



## Test di provocazione orale per additivi alimentari

a cura della Commissione  
Allergia Alimentare della SIAIP

Enza D'Auria<sup>1</sup>  
Loredana Chini<sup>2</sup>  
Iride Dello Iacono<sup>3</sup> (coordinatore)  
Giovanna Monti<sup>4</sup>  
Piercarlo Poli<sup>1</sup>  
Giovanni Simeone<sup>5</sup>  
Giovanni Traina<sup>6</sup>  
Maria Carmen Verga<sup>7</sup>  
Pasquale Comberiatì<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup> UOSD Pediatria e Gastroenterologia Pediatrica, Sez. Allergologia-immunologia pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata;

<sup>3</sup> UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento;

<sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; <sup>5</sup> Pediatra di Famiglia ASL Brindisi, Distretto di Mesagne;

<sup>6</sup> UOC di Pediatria e Neonatologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Corona, Garbagnate Milanese (MI); <sup>7</sup> Pediatra di Famiglia, ASL Salerno; <sup>8</sup> Clinica Pediatrica, Università di Verona

Parole chiave:

**additivi alimentari, allergia alimentare, intolleranza, test di provocazione orale**

Corrispondenza

Iride Dello Iacono  
UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento  
E-mail: iridedello@hotmail.com

### Abstract

Gli additivi alimentari sono sostanze intenzionalmente aggiunte agli alimenti in virtù delle loro proprietà conservanti, ispessenti, coloranti, insaporenti, dolcificanti o antiossidanti. Nonostante la grande quantità di additivi attualmente impiegati dall'industria alimentare, solamente un numero molto ristretto è stato associato a reazioni avverse. Tra questi i principali sono: i coloranti chimici, i solfiti, il glutammato monosodico, i nitrati e nitriti, i parabeni e l'aspartame.

Le reazioni avverse da additivi alimentari più frequentemente segnalate in letteratura sono l'orticaria cronica, l'angioedema, le esacerbazioni asmatiche e l'anafilassi. Tuttavia la presenza di una vera sensibilizzazione per additivi alimentari è rara, oltre che difficile da dimostrare. Tale difficoltà consiste innanzitutto nella mancanza di test cutanei standardizzati per additivi alimentari. Il test di provocazione orale è attualmente il solo strumento diagnostico in grado di stabilire un nesso di causalità tra sintomi e assunzione di un additivo alimentare. Tuttavia, il test di provocazione orale per additivi alimentari è ancora una procedura gravata da diverse difficoltà operative, quali la scelta delle dosi, la modalità e gli intervalli di somministrazione. Per alcuni additivi, quali i solfiti e il glutammato monosodico, sono stati pubblicati studi con specifici riferimenti per il dosaggio, mentre per altri occorre utilizzare una dose stimata superiore a quella ingerita in un singolo pasto, non superando la dose massima giornaliera accettabile.

Le reazioni allergiche ad allergeni presenti negli alimenti a cui sono stati aggiunti gli additivi sono molto più frequenti e dovrebbero essere sempre considerate per prime in caso di sospetta reazione avversa alimentare.

### Abbreviazioni

ADI: *acceptable daily intakes*; MSG: glutammato monosodico; MP: metabisolfito di potassio; TPO: test di provocazione orale

### Introduzione

Gli additivi alimentari sono sostanze normalmente non consumate in quanto tali, ma intenzionalmente aggiunte agli alimenti per le loro proprietà conservanti, ispessenti, coloranti, insaporenti, dolcificanti o antiossidanti<sup>1</sup>. Nell'Unione Europea tutti gli additivi alimentari sono identificati da un codice costituito da un numero progressivo preceduto dalla lettera "E" (es. E 102 o tartrazina)<sup>1</sup> (Tab. I).

