



A.I.Nu.C.  
Accademia Internazionale di Nutrizione Clinica

# **INTOLLERANZA AL LATTOSIO**

## **MALATTIA CELIACA**

## **INTOLLERANZA AL NICHEL**

**Prof. Carmelo Rizzo**

[info@carmelorizzo.it](mailto:info@carmelorizzo.it)

# INTOLLERANZA AL LATTOSIO



## INTOLLERANZA AL LATTOSIO

Consiste nell'incapacità di digerire il lattosio contenuto nel latte, nei derivati e in numerose altre sostanze, in due zuccheri semplici, il galattosio e il glucosio.



E' provocata dal deficit genetico di lattasi, enzima (adattativo o soggetto a polimorfismo genetico?) localizzato nell'orletto a spazzola dei villi intestinali

# EPIDEMIOLOGIA

<b>POPOLAZIONI NORD EUROPA</b>	<b>15%</b>
<b>POPOLAZIONI AFRICANE</b>	<b>60-80%</b>
<b>POPOLAZIONI LATINE</b>	<b>50-60%</b>
<b>POPOLAZIONI INDIANE AMERICANE</b>	<b>100%</b>
<b>POPOLAZIONI ASIATICHE</b>	<b>90-100%</b>





# EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

**NORD ITALIA** 50%

**SUD ITALIA** 72%



## FISIOPATOLOGIA

Il Lattosio non idrolizzato passa indigerito nel colon, con conseguente:

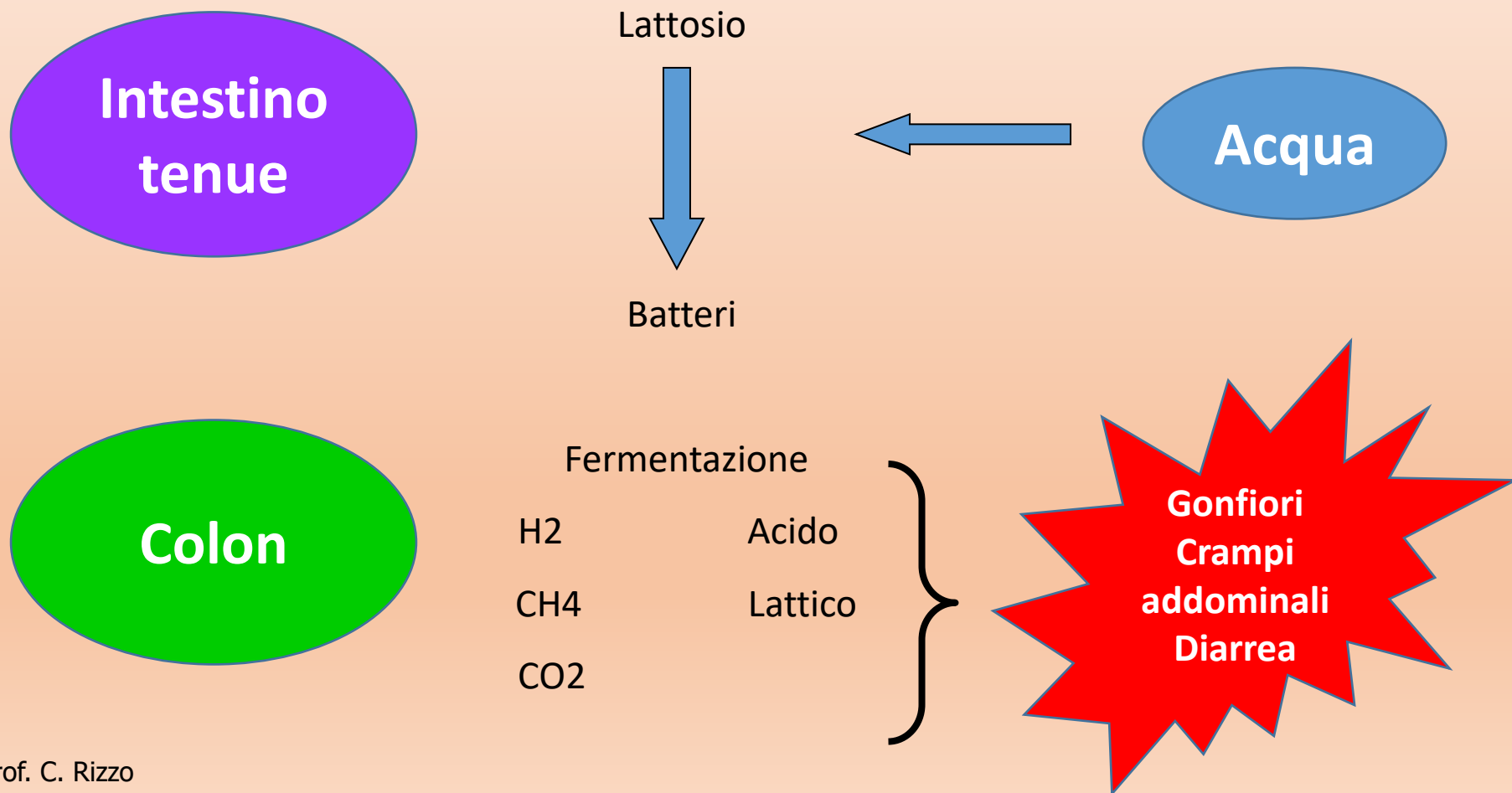
❖ effetto osmotico

→ richiamo di acqua nel lume

❖ fermentazione

→ formazione di acidi organici,  
gas e acqua

## FISIOPATOLOGIA



## TIPOLOGIE DI INTOLLERANZA AL LATTE

- ❖ Intolleranza/malassorbimento al Lattosio
- ❖ Sensibilizzazione alle proteine del latte
- ❖ Intolleranza psicogena (avversione/disgusto)
- ❖ Microinquinamento batterico o chimico in latte industrialmente trattato (residui di antibiotici, ormoni, antiparassitari, antimuffe, coloranti)



# INTOLLERANZA AL LATTOSIO

**Congenita**

**Primitiva ad  
esordio  
ritardato**

**Secondaria**



## DEFICIT CONGENITO

- ❖ È una malattia familiare, congenita, autosomica recessiva, in cui la mucosa dell'intestino tenue è istologicamente normale
- ❖ È presente fin dalla prima infanzia ed è caratterizzata da vomito e ritardo nella crescita
- ❖ È in genere limitata ai disaccaridi e può riguardare uno o più enzimi



## DEFICIT PRIMITIVO DI LATTASI AD ESORDIO RITARDATO

- ❖ È la forma più comune, ereditaria, con manifestazione clinica tardiva (livelli di lattasi normali alla nascita, che diminuiscono progressivamente fino al 5-10% intorno ai 50 anni)
- ❖ La mucosa dell'intestino tenue è istologicamente normale
- ❖ Non tutti i soggetti manifestano lo stesso grado di intolleranza, probabilmente per la presenza del "colonic salvage"

## **DEFICIT PRIMITIVO DI LATTASI AD ESORDIO RITARDATO - COLONIC SALVAGE**

È la capacità di adattamento del colon, che permette di assumere quantità progressivamente maggiori di lattosio e rimanere asintomatici, in assenza di lattasi intestinale;

i batteri del colon

- possono degradare ogni giorno fino a 12.5 gr. di carboidrati e altri polisaccaridi
- contengono anche la lattasi

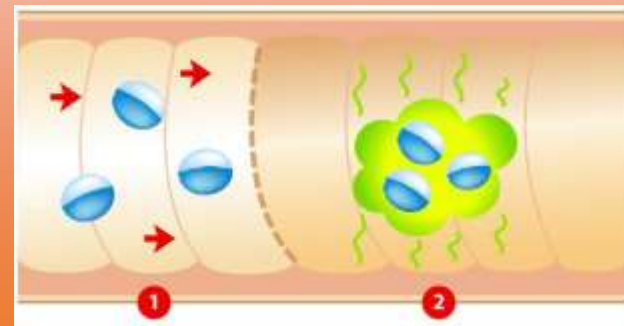


## DEFICIT SECONDARIO DI LATTASI

Si realizza ogni qualvolta è presente un **danno acuto** o **cronico** degli enterociti della mucosa intestinale

### Danno acuto:

- Gastroenterite (batteri, virus, parassiti)
- AIDS
- Colera





## DEFICIT SECONDARIO DI LATTASI

### Danno cronico:

- Celiachia
- Morbo di Crohn
- Interventi chirurgici quali:
  - \* gastrectomia parziale
  - \* resezione o by-pass dell'intestino tenue
- Alcolismo cronico
- Disordini nutrizionali
- Cause iatrogene (farmaci, Rx)
- Allergie al latte vaccino

## **SINTOMATOLOGIA**

**Quadro clinico di non facile riconoscimento**



- **Meteorismo**
- **Diarrea**
- **Crampi addominali**
- **Distensione addominale**
- **Flatulenza**
- **Stipsi**

**Comparsa dei sintomi:  
da 2 a 12 ore dopo l'ingestione**

## DIAGNOSI

- ⚙ **H2 breath test**
- ⚙ **Glicemia post bolo di 50 gr lattosio  
(non aumenta in caso di deficit di lattasi)**
- ⚙ **Biopsie duodeno-digiunali in corso di  
duodenoscopia**



