



Rapporti

ISTISAN

11/27



**Tutela dei consumatori affetti da
allergie alimentari:
presupposti e modalità di intervento**



ISSN 1123-3117

**M. Ciarrocchi, C. Boniglia,
S. Giammarioli, E. Sanzini**

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Tutela dei consumatori affetti da allergie alimentari:
presupposti e modalità di intervento**

Marco Ciarrocchi, Concetta Boniglia,
Stefania Giammarioli, Elisabetta Sanzini

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

11/27

Istituto Superiore di Sanità

Tutela dei consumatori affetti da allergie alimentari: presupposti e modalità di intervento.

Marco Ciarrocchi, Concetta Boniglia, Stefania Giammarioli, Elisabetta Sanzini

2011, iv, 26 p. Rapporti ISTISAN 11/27

Negli ultimi anni l'allergia alimentare ha acquisito notevole importanza sia per l'opinione pubblica che per tutto l'ambiente medico. A oggi non ci sono dati certi sulla reale prevalenza dell'allergia alimentare che risulta la patologia più comunemente auto-diagnosticata dai pazienti che manifestano una reazione avversa ad un alimento. Peraltro l'errata percezione delle allergie rispetto a reazioni di altra natura, concorre a una sovrastima del problema. A differenza di quanto avvenuto per gli aeroallergeni, l'individuazione e la caratterizzazione degli allergeni alimentari non ha corrisposto alla sintesi di estratti utili per l'immunoterapia specifica; di conseguenza, in seguito alla diagnosi, l'unica forma attualmente disponibile di trattamento profilattico è evitare del tutto l'alimento coinvolto. La necessità di porre in essere interventi volti alla riduzione del rischio a cui sono esposti questi individui, richiede quindi uno sforzo congiunto da parte di tutti gli organi coinvolti e presuppone un'attenta valutazione del rischio basata su consolidate acquisizioni scientifiche.

Parole chiave: Allergia alimentare; Valutazione del rischio

Istituto Superiore di Sanità

Protection of consumers with food allergies: premises and management modality.

Marco Ciarrocchi, Concetta Boniglia, Stefania Giammarioli, Elisabetta Sanzini

2011, iv, 26 p. Rapporti ISTISAN 11/27 (in Italian)

In recent years, food allergy has gained considerable importance both to the public opinion and medical area. To date no reliable data are available on the real prevalence of food allergy that is the disease most commonly self-diagnosed by patients with experience of adverse reaction to a food. Moreover, the misperception of allergies compared to other reactions, contributes to an overestimation of the problem. Unlike what happened to aeroallergens, the identification and characterization of food allergens has not lived up to the synthesis of useful extracts for specific immunotherapy and therefore, after diagnosis, the only form currently available prophylactic treatment is completely avoid the food involved. To reduce the risk exposure of consumers with food allergies, a joint effort by all institutions involved is necessary and requires a careful risk assessment based on established scientific knowledge.

Key words: Food allergy; Risk assessment

Per informazioni su questo documento scrivere a: stefania.giammarioli@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo testo come segue:

Ciarrocchi M, Boniglia C, Giammarioli S, Sanzini E. *Tutela dei consumatori affetti da allergie alimentari: presupposti e modalità di intervento*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/27)

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Prefazione	i
1. Definizione e classificazione di allergia alimentare	1
2. Patogenesi delle allergie	3
2.1. Reazioni allergiche IgE-mediate.....	3
2.2. Reazioni allergiche NON-IgE-mediate.....	4
3. Diagnosi di allergia alimentare	6
4. Dati epidemiologici	8
5. Valutazione e gestione del rischio allergeni	10
5.1. Valutazione del rischio	10
5.1.1. Identificazione del pericolo	11
5.1.2. Caratterizzazione del pericolo	11
5.1.3. Valutazione dell'esposizione	12
5.1.4. Caratterizzazione del rischio.....	13
5.2. Gestione del rischio	14
5.2.1. Normativa di riferimento	16
5.2.2. <i>Hazard Analysis and Critical Control Point</i>	17
5.2.3. Controlli ufficiali	18
6. Determinazione analitica degli allergeni negli alimenti	20
Bibliografia	22