Nonostante la grande quantità di additivi attualmente impiegati dall'industria alimentare, solamente un numero molto ristretto è stato associato a reazioni

**Tabella I.** Principali additivi alimentari attualmente approvati dall'Unione Europea, rappresentati dal rispettivo codice (Regolamento UE n. 1129/2011) (da <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=40769&parte=1%20&serie=>).

| Coloranti (E100 - E199)      | Conservanti (E200 - E299)       | Antiossidanti e regolatori di acidità (E300 - E399) | Addensanti, stabilizzanti, emulsionanti (E400 - E499) | Regolatori di acidità e antiagglomeranti (E500 - E599) | Esaltatori di sapidità (E600 - E699) | Vari (E900 - E999)                    | Altri prodotti (E 1100 - E1599) |
|------------------------------|---------------------------------|---|---|--|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Giallo (E100 - E109)         | Sorbati (E200 - E209)           | Ascorbati (E300 - E309)                             | Alginati (E400 - E409)                                | Acidi e basi inorganiche (E500 - E509)                 | Glutammati (E620 - E629)             | Cere (E900 - E909)                    |                                 |
| Arancione (E110 - E119)      | Benzoati (E210 - E219)          | Gallati e eritorbati (E310 - E319)                  | Gomma naturale (E410 - E419)                          | Cloruri e solfati (E510 - E519)                        | Inosinati (E630 - E639)              | Glasse (E910 - E919)                  |                                 |
| Rosso (E120 - E129)          | Solfuri (E220 - E229)           | Lattati (E320 - E329)                               | Altri agenti naturali (E420 - E429)                   | Solfati e idrossidi (E520 - E529)                      | Altri (E640 - E649)                  | Agenti ausiliari (E920 - E929)        |                                 |
| Blu e violetto (E130 - E139) | Fenoli e formiati (E230 - E239) | Citrati e tartrati (E330 - E339)                    | Derivati del polioossietilene (E430 - E439)           | Sali dei metalli alcalini (E530 - E549)                |                                      | Gas per confezionamento (E930 - E949) |                                 |
| Verde (E140 - E149)          | Nitriti e nitriti (E240 - E259) | Fosfati (E340 - E349)                               | Emulsionanti naturali (E440 - E449)                   | Silicati (E550 - E559)                                 |                                      | Dolcificanti (E950 - E969)            |                                 |
| Marrone e nero (E150 - E159) | Acetati (E260 - E269)           | Malati e adipati (E350 - E359)                      | Fosfati (E450 - E459)                                 | Stearati e gluconati (E570 - E579)                     |                                      | Schiumogeni (E990 - E999)             |                                 |
| Altri (E160 - E199)          | Lattati (E270 - E279)           | Succinati e fumarati (E360 - E369)                  | Derivati della cellulosa (E460 - E469)                | Altri (E580 - E599)                                    |                                      |                                       |                                 |
|                              | Propionati (E280 - E289)        | Altri (E370 - E399)                                 | Derivati degli acidi grassi (E470 - E489)             |  |                                      |                                       |                                 |
|                              | Altri (E290 - E299)             |   | Altri (E490 - E499)                                   |  |                                      |                                       |                                 |

avverse<sup>2</sup>. Tra questi i principali sono: i coloranti chimici (es. la tartrazina, un colorante giallo contenuto in diverse bevande, dolci, gelati, marmellate e sciroppi, canditi, sottaceti); i solfiti, tra cui il biossido di zolfo, solfato di sodio, solfato di potassio, bisolfito, metabisolfito, utilizzati come conservanti degli alimenti e presenti in molti cibi confezionati; il glutammato monosodico (MSG) usato come conservante e insaporente di cibi confezionati; i nitrati e nitriti, usati come insaporenti e coloranti per lo più nella lavorazione di carni come salsicce e salami; i parabeni, largamente usati come conservanti sia nei cibi che nei farmaci; l'aspartame,