## H2 BREATH TEST AL LATTOSIO



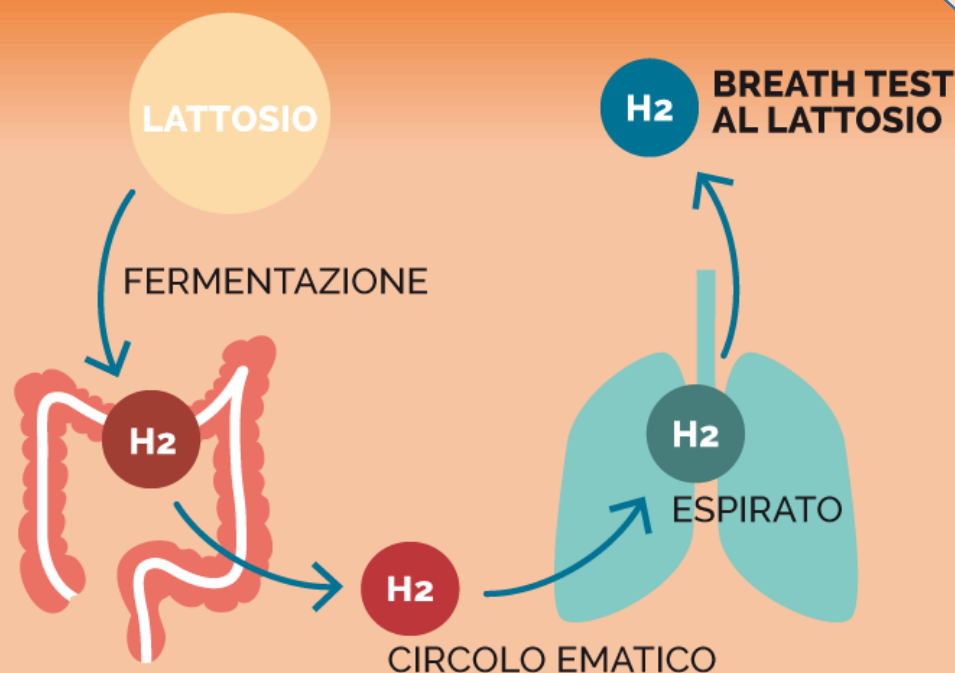
È una “nuova” metodica non invasiva, di semplice esecuzione, ancora poco diffusa, ben accetta dal paziente, sia adulto che bambino.

**Rappresenta il gold standard per la diagnosi di malassorbimento/intolleranza al lattosio**

## H<sub>2</sub> BREATH TEST AL LATTOSIO

Si basa sull'incapacità della mucosa digiuno-ileale di assorbire gli zuccheri semplici, che arrivano inalterati nel colon, ove vengono fermentati dalla flora batterica anaerobica, con produzione di acidi organici a catena corta e H<sub>2</sub>.

Questi, per la gran parte, sono eliminati per via rettale, ma per il 14-21 % vengono assorbiti nel circolo ematico ed eliminati nell'aria alveolare.





## H<sub>2</sub> BREATH TEST AL LATTOSIO

- ❖ Misura le concentrazioni di H<sub>2</sub> nell'aria alveolare prima e dopo la somministrazione di un carico di lattosio, a intervalli di tempo prestabiliti
- ❖ Nei soggetti normali, dopo carico orale, la concentrazione di H<sub>2</sub> nell'aria alveolare prelevata è pressochè sovrapponibile a quella basale
- ❖ Nei soggetti con intolleranza al lattosio il test si considera positivo quando il picco di H<sub>2</sub> è di almeno 20 ppm maggiore rispetto al valore basale

## H<sub>2</sub> BREATH TEST AL LATTOSIO

- Substrato:  
20 Gr. di lattosio

- Picco di H<sub>2</sub>: dopo  
120 minuti  
dall'ingestione



- Durata del test:  
da 3 a 6 ore

- Prelievo di aria  
espirata: ogni  
30 min

# **H<sub>2</sub> BREATH TEST AL LATTOSIO**

**Durata del test: 4 h**

**Sensibilità  
95%**

**Specificità  
90%**

(Casellas 2003)

## H<sub>2</sub> BREATH TEST AL LATTOSIO

### QUANTIFICAZIONE DELL'INTOLLERANZA

**GRADO ELEVATO  
(>80 ppm)**

**GRADO MODERATO  
(60-80 ppm)**

**GRADO LIEVE  
(40-60 ppm)**



# H2 BREATH TEST AL LATTOSIO

## Lactotest 102 Test al lattosio

Accettazione n° 329 del 31/01/2017

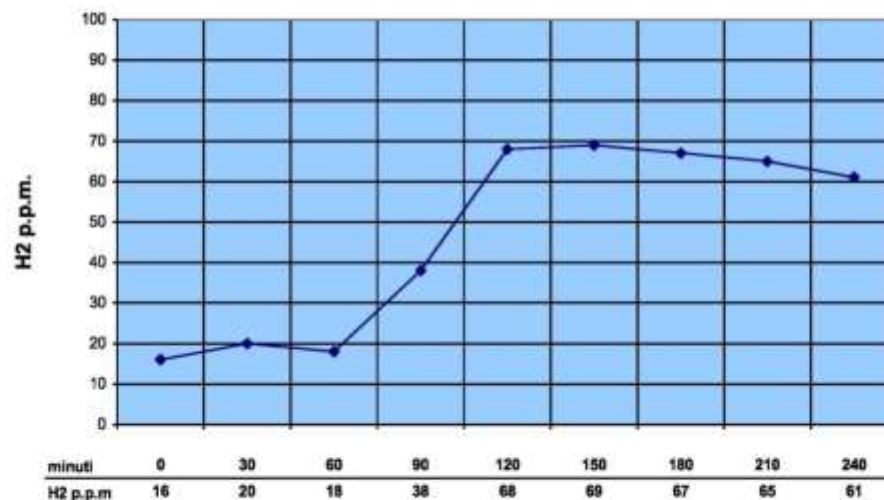
Paziente: [REDACTED]

Data di nascita: [REDACTED]

Substrato: lattosio 20 gr in soluzione acquosa a 200 ml

Metodica: valori di H<sub>2</sub> rilevati ogni 30 minuti per 240 minuti

### VALORI DI H2 PER MILIONE



### RISULTATO:

I VALORI RISCONTRATI DURANTE L'ESECUZIONE DEL TEST EVIDENZIANO MALASSORBIMENTO DEL LATTOSIO



## H2 BREATH TEST AL LATTOSIO: VANTAGGI

- **Semplicità dell'esecuzione**
- **Non invasività**
- **Elevata specificità e sensibilità**
- **Permette la diagnosi differenziale con la "sindrome del colon irritabile"**



## H2 BREATH TEST AL LATTOSIO: LIMITI

- Presenza di falsi negativi in soggetti sani con carenza di flora batterica intestinale o incapacità a produrre quantità sufficienti di H<sub>2</sub> (H<sub>2</sub> non producers)
- I tempi lunghi di esecuzione



## **H2 BREATH TEST AL LATTOSIO: PRECAUZIONI**

- **Dieta priva di latte e derivati**
- **Terapie antibiotiche e a base di fermenti lattici**
- **Uso continuativo di lassativi**
- **Sindromi diarroiche in atto**
- **Dieta ricca di amidi**
- **Scarsa igiene orale**
- **Fumo di sigarette**
- **Esercizio fisico prima del test**
- **Clismi ripetuti**
- **Colonscopia o clisma opaco prima del test**
- **Patologie polmonari gravi**



## ALIMENTI DA ESCLUDERE

BEVANDE	Cioccolato in polvere e solubile, caffè solubile ed in polvere, ovomaltina
FORMAGGI	Tutti i tipi tranne parmigiano e formaggio svizzero
PANE E CEREALI	Pane al latte, grissini, biscotti, cracker, fette con latte o burro, fette biscottate in commercio (controllare la composizione sull'etichetta)
DESSERT	Qualsiasi tipo di torta, dolci e pasticceria in genere, torte preparate in scatola confezionate con latte e burro, gelati
FRUTTA	Frutta in scatola e surgelata preparata con l'aggiunta di lattosio
LATTE	Qualsiasi tipo di latte (fatta eccezione per quello privo di lattosio), yogurt di qualsiasi tipo
CARNI	Carni bovine, agnello, bresaola, prosciutto cotto, mortadella. Piatti di carne con l'aggiunta di panna, latte, patè di fegato, sanguinacci o preparazioni analoghe fatte con l'aggiunta di latte
ORTAGGI E LEGUMI	Tutti gli ortaggi in scatola preparati con l'aggiunta di lattosio, purea di patate fatto con latte, purea pronta in confezioni commerciali
VARIE	Caramelle, cioccolato, salse fatte con burro, panna, liquori dolci

## DIETA PRIVA DI LATTOSIO: PRECAUZIONI

- ☐ **LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO PRESENTE NELLA CONFEZIONE DI OGNI FARMACO (IL LATTOSIO È USATO COME ECCIPIENTE)**
- ☐ **LEGGERE ATTENTAMENTE LA COMPOSIZIONE DEI CIBI CONSERVATI (IL LATTOSIO È USATO COME ECCIPIENTE DEI CONSERVANTI)**





## ALIMENTI RICCHI DI CALCIO

- BROCCOLI
- CAVOLO CINESE
- PESCE CON LA LISCA COMMESTIBILE (SARDINE, SALMONE)
- OSTRICHE
- GAMBERETTI
- MELASSA
- TOFU
- RAPA VERDE COTTA
- CAVOLO RICCIO E LISCIO COTTO
- FAGIOLI

### ATTENZIONE!

Alcuni alimenti ricchi di calcio (es. spinaci e rabarbaro) contengono però sostanze che ne inibiscono l'assorbimento.