PREFAZIONE

Per assicurare un elevato grado di tutela dei soggetti affetti da allergie alimentari la Comunità Europea ha emanato delle norme in materia di etichettatura, recepite in Italia con i Decreti Legislativi 114/2006 e 178/2007, che sanciscono l'obbligatorietà di riportare in etichetta gli ingredienti allergenici inclusi in uno specifico elenco. Dal momento dell'entrata in vigore di tali normative il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare si è trovato ad affrontare questa tematica sia nell'ambito dei controlli ufficiali di competenza, sia di approfondimento delle problematiche connesse. Tale attività si è concretizzata tra l'altro nella partecipazione ad un gruppo di lavoro ad hoc istituito presso il Ministero della Salute, in interventi a convegni, eventi di formazione e nella partecipazione ad un progetto di ricerca finanziato dal Ministero della Salute.

Vista l'estrema attualità di questa tematica, anche per l'aumento della prevalenza dei casi di allergia alimentare, in questo rapporto, pur non avendo la pretesa di fornire un quadro esaustivo in merito, si è voluto fare il punto sulle conoscenze attuali in materia, soprattutto per quanto riguarda la valutazione e gestione del rischio.

1. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DI ALLERGIA ALIMENTARE

Negli ultimi decenni si è osservato un notevole incremento delle malattie allergiche che hanno assunto le caratteristiche fenomenologiche di una vera e propria epidemia (1, 2); in modo particolare l'allergia ad alimenti ha acquisito una notevole importanza sia per l'opinione pubblica sia per tutto l'ambiente medico. L'allergia alimentare è molto probabilmente la patologia più comunemente auto-diagnosticata, ma spesso anche sovra-diagnosticata dal paziente, mentre è stato osservato che non raramente viene sotto-diagnosticata da medici e specialisti (3).

Molto spesso si sente parlare di allergia alimentare anche in casi in cui la manifestazione clinica dovuta a una reazione avversa a un determinato alimento non è riconducibile a una situazione allergica vera e propria. La confusione che tuttora accompagna la percezione pubblica nei riguardi di tale argomento, pone la necessità di fare una precisa e fondamentale distinzione terminologica che possa chiarire fenomeni apparentemente collegati tra loro, ma in realtà molto differenti.

L'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha proposto una classificazione delle reazioni avverse agli alimenti basata solamente sui meccanismi patogenetici (Figura 1).

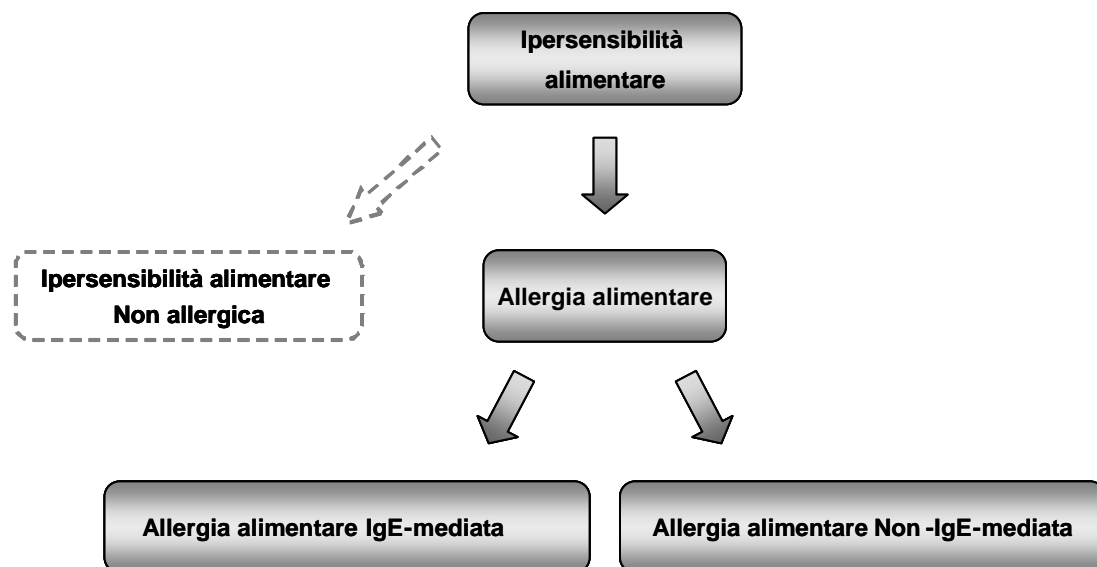


Figura 1. Classificazione delle ipersensibilità alimentari proposta dall'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI)