un dolcificante artificiale a basso contenuto calorico<sup>3</sup>. I pochi studi epidemiologici condotti mostrano una prevalenza piuttosto bassa di reazioni avverse ad additivi alimentari nella popolazione generale, stimata intorno all'1% negli adulti e al 1-2% nei bambini, con una maggior prevalenza nei bambini atopici<sup>4-6</sup>. Le reazioni avverse agli additivi alimentari più frequentemente segnalate in letteratura sono l'orticaria cronica e l'angioedema, sebbene siano stati descritti anche episodi di anafilassi, crisi asmatiche, riacutizzazione di dermatite atopica, rinite e infine disturbi del comportamento<sup>7-15</sup>. A oggi tuttavia permangono

numerose incertezze riguardo il possibile ruolo degli additivi nella patogenesi di queste condizioni cliniche, in quanto la presenza di una vera sensibilizzazione è rara, oltre che difficile da dimostrare<sup>16</sup>. Tale difficoltà consiste innanzitutto nella mancanza di test cutanei standardizzati per additivi alimentari. Sebbene siano state descritte reazioni di ipersensibilità con prove cutanee positive per solfiti e coloranti naturali, i test cutanei non sembrano avere valore diagnostico per gran parte degli additivi<sup>17</sup>. Il test di provocazione orale (TPO) per additivi alimentari, preceduto da una dieta di esclusione, è attualmente il solo strumento diagnostico che consente di stabilire una relazione di causalità<sup>18</sup>.

## Test di provocazione orale per additivi alimentari

Il TPO in doppio cieco controllato contro placebo è la procedura più rigorosa per diagnosticare una reazione avversa agli additivi, così come ad alimenti. Tuttavia in considerazione della difficoltà di esecuzione, spesso nella pratica clinica si ricorre a un TPO in singolo cieco controllato contro placebo.

Il TPO per additivi è una procedura tuttora gravata dalla mancanza di standardizzazione e da diverse difficoltà operative, quali la scelta delle dosi, degli intervalli di somministrazione e dei veicoli da utilizzare per mascherare l'additivo o il placebo, oltre che da difficoltà interpretative del test, in particolare nella popolazione pediatrica<sup>18</sup>.

*Considerazioni generali:* i TPO devono essere eseguiti solo da medici con l'esperienza necessaria per gestire i sintomi che ne derivano, e in ambienti appropriati, dotati di farmaci d'emergenza (in particolare adrenalina), attrezzature e personale di supporto. I TPO in pazienti con asma dovrebbero essere eseguiti solo quando i sintomi siano controllati. L'esame non è in genere richiesto in soggetti con precedente anafilassi: in questi casi, infatti, un'anamnesi fortemente suggestiva e un prick test positivo possono essere sufficienti per la diagnosi. Durante il TPO per additivi alimentari i soggetti devono essere costantemente monitorati e tutti i sintomi che si sviluppano devono essere trattati tempestivamente e in modo adeguato. I pazienti devono essere osservati fino a quando tutti i sintomi siano com-

pletamente risolti e per un periodo di almeno due ore dopo l'ultima dose.

*Mascheramento e placebo:* in diversi studi in cui è stato eseguito un TPO per additivi in doppio cieco sono state utilizzate delle capsule opache come mezzo per mascherare l'additivo o il placebo. Tale approccio risulta di difficile applicazione nella popolazione pediatrica per la ridotta compliance dei bambini alla deglutizione, e per l'allungamento dei tempi di digestione e assorbimento, che rendono necessari intervalli più lunghi tra l'assunzione delle diverse dosi e i periodi di osservazione dopo ciascuna somministrazione<sup>18</sup>. Gli additivi possono essere mascherati in altri modi oltre alle capsule. Ad esempio, per effettuare un TPO in soggetti che hanno sperimentato reazioni asmatiche da liquidi contenenti metabisolfito di potassio, è possibile utilizzare come veicolo succo di limone fresco e zucchero, poiché il gusto della limonata è forte abbastanza da coprire il gusto della soluzione contenente il metabisolfito. L'utilizzo del placebo è fortemente raccomandato per escludere reazioni falsamente positive, dovute ad ansia o altre percezioni soggettive. Non è inusuale che i soggetti sviluppino sintomi soggettivi al placebo, particolarmente alle dosi somministrate all'inizio del TPO. Se un paziente reagisce alla dose iniziale del placebo, è raccomandabile spiegarli che la reazione è stata causata dal placebo e che è dovuta alla capacità dell'organismo a riprodurre le sensazioni in un ambiente suggestivo. La maggior parte dei pazienti sono rassicurati dal sapere che non hanno una allergia pericolosa. Al paziente non dovrebbe essere detto se e quando le dosi di placebo saranno utilizzate o altri dettagli in merito alla procedura, poiché questo può dare origine a errate interpretazioni.

