



Società Italiana di
Allergologia, Asma ed
Immunologia Clinica

THE EFFECTS OF LOW-NICKEL DIET COMBINED WITH ORAL ADMINISTRATION OF SELECTED PROBIOTICS ON PATIENTS WITH SYSTEMIC NICKEL ALLERGY SYNDROME (SNAS) AND GUT DYSBIOSIS

Lombardi F. et al. Nutrients 2020, 12, 1040; doi:10.3390/nu12041040

Recensione a cura di: Marta Catoni - Specialista in Allergologia, Roma

Ad oggi risultano numerose le patologie che entrano in diagnosi differenziale con le allergie alimentari ed è opportuno conoscerle per poterle inquadrare, diagnosticare e trattare quando possibile. Una di queste è la SNAS (sindrome da allergia sistemica al Nichel), caratterizzata dalla comparsa di sintomi gastrointestinali simili a quelli della sindrome dell'intestino irritabile (nausea, pirosi, meteorismo, dolore addominale, diarrea, stipsi) in aggiunta alle lesioni tipiche cutanee, quando, in soggetti sensibilizzati, vengano ingeriti cibi contenenti nichel. Questo quadro clinico di allergia che sta emergendo, è associato ad una disregolazione del sistema immunitario (massivo infiltrato di linfociti T CD4+ pro-infiammatori nella lamina propria e nell'epitelio duodenale), e ad un coinvolgimento delle citochine Th2-type come IL-5 e IL-13. Il Nickel (Ni) è un elemento chimico ampiamente diffuso nell'ambiente. L'esposizione topica al Ni avviene tramite oggetti metallici, prodotti per uso domestico e cosmetici, sebbene l'esposizione sistemica sia possibile attraverso il cibo, l'acqua, impianti chirurgici e materiali usati in ortodonzia. La presentazione classica dell'allergia al Nichel è una dermatite allergica da contatto (DAC), una patologia infiammatoria cutanea T-mediata, causata dall'esposizione ripetuta della pelle ad uno specifico antigene in un individuo sensibilizzato. L'assorbimento sistemico del Nichel può scatenare reazioni sistemiche e sintomi gastrointestinali. Alcuni studi hanno descritto un miglioramento della dermatite con un dieta Ni-free per un periodo da 4 settimane fino a 6 mesi, inoltre la desensibilizzazione riduce i sintomi e induce la tolleranza orale al Nichel, permettendo ai pazienti di reintrodurre in maniera sicura cibi che ne contengono grandi quantità, migliorando la loro qualità di vita. Alcuni studi suggeriscono che l'esposizione alimentare al Nichel possa alterare l'equilibrio del microbiota intestinale, con un impatto tossicologico sull'ecosistema e sulla funzione intestinale. Questa disregolazione quantitativa e qualitativa del microbiota intestinale è indicativa di una condizione patologica chiamata disbiosi, che può causare sintomi di vario tipo e severità in patologie immunologiche, metaboliche, psichiatriche ed intestinali. La disbiosi intestinale è associata con un alterato metabolismo microbico con una maggiore produzione e riassorbimento di metaboliti dei batteri intestinali derivati dalla demolizione del triptofano e dosabili nelle urine come l'indicano (3-indossil-solfato) e lo scatolo (3-metil-indolo), utilizzati infatti per la diagnosi stessa di disbiosi. In questo contesto, i probiotici hanno un enorme potenziale nel modificare il microbiota intestinale con effetti benefici come



Società Italiana di
Allergologia, Asma ed
Immunologia Clinica

miglioramento della digestione, potenziamento dell'immunità e riduzione del rischio di sviluppare alcune patologie. Questo lavoro ha avuto come obiettivo quello di valutare gli effetti di una dieta a basso contenuto di Nichel da sola o in combinazione con assunzione di probiotici sulla sensibilità al Nichel e sui markers urinari di disbiosi in soggetti con SNAS. Le evidenze hanno mostrato come un'associazione di dieta low-Ni con utilizzo di probiotici sia più efficace della dieta da sola nel ridurre i markers urinari di disbiosi, migliorando la stessa e ripristinando un microbiota salutare. Sono stati arruolati 51 pz con storia clinica di complessa sintomatologia con frequente impegno del tratto GI (gonfiore addominale, tensione, disturbi intestinali, crampi, dispepsia, pirosi, nausea e/o vomito), della cute (prurito, dermatografismo) e talvolta anche sistemico (cefalea, artralgie diffuse, astenia, edema, stomatiti ed ulcere). Son state escluse le patologie in DD con la SNAS (celiachia, IBD, malattie neurologiche e dermatologiche). Criteri di esclusione sono stati: overgrowth batterico (SIBO), patologie autoimmuni attive, infezioni, sensibilizzazione forte ad allergeni respiratori. Il secondo step diagnostico è stato quello di eseguire test di provocazione orale con Nichel (in compresse a dosaggi crescenti) vs placebo (Ni-OST) e il patch test per il Nichel. La diagnosi di disbiosi è stata formulata basandosi sulla quantificazione urinaria dei due metaboliti derivati dalla decomposizione del triptofano ed assegnando al paziente un grado di disbiosi (da I a III).

