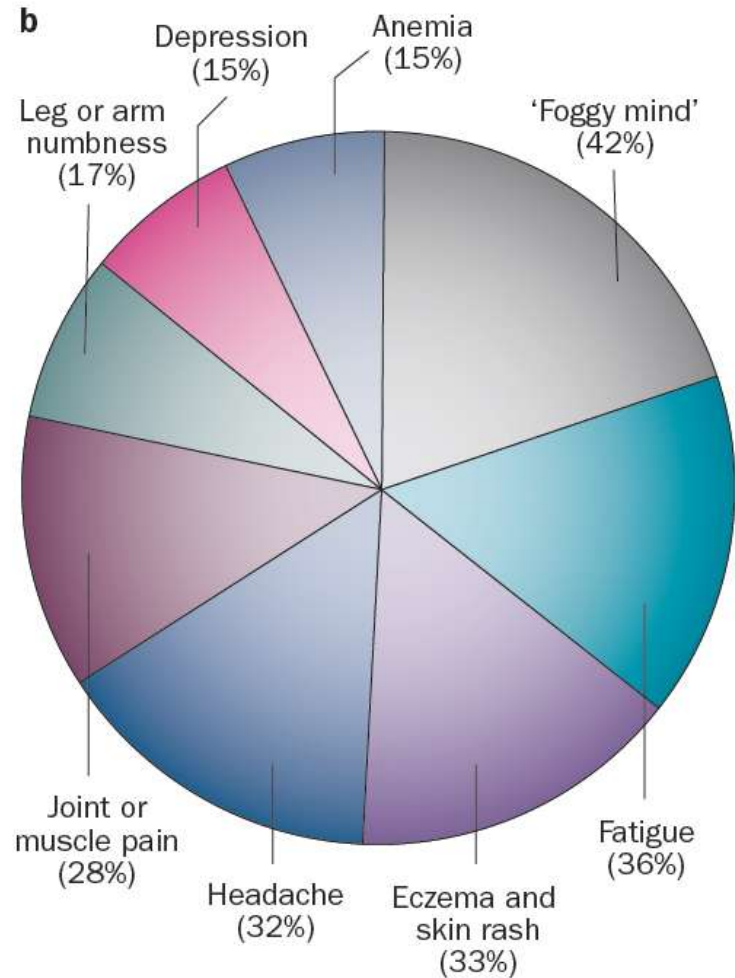
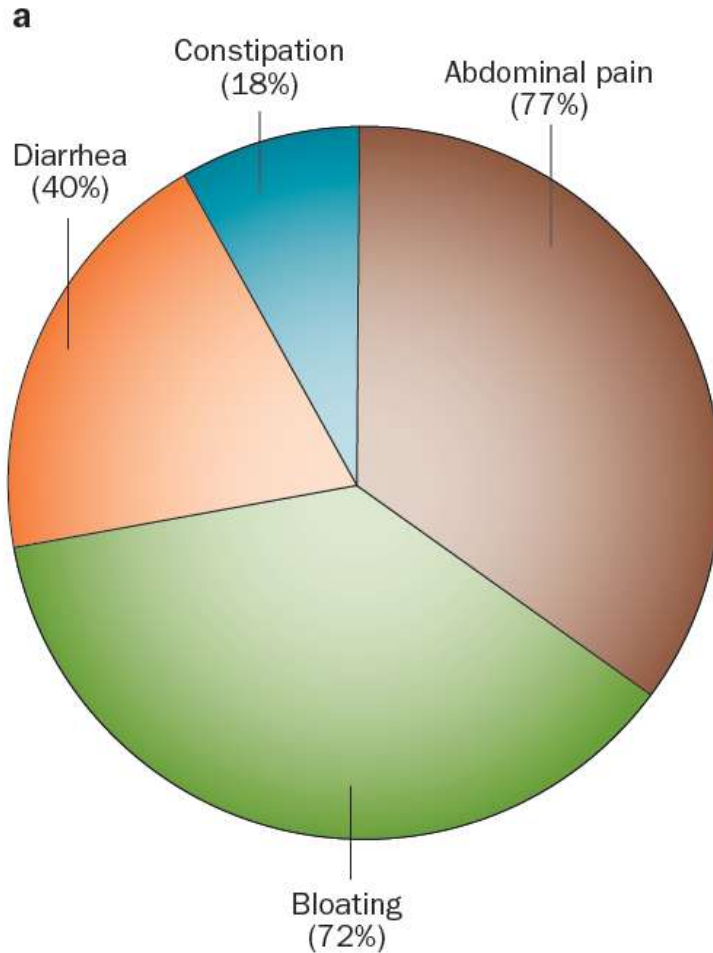
The background features green silhouettes of five people with their arms raised in celebration. To the right, there are several colorful flowers: a large orange sunburst flower, a white daisy with a yellow center, a purple daisy, a pink daisy, a red daisy, and a red flower with a white center. The entire scene is set against a light green background with a darker green ground line at the bottom.