*Dosi da somministrare:* differenti dosaggi e differenti intervalli di somministrazione sono stati utilizzati in vari studi, anche per lo stesso tipo di additivo alimentare<sup>6 8 9</sup>. Come regola generale, la dose finale del TPO dovrebbe essere maggiore di quella alla quale risulterebbe esposto il soggetto durante un singolo pasto (dose naturale). Il "Joint Expert Committee on Food Additives", promosso dall'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura (FAO) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha stimato una dose giornaliera accettabile (*acceptable daily intakes* – ADIs) per gli additivi alimentari espressa in mg per kg di peso corporeo<sup>19</sup>. Le ADIs per gli additivi più comunemente utilizzati sono riportate

**Tabella II.** Test di provocazione orale per additivi alimentari (da: Simon RA, 2003<sup>4</sup>, vedi Up To Date per una lettura approfondita).

| Additivo                               | Dose massima accettabile (mg/kg peso)* | Dose per capsula | Capsule nel Test di provocazione orale |
|--|--|------------------|--|
| 1. Tartrazina (Colorante Giallo E 102) | 0 to 0,75                              | 50 mg            | 1 capsula                              |
| 2. Aspartame                           | 40                                     | 500 mg           | 1 capsula                              |
| 3. Metabisolfito di potassio           | 0 a 0,7                                | 100 mg           | 1 capsula                              |
| 4. Glutammato di sodio                 | Non specificato                        | 500 mg           | 5 capsule (2500 mg)                    |
| 5. Sodio benzoato                      | 0 a 5                                  | 100 mg           | 1 capsula                              |
| 6. Metilparabene                       | 0 a 10                                 | 100 mg           | 1 capsula                              |
| 7. Butilidrossianisolo (E320)          | 0,5 a 2                                | 250 mg           | 1 capsula                              |
| 8. Butilidrossitoluolo (E321)          | 0 a 0,5                                | 250 mg           | 1 capsula                              |
| 9. Colorante giallo "tramonto" (E110)  | circa 8                                | 50 mg            | 1 capsula                              |
| 10. Nitrito di sodio                   | 0 a 5                                  | 50 mg            | 1 capsula                              |
| 11. Nitrito di sodio                   | 0 a 0,4                                | 50 mg            | 1 capsula                              |

\* Dati ricavati dai reports della Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) e Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO).

di seguito nella Tabella II. Le dosi mostrate possono essere utilizzate come dosi massime dalle quali partire per graduare le somministrazioni nel corso del TPO per i singoli additivi.

### Test di provocazione orale per alcuni specifici additivi

Una delle più frequenti reazioni avverse da additivi alimentari è la reazione di broncocostrizione indotta dai solfiti. Tale reazione si verifica più frequentemente nei soggetti asmatici, soprattutto se steroide-resistenti<sup>20</sup>. Pochi studi sono stati condotti a tal proposito nella popolazione pediatrica. Friedman ed Easton hanno riscontrato che in un gruppo di 51 bambini asmatici di età tra 5 e 17 anni, senza storia di intolleranza ai solfiti, 18 (36%) presentavano una riduzione del FEV1 del 20% dopo TPO con metabisolfito di potassio (MP) in soluzione acidificata<sup>21</sup>. I meccanismi patogenetici della sensibilità ai solfiti nei soggetti asmatici non sono a oggi ben definiti<sup>22</sup>. Diversi meccanismi sembrano essere coinvolti, in considerazione del fatto che reazioni di broncocostrizione sono state osservate dopo esposizione ai solfiti non solo per via orale, ma anche per via inalatoria, endovenosa e topica oculare<sup>20</sup>. Dai