Secondo l'EAACI le reazioni avverse agli alimenti dovrebbero essere denominate ipersensibilità alimentari. In particolare quando è dimostrato il coinvolgimento di meccanismi

immunologici, il termine appropriato è *allergia alimentare* e, se è riconosciuto il ruolo delle immunoglobuline della classe E (IgE), si parla di allergia alimentare IgE-mediata (4). Tutte le altre reazioni, precedentemente denominate “intolleranze alimentari” dovrebbero essere classificate come ipersensibilità alimentari non allergiche (5, 6).

L'allergia alimentare è quindi caratterizzata da una condizione di anormale risposta immunologica agli alimenti o a componenti degli alimenti stessi in cui l'allergene è, nella quasi totalità dei casi, rappresentato da una proteina (7).

All'interno di questa categoria si distinguono le ipersensibilità di tipo I, mediate dalle IgE (IgE-mediate), i cui sintomi si manifestano dai pochi minuti a circa un'ora (raramente dopo 2 ore) dall'ingestione dell'alimento scatenante (8) e le ipersensibilità di tipo IV (cellulo-mediate o Non-IgE-mediate), nelle quali la sintomatologia compare tra le 6 e le 24 ore dopo il contatto con l'allergene (8, 9).

In contrasto alle reali situazioni allergiche, le intolleranze alimentari, o meglio ipersensibilità alimentari non allergiche, non riguardano una risposta anomala del sistema immunitario ma dipendono in gran parte dalla carenza/assenza di un enzima. Ne è un classico esempio l'intolleranza al lattosio, in cui la riduzione fisiologica di funzionalità dell'enzima beta-galattosidasi (lattasi) porta a disturbi gastrointestinali dopo il consumo di latte. Altri esempi di intolleranze alimentari sono le aminoacidopatie, malattie metaboliche connesse con il deficit di un enzima coinvolto nel metabolismo degli aminoacidi. Tra queste patologie la più conosciuta è sicuramente la fenilchetonuria, provocata da mutazioni del gene responsabile della biosintesi dell'enzima fenilalanina idrossilasi, coinvolto nel metabolismo della fenilalanina. Altri esempi di ipersensibilità alimentari non allergiche sono rappresentati da alcune condizioni conosciute come reazioni anafilattoidi, in cui vi è il rilascio di mediatori chimici dalle cellule (comunemente istamina) senza l'intervento di anticorpi IgE. La fragola, ad esempio, sembra essere in grado di provocare questo tipo di reazione, tuttavia senza evidenze scientifiche che lo comprovino. Le forme idiosincrasiche, infine, rappresentano una categoria di intolleranze in cui la reazione all'alimento avviene attraverso meccanismi ancora sconosciuti; un esempio è l'asma indotta da solfiti e da tartrazina (10).

2. PATOGENESI DELLE ALLERGIE

Il sistema gastrointestinale è deputato fisiologicamente a metabolizzare gli alimenti ingeriti, rendendoli assorbibili e utilizzabili come substrato energetico e/o strutturale. Per prevenire l'assorbimento di molecole indigerite con potenziale allergenicità esistono a livello gastrointestinale barriere di natura fisico-chimica (mucosa, peristalsi, processi digestivi) e immunitaria che svolgono due funzioni fondamentali e contrapposte: una di protezione contro gli agenti patogeni enterici e l'altra di mantenimento della tolleranza (vale a dire non responsività immunologica) nei confronti delle proteine della dieta e dei batteri commensali. A livello sistemico, inoltre, IgA e IgG sieriche specifiche sono in grado di eliminare antigeni penetrati in circolo (11).