Cause “ultimo grido”

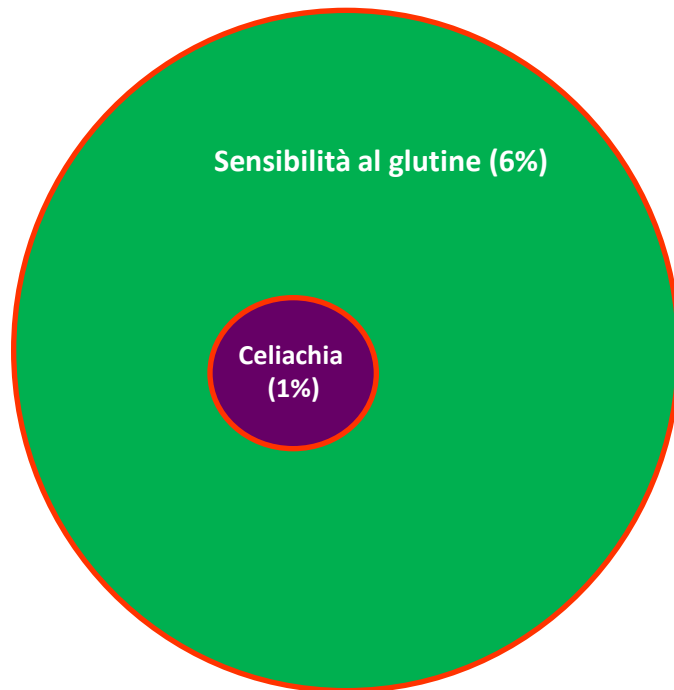
nonceliac gluten sensitivity

pazienti, per lo più adulti, che lamentano sintomi strettamente correlati all'ingestione di glutine, in assenza dei markers diagnostici di malattia celiaca (sierologia negativa e biopsia duodenale normale)

i sintomi



prevalenza della GS



based on the Maryland clinic experience (where, between 2004 and 2010, 5896 patients were seen, with 347 fulfilling the criteria for non-coeliac gluten sensitivity)

Cooper BT et al. **Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease**. 1980 Nov;79(5 Pt 1):801-6



- double-blind, crossover trial
- pazienti adulti affetti da dolore addominale e diarrea cronica
- 6 su 8 erano sensibili al glutine in assenza di celiachia

Eight adult female patients suffering from abdominal pain and chronic diarrhea which was often incapacitating and frequently nocturnal, had **dramatic relief on a gluten-free diet** and return of symptoms after gluten challenge. Previous nonspecific measures and a milk-free diet were ineffective. Multiple **jejunal biopsies showed minor, but significant changes in cellularity** which returned to normal on the gluten-free diet. Apart from a slight increase in jejunal cellularity, **no immunological abnormalities** were found after gluten challenge. Steatorrhea or other biochemical defects, common in celiac disease, were not found. It was concluded that these patients had a **gluten-sensitive diarrhea**, but had no evidence of celiac disease.

Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease

- 93 adulti con sintomi addominali dopo consumo di cereali
- Biopsia, IELs, HLA DQ, EmA, tTg, AGA, skin prick test, patch test
- 30 controlli (non celiaci) per la biopsia
- nel 63% escluse sia la celiachia che l'allergia
- 40% AGA IgA positivi
- Miglioramento a dieta gluten-free

Le evidenze recenti

Proof of global warming!!!



Il glutine causa sintomi gastrointestinali in soggetti non affetti da celiachia

- 34 adulti con IBS, nei quali fu esclusa la celiachia, asintomatici durante la dieta *gluten-free*
- “Rechallenge” in corso di trial randomizzato, doppio cieco, contro placebo
- Durante un periodo di 6 settimane di dieta *gluten-free* assumevano 2 fette di pane e un muffin al giorno (contenenti glutine o placebo)
- Valutazione con VAS e markers sierici (tGT, AGA, EMA, PCR, permeabilità intestinale)

