

Food allergies and food-induced anaphylaxis: role of cofactors

Meeyong Shin

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University School of Medicine, Bucheon, Korea

Clin Exp Pediatr Vol. 64, No. 8, 393–399, 2021

Abstract

Le allergie alimentari e l'anafilassi da alimenti sono importanti problemi per la salute. Sono stati identificati parecchi cofattori che modulano la comparsa di anafilassi. In presenza di cofattori, le reazioni allergiche possono essere indotte da dosi inferiori di allergeni alimentari e/o diventare severe. L'esercizio fisico e le infezioni concomitanti sono cofattori ben documentati di anafilassi nei bambini. Altri fattori come l'assunzione di FANS, ingestione di alcol e lo stress sono stati descritti. I cofattori riportati giocano un ruolo in circa il 30% degli adulti e nel 14-18% nei bambini. L'anafilassi indotta da cibo esercizio dipendente (FDEIA) è il modello meglio studiato di anafilassi indotta da cofattori. L'anafilassi indotta da esercizio dipendente dal grano, la condizione FDEIA più comune, è anche la più studiata. I meccanismi d'azione dei cofattori non sono stati ancora completamente identificati. Questa review ha il fine di informare i clinici sui recenti sviluppi sul ruolo dei cofattori e di sottolineare l'importanza dei cofattori nell'anafilassi indotta da cibo.

Riassunto

Lo sviluppo di sintomi di allergia alimentare può essere modificato da vari fattori quali esercizio fisico, assunzione di farmaci, infezioni, quantità dell'alimento e altre situazioni che possono diminuire la soglia tollerata.

Si definiscono quindi cofattori quelle circostanze esterne o correlate al paziente che determinano reazioni allergiche più severe. Questi cofattori sono variabili e non è ancora chiaramente conosciuto il loro meccanismo d'azione che può essere differente a seconda del cofattore considerato. I cofattori più importanti dei bambini e degli adolescenti sono rappresentati da esercizio fisico e infezioni concomitanti mentre negli adulti farmaci e alcol sono più frequenti come pure l'esercizio fisico. Sono stati segnalati altri fattori quali stress, mestruazioni, situazioni climatiche sfavorevoli, deprivazione di sonno.

Sono stati postulati due **effetti principali dei cofattori** sulle reazioni allergiche da alimenti: una dose soglia diminuita e una maggiore severità.

I meccanismi d'azione dei cofattori coinvolti nelle reazioni allergiche sono complessi e possono presentare diverse vie. Non è chiarito il meccanismo neppure nell'anafilassi da esercizio fisico dipendente da grano (WDEIA), la più frequente e la meglio studiata.

Sono stati indicati due meccanismi maggiori di modulazione dello scatenamento dell'anafilassi da alimenti indotta da cofattori e cioè aumentata biodisponibilità dell'allergene (aumentata permeabilità intestinale) e diminuita soglia di attivazione a livello cellulare. In alcuni pazienti possono essere necessari più cofattori per indurre l'anafilassi e alcuni possono essere abbastanza sfumati.

L'esercizio fisico è il cofattore maggiormente rilevato sia nei bambini che negli adulti, gioca un ruolo dal 3 al 10% delle reazioni anafilattiche e entra in gioco tra le due e le quattro ore dall'ingestione del cibo sospetto. L'esercizio fisico aumenta la permeabilità intestinale con aumentato assorbimento di allergeni attraverso alterazione temporanea delle giunzioni strette.

L'esercizio fisico non aumenta i picchi di gliadina in volontari sani e il livello di zonulina (proteina con funzione di barriera intestinale) nelle feci non è associato con l'esercizio fisico o con i picchi di gliadina. Questo suggerisce che l'esercizio fisico da solo non sia sufficiente ad aumentare la permeabilità intestinale che quindi sia influenzata da altri fattori quali variazioni della composizione del microbiota con carenza di butirato, sostanza che favorisce la tenuta della

barriera intestinale. Alcuni studi riportano che il microbiota di pazienti con WDEIA è diverso da quello dei controlli sani.