dati disponibili in letteratura sembrerebbe inoltre esistere una certa variabilità di reazione a seconda della via di somministrazione. La maggior parte dei soggetti sensibili reagisce dopo inalazione del biossido di zolfo, prodotto dalla trasformazione del metabisolfito quando questo viene ingerito in soluzioni acide o in soluzioni neutre acidificate poi a livello dello stomaco. Una minore percentuale di soggetti sembra invece reagire già a piccole quantità di solfiti ingerite per via orale. In questi ultimi è stata ipotizzata la presenza di un deficit dell'enzima sulfito-ossidasi che è necessario per inattivare i solfiti<sup>20</sup>. In considerazione di tale eterogeneità nei meccanismi patogenetici, il TPO in doppio-cieco con contro placebo rappresenta il solo metodo effettivo per poter porre diagnosi di reazione ai solfiti. Nell'ultima decade è stato pubblicato un protocollo per eseguire il TPO controllato, in doppio-cieco per i solfiti, che risulta ancora molto attuale. Tale protocollo prevede di eseguire il test con placebo e con solfiti in due giorni separati in sequenza randomizzata. Per il challenge con solfiti viene utilizzato il MP in due formati: mascherato all'interno di capsule deglutibili e disciolto in soluzione liquide neutre quali soluzione acquose a base di saccarosio. In questo modo è possibile testare i due pattern più frequenti di reazione avversa ai solfiti, quella orale e quella da inalazione di biossido di zolfo. Per il challenge con placebo si

utilizzano invece capsule e soluzioni neutre contenenti saccarosio. Lo schema prevede di somministrare dapprima le capsule a intervalli di 30 minuti contenenti rispettivamente 1, 5, 25, 50, 100 e 200 mg di MP, misurando il FEV1 basale e 30 minuti dopo ogni singola dose o in alternativa se il paziente diventa sintomatico. Se non si verificano reazioni, si passa a somministrare la soluzione neutra alle dosi rispettivamente di 1, 10 e 20 mg a intervalli di 30 minuti, misurando il FEV1 30 minuti dopo ogni singola dose e/o se il paziente diventa sintomatico. Nei soggetti con sospetta reazione asmatica da bevande a base di solfiti è preferibile eseguire il challenge con MP in soluzioni acidificate, come ad esempio un succo di limone (rigorosamente *sulfite-free*), che maschera il sapore intenso del MP e consente una più rapida formazione di biossido di zolfo. La soluzione va pertanto tenuta in bocca per 10-15 secondi prima di essere deglutita così da favorire l'inalazione del biossido di zolfo. In questo caso lo schema di somministrazione prevede come prima dose 0,1 mg di MP diluito in 20 ml di succo di limone. Occorre sempre misurare il FEV1 basale e dopo 10 minuti dalla dose. Se non compaiono reazioni, si somministrano a intervalli di 10 minuti rispettivamente 0,5, 1, 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 150, e 200 mg di MP sempre diluiti in 20 ml di succo di limone, misurando il FEV1 10 minuti dopo ogni singola dose e/o se il paziente diventa sintomatico. In tutti i casi il challenge è considerato positivo se si verifica una riduzione del FEV1  $\geq 20\%$  rispetto al valore basale <sup>20</sup>.