Il glutine causa sintomi gastrointestinali in soggetti non affetti da celiachia

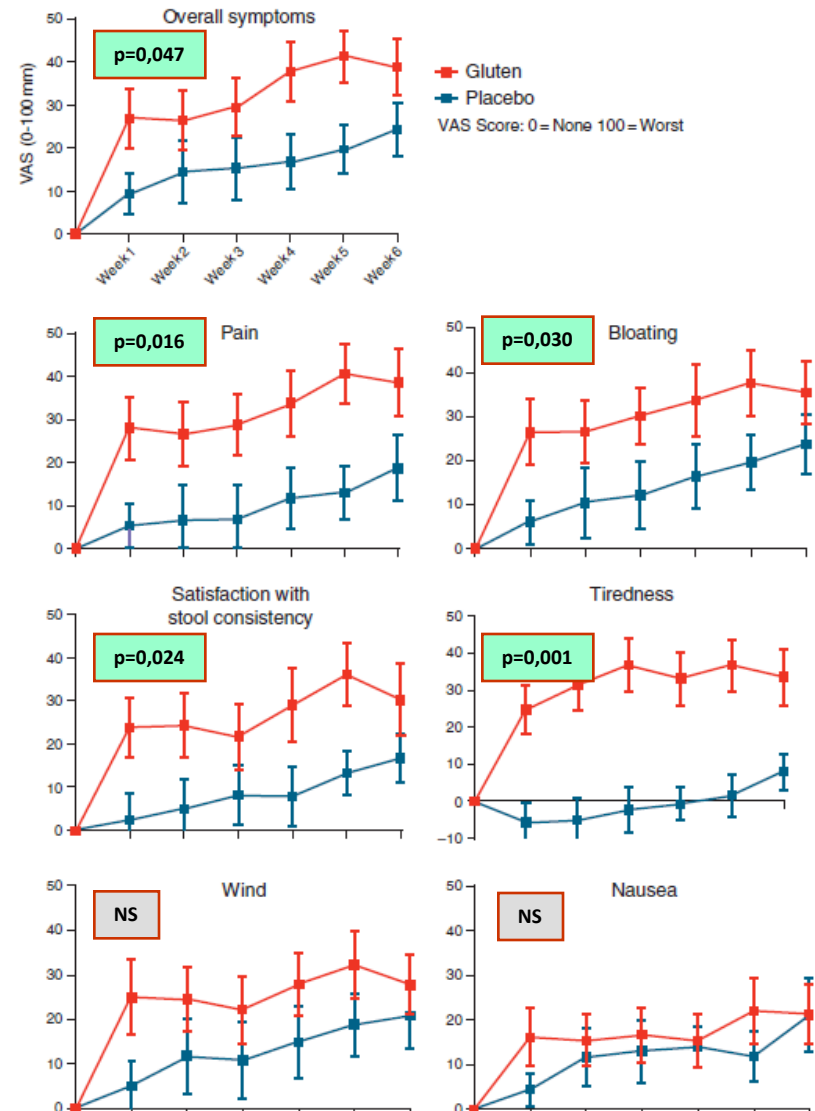
● Sintomi

- ✓ 13/19 (68%) glutine
- ✓ 6/15 (40%) placebo