**MA SE NE  
ASSUMO UNA  
PICCOLA  
QUANTITA'?**



# **MALATTIA CELIACA**

## **(ENTEROPATIA DA GLUTINE – SPRUE NON TROPICALE STEATORREA IDIOPATICA – SPRUE CELIACA)**

È una condizione clinico - immunologica -  
anatomopatologica - sindromica che si instaura  
in soggetti geneticamente  
predisposti, a seguito di  
lesioni morfo-strutturali  
dell'intestino tenue causate  
dall'ingestione di glutine (Gliadina)



# MALATTIA CELIACA

**E' una complessa malattia multifattoriale dovuta a:**

**Fattori  
endogeni**



- ❖ **genetici**  
(eterodimeri HLA DQ2 o DQ8)
- ❖ **autoimmunitari**  
(autoanticorpi anti enzima  
tessutale transglutaminasi)

**Fattori  
esogeni**



**nutrizionali (glutine)**



## MALATTIA CELIACA

Il Glutine è l'agente tossico  
che scatena la malattia.

È un complesso di proteine  
presenti in alcuni cereali

**tra cui il frumento, la segale, l'orzo, il farro, il  
Kamut, l'avena(?).**





# **MALATTIA CELIACA**

**1970**

**ENDOSCOPIA – BIOPSIE DUODENODIGIUNALI  
TEST SIEROLOGICI**

**“Esplosione” della Malattia Celiaca**

**Solo il 10 % sono diagnosticate**

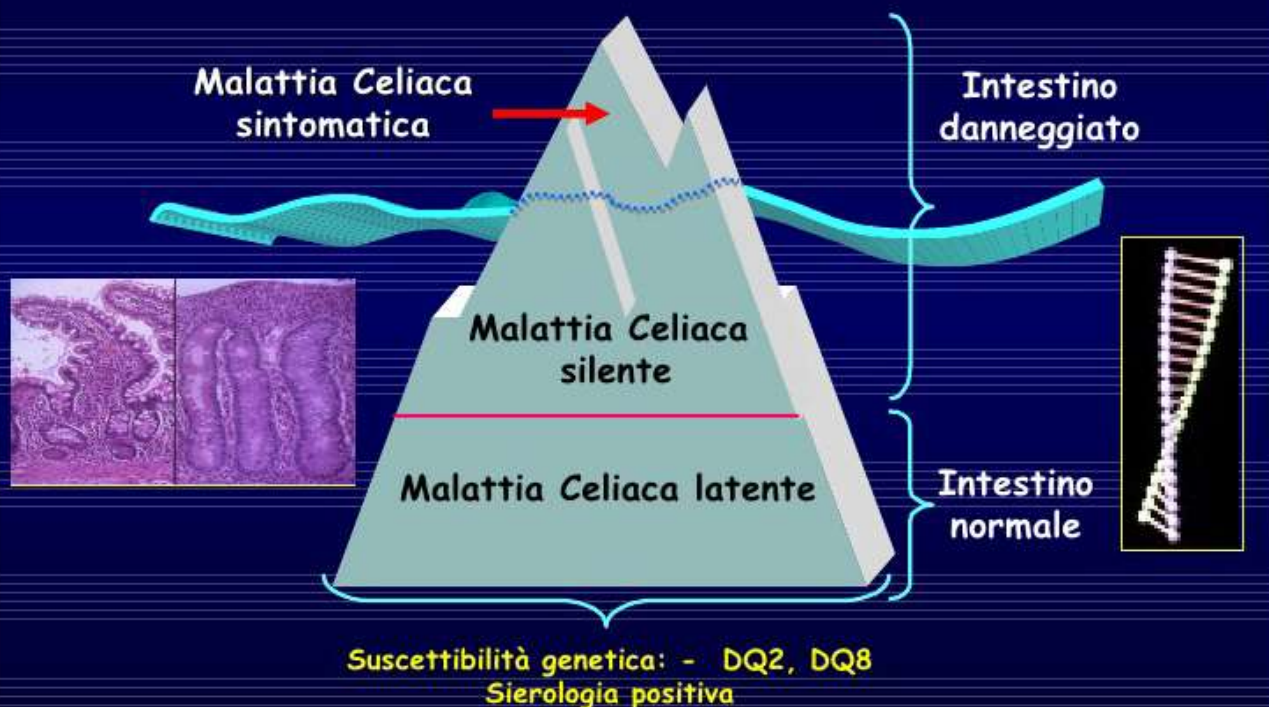
**In Italia 35.000 – 350.000 da diagnosticare**

## DA MALATTIA RARA A MALATTIA COMUNE

- Rara nel mondo Orientale e in Africa
- Più diffusa nel mondo Occidentale
- Correlata ad altre malattie
- Aumento della mortalità per patologie benigne e maligne associate di cui le più frequenti sono:
  - ◆ il linfoma intestinale (5 su 100)
  - ◆ il cancro gastrointestinale

## PERCHE' MALATTIA COMUNE

### "THE CELIAC ICEBERG"



Frequenza  
accertata:

Uno ogni  
100/150  
persone

Frequenza  
reale:

Uno su ?

# UN PROBLEMA SOCIALE ED EMERGENTE

- ❖ È una delle malattie gastroenterologiche più sottodiagnosticate
- ❖ Scarsa conoscenza nel mondo medico ed accademico della malattia e di tutte le problematiche connesse
- ❖ Scarse possibilità endoscopiche e biottiche nonostante gli anni 2000 (endoscopista – istologo)
- ❖ L'evidenziarsi del quadro clinico è correlato a fattori di stress:  
**malattia in movimento (villi in movimento)**

## FATTORI SCATENANTI

- ❖ Aumento consistente dell'ingestione di glutine
- ❖ Interventi strumentali o chirurgici
- ❖ Terapie farmacologiche particolari
- ❖ Infezioni gastroenteriche
- ❖ Gravidanza
- ❖ Diete particolari
- ❖ Stress





# COMPARSA DELLA MALATTIA CELIACA

**Età media di comparsa: 40 anni**

**Età  
pediatrica**



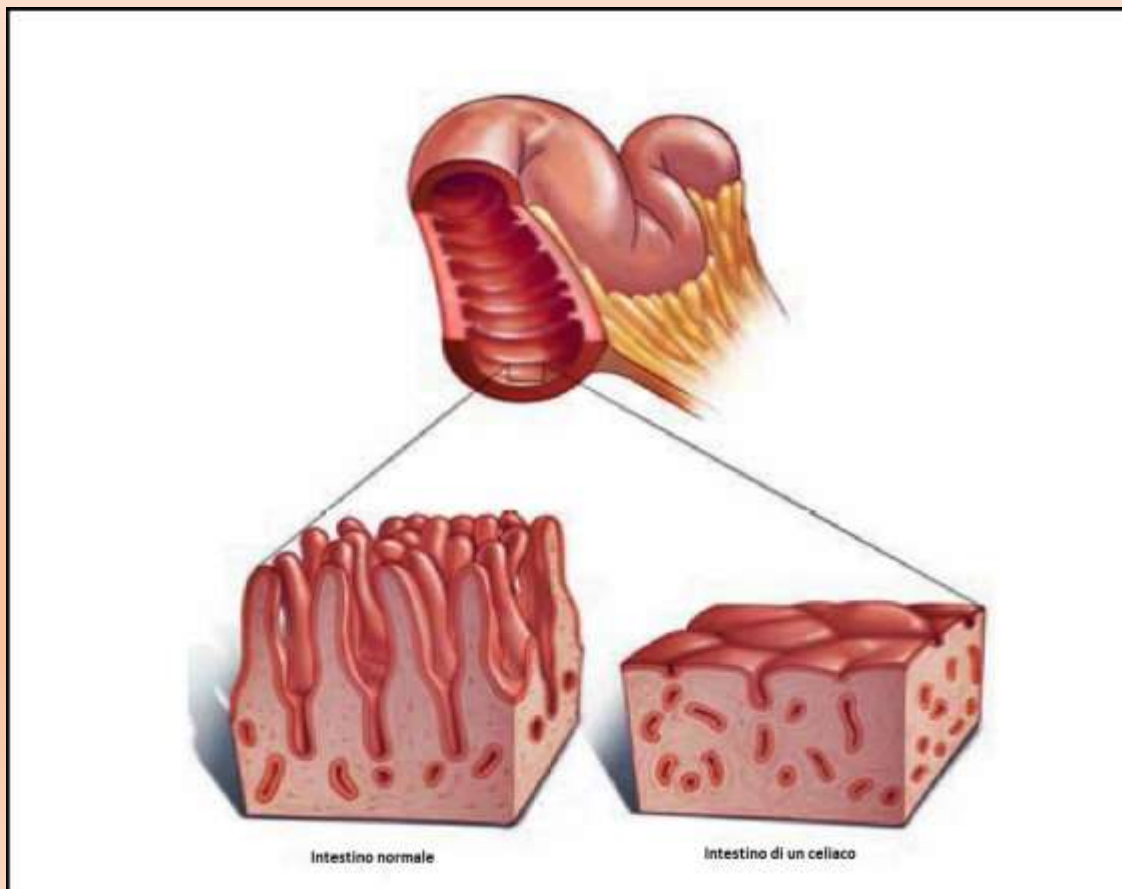
**Età  
geriatrica**



## PATOGENESI

È caratterizzata da una lesione duodenale glutine-dipendente.