La normale "tolleranza" del sistema immunitario verso gli antigeni alimentari si manifesta attraverso anergia delle cellule T, delezione dei linfociti T reattivi, formazione di IgA secrete protettive e altre tipologie di interventi immunologici (12, 13). Viceversa l'inclinazione di alcuni soggetti allo sviluppo di allergie alimentari è legata al venir meno, in alcune situazioni, di questa tolleranza nei confronti di una o più proteine allergeniche presenti negli alimenti (14, 15). Ereditarietà e altri fattori fisiologici svolgono un ruolo importante nella tendenza di questi individui a sviluppare allergie (16), così come rilevanti sono quelle condizioni che aumentano la permeabilità dell'intestino alle macromolecole, (gastroenteriti virali, nascita prematura, fibrosi cistica) che accrescono conseguentemente il rischio di sviluppare tali allergie (17).

2.1. Reazioni allergiche IgE-mediate

In condizioni normali gli anticorpi della classe E svolgono essenzialmente una funzione di protezione dalle infestazioni parassitarie. Sebbene i livelli di questi anticorpi siano normalmente bassi in tutti gli esseri umani, alcuni individui (cosiddetti atopici) possiedono una certa predisposizione allo sviluppo di allergie, in quanto propensi alla produzione di questa classe di Immunoglobuline anche nei confronti di determinati antigeni ambientali (10). Questi antigeni, in grado di stimolare il sistema immunitario alla produzione di IgE, sono tipicamente sostanze di natura proteica (18), che possono essere presenti in pollini, muffe, acari della polvere ecc, come anche negli alimenti (19).

Il processo attraverso cui si sviluppa una reazione allergica IgE-mediata è complesso e si svolge in due fasi:

1. in una *prima fase* cosiddetta di **sensibilizzazione**, il primo contatto dell'allergene con il sistema immunitario porta alla produzione di IgE specifiche da parte dei linfociti B maturi. Le IgE differiscono dagli altri isotipi anticorpali per il fatto che, una volta prodotte, si ripartiscono nell'organismo e si fissano su "cellule target" prevalentemente tissutali (mastociti), ma anche su cellule target circolanti (granulociti basofili). Il legame della regione costante (Fc) delle IgE ai rispettivi recettori ad alta affinità (FcεRI) di queste cellule è un legame stabile e fornisce, in modo molto efficace, mastociti e basofili di recettori antigene-specifici. Questa prima fase, clinicamente asintomatica, prepara l'organismo a reagire in modo immediato al momento di un secondo contatto con l'allergene;

2. nella *seconda fase* si ha quindi la **reazione allergica propriamente detta**. Il legame dell'allergene con le IgE specifiche, precedentemente fissate alla membrana, determina l'attivazione dei mastociti e dei basofili con conseguente liberazione di mediatori chimici (di cui il principale è l'istamina) e di citochine pro-infiammatorie (20).

L'istamina è responsabile della maggior parte delle manifestazioni tipiche a breve termine tra cui vasodilatazione con conseguente flogosi, prurito, contrazione della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale e respiratorio (21). Altri mediatori, quali prostaglandine e leucotrieni, sono invece associati ad altre risposte che si sviluppano in maniera più graduale e ritardata, come ad esempio l'insorgenza di crisi asmatiche (17). L'azione chemiotattica di questi mediatori richiama inoltre altre cellule nel tessuto lesionato (tra cui i granulociti eosinofili) che favoriscono la risposta allergica.

Sebbene il ruolo dei mastociti sia da sempre messo in primo piano quale principale nelle reazioni acute IgE-mediate, ulteriori studi dimostrano che i basofili giocano un ruolo maggiore nella sintomatologia allergica acuta. Difatti pazienti con ipersensibilità alimentare mostrano un rilascio spontaneo di istamina dai basofili, che si normalizza quando l'alimento responsabile è rimosso dalla dieta. Si riportano anche casi in cui i livelli di triptasi (marker specifico dell'attivazione mastocitaria) risultano normali in pazienti con anafilassi alimento-indotta suggerendo un coinvolgimento di istamina rilasciata da cellule triptasi negative, quali appunto i basofili (22, 23).