p=0,0001

● Nessuna differenza:

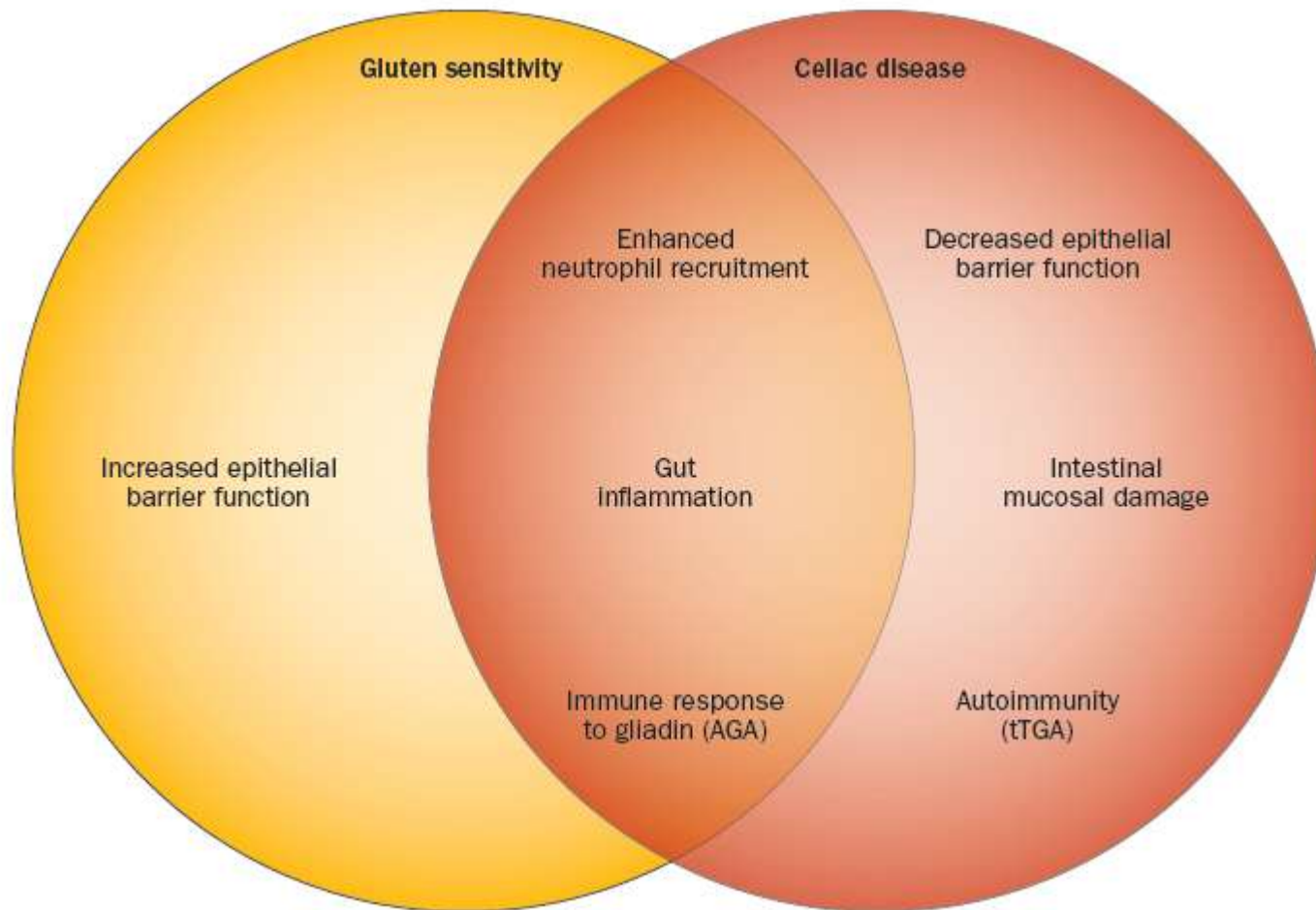
- AGA
- tGT, EMA
- Lattoferrina fecale
- PCR
- Permeabilità intestinale
- HLA DQ2/DQ8