Le **infezioni** sono associate al 2-3% delle reazioni anafilattiche da cibo nei bambini soprattutto in quelli sottoposti a induzione di tolleranza orale. Poiché un'infezione non è un cofattore riproducibile in un challenge test, il meccanismo con cui virus e batteri possano agire come cofattori è sconosciuto.

Alcuni farmaci e in particolare i **FANS** sono coinvolti nel 25% dei casi di anafilassi indotta da cibo e rappresentano un fattore di rischio con odds ratio maggiore di 11. I meccanismi sarebbero simili a quelli dell'esercizio fisico. Insieme all'esercizio fisico l'uso di FANS aumenta sinergicamente la permeabilità della barriera intestinale. I pazienti con allergia alimentare severa dovrebbero evitare ASA e FANS almeno 24-48 ore prima dell'esercizio fisico.

I **PPI** aumentano il pH gastrico con conseguente minore inattivazione degli allergeni alimentari, di conseguenza i pazienti con sindrome orale allergica devono essere informati del possibile ruolo di questi farmaci come cofattori di anafilassi.

L'**alcol** è indicato come cofattore da 1% a 15% dei casi di anafilassi anche se il suo ruolo in studi di challenge non pare predominante.

Gli autori concludono che il fenomeno dei cofattori è ben conosciuto ma spesso trascurato e suggeriscono che insieme all'identificazione dell'allergene responsabile, la valutazione routinaria del possibile coinvolgimento di cofattori è essenziale per il trattamento dell'anafilassi indotta da cibo per evitare episodi potenzialmente fatali. In pazienti con storia suggestiva ma con un test di scatenamento negativo dovrebbe essere preso in considerazione il possibile coinvolgimento di cofattori. Se possibile, il test di scatenamento con il cibo combinato con il cofattore dovrebbe essere eseguito con maggior determinazione.

Commento

L'allergia alimentare pone spesso problemi all'allergologo, certamente dal punto di vista diagnostico ma anche prognostico sul possibile andamento sintomatico, difficilmente prevedibile. Come è ben noto, alcuni pazienti possono presentarsi per pregressa anafilassi e non presentare analoghi sintomi in caso di assunzione accidentale del cibo o non reagire ad un challenge come spesso capita nella FDEIA per cui è necessario aggiungere un cofattore quale l'aspirina. Come concludono gli autori, il fenomeno dei cofattori è ben conosciuto ma spesso trascurato. La nostra anamnesi in un paziente con allergia alimentare va quindi diretta ancora più in profondità in modo estremamente minuzioso e sicuramente time consuming tanto più che spesso la storia riferita non è chiara, il paziente non ricorda o non dice.

C'è poi un altro risvolto, il paziente (per lo più adulto) può presentarsi all'allergologo per episodi non definiti di orticaria e asma attribuiti a allergeni inalatori o per sospetta allergia alimentare con sintomi non molto coerenti. Alla risoluzione del dubbio certamente aiutano (oltre a un'anamnesi meticolosissima) i test molecolari multiplex che possono rivelare allergie non sospettabili magari suscitate da cofattori che presumibilmente possono essere più di uno e agire di concerto. Un caso aneddotico ma abbastanza illuminante: paziente di età media con storia di saltuaria orticaria non ben definita con episodio lipotimico e orticaria in estate al supermercato raggiunto a piedi, in cui l'esame molecolare multiplex evidenzia solo allergia a ω -5-gliadina. Solo dopo ripetute domande si scopre che al mattino aveva mangiato una quantità smodata di biscotti e raggiunto il supermercato a passo svelto sotto il sole. A ritroso è poi stata ricostruita una storia di lievi episodi a tipo anafilattico dopo assunzione di glutine, corsa e nei periodi caldi. Storia reale ma che evidenzia le varie sfaccettature possibili di una storia di allergia mai definita, potenzialmente grave e di diagnosi differenziale problematica. Le nuove metodiche aiutano enormemente l'allergologo nella diagnosi di allergia alimentare ma è l'allergologo che deve dare corrette istruzioni di

comportamento oltre che terapeutiche e alimentari per evitare reazioni anafilattiche severe inaspettate o comparsa di sintomi altrettanto insospettati. E quindi ricordare anche i cofattori...

.