La sintomatologia dell'allergia alimentare, intesa come reazione IgE-mediata, non riguarda soltanto l'apparato direttamente in contatto con l'alimento, cioè il tratto gastrointestinale e in particolare la bocca, ma può interessare anche l'apparato tegumentario, l'apparato respiratorio, l'apparato circolatorio e il sistema nervoso centrale. Le vie di accesso all'organismo dell'alimento possono essere per ingestione, per contatto diretto o per inalazione e possono portare a reazioni diverse sia per sede che per intensità. La reazione allergica alimentare IgE-mediata è tanto più grave quanto più rapida è la sintomatologia che determina e quanti più organi e/o apparati interessa contemporaneamente, fino all'interessamento sistemico (anafilassi e shock anafilattico) (Tabella 1). La gravità del quadro sintomatologico è inoltre diversa in funzione della sensibilità individuale (24).

Tabella 1. Sintomatologia clinica delle reazioni allergiche IgE-mediate

Apparato coinvolto	Manifestazione clinica
Gastrointestinale	Nausea, vomito, diarrea, crampi intestinali
Respiratorio	Asma, rinite, respiro ansimante
Cutaneo	Orticaria-angioedema, eczema o dermatite atopica, prurito, rush
Altro	Shock anafilattico, ipotensione, edema della laringe, sindrome orale allergica, gonfiore della lingua

2.2. Reazioni allergiche NON-IgE-mediate

A differenza delle reazioni IgE-mediate, la sintomatologia allergica legata allo sviluppo di una risposta cellulo-mediata (NON-IgE-mediata), non compare prima delle 6-24 ore. Queste reazioni si sviluppano molto lentamente, raggiungendo un picco approssimativamente intorno alle 48 ore con risoluzione dopo 72-96 ore dall'esposizione (10).

I meccanismi coinvolti nelle risposte cellulo-mediate prevedono l'attivazione di linfociti della classe T helper di tipo 1 con liberazione di citochine e linfocine e conseguente sviluppo

di una reazione infiammatoria localizzata (25). Le principali manifestazioni cliniche delle reazioni NON IgE-mediate sono illustrate in Tabella 2.

Tabella 2. Sintomatologia clinica delle reazioni allergiche NON-IgE-mediate

Apparato coinvolto	Manifestazione clinica
Gastrointestinale	Enterocolite indotta da alimenti, coliti da malassorbimento, coliche del lattante
Respiratorio	Emosiderosi polmonare indotta da latte vaccino
Cutaneo	Dermatite erpetiforme, dermatite allergica da contatto

3. DIAGNOSI DI ALLERGIA ALIMENTARE

La diagnosi di allergia alimentare (26) è particolarmente complessa. La raccolta di informazioni anamnestiche sia familiari che personali risultano fondamentali per valutare in modo corretto i risultati delle successive prove. La storia dell'individuo potrebbe consentire al medico di valutare se sia realmente il cibo la potenziale causa del disturbo o della reazione e se la fisiopatologia di tale disturbo possa essere riconducibile ad una reazione di natura IgE-mediata oppure no. Questo potrebbe già orientare ad una successiva valutazione diagnostica più mirata. Informazioni accessorie quali età del paziente, eventuali cibi sospetti, gli ingredienti contenuti nei prodotti fabbricati consumati, la via di esposizione e l'intervallo tra l'esposizione e l'insorgenza dei sintomi rappresentano una fonte di informazioni importanti per una corretta interpretazione clinica.

Gli strumenti attualmente a disposizione nella diagnosi delle allergie alimentari includono sia test *in vitro* per la determinazione delle IgE sieriche totali e specifiche, sia test *in vivo* (prick test, patch test e test di scatenamento o di provocazione orale).