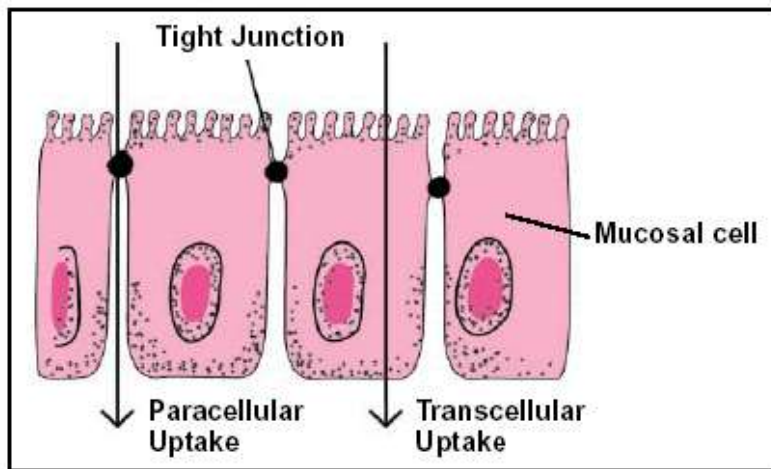
Differenze tra CD e GS



Meccanismi patogenetici della sensibilità al glutine e della celiachia



Riduzione della permeabilità intestinale nei soggetti con GS



↓ rapporto lattulosio/mannitolo

Il mannitolo, un monomero, facilmente assorbito, funziona come marker dell'assorbimento transcellulare.

Il lattulosio, dimero, assorbito in minima quantità, marker dell'integrità della mucosa.