L'esclusione del glutine dalla dieta permette la completa regressione delle lesioni istologiche, tipiche della malattia, quali atrofia dei villi, iperplasia delle cripte, infiltrazione linfocitaria del compartimento epiteliale e attivazione delle cellule immunocompetenti della lamina propria.



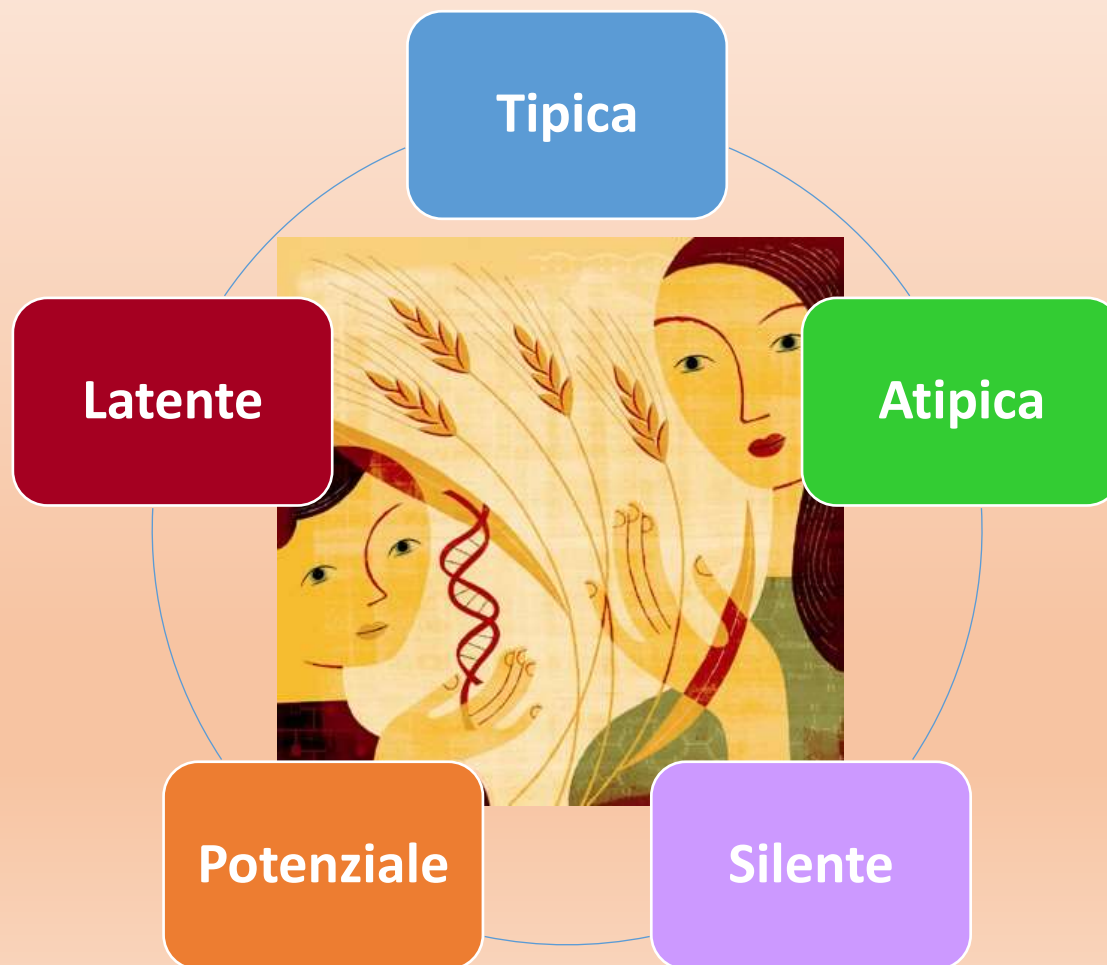
# PATOGENESI

L'evento centrale nella patogenesi della malattia è **l'attivazione dei linfociti T indotta dalla GLIADINA**, in soggetti geneticamente predisposti.

**La gliadina provoca due tipi di reazione:**

- Modificazioni del microambiente mucosale
- Attivazione dei linfociti T
  - Attivazione di linfociti T gliadina - specifici
  - Attivazione dell'interleuchina-15 (il15)
    - Induce migrazione linfociti T nel compartimento epiteliale
    - Favorisce la risposta dei linfociti T
    - Induce apoptosi degli enterociti
    - Prolunga la sopravvivenza dei linfociti T mucosali, favorendo l'insorgenza di fenomeni autoimmuni

# CLASSIFICAZIONE







# TIPICA O FRANCA O ATTIVA O NON TRATTATA

È la piena espressione dell'enteropatia da glutine, con evidente atrofia dei villi, in associazione con i classici sintomi del malassorbimento:

- ❖ diarrea cronica
- ❖ perdita di peso
- ❖ steatorrea
- ❖ ritardo nella crescita nei bambini

## TIPICA



## ATIPICA

È l'espressione completa dell'enteropatia da glutine (atrofia dei villi etc), ma associata a sintomatologia atipica caratterizzata da:

- ❖ letargia
- ❖ anemia
- ❖ bassa statura
- ❖ pubertà ritardata
- ❖ artralgia
- ❖ infertilità

# ATIPICA

con sintomi prevalentemente extraintestinali

## SILENTE

È l'espressione dell'enteropatia da glutine (atrofia dei villi etc) diagnosticata occasionalmente in pazienti asintomatici, mediante test di laboratorio e di screening

SILENTE

## POTENZIALE

È caratterizzata da segni minimi di enteropatia  
(villi lievemente alterati o normali, con  
alterazioni istologiche minime)

con positività degli anticorpi specifici

con o senza sintomi intestinali

**POTENZIALE**

## LATENTE

Caratterizzata da rilievi morfo-istologici normali durante una normale dieta o anche durante una GFD.

Laboratorio normale.

LATENTE

Possibilità di “slatentizzazione” verso la forma attiva.

## SINDROME CLINICA

La sindrome clinica con cui si manifesta è prevalentemente caratterizzata da:

- ❖ malassorbimento con diarrea
- ❖ steatorrea
- ❖ calo ponderale
- ❖ ritardo della crescita nel bambino





# MODALITA' DI PRESENTAZIONE

## SINTOMI

**CLASSICI  
GASTROINTESTINALI**

**EXTRAINTESTINALI**

# SINTOMI CLASSICI GASTROINTESTINALI

- ❖ Diarrea
- ❖ Steatorrea
- ❖ Perdita dell'appetito – Anoressia
- ❖ Aftosi recidivante orale - Glossite
- ❖ Gonfiore e dolore addominale
- ❖ Stipsi
- ❖ Nausea – Vomito
- ❖ Flatulenza – Meteorismo
- ❖ Intolleranza al Lattosio (Lattasi villi)



## SINTOMI EXTRAINTESTINALI

- ❖ Generali
- ❖ Psichiatrici – Neurologici
- ❖ Epatici
- ❖ Cardiologici
- ❖ Ematologici
- ❖ Biochimici
- ❖ Sfera riproduttiva
- ❖ Muscolo scheletrici - Odontoiatrici
- ❖ Cutanei



## SINTOMI EXTRAINTESTINALI GENERALI

- ❖ Bassa statura
- ❖ Magrezza
- ❖ Sonnolenza
- ❖ Edemi periferici
- ❖ Clubbing (dita ippocratiche)
- ❖ Coilonichia (unghia a cucchiaino)
- ❖ Tendenza a sviluppare ematomi



# SINTOMI EXTRAINTESTINALI PSICHIATRICI E NEUROLOGICI

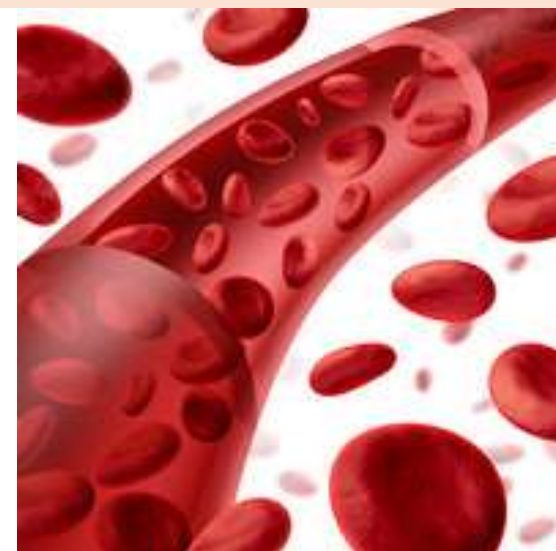
- ❖ Depressione - ansia
- ❖ Neuropatie periferiche
- ❖ Atassia (difficoltà a mantenere l'equilibrio)
- ❖ Epilessia





# SINTOMI EXTRAINTESTINALI EMATOLOGICI

- ❖ Anemia
- ❖ Deficienza di ferro e di acido folico
- ❖ Aumento volume corpuscolare medio
- ❖ Manifestazioni emorragiche
- ❖ Anomalie dell'INR (fattore della coagulazione)
- ❖ Atrofia splenica – iposplenismo