– Test *in vitro*:

- Il **Paper-Radio-ImmunoSorbent Test (PRIST)** è un test aspecifico per il dosaggio delle IgE totali che non dà alcuna indicazione sulla natura dell'allergia. Nell'adulto atopico (età superiore ai 19 anni) il valore delle IgE totali può arrivare a concentrazioni 10 volte più elevate rispetto al normale.
- Il **Radio-Allergo-Sorbent Test (RAST)** è un test radioimmunologico che consente di determinare la quantità di IgE presenti nel siero specifiche verso un determinato allergene, quindi può fornire indicazioni sulla causa dell'allergia. Negli ultimi anni il RAST è stato sostituito da altri test *in vitro* che sfruttano lo stesso principio, ma sono fondamentalmente test immunoenzimatici (ELISA) o immunofluorimetrici (CAP-test). Per positività elevate, alcuni dosaggi CAP sono stati accreditati di un alto valore predittivo positivo.

– Test *in vivo*:

- Gli **Skin Prick Test (SPT)** rappresentano i mezzi diagnostici di prima scelta per la facile realizzazione e il basso costo. Consistono nell'applicazione sulla pelle di una goccia dell'allergene da testare, nel pungere la cute con un ago sottile e osservare la reazione dopo 15 minuti, considerando positivo un pomfo di diametro superiore a 3 millimetri con o senza alone di iperemia. Mentre per la diagnosi di allergia respiratoria i test cutanei sono spesso diagnostici e raramente si deve ricorrere ad altri accertamenti per confermare la diagnosi, l'allergia alimentare incontra maggiori difficoltà. Questi test sono altamente sensibili (>90%) ma moderatamente specifici (circa 50%), infatti, benché un test negativo escluda un'allergia IgE-mediata, solo il 25-30% dei pazienti con SPT positivi vengono confermati da test più specifici (27, 28). Inoltre, un test cutaneo può permanere positivo anche dopo l'acquisizione di tolleranza all'alimento specifico (29).
- L'**Atopy Patch Test (APT)** consiste nell'applicazione di allergeni alimentari sulla cute indenne per 24 ore, attraverso l'utilizzo di speciali supporti metallici (Finn chambers) fissati con cerotti. La valutazione del risultato viene effettuata al momento della rimozione dei patch e dopo due giorni, in quanto una reazione con solo eritema può essere considerata negativa specie se il quadro cutaneo si risolve spontaneamente in 24

ore; al contrario la presenza di minute vescicole o papule su tutta l'area di applicazione del test conferma la positività dell'esame. Questa metodica rappresenta uno strumento di facile realizzazione, ma di scarsa riproducibilità. Sarebbe opportuno standardizzare la metodica specie per quanto concerne la preparazione degli alimenti impiegati e la concentrazione degli allergeni prima dell'applicazione cutanea.

- I **Test di Provocazione Orale (TPO)** con alimenti, o con termine inglese *challenges*, sono prove diagnostiche che vengono eseguite per confermare, in via definitiva, una preliminare e sospetta diagnosi di allergia alimentare. I TPO possono essere condotti con tre diverse modalità:
 - *in aperto* dove tutti sono a conoscenza del tipo di alimento che viene proposto,
 - *in cieco semplice* dove il medico è al corrente e il paziente e i familiari no,
 - *in doppio cieco contro placebo (Double-blind, placebo controlled food challenge - DBPCFC)* dove medico, paziente e familiari non sono al corrente del tipo di alimento somministrato in quel momento.

Il DBPCFC rappresenta oggi il *gold standard* per la diagnosi di allergie alimentari. La prova consiste nella somministrazione *per os*, in doppio cieco e, di norma in giorni diversi, di quantità crescenti di placebo e dell'alimento in questione. La necessità di mascherare l'alimento testato è legata alla possibile interpretazione erronea del test.

Sebbene il DBPCFC possa senza dubbio stabilire la relazione tra sintomatologia e alimento ingerito, non è tuttavia specifico per l'allergia alimentare, in quanto può potenzialmente valutare qualsiasi reazione avversa al cibo (intolleranze, effetti idiosincratichi ecc.). Sono quindi necessarie ulteriori indagini che consentano di definire l'eventuale natura immunologica della reazione.

4. DATI EPIDEMIOLOGICI

Dall'esame della letteratura si evince che la prevalenza dell'allergia alimentare presenta un ampio intervallo di valori che variano dal 3,2% al 34,9% della popolazione generale (30).