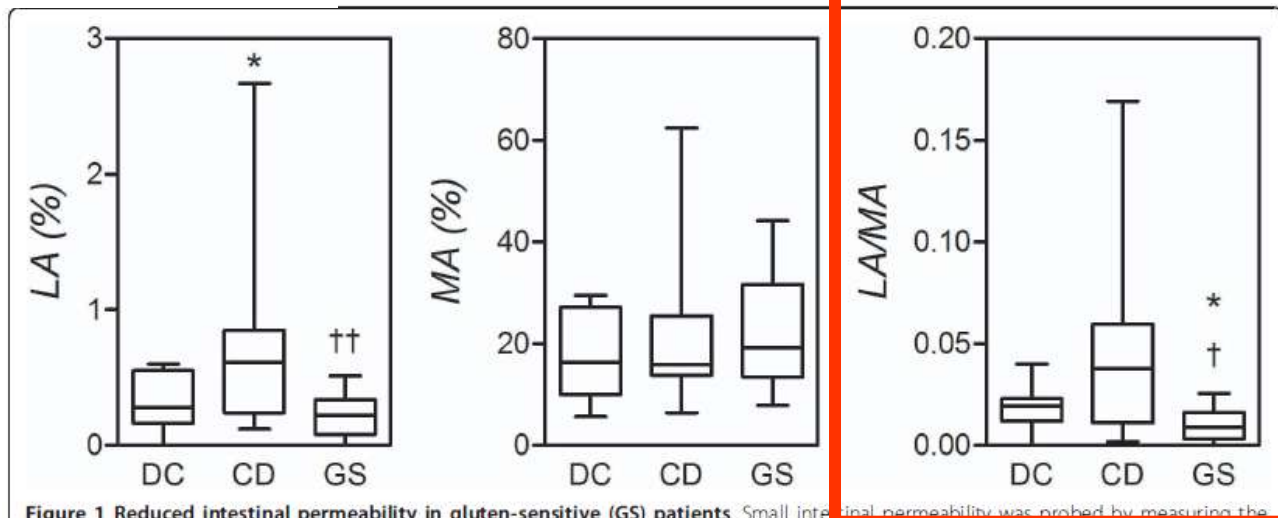


Figure 1 Reduced intestinal permeability in gluten-sensitive (GS) patients. Small intestinal permeability was probed by measuring the urinary cumulative 5-hour amount of lactulose (LA) (percentage of ingested), mannitol (MA) and the LA-to-MA ratio as described in (see Methods). Boxes represent the medians and interquartile ranges, and whiskers represent the range of independent determinations in 13 GS patients, 11 celiac disease (CD) patients, and 14 dyspeptic controls (DC) (see intestinal permeability section of the text, pages 8-9). * $P < 0.05$ relative to DC and $^{\dagger}P < 0.05$ relative to CD (Mann-Whitney U test).

Riduzione della permeabilità intestinale nei soggetti con GS

↑ dell'espressione del gene correlato alla claudina 4

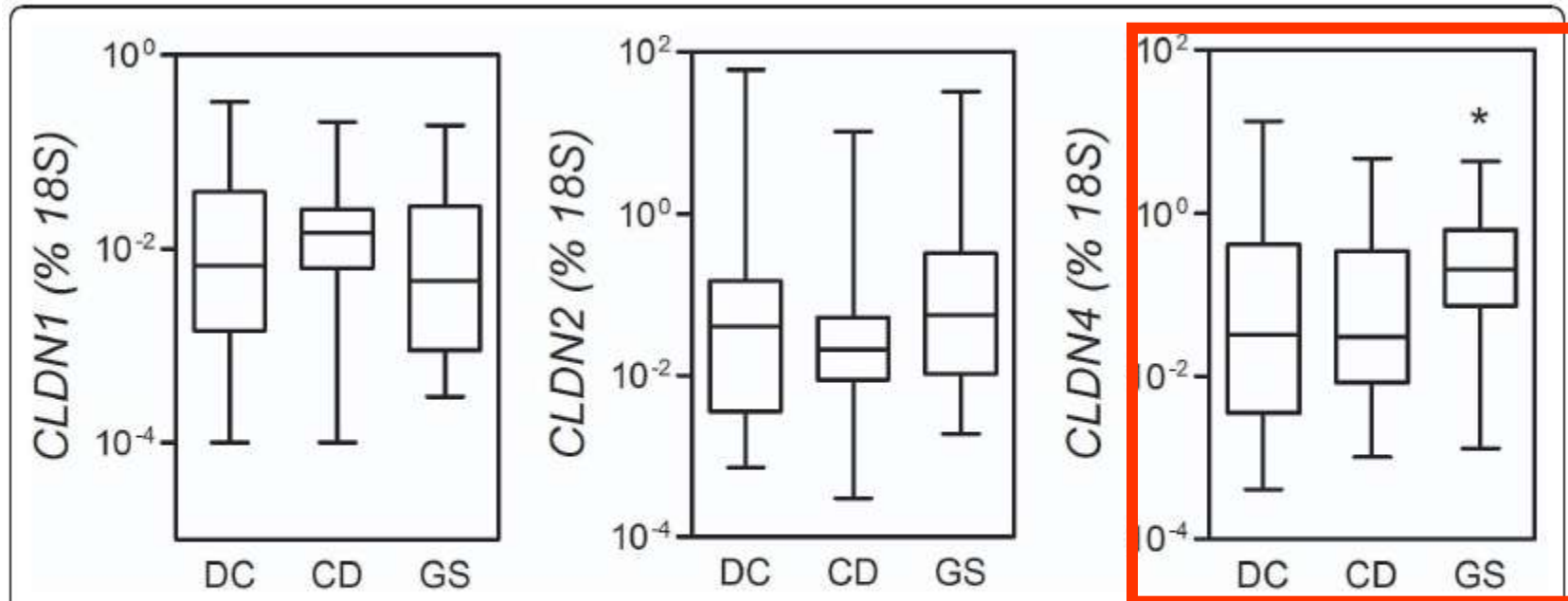


Figure 2 The relative expression of tight junction (TJ)-related genes in the mucosa of gluten-sensitive patients (GS) versus celiac disease patients (CD). Expression of the indicated genes encoding for components of the TJ complex was measured by quantitative polymerase chain reaction assay of RNA extracted from small intestinal biopsic specimens (see Methods). Boxes represent the median (interquartile ratio), and whiskers represent the range of relative RNA levels, expressed as a percentage of an 18S housekeeping gene in 24 GS patients, 31 CD patients and 24 dyspeptic controls. * $P < 0.05$ relative to CD (Mann-Whitney U test).