## SINTOMI EXTRAINTESTINALI SFERA RIPRODUTTIVA

- ❖ Infertilità
- ❖ Aborti ricorrenti
- ❖ Irregolarità mestruali
- ❖ Pubertà tardiva



# SINTOMI EXTRAINTESTINALI MUSCOLO SCHELETRICI - ODONTOIATRICI

- ❖ Osteomalacia
- ❖ Osteoporosi
- ❖ Dolori osteomuscolari
- ❖ Miopatia
- ❖ Crampi
- ❖ Tetania
- ❖ Parestesie
- ❖ Alterazioni dentarie



## SINTOMI EXTRAINTESTINALI DERMATOLOGICI

- ❖ **Dermatite erpetiforme**
- ❖ **Pigmentazione – ipercheratosi follicolare**
- ❖ **Dita a bacchetta di tamburo**
- ❖ **Alterazioni ungueali**
- ❖ **Lividi – petecchie – ecchimosi**
- ❖ **Fragilità unghie e capelli**





## **SINTOMI EXTRAINTESTINALI DERMATOLOGICI**

**Dermatite erpetiforme** è, in Europa, il quarto sintomo di allarme insieme a diarrea, statorrea, calo ponderale

Più frequente in Svezia e Finlandia

Non nella popolazione di razza nera

Età di maggiore incidenza: 40 anni

Più frequente negli uomini, al contrario di altri sintomi della malattia che sono più frequenti nelle donne



## SEGNİ BIOCHIMICI

- ❖ Ipocalcemia
- ❖ Aumento della fosfatasi alcalina
- ❖ Aumento delle transaminasi GOT GPT
- ❖ Deficienza di IgA



# **PATOLOGIE PIU' COMUNEMENTE ASSOCIATE**

- ❖ **Diabete mellito tipo 1**
- ❖ **Malattie epatiche autoimmuni**
- ❖ **Patologia tiroidea e paratiroidea**
- ❖ **Malattia polmonari come l'alveolite fibrosa e l'asma**
- ❖ **IBD**
- ❖ **Sindrome di Sjogren**
- ❖ **Deficienza delle IgA**
- ❖ **Sindrome di Down**
- ❖ **Fibrosi cistica**

## DIAGNOSI

- ❖ Laboratorio
  - routine biochimica
  - dosaggi immunologici
- ❖ Endoscopia biopsie duodeno-digiuno
- ❖ Istologia

**Prima** della GFD

**Atrofia dei villi**

**Dopo** la GFD

almeno 8-12 m.

# DIAGNOSI

## LABORATORIO: ROUTINE BIOCHIMICA

❖ EMOCROMO

❖ SIDEREMIA

❖ FERRITINA

❖ GOT – GPT

❖ GAMMA GT

❖ PROTEINE TOTALI ED ELETTROFORESI

❖ ELETTROLITI

❖ GLICEMIA

❖ AZOTEMIA

❖ CREATININEMIA

❖ VES

❖ PCR

❖ IPOCOLESTEROLEMIA

❖ FECI - STEATORREA

# DIAGNOSI

## LABORATORIO: DOSAGGI IMMUNOLOGICI

- ❖ ANTICORPI ANTIGLIADINA (AGA)
- ❖ ANTICORPI ANTIENDOMISIO (EMA)
- ❖ ANTICORPI ANTITRANSGLUTAMINASI TESSUTALE (Ab – ANTI tTg)
- ❖ ANTICORPI ANTIRETICOLINA
- ❖ DOSAGGIO IMMUNOGLOBULINE TOTALI





# DIAGNOSI ENDOSCOPIA

## Alterazioni Macroscopiche

(SENSIBILITÀ 80-100%  
SPECIFICITÀ: >95%)



- RIDUZIONE DI ALTEZZA O PERDITA DELLE PLICHE DI KERNING
- ASPETTO A MOSAICO
- EVIDENZA DELLA TRAMA VASCOLARE
- ASPETTO NODULARE DEL BULBO DUODENALE
- PRESENZA DI MICROGRANULAZIONI DIFFUSE IN II PORZIONE

## Esame Bioptico

(ALMENO 5 FRAMMENTI RANDOM  
I-II-III PORZIONE DUODENALE)

## DIAGNOSI

### ISTOLOGIA: LESIONI PIU' GRAVI NEL DUODENO E DIGIUNO MENO GRAVI NELL'ILEO

#### ❖ LE LESIONI CONSISTONO IN:

- APPIATTIMENTO E SOVERTIMENTO DELL'ARCHITETTURA DEI VILLI
- AUMENTO DEI LINFOCITI INTRAEPITELIALI
- AUMENTO DELL'INFILTRATO LINFOPLASMACELLULARE E DEI GRANULOCITI NEUTROFILI DELLA LAMINA PROPRIA

#### ❖ LE ALTERAZIONI POSSONO ESSERE DISCONTINUE E VARIAMENTE PRESENTI NEI DIVERSI FRAMMENTI

#### ❖ COLTURE D'ORGANO (RICERCA DI Ab ANTIENDOMISIO)

## COMPLICANZE

- ❖ Linfomi intestinali (incidenza: 5/100 celiaci)
- ❖ Tumori apparato digerente (bocca, laringe, esofago, tenue)
- ❖ Digiuno-ileite ulcerativa
- ❖ Sprue collagenosica
- ❖ Rischio generico di neoplasia è aumentato per 2/3
- ❖ Atrofia splenica iposplenismo

## TERAPIA: DIETA PRIVA DI GLUTINE

CIBI DA EVITARE	CIBI PERMESSI
FRUMENTO	RISO
ORZO	MAIS
SEGALE	SOIA
AVENA (?)	LEGUMI
	PATATE

# **TERAPIA: DIETA PRIVA DI GLUTINE**

## **GLUTINE MASCHERATO**

- **Lievito di birra**
- **Caffè d'orzo e surrogati**
- **Malto**
- **Birra whisky**
- **Salsa di soia**
- **Cotolette**
- **Preparati per brodo**
- **Preparati per frittura**
- **Preparati per gelati**
- **Alcuni salumi**



## GRUPPI A RISCHIO

- ❖ Colon irritabile
- ❖ Familiari (parenti di 1° grado)
- ❖ Dermatite erpetiforme
- ❖ Anemia *sine causa*
- ❖ Intolleranza al Lattosio
- ❖ Intolleranze alimentari

# FUTURO

- ❖ Capsula endoscopica
- ❖ Distinzione tra sensibilità al glutine ed enteropatia
- ❖ Markers sierologici e genetici più validi (biopsie intestinali non più indispensabili)
- ❖ Vaccino (Graminacee? – T linfociti?)
- ❖ Cortisone
- ❖ Probiotici
- ❖ New Food
- ❖ Trapianto di intestino

# INTOLLERANZA AL NICHEL



<p><b>26 Fe</b> Iron [Ar] 3d<sup>6</sup> 4s<sup>2</sup> 6, 3, 2, 0, -2 124.1 α 116 65<sup>3+</sup> 78<sup>2+</sup> -0.447(2) 1.6 4.7</p>	<p><b>27 Co</b> Cobalt [Ar] 3d<sup>7</sup> 4s<sup>2</sup> 3, 2, 0, -1 125.3 116 61<sup>3+</sup> 75<sup>2+</sup> -0.28(2) 1.7 4 · 10<sup>-3</sup></p>	<p><b>28 Ni</b> Nickel [Ar] 3d<sup>8</sup> 4s<sup>2</sup> 3, 2, 0, -1 125.3 116 61<sup>3+</sup> 75<sup>2+</sup> -0.28(2) 1.7 4 · 10<sup>-3</sup></p>
<p><b>45 Rh</b> Rhodium [Kr] 4d<sup>8</sup> 5s<sup>1</sup> 5, 4, 3, 1, 2, 0 134.5 125 55<sup>5+</sup> 67<sup>3+</sup> 0.758(3) 1.5 10<sup>-7</sup></p>	<p><b>46 Pd</b> Palladium [Kr] 4d<sup>10</sup> 4, 2, 0 137.6 128 64<sup>2+</sup> 86<sup>2+</sup> 0.951(2)</p>	<p><b>29 Cu</b> Copper [Kr] 4d<sup>10</sup> 5s<sup>1</sup> 2, 1 144.5</p>

## IL NICHEL

Il Nickel (Ni) è un metallo di transizione che si trova:

- nell'ambiente (aria, acqua, suolo, cibi, farmaci)
- in numerosi oggetti (gioielli, orologi, chiavi, utensili, detergenti, cosmetici)

*Il contatto con questi elementi ubiquitari può avvenire facilmente attraverso:*

**Ingestione**

**Inalazione**

**Via percutanea**

## IL NICHEL

L'esposizione al Ni attraverso la pelle è in grado di determinare una dermatite allergica da contatto (DAC)