Tutti i 51 pazienti sono stati invitati a seguire una dieta a basso contenuto di Nichel che, prevedeva la temporanea esclusione di cibi con una concentrazione di Ni superiore a 50 µg/Kg, più alcune norme igieniche specifiche per la preparazione e la conservazione del cibo (evitando contenitori metallici e usando vetro, pyrex, teflon e contenitori in ceramica). La dieta low-Ni è stata seguita per 3 mesi , dopo i quali il paziente è stato sottoposto ad una nuova analisi per verificare i benefici ottenuti. I cibi evitati sono stati: mandorle, albicocche, asparagi, avocado, carote, cavolfiori, cacao, lenticchie, lattuga, aragosta, mais, margarina, funghi, molluschi, fichi, nocciole, avena, pesce, aringhe, patate, prugne, the, pomodori, passata di pomodoro, cipolle, ostriche, arachidi, piselli, fagioli, cavoli, passera di mare, uva passa, crostacei, noci e lievito. In aggiunta, considerando che lo studio mira ad analizzare comparativamente gli effetti di una dieta a basso contenuto di Nichel da sola e combinata con somministrazione di probiotici, a tutti i pazienti è stato chiesto di non assumere latte, yogurt e derivati del latte durante il periodo di osservazione per evitare un'influenza sui parametri rilevati. Dei 51 pazienti arruolati, 22 hanno assunto probiotici(specifica in base al tipo di disbiosi riscontrata al test) per 3 mesi di pari passo con la dieta low-Ni prescritta. Nessun evento avverso è stato riscontrato con l'uso di probiotici. I pazienti sono stati divisi in diversi gruppi valutando gli elevati livelli di scatolo, indicano o entrambi e caratterizzando quindi il tipo di disbiosi(fermentativa, putrefattiva o mista). A tre mesi di trattamento con dieta low-Ni da sola o con probiotici, sono stati risottoposti al test di disbiosi e Ni-OST. I livelli urinari di indicano e scatolo risultavano ridotti dopo il trattamento. La sensibilità al Ni risultava significativamente ridotta dopo il trattamento e dimostrata dai maggiori livelli di nichel da dover assumere per sviluppare segni e sintomi della sindrome SNAS rispetto a prima del trattamento. Inoltre, la percentuale di pazienti con disbiosi risultava significativamente ridotta dopo il trattamento, con shift verso la condizione di eubiosi. La sensibilità al Ni



Società Italiana di
Allergologia, Asma ed
Immunologia Clinica

risultava significativamente ridotta sia con la sola dieta che con la dieta associata a probiotici. La disbiosi invece risultava corretta in una percentuale di pazienti nettamente maggiore nel gruppo che aveva assunto la formulazione probiotica associata alla dieta low-Nichel. È interessante notare come i benefici della dieta low-Nichel, da sola o combinata con probiotici, si siano mantenuti fino a 4 -6 settimane dalla sospensione. Alla fine di questo periodo infatti, i sintomi sono gradualmente riapparsi tornando ai livelli iniziali in tutti i pazienti, ciò indica che i fattori di rischio individuali non permettono la stabilità degli effetti positivi. Viene fortemente suggerito dai risultati che una terapia probiotica mirata è un effettivo aiuto nel correggere la disbiosi intestinale associata con la SNAS ed il conseguente danno alla barriera epiteliale intestinale. Mentre diversi studi hanno riportato gli effetti benefici del consumo orale di probiotici in alcune patologie allergiche inclusa la dermatite atopica, le allergie respiratorie, l'orticaria e l'allergia alle proteine del latte, questo è il secondo studio finora condotto sull'effetto della supplementazione con probiotici nei pazienti con SNAS. Servirebbero ulteriori studi per identificare il meccanismo sottostante la disbiosi intestinale associata con la SNAS e per definire il trattamento con probiotici secondo un protocollo che tenga conto delle diversità dei pazienti ma allo stesso tempo preveda approcci metodologici comuni utili a definire stato e funzionalità del microbiota intestinale dei pazienti con SNAS o con altre patologie. È inoltre importante enfatizzare il contributo che i probiotici possono fornire al sistema immunitario in una condizione di ipersensibilità come la SNAS. Gli effetti benefici dei probiotici sulle allergie sono stati infatti associati all'enhancement delle cellule T regolatorie così come alla soppressione della risposta Th2 and Th17. Basandosi su queste scoperte, il miglioramento dei sintomi clinici e delle manifestazioni sistemiche in questi pazienti dopo una dieta a basso contenuto di Ni, ed il trattamento probiotico potrebbero essere associati con il recupero di una buona funzionalità del microbiota intestinale, permettendo il ripristino del meccanismo fisiologico di tolleranza immunologica alterata nella SNAS. Diversi sono i benefici derivati da un sano microbiota: rafforzamento dell'integrità intestinale, protezione contro patogeni virulenti e regolazione dell'immunità innata. Nell'era della medicina personalizzata e di precisione, un approccio ideale sarebbe quello di personalizzare la terapia basandosi su specifiche alterazioni individuali del microbiota dell'ospite in termini di abbondanza relativa ed attività metabolica. Il microbiota intestinale dei pazienti andrebbe analizzato in termini di struttura, funzioni e di permeabilità intestinale pre e post-trattamento, per approfondire le conoscenze riguardo l'associazione tra SNAS e disbiosi intestinale.