Linfociti intraepiteliali

biopsia intestinale normale o con alterazioni minime (Marsh 0/Marsh 1 con incremento dei linfociti intraepiteliali, ma con villi assolutamente normali

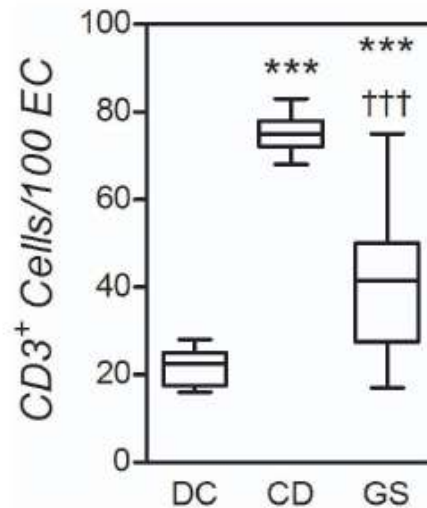
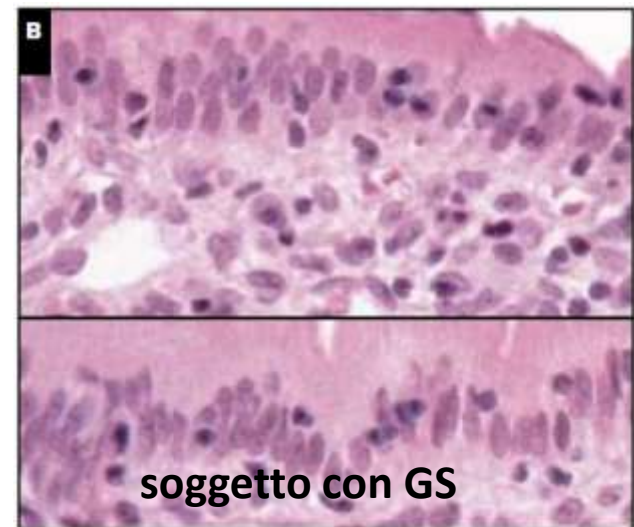
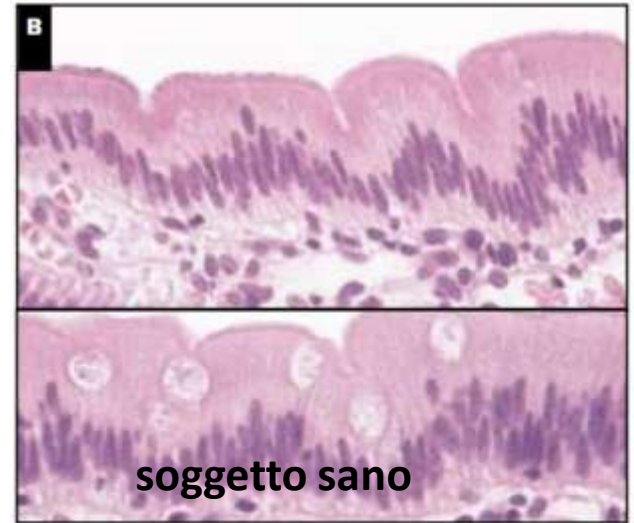
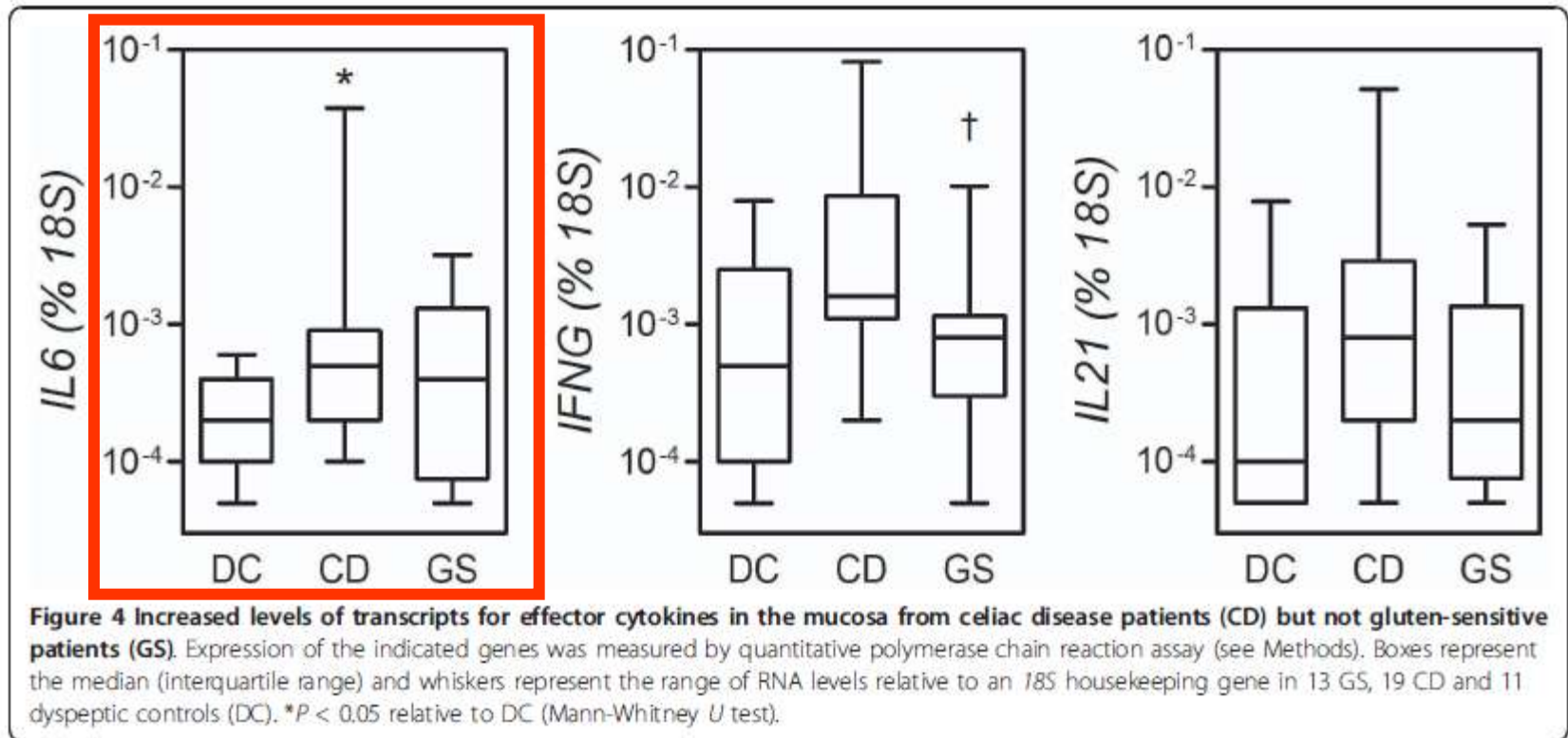


