

Le intolleranze alimentari Meccanismi di base e ruolo eziopatogenetico

di Francesco COSENTINO e Maria Concetta GIULIANO
www.casentino-giuliano.com

Nel campo delle reazioni avverse agli alimenti l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (1995) distingue: le allergie, le pseudo-allergie, le ipersensibilità e le intolleranze alimentari. Premesso che le pseudo-allergie sono legate a deficienze enzimatiche (es.: intolleranza al lattosio) e le ipersensibilità alla presenza in alcuni cibi di tiramina e fenilalanina, le allergie e le intolleranze alimentari sono le più frequenti. In particolare, nell'ambito di un gruppo di pazienti che presentano reazioni avverse agli alimenti circa l'80% risulta intollerante e non allergico.

Il motivo di fondo per cui la scienza accademica non ha mai voluto in passato riconoscere l'esistenza delle intolleranze alimentari era legato alla impossibilità concreta di dimostrarle e alla frequente negatività ai test già disponibili per le allergie alimentari (prick, prick by prick, rast), in quanto non IgE-mediate. Di contro, se per la medicina scientifica le intolleranze alimentari sono ancora poco considerate, per l'Ecologia Clinica, disciplina nata negli USA agli inizi del '900 (Hare, 1905; Rowe, 1930; Rinkell, 1944; Randolph, 1951), tali reazioni sono piuttosto frequenti, potendo determinare o aggravare disturbi cutanei, intestinali, neurologici, reumatologici e psichiatrici ad andamento cronico.

L'intolleranza alimentare riconoscerebbe un meccanismo immunitario IgG4 mediato. Pur non essendo in grado di dimostrare una diretta correlazione con IgG4 specifiche, l'ipotesi del meccanismo immunitario sarebbe avvalorata dall'aumento di citochine (IL4, IFN-gamma, TNF) e dalla contemporanea diminuzione dell'IL10 a seguito dell'introduzione degli alimenti incriminati in soggetti giudicati non allergici. Il nostro sistema immunitario (APC, Th, cloni linfocitari selezionati) analizza costantemente tutti gli elementi (batteri, virus, alimenti) con cui ha rapporto, reagisce e "tollera" grazie alla produzione di IgA secrete ed a meccanismi di "freno" (T Suppressor). Per quanto non esistano dati sul meccanismo della tolleranza orale nell'uomo, si ipotizza che il sistema

immunitario gastrointestinale regoli la risposta immunitaria agli antigeni introdotti oralmente attraverso differenti meccanismi: anergia clonale, delezione clonale e soppressione attiva.

Fattori influenzanti il meccanismo della tolleranza includerebbero il tipo di antigene e la durata del contatto (stimolo cronico, reiterato nel tempo). In altre parole esisterebbe un fisiologico passaggio di macromolecole attraverso la "barriera mucosa intestinale" con relativa sensibilizzazione controllata verso gli epitopi (lineari o conformazionali) degli alimenti. Un persistente o temporaneo incremento della infiammazione fisiologica della mucosa intestinale ed il conseguente aumento del passaggio delle macromolecole potrebbero rappresentare uno dei meccanismi responsabili della soppressione della tolleranza orale.

L'infiammazione fisiologica della mucosa intestinale è correlata alla massiva stimolazione antigenica (batterica, virale, alimentare) del MALT. La liberazione di citochine gioca un ruolo chiave nel mantenimento di un adeguato bilancio fra la stimolazione antigenica e la risposta immunitaria. Quando le citochine vengono impropriamente rilasciate, inducono un danno mucoso che è mediato da tutte le componenti cellulari dell'intestino: a) rilascio dei mediatori dell'infiammazione da parte delle cellule mononucleari della lamina propria (LPMC); b) aumento delle molecole di adesione, ICAM, sulla superficie delle cellule endoteliali con conseguente incremento delle cellule infiammatorie; c) aumento del collagene da parte dei fibroblasti; d) aumento della espressività dell'HLADR sulla superficie delle cellule epiteliali e conseguente incremento della "presentazione" degli antigeni luminari alle cellule immunocompetenti.