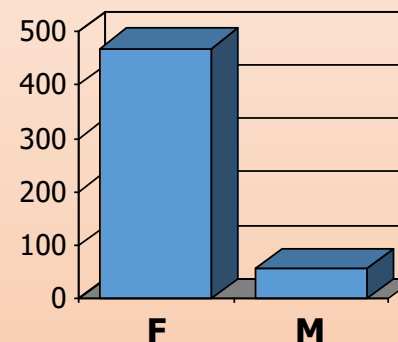
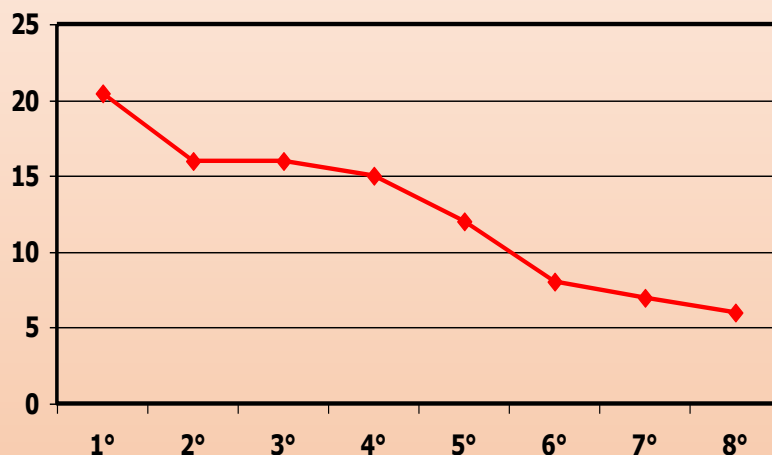


## IL NICHEL

**Il nichel è responsabile della più alta incidenza  
di sensibilizzazione in tutto il mondo  
industrializzato anche in età pediatrica**



## QUANDO CI SI SENSIBILIZZA?



Uno studio austriaco rileva percentuali di sensibilizzazione al *nickel* più alte proprio nella prima decade di vita

In altre esperienze la percentuale dei soggetti allergici è comunque massima tra i 12 e 20 anni

**Il sesso femminile prevale  
in maniera assoluta**

*Worl K et al 2003*

## FONTI DI ESPOSIZIONE



**Nella pratica clinica quotidiana fra tutte emergono la bigiotteria e gli accessori metallici dell'abbigliamento**

## **FONTI DI ESPOSIZIONE ATTIVITÀ PROFESSIONALI**

Lavori “umidi”:

Casalinghe

Personale sanitario

Alimentaristi

Parrucchieri (17- 42%)

Meccanici

Musicisti





## **FONTI DI ESPOSIZIONE APPARECCHI ORTODONTICI**

**La maggior parte degli apparecchi  
ortodontici contengono l'8% di nichel e il 18% di  
cromo.**



*Contact Dermatitis, 1997*

*J Orthod, 2003*

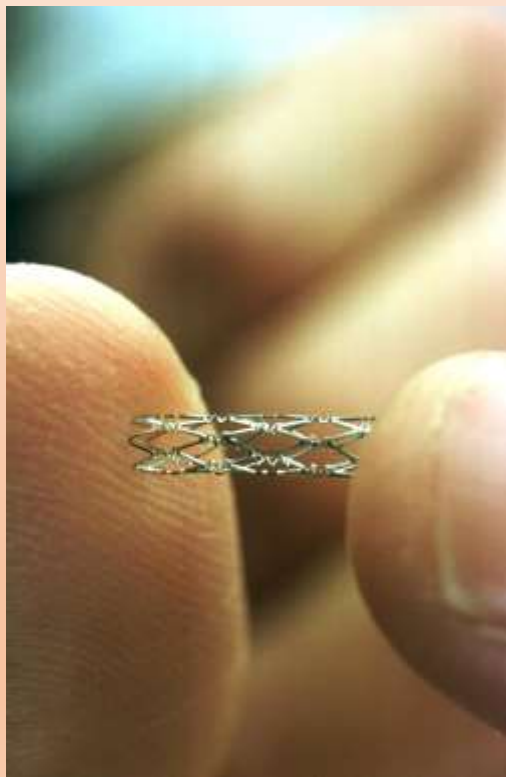


## **FONTI DI ESPOSIZIONE PROTESI ORTOPEDICHE**



- **Reazioni cutanee allergiche conseguenti al rilascio di nichel dalle protesi ortopediche sono rare, ma possibili in soggetti già precedentemente sensibilizzati**

## FONTI DI ESPOSIZIONE PROTESI CARDIACHE



Stent coronarici



Pacemakers

## **FONTI DI ESPOSIZIONE TELEFONI CELLULARI**



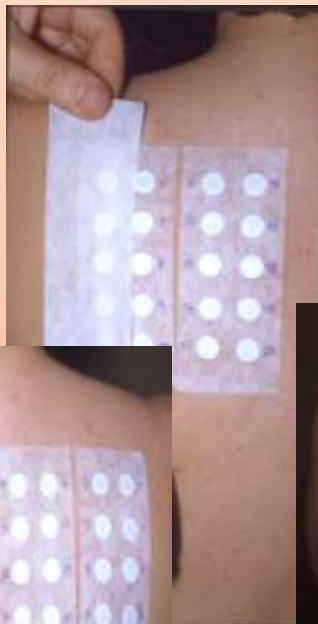
## **DIAGNOSI DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO**

**La DAC con nichel si presenta spesso con localizzazione e quadri morfologici tipici che permettono agevolmente di formulare la diagnosi e di sospettare l'agente responsabile**





## DIAGNOSI PATCH TEST CUTANEO



Il patch test epicutaneo è considerato il gold standard per la diagnosi di DAC



## SYSTEMIC NICKEL ALLERGY SYNDROME



I pazienti con sensibilità sistemica al nichel rappresentano un subset distinto di pazienti allergici al nichel, in cui un ruolo fondamentale nella reazione allergica è ricoperto da reazioni immunitarie IgE mediate

## INTOLLERANZA AL NICHEL

- L'esposizione al Ni attraverso la mucosa intestinale può essere in grado di determinare una stomatite da contatto, così come il divampare di una DAC preesistente
- Tuttavia, queste osservazioni sono occasionali e frammentarie.
- D'altra parte, diarrea, dolore addominale e gonfiore sono segnalati da molti pazienti, dopo l'ingestione di cibi contenenti Ni



## CHECK UP ALIMENTARE

dieta ricca di cibi ad alto  
contenuto di nichel

insorgenza di disturbi  
intestinali in relazione  
all'ingestione di tali alimenti



## PATCH TEST MUCOSALE

Recenti studi hanno dimostrato l'esistenza di una stretta relazione tra la mucosa orale e la mucosa intestinale.

*(Vetrano S. et al., Digestive and Liver Disease 2007)*

Il Patch Test Mucosale al Nichel consiste nell'applicazione di un cerottino, imbevuto di Nichel (soluzione di nichel solfato  $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  al 5%, in vasellina), sulla mucosa del labbro superiore





## PATCH TEST MUCOSALE

La durata del test è stata fissata a 2 ore, al termine delle quali viene osservata la presenza di eventuali lesioni locali e/o l'eventuale reazione generale.

L'osservazione viene ripetuta a 24 e 48 ore.





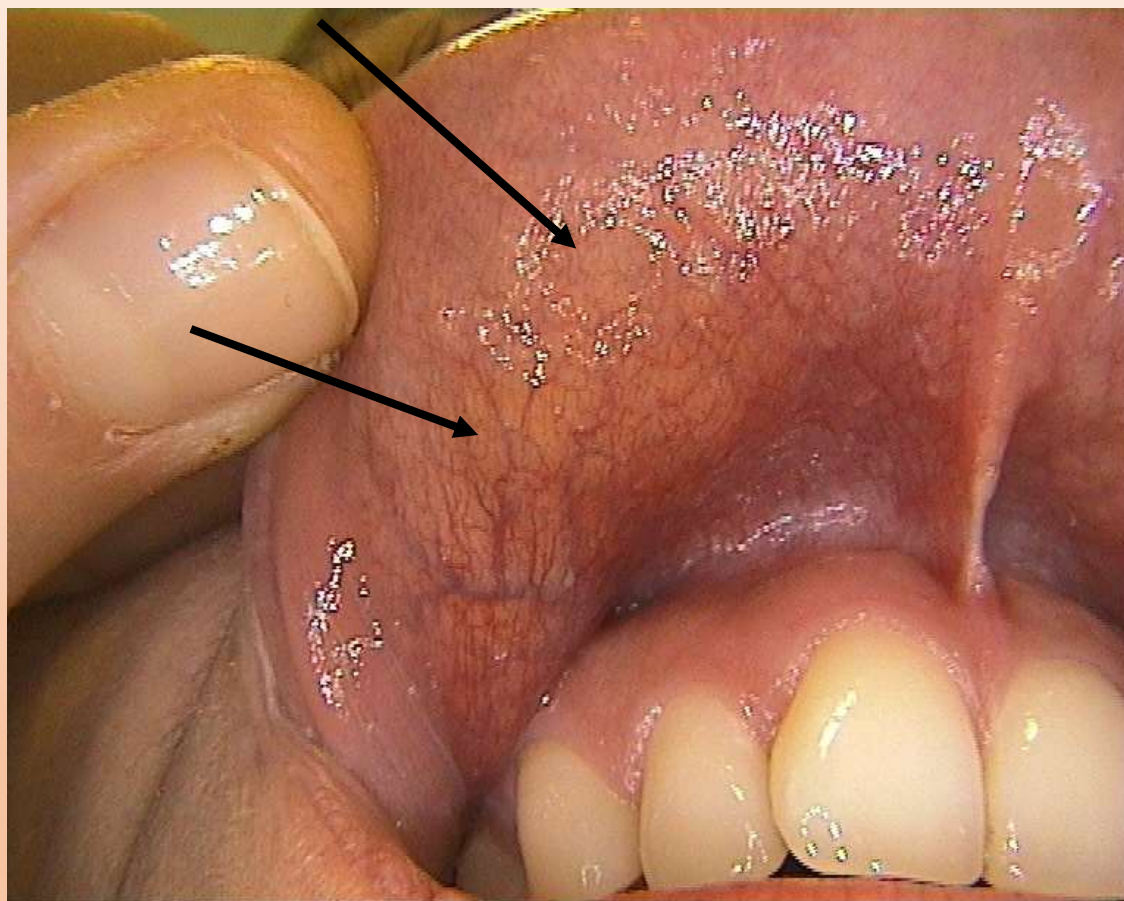
## PATCH TEST MUCOSALE MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il contatto con la mucosa induce:

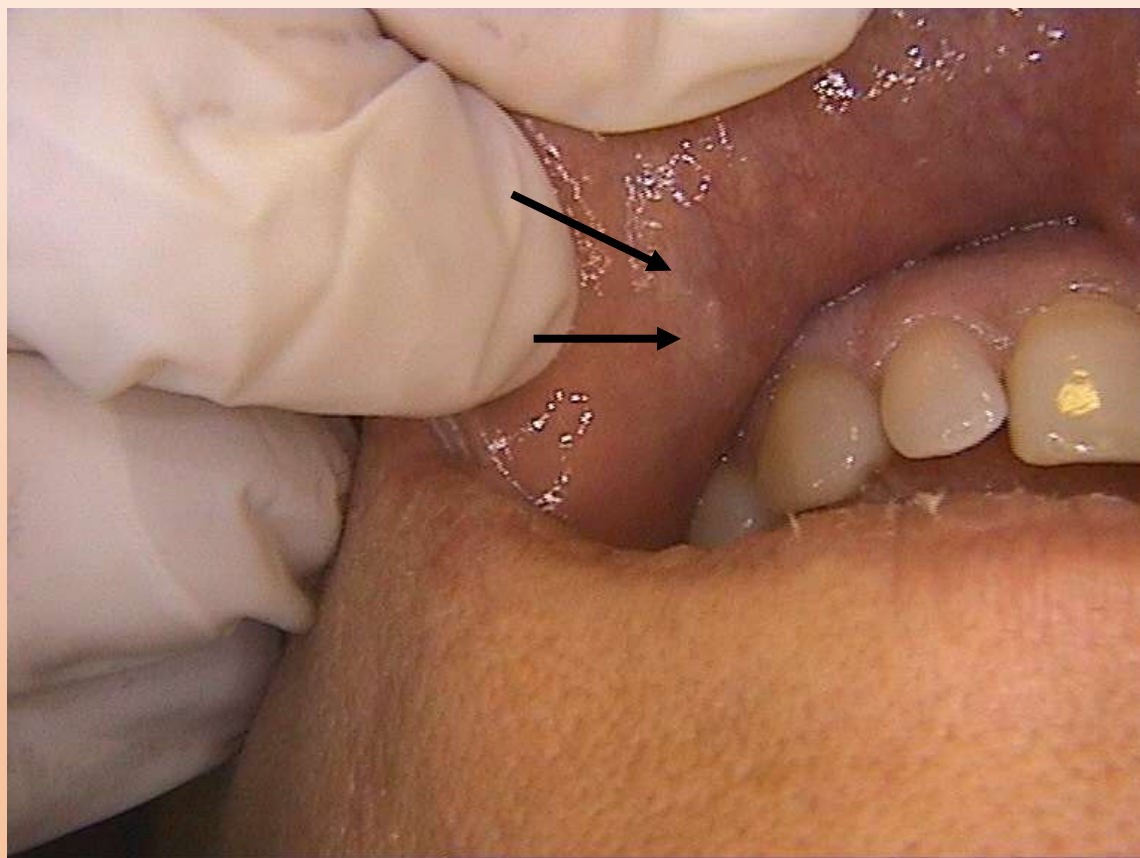
- *Eritema localizzato*
- *Lesione maculo-papulare, vescicolare*
- *Bruciore*
- *Gengiviti*
- *Parodontiti*

Il fenomeno, dose -indipendente a sensibilizzazione avvenuta, può manifestarsi clinicamente attraverso un aumento di volume della gengiva marginale adiacente al dispositivo che compare anche a distanza di 48 - 96 ore dalla applicazione dello stesso e senza il rilievo obiettivo di accumuli di placca batterica.

Il meccanismo patogenico con cui il Nickel si rende responsabile di una parodontite marginale allergica e' sostanzialmente sovrapponibile a quello di una dermatite allergica da contatto.

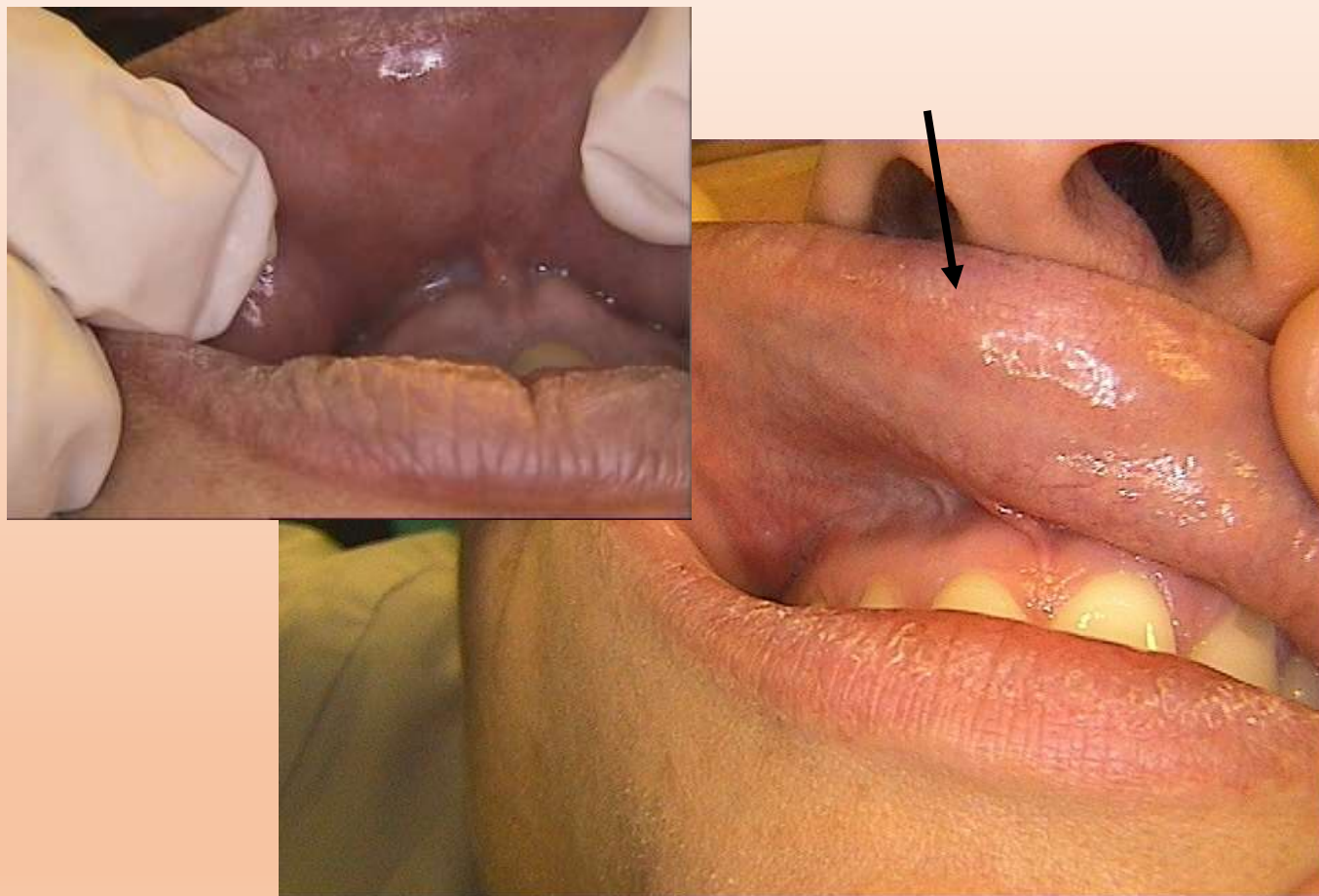


Eritema della mucosa orale



Vescicole della mucosa orale





Edema della mucosa orale

## **PATCH TEST MUCOSALE**

### **MANIFESTAZIONI CLINICHE SISTEMICHE**

- Dermatiti allergiche da contatto (DAC)
- Orticaria
- Disordini addominali
- Sintomi da allergia respiratoria (asma con o senza rinite)





Reazione sistemica

## PATCH TEST MUCOSALE

In seguito all'applicazione del patch test mucosale, tutti i pazienti risultati positivi hanno nuovamente manifestato la sintomatologia gastrointestinale riferita in anamnesi.



Il tempo di insorgenza dei sintomi successivo all'applicazione del patch è risultato del tutto sovrapponibile a quello conseguente all'ingestione di alimenti contenenti nichel.