Sebbene l'allergia alimentare sia considerata un problema relativamente frequente da un punto di vista medico, non sono disponibili dati che consentano di fare una stima più precisa di questo fenomeno nelle regioni europee così come in quelle extraeuropee. Le difficoltà che si incontrano sono infatti molteplici e dipendono da diversi fattori (31):

- i dati resi disponibili si riferiscono solitamente ad individui sensibili ospedalizzati, tra i quali le allergie alimentari sono più comuni rispetto alla popolazione generale;
- sebbene il DBPCFC sia il *gold standard* per la diagnosi di allergia alimentare, necessitando di condizioni di esecuzione estremamente rigorose, non viene applicato con la dovuta frequenza e inoltre viene spesso evitato in soggetti altamente sensibilizzati;
- l'utilizzo di altri criteri diagnostici, che vanno dai questionari forniti per definire la generale auto-percezione di allergia alimentare, positività al prick test, o altre prove specifiche per le IgE, portano spesso a sovrastimare la prevalenza delle allergie alimentari clinicamente rilevanti. C'è anche da dire che l'assenza di una reazione IgE-mediata non esclude la possibilità di allergia alimentare;
- le ipersensibilità alimentari non immunologiche non vengono sempre adeguatamente distinte dalle vere allergie alimentari;
- ci sono, infine, serie discrepanze nella stessa codifica ICD (*International Classification of Disease*) utilizzata a livello internazionale per caratterizzare e classificare le reazioni allergiche agli alimenti.

È comprensibile, quindi, come differenti criteri di inclusione, diverse definizioni di malattia, diversi test e punti di cut-off utilizzati a livello di studi clinici condizionino l'interpretazione dei risultati. Il confronto è peraltro reso difficile dalle differenze geografiche, genetiche, culturali e di abitudini alimentari (32-34).

Nonostante le difficoltà, la stima approssimativa dell'allergia alimentare è collocabile al 3% nella popolazione generale, in accordo con tre recenti studi europei sull'allergia alimentare percepita (35) o confermata al test di provocazione orale (36, 37).

Un dato generalmente condiviso è invece che l'allergia alimentare sia più frequente nell'infanzia, con un'incidenza tra il 6 e l'8% nei primi 2 anni di vita, che tende a diminuire con l'età. Il valore medio di prevalenza dell'allergia alimentare in età pediatrica è stato stimato intorno al 5% (31, 38-40), contro una media del 2% negli adulti (31).

Gli allergeni alimentari più comuni nella popolazione pediatrica includono latte vaccino, uova, arachidi, e diversi frutti a guscio, mentre negli adulti la maggior parte delle reazioni allergiche sono dovute a vari tipi di frutta, vegetali e frutta a guscio (31).

Un'indagine eseguita su 10 paesi europei (Italia compresa), mediante somministrazione di questionari, con lo scopo di definire la percezione di allergia alimentare nei bambini da parte dei genitori, ha fornito un valore di prevalenza pari al 4,7% in cui il gruppo di età più colpito era 2-3 anni. Latte (38,5%), frutta (29,5%) uova (19,0%) e verdura (13,5%) sono risultati gli alimenti maggiormente implicati (41).

Dati sulla prevalenza delle allergie alimentari nella popolazione adulta italiana sono carenti. È stato recentemente pubblicato uno studio multicentrico che aveva come scopo la valutazione della prevalenza delle allergie alimentari nella popolazione italiana. Sebbene la

popolazione studiata non possa essere considerata come rappresentativa della popolazione generale, la prevalenza di allergia alimentare IgE-mediata stimata è stata pari all'8,5% dei soggetti atopici, che costituivano il 50% della popolazione considerata. Gli alimenti che venivano riferiti come più frequentemente responsabili dell'allergia alimentare erano in ordine di frequenza: frutta e vegetali (72%), gamberetti (13%), pesce (4%), latte e uova (3%), cereali (2%) e carne (<1%) (42).