Diversi studi hanno preso in considerazione anche le reazioni al MSG. Yang et al. <sup>23</sup>, hanno sottoposto al TPO in doppio cieco con controllo placebo 61 giovani adulti sani con storia di sintomi soggettivi indotti da MSG. L'obiettivo di questi ricercatori era quello di documentare in modo rigoroso la correlazione tra ingestione di MSG e la comparsa di un quadro sintomatico descritto in letteratura come "sindrome del ristorante cinese" caratterizzato da cefalea, sensazione di bruciore lungo la regione del collo, oppressione toracica, palpitazioni, astenia generalizzata, nausea e sudorazione <sup>23 24</sup>. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a un iniziale test con placebo e con 5 g di MSG (disciolto in 200 ml di succo di limone per mascherare il gusto) in 2 giorni distinti e in sequenza randomizzata, monitorando la comparsa di reazioni ogni 15 minuti e misurando i parametri vitali ogni 30 minuti per un totale di 2 ore di osservazione dopo il test. I soggetti che

riportavano almeno due reazioni tipiche a uno solo dei due challenge sono stati poi nuovamente sottoposti a test con placebo e con dosi crescenti di MSG, rispettivamente di 1,25, 2,5 e 5 g. Dei 61 pazienti iniziali, nessuno ha presentato sintomi di orticaria-angioedema, rinocongiuntivite, asma o anafilassi durante o dopo il test; relativamente ai sintomi soggettivi, quali cefalea, astenia generalizzata, sensazione di calore, parestesie e irrigidimento muscolare, 6 partecipanti (9,8%) hanno riportato tali sintomi sia con MSG che con placebo, 22 (36,1%) solo dopo MSG e 15 (24,6%) solo dopo il placebo, con una frequenza di reazioni non statisticamente differente tra questi gruppi ( $p = 0,324$ ). I risultati del secondo challenge condotto in chi aveva avuto reazioni al solo MSG o al placebo, hanno confermato la persistenza di reazioni al placebo come elemento confondente e sebbene sia stato evidenziato un trend in crescita dei sintomi soggettivi all'aumentare della dose di MSG, la relazione tra assunzione di MSG e la comparsa di sintomi soggettivi è risultata controversa. Gli autori concludono dicendo che il TPO con MSG ha indotto i sintomi in quei soggetti con presunta sensibilità a tale additivo <sup>24</sup>. Tuttavia, il meccanismo alla base di queste reazioni resta sconosciuto e i sintomi osservati non supportano un meccanismo di tipo IgE-mediato. In uno studio multicentrico più recente, Geha et al. <sup>25</sup>, hanno valutato la relazione tra assunzione di MSG e comparsa di sintomi soggettivi su 130 giovani adulti sani. I partecipanti sono stati sottoposti a un iniziale challenge in doppio cieco contro placebo e MSG a un dosaggio di 5 grammi; chi presentava 2 o più sintomi soggettivi veniva sottoposto a 4 serie di challenge in doppio cieco contro placebo e MSG a dosaggi crescenti. Tra tutti i partecipanti allo studio, 50 (38,5%) hanno presentato reazioni solo all'MSG, 17 (13,1%) solo al placebo e 19 (14,6%) hanno risposto ad entrambi. Tra i soggetti ( $n = 37$ ) che hanno risposto a 5 gr di MSG al primo challenge solo la metà ( $n = 19$ ) ha presentato reazioni alla stessa dose durante il secondo challenge, suggerendo l'inconsistenza delle risposte e della relazione tra assunzione di MSG e comparsa di sintomi <sup>25</sup>. Pertanto, sebbene ci siano dati secondo cui l'assunzione di dosi elevate di MSG ( $> 3$  gr) a stomaco vuoto senza concomitante assunzione di cibo possa causare in alcuni individui sintomi soggettivi transitori e clinicamente poco rilevanti, non ci sono evidenze conclusive che l'assunzione di MSG con la dieta possa essere responsabile della comparsa di tali sintomi <sup>26</sup>.