## PATCH MUCOSALE O PATCH EPICUTANEO

In un recente studio (A. Picarelli et al. BTER 2010) 86 pazienti che presentavano sintomi sia intestinali che extraintestinali riferibili alla ingestione di cibi contenenti Ni, sono stati sottoposti sia a patch test epicutaneo che a patch test della mucosa orale al Ni

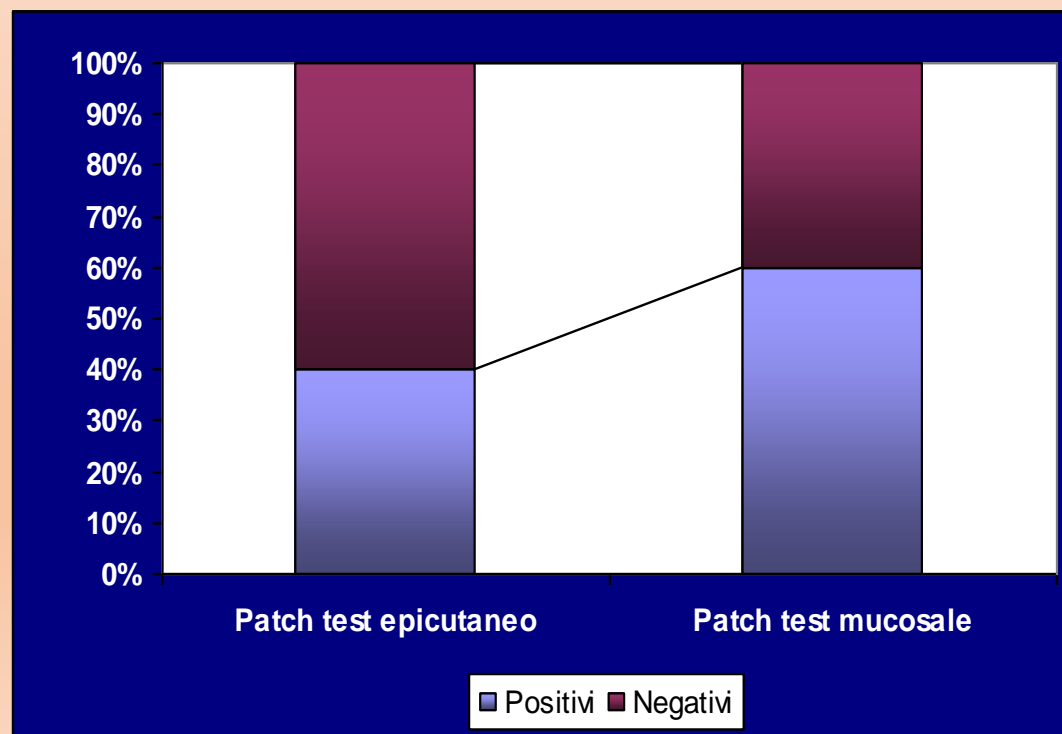
La relazione tra i sintomi riferiti e ingestione di alimenti contenenti Ni è stata rilevata mediante un diario alimentare compilato da ogni paziente e attentamente valutato da un dietista esperto.



# PATCH MUCOSALE O PATCH EPICUTANEO

Lesioni cutanee sono state osservate in 33/86 (38,4%) pazienti per mezzo di patch test epicutanei

Lesioni della mucosa sono state osservate in 53/86 (61,6%) pazienti mediante oral mucosa patch test





## **PATCH MUCOSALE O PATCH EPICUTANEO**



Nel confronto con il patch test epicutaneo, il patch test mucosale si è rivelato un valido strumento in grado di identificare lesioni causate dal nichel a carico della mucosa gastrointestinale.

Tale acquisizione è di fondamentale importanza in quanto, associata alle informazioni derivanti dalla storia clinica del paziente, ci permette di effettuare un accurato inquadramento diagnostico e di intraprendere una corretta terapia dietetica al fine di ottenere una scomparsa dei sintomi correlati ed un ripristino della condizione di benessere.



# LA TERAPIA

## ALIMENTI DA EVITARE (con contenuto di nichel alto)

### NB:

- evitare tutti i cibi in scatola
- È consentito il consumo di un solo alimento a rotazione, di quelli elencati a seguire, nell'arco della giornata ed in modeste quantità
- Evitare la cottura in acciaio. L'acciaio è una lega contenente nichel, esiste acciaio privo di nichel e viene indicato con la sigla 18/C. se le pentole riportano tale sigla possono essere utilizzate.

<u>VERDURE E ORTAGGI</u>	<u>PANE E CEREALI</u>	<u>CARNE PESCE LATTICINI E UOVA</u>
Pomodoro Spinaci Cipolle Cavoli Cavolini di bruxelles Asparagi Funghi Porro	Cereali integrali Avena Miglio Grano saraceno Mais Pane integrale Pane di più cereali Crusca di grano e prodotti derivati	Crostacei Frutti di mare Tonno Sgombro Bottarga Salmone
<u>FRUTTA</u>	<u>FARINE</u>	<u>LEGUMI</u>
Pere Kiwi Prugne Uva e uvetta secca Fichi Ananas Lamponi e frutti di bosco Noci, arachidi e noccioline	Farine integrali Farine di mais	Lenticchie Soia Fagioli Piselli
<u>CONDIMENTI</u>	<u>BEVANDE</u>	<u>ALTRO</u>
No grassi vegetali idrogenati (controllare le etichette anche di preparati dolciari) No oli vegetali misti, olio di arachidi, olio di soia <b>* nei normali processi di idrogenazione è utilizzato il nichel quale catalizzatore</b>	Vino rosso Birra Thè lasciato a lungo in infusione Caffè in quantità superiore ad una tazzina al giorno	Rabarbaro Liquirizia Cacao e cioccolato Lievito in polvere

# LA TERAPIA

## ALIMENTI CONSENTITI (contenuto medio basso di nichel)



<u>VERDURE E ORTAGGI</u>	<u>CEREALI</u>	<u>CARNE PESCE E LATTICINI</u>
<p>Melanzane Zucchine Sedano Barbabietola rossa Cetriolo Peperoni Finocchio</p> <p><b>Con cautela :</b> lattuga modeste quantità (non superare i 40-50gr al dì) carote (non superare 150gr al dì) cipolle (non utilizzare quantità superiori al quarto di cipolla per un eventuale soffritto)</p>	<p>Patate (una di media grandezza al dì) Riso brillato Galette di riso (non integrale) Pasta di riso Pane bianco (modesta quantità, preferire il pane non lievitato 40-60gr al dì) Pasta di semola di grano duro</p> <p><b>Con cautela:</b> mais (modestissime quantità, pochi grani per colorare una eventuale insalata)</p>	<p>Pesce: consentito tutto eccetto per i crostacei, frutti di mare, salmone, tonno, aringhe, sgombrò, bottarga.</p> <p>Carne: consentite tutte ma consumare con moderazione insaccati (preferire il prosciutto crudo) latte e latticini: consentiti, — fare uso di formaggi freschi, non fermentati</p>
<u>FRUTTA</u>	<u>FARINE</u>	<u>LEGUMI</u>
<p>Agrumi: arance, mandarini, limone, lime, mapo. Banana Ciliegie Mela Cocomero Melone Cocco Olive</p>	<p>Farina di grano tenero 00 con molta moderazione Farina di semola di grano duro Fecola di patate</p>	<p>Ceci moderatamente (50-60gr di ceci secchi al dì) Altri legumi in minima quantità. Evitare lenticchie e soia</p>
<u>CONDIMENTI</u>	<u>BEVANDE</u>	<u>ALTRO</u>
<p>Olio extra vergine di oliva Burro</p>	<p>Acqua Spremuta d'arancia (evitare i succhi per la presenza di addensanti) Thè verde (tempo di infusione non superiore ai 2-3 minuti) Caffè non più di uno al giorno</p>	<p>Per la lievitazione : evitare lievito in polvere. Si può utilizzare il bicarbonato di sodio o il Cremor Tartaro/bitartrato di Potassio (reperibile in molte farmacie)</p>

## TEST GENETICI

- Vi sono molti geni coinvolti, geni che controllano la struttura della pelle, il grado di infiammazione e la risposta immunitaria.
- In alcuni di questi geni sono stati identificate variazioni genetiche che possono influenzare la predisposizione all'allergia al nichel.
- Una genotipizzazione per questi non diagnosticherà definitivamente l'allergia al nichel, ma può individuare il rischio di sviluppare la allergia al nichel sia da contatto che da alimenti.



## Geni interessati da variazione in soggetti che risultano sensibilizzati al nichel

Gene
<i>TNF</i>
<i>NAT2</i>
<i>GSTM1</i>
<i>GSTT1</i>
<i>FLG-501</i>
<i>FLG-Del</i>

<b>TNF</b>	SNP	Inflamrazione
<b>GSTM1</b>	deletion	Detossificazione
<b>GSTT1</b>	deletion	Detossificazione
<b>NAT2</b>	SNP	Detossificazione
<b>FLG</b>	deletion	Struttura della barriera cutanea
<b>FLG</b>	SNP	Struttura della barriera cutanea



**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**

**Prof. Dott. Carmelo Rizzo**

[www.carmelorizzo.it](http://www.carmelorizzo.it)  
[info@carmelorizzo.it](mailto:info@carmelorizzo.it)

**Via Como, 12  
Roma  
Tel: 06/32609505**