Il dismicrobismo della flora batterica intestinale e il relativo incremento degli LPS è il fattore più frequentemente riportato come causa della alterazione della "barriera mucosa". In particolare la riduzione dei batteri simbiotici provoca un deficit della secrezione IgA, con una ulteriore diminuzione dell'effetto protettivo di barriera. Le insufficienze enzimatiche dell'orletto a spazzola (brush border) conse-

guenti a processi infiammatori seppur transitori (gastroenteriti), le insufficienze esocrine relative del pancreas, faciliterebbero attraverso l'overgrowth batterico dell'ileo la incompleta digestione degli alimenti e quindi il conseguente aumento del passaggio di macromolecole. I batteri lattici presenti nella microflora intestinale esplicano una potente modulazione della risposta immunitaria ed in particolare attivano i linfociti Th1 favorendo la sintesi di IFN-gamma. E' ipotizzabile che una produzione subclinica di IFN-gamma possa essere protettiva in termini di inibizione della sottopopolazione linfocitaria Th2 e quindi della disregolata produzione di citochine quali IL4, IL5 e IL6.

Va sottolineato come nella pratica ambulatoriale, in corso di disbiosi si riveli una insospettata presenza di lieviti di candida. La forma più frequente di candidiasi è quella superficiale, che comporta l'invasione delle membrane mucose e della cute. Tra le più diffuse cause scatenanti di disbiosi e quindi di infezione da Candida, ricordiamo l'uso di antibiotici, di farmaci citotossici, di corticosteroidi, di FANS e la coesistenza di stati patologici, quali ad esempio il diabete mellito. I sintomi indotti sono così vari e numerosi che possono talvolta sfuggire ad una immediata diagnosi. Quando si parla di Candidiasi ci si riferisce ad un'infezione provocata da otto specie di funghi cheratinofili del genere Candida, il più frequente dei quali è la Candida albicans. Questa è un lievito che fa normalmente parte della flora saprofitica orale, dell'intestino e della vagina. Il suo potere patogeno è legato alla potenzialità invasiva della forma "ifale". La Candida diviene patogena quando si realizza uno squilibrio a sfavore dei batteri proibitici, con conseguente aumento della componente batterica anaerobica fermentativa. Quest'ultima è responsabile tra l'altro della produzione di idrocarburi e gas liquidi come NH₄, indolo, scatolo e acetaldeide. L'abbassamento del pH, la scomparsa della flora intestinale eubiotica, l'eliminazione per meccanismo competitivo degli Streptomiceti lieviti (produttori di penicillasi) e dei Saccaromiceti lieviti (fermento fungino che realizza la tolleranza nei confronti dei lieviti alimentari), creano i presupposti per una



crescita incontrollata della Candida. La conseguente reazione immunitaria specifica risulta insufficiente in quanto non indirizzata alle spore fungine che sopravvivono. Per quanto i trattamenti antimicotici apportino un immediato sollievo sintomatologico, creano i presupposti per la cronicizzazione dell'infezione e, nel caso di trattamenti prolungati, per una correlata epatotossicità.

L'intolleranza alimentare in quanto meccanismo immuno-mediato comporterebbe la liberazione dei mediatori dell'infiammazione (istamina, sostanza P, serotonina, ossido nitrico, etc.) divenendo essa stessa fattore di alterazione della barriera mucosa. Per quanto in letteratura esista poco interesse sul ruolo primario o secondario che le intolleranze alimentari potrebbero avere in alcune patologie, riteniamo importante riportare alcune osservazioni.

Le IgG hanno un importante ruolo come agenti di reazione immunitaria diretta contro antigeni alimentari (reazione immunitaria di tipo 3) in quanto possiedono attività simil-reaginic. In particolare la frazione IgG4 si lega alle mastcellule così come ai leucociti basofili inducendo la degranulazione e quindi il rilascio di mediatori (anafilotossine e peptidi chemiotattici). Sono segnalate reazioni IgG-mediate contro additivi, tossici ed antigeni alimentari. L'abbondanza di IgG in sede polmonare induce il sospetto di un ruolo attivo nell'asma di tipo intrinseco, dopo attivazione a livello intestinale. Nel 1985 Cohen riportò un caso di anemia severa e di bronchite cronica associata ad un elevato livello di anticorpi IgG (ma non IgE) verso proteine del latte vaccino. L'eliminazione dalla dieta del latte vaccino e dei suoi derivati comportò la guarigione del paziente ed una drastica riduzione degli anticorpi IgG specifici. Nel 1993 Casimir GJA osservò in pazienti con dermatite atopica elevati livelli di IgG verso le proteina della soia e la beta-lattoglobulina e come la dieta di eliminazione permettesse un sensibile miglioramento della patologia. Anticorpi serici IgG-reagenti con differenti proteine alimentari sono stati rilevati in un significativo numero di pazienti con malattia celiaca, malattia di Crohn e colite ulcerosa, der-

matite erpetiforme ed eczema atopico.