Recentemente alcuni studi hanno suggerito un possibile ruolo degli additivi nella patogenesi dell'orticaria cronica. Di Lorenzo et al. hanno riscontrato che su 116 giovani adulti affetti da orticaria cronica idiopatica e con un TPO in doppio cieco contro placebo positivo per un mix di sei additivi alimentari, 24 (20%) presentavano anche un test positivo per un singolo additivo tra quelli testati <sup>7</sup>. In un case report del 2002 è stata descritta la storia di una donna di 44 anni con una orticaria cronica e rinite perenne, con miglioramento dei sintomi dopo dieta di eliminazione di 4 settimane per additivi alimentari. In seguito la donna è stata sottoposta a numerosi TPO in doppio cieco, utilizzando placebo e 8 diversi additivi somministrati in singola dose per via orale mediante capsula opaca, a distanza di una settimana l'uno dall'altra. Dopo circa 45 minuti dall'ingestione di MSG (100 mg) la donna avrebbe presentato un'orticaria grave, mentre l'assunzione di sodio metabisolfito (25 mg) e di idrossianisolo butilato (10 mg) avrebbe esacerbato la rinite. Analoga sintomatologia è quindi ricomparsa dopo aver ripetuto il TPO in doppio cieco con i tre additivi in causa <sup>9</sup>. Tuttavia il ruolo degli additivi nella patogenesi delle lesioni cutanee e in particolare dell'orticaria rimane ancora incerto. In un recente studio 54 bambini e giovani adulti allergici o con orticaria cronica sono stati sottoposti a TPO controllato in doppio cieco con un mix di 7 additivi alimentari, per valutare il ruolo degli additivi come fattori scatenanti o esacerbanti reazioni cutanee. Prima di procedere al TPO i partecipanti hanno eseguito una dieta di eliminazione per additivi nei 7 giorni precedenti, oltre a prick test e patch test per

i singoli additivi. La miscela è stata creata utilizzando 1/10 della massima ADI di ciascun additivo, ed è stata somministrata in 3 dosi distinte (ovvero 1/6, 2/6 e 3/6 del quantitativo totale) a intervalli di 30 minuti l'una dall'altra, con osservazione clinica per 6 ore dalla fine del test. Dei 54 partecipanti, 2 pazienti (3,7%) hanno presentato prick test positivi e 3 (5,6%) patch test positivi, sebbene nessuno di questi risultati sia riuscito a predire la positività del challenge, confermando la scarsa utilità dei test cutanei nel sospetto di reazione avversa ad additivi. La maggior parte dei pazienti (81,5%) non ha presentato alcuna reazione al TPO, 5 pazienti (9,3%) hanno avuto una reazione solo al mix di additivi e 3 pazienti (5,5%) hanno reagito solo al placebo, con una frequenza di reazioni statisticamente non differente tra questi due gruppi ( $p = 5,48$ ) <sup>8</sup>.

Infine, in un recente studio pilota, Kang et al. hanno valutato l'utilizzo del test di attivazione dei basofili (BAT) come alternativa al challenge orale per additivi alimentari, riportando tuttavia scarsi risultati. Ulteriori studi sono necessari per definire il possibile ruolo del BAT nelle intolleranze agli additivi alimentari. Tale metodica avrebbe il vantaggio di non essere influenzata dall'eventuale terapia assunta dal paziente e potrebbe ad esempio essere molto utile nei pazienti con orticaria cronica severa, in cui la necessità di sospendere la terapia antistaminica almeno nei tre giorni precedenti il TPO aumenta il rischio di falsi positivi al test. Al momento tuttavia il BAT sembrerebbe poter avere un ruolo soprattutto come test di screening, per individuare tra i diversi additivi quelli da testare mediante TPO <sup>27</sup>.