Figure 3 Reduced numbers of intraepithelial lymphocytes (IELs) in gluten-sensitive patients (GS) versus celiac disease patients (CD). Small intestinal biopsic specimens were stained for the T-cell marker CD3 in immunohistochemistry, and CD3⁺ cells are enumerated as indicated in Methods. Boxes represent the median (interquartile range), and whiskers represent the range of IEL numbers relative to 100 enterocytes in the same samples in 16 GS, 11 CD and 12 dyspeptic controls (DC). ****P* < 0.0005 relative to DC; †††*P* < 0.0005 relative to CD (Mann-Whitney *U* test).



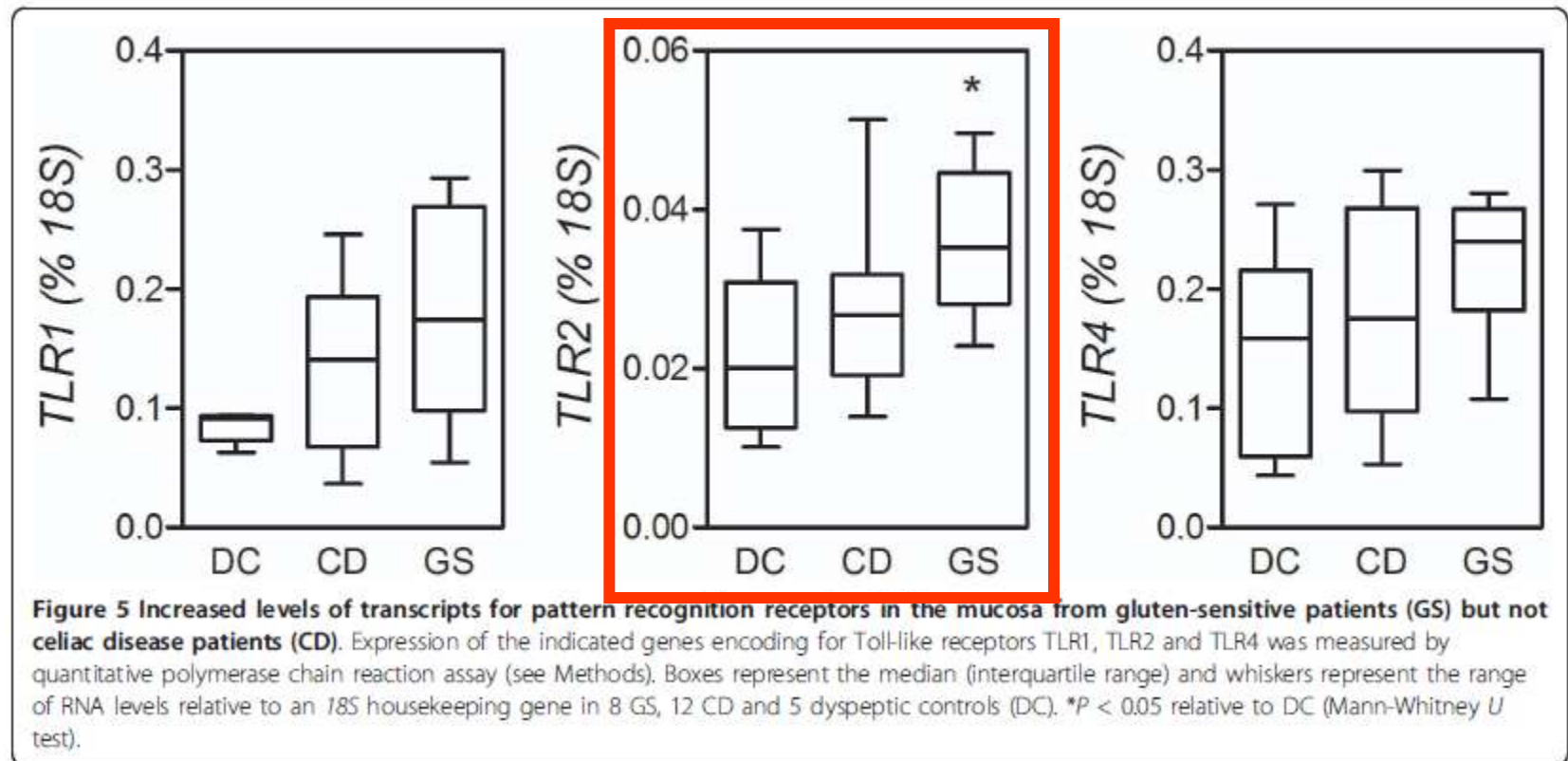
Immunità adattativa

Valori di IL-6 significativamente più bassi nei GS rispetto ai CD



Immunità innata

Valori di TLR2 significativamente più alti nei GS rispetto ai CD



The background features green silhouettes of five people with their arms raised in celebration. To the right, there are several colorful flowers: a large orange sunburst flower, a white daisy with a yellow center, a pink flower, a red flower, and a purple flower. The entire scene is set against a light green background with a darker green ground line at the bottom.

Cause non convincenti

Intolerance to dietary biogenic amines: a review

Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91(3):233-240

- ✓ Revisione della letteratura dal 1966 al 2001
- ✓ 10 lavori che avevano utilizzato il challenge per la diagnosi
- ✓ 6 lavori “inconcludenti”
- ✓ 4 lavori “convincenti” ma negativi
- ✓ **Conclusions:** “The current scientific literature shows no relation between the oral ingestion of biogenic amines and food intolerance reactions. There is therefore no scientific basis for dietary recommendations concerning biogenic amines in such patients.”

Intolerance to food additives – does it exist?

Table 2 Summary of evidence for food additives and colourings in the causation of non-allergic food hypersensitivity reactions

Antioxidants	×	Few case reports of urticaria to BHA/BHT but not replicated with DBPC challenges
Stabilizers	×	Few case reports to gums only
Flavouring/ enhancers	×	Hypothesis that monosodium glutamate causes 'chinese restaurant syndrome' not replicated with DBPC challenges
Artificial Sweeteners	×	Few case reports of urticaria to aspartame but not replicated with most studies using DBPC challenges.
Preservatives	(✓)	Benzoates & acetylated salicylates (aspirin) may be a trigger in chronic urticaria Sulfites can trigger asthma, probably through release of sulphur dioxide. ?Benzoates may trigger in hyperactivity in some
Colourings	(✓)	Colourings may trigger symptoms in some with chronic urticaria Tartrazine may trigger bronchospasm in a limited number of individuals with asthma. ?Role in hyperactivity

BHA/BHT, butylated hydroxyanisole/butylated hydroxytoluene; DBPC, double blind placebo controlled.

- *The available evidence is poor and inconsistent*
- *In the absence of new data, the only conclusions which can be drawn are that for the vast majority of individuals, **there is no evidence that food additives cause clinical symptoms in a reproducible manner***

GAME OVER

**INSERT COINS TO
CONTINUE**