La 5-idrossitriptamina gioca un importante ruolo nel controllo della motilità intestinale. Un aumento del rilascio di 5-idrossitriptamina nel periodo post-prandiale potrebbe giocare un importante ruolo nella sindrome da intestino irritabile (SII). Il confronto fra 6 volontari sani e 5 pazienti con IBS mostra che questi ultimi hanno un aumento di 5HT per 4 ore dopo un pasto standard e come nella fase di digiuno non si ritrovi 5-HT nel plasma. In particolare la media dei picchi di 5-HT nei pazienti con SII risulta significativamente più alta (359 nmol/l, range 198-696 nmol/l) che nei volontari sani (83 nmol/l, range 7-190 nmol/l). L'incrementata produzione di serotonina si prolunga per tre ore contro un'ora dei soggetti di controllo.

Le mastcellule della mucosa intestinale costituiscono una fonte locale di istamina insieme alle cellule ECL. La deplezione istaminergica delle cellule ECL indotta dalla fluorometilistidina non blocca la secrezione acida conseguente alla legatura del piloro; la secrezione è tuttavia bloccata dagli antagonisti dei recettori H2. La degranulazione delle mastcellule della mucosa rilascia potenti mediatori che possono alterare le vie nervose enteriche e la funzione delle cellule muscolari lisce. E' stato osservato un aumento delle mastcellule (MMC) nella mucosa ileale di pazienti con SII. La positività della triptasi (parametro indiretto della MMC) era significativamente più alta nella mucosa del ceco rispetto alle restanti porzioni del grosso intestino in pazienti con SII.

L'ossido nitrico sintetasi (NOS) è presente in tre isoforme: costitutivo (c-NOS); endoteliale (e-NOS); inducibile (i-NOS). La i-NOS è indotta da LPS e citochine, è calcio indipendente e produce ossido nitrico per più tempo. In particolare la i-

NOS è attivata dall'IFN gamma e dall'IL-1 beta, ma non dal TNF-alfa. L'IFN gamma attiva la i-NOS entro 3 ore e tale attivazione si prolunga per 36 h; l'IL-1 beta la attiva entro 2 ore e l'effetto si prolunga per 6 ore. L'azione combinata delle due citochine ha un'azione 7 volte più potente ($p < 0.001$), effetto che evidente già a 2 ore, si prolunga per 48 ore.

L'ossido nitrico (NO) media i recettori NANC, inibendo la contrattilità della muscolatura circolare in molte specie. I recettori NANC diminuiscono l'attività spontanea della muscolatura longitudinale. L'attività dei recettori NANC è parzialmente abolita dall'inibizione della sintesi di NO. L'ossido nitrico è un neurotrasmettitore di tipo inibitorio che gioca un importante ruolo nel trasporto intestinale: non è conosciuto l'effetto dell'ossido nitrico sullo svuotamento gastrico. Si è voluto osservare questo aspetto a seguito della somministrazione di molsidomina che stimola la produzione di NO in pazienti volontari sani sottoposti a pasto liquido. In questi pazienti la capacità di svuotamento gastrico era sensibilmente diminuita rispetto al gruppo di controllo ($0,783 \pm 0,149$ vs $0,980 \pm 0,196$, $p < 0,05$). Si ipotizza pertanto che l'ossido nitrico liberato dalla molsidomina ritardi lo svuotamento gastrico.

L'innervazione colinergica stimola la peristalsi esofagea mentre quella nitrergica la inibisce. Il blocco dell'inibizione da ossido nitrico, indotto da antiossidanti per la L-nitro-arginina-metil-estere (L-NAME) determina un aumento drammatico della velocità di propagazione delle contrazioni esofagee. Nella muscolatura liscia dell'esofago neuroni con effetto inibitorio mediato dall'ossido nitrico controllano principalmente la distribuzione temporale e quindi la velocità di propagazione delle contrazioni esofagee, mentre i neuroni eccitatori colinergici determinano soprattutto la forza della contrazione. L'aumento delle onde di rilassamento transitorio dell'esofago sono nel 90-100% dei casi all'origine del reflusso patologico. In molti pazienti dispeptici si osserva la scomparsa dei fronti di attività peristaltica (Fase III IMC) e l'aumento delle onde di rilassamento transitorio dell'esofago. ♦

Per contattarci...

Telefono 06.4745.764
Fax 06.4817.004
redazione@omeonet.com