## Messaggi chiave

- Tra le migliaia di additivi alimentari attualmente in uso, solo un piccolo numero sono stati implicati in reazioni allergiche e pseudo-allergiche. I sintomi per i quali può essere utile una valutazione allergologica includono orticaria e angioedema, crisi asmatiche e anafilassi.
- Le reazioni allergiche agli alimenti a cui sono stati aggiunti gli additivi (es. frutta secca e crostacei) sono molto più frequenti e dovrebbero essere sempre considerate per prime nella diagnosi differenziale di reazione avversa alimentare.
- Il test di provocazione orale è l'unica procedura in grado di dimostrare un nesso di causalità tra sintomi e assunzione di un additivo alimentare.
- Il test di provocazione orale per additivi alimentari non è ancora una procedura standardizzata. Le dosi di additivo da somministrare durante il test sono spesso stabilite empiricamente. Per alcuni additivi, sono stati pubblicati studi con specifici riferimenti per il dosaggio, mentre per altri occorre utilizzare una dose stimata superiore a quella ingerita in un singolo pasto, non superando la dose massima giornaliera accettabile (ADI). Durante il test, gli additivi possono essere nascosti in capsule opache, o mascherati all'interno di veicoli fortemente aromatizzati.
- Alcuni pazienti possono reagire al placebo, di solito con sintomi soggettivi. Questi individui possono trarre grandi vantaggi da un'appropriate consulenza e dall'essere rassicurati.



## Bibliografia

- <sup>1</sup> Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. [http://eur-lex.europa.eu/legal\\_content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1333&from=EN](http://eur-lex.europa.eu/legal_content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1333&from=EN)
- <sup>2</sup> Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants. World Health Organ Tech Rep Ser 2007;1-225.
- <sup>3</sup> Rangan C, Barceloux DG. Food additives and sensitivities. *Dis Mon* 2009;55:292-311.
- <sup>4</sup> Simon RA. Adverse reactions to food additives. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:62-6.
- <sup>5</sup> Fuglsang G, Madsen C, Saval P, et al. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:123-9.
- <sup>6</sup> Fuglsang G, Madsen G, Halken S, et al. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994;49:31-7.
- <sup>7</sup> Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:235-42.
- <sup>8</sup> Park HW, Park CH, Park SH, et al. Dermatologic adverse reactions to 7 common food additives in patients with allergic diseases: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1059-61.
- <sup>9</sup> Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:531-2.
- <sup>10</sup> Wuthrich B, Kagi MK, Stucker W. Anaphylactic reactions to ingested carmine (E120). *Allergy* 1997;52:1133-7.
- <sup>11</sup> Anibarro B, Seoane J, Vila C, et al. Occupational asthma induced by inhaled carmine among butchers. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16:133-7.
- <sup>12</sup> Nish WA, Whisman BA, Goetz DW, et al. Anaphylaxis to anatto dye: a case report. *Ann Allergy* 1991;66:129-31.
- <sup>13</sup> Devlin J, David TJ. Tartrazine in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1992;67:709-11.
- <sup>14</sup> Asero R. Perennial rhinitis induced by benzoate intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:197.
- <sup>15</sup> McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:1560-7.
- <sup>16</sup> Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:168-71.
- <sup>17</sup> Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.
- <sup>18</sup> Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(Suppl. 6):S365-83.
- <sup>19</sup> The website of the International Programme of Chemical Safety contains links to monographs and evaluations of the Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) <http://www.inchem.org/> (Accessed on July 20, 2012).
- <sup>20</sup> Bush RK, Zoratti E, Taylor SL. Diagnosis of sulfite and aspirin sensitivity. *Clin Rev Allergy* 1990;8:159-78.
- <sup>21</sup> Friedman ME, Easton JG. Prevalence of positive metabisulfite challenges in children with asthma. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology* 1987;1:53-9.
- <sup>22</sup> Vally H, Thompson PJ, Misso NL. Changes in bronchial hyperresponsiveness following high- and low-sulphite wine challenges in wine-sensitive asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1062.
- <sup>23</sup> Yang WH, Drouin MA, Herbert M, et al. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:757-62.
- <sup>24</sup> Rangan C, Barceloux DG. Food additives and sensitivities. *Dis Mon* 2009;55:292-311.
- <sup>25</sup> Geha RS, Beiser A, Ren C, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:973-80.
- <sup>26</sup> Williams AN, Woessner KM. Monosodium glutamate 'allergy': menace or myth? *Clin Exp Allergy* 2009;39:640-6.
- <sup>27</sup> Kang MG, Song WJ, Park HK, et al. Basophil activation test with food additives in chronic urticaria patients. *Clin Nutr Res* 2014;3:9-16.