5. VALUTAZIONE E GESTIONE DEL RISCHIO ALLERGENI

Da quanto riportato finora si evidenzia come l'allergia alimentare sia una condizione patologica clinicamente impegnativa, che esibisce un ampio spettro sintomatologico la cui gravità può variare tra individuo e individuo.

A differenza di quanto avvenuto per gli aeroallergeni, l'individuazione e la caratterizzazione degli allergeni alimentari non ha corrisposto alla sintesi di estratti utili per l'immunoterapia specifica. Pur essendo possibile una diagnosi eziologica corretta, non è possibile istituire una terapia farmacologica o desensibilizzante mirata. Dopo conferma della diagnosi, l'unica forma comprovata e attualmente disponibile di trattamento profilattico è, quindi, evitare del tutto l'alimento coinvolto (43).

L'adozione di misure precauzionali sia nell'acquisto che nella preparazione dei cibi, nonché nel consumo di pasti fuori casa, comporta spesso una notevole compromissione della qualità della vita dell'individuo, il cui impatto negativo può estendersi (soprattutto nel caso di soggetti giovani) alla famiglia, che risulta inevitabilmente coinvolta nella scrupolosa vigilanza della dieta (44-46).

Il problema delle allergie alimentari non è ovviamente un problema esclusivo del soggetto che ne è affetto, ma assume anche una notevole rilevanza dal punto di vista sanitario e sociale, visto anche l'aumento dell'incidenza di queste patologie e dei costi sanitari connessi. La necessità di attuare interventi volti alla riduzione del rischio a cui sono esposti questi individui, richiede quindi uno sforzo congiunto da parte di tutti gli organi coinvolti quali enti pubblici di controllo, industrie alimentari, autorità sanitarie e presuppone un'attenta valutazione del rischio basata su consolidate acquisizioni scientifiche.

5.1. Valutazione del rischio

La valutazione del rischio (47) è un processo codificato attraverso cui è possibile ottenere una *caratterizzazione (stima) del rischio* stesso, ovverosia della probabilità del verificarsi di effetti avversi in una data popolazione. La caratterizzazione del rischio è il risultato dell'integrazione di tre parametri singolarmente valutati:

- *identificazione del pericolo*, che consiste nella individuazione di quelle sostanze per le quali sia scientificamente provata la potenziale capacità di indurre reazioni avverse nell'uomo;
- *caratterizzazione del pericolo*, che consiste nella valutazione qualitativa e/o quantitativa (dose-risposta) della natura degli effetti avversi associati con tali sostanze;
- *valutazione dell'esposizione* corrispondente ad una stima qualitativa e/o quantitativa della probabile assunzione di quella sostanza attraverso gli alimenti.

Nel campo delle allergie alimentari, il processo di valutazione del rischio presenta alcune caratteristiche peculiari.

5.1.1. Identificazione del pericolo

Il pericolo, in questo contesto, è rappresentato da quelle componenti dell'alimento in grado di indurre una reazione che coinvolge il sistema immunitario. Per scopi pratici sono prese in considerazione le sole reazioni IgE-mediate, alle quali è generalmente associato il concetto di reattività clinica.

Gli alimenti per i quali è riconosciuta la capacità di provocare una reazione allergica sono più di 160 (48). Tuttavia il grado di rilevanza clinica per la maggior parte di essi non è tale da giustificare una medesima gestione del rischio, che risulterebbe chiaramente impraticabile se non del tutto inutile. I criteri per identificare gli alimenti allergenici che abbiano rilevanza dal punto di vista della salute pubblica, proposti nel 1998 da Bousquet *et al.* (49), sono essenzialmente due e riguardano la verifica della loro allergenicità e della severità delle reazioni. Entrambi i parametri possono essere valutati mediante il DBPCFC, eseguito preferibilmente secondo un protocollo standardizzato suggerito dall'EAACI nel 1995 (50), rivisto e aggiornato nel 2004 (51). Il DBPCFC è il prerequisito per confermare una relazione causale tra la reazione clinica e l'assunzione dell'alimento sospetto e deve essere accompagnato da test sierologici per dimostrare la natura IgE-mediata della reazione. I sintomi clinici osservati nel corso del test possono a loro volta fornire informazioni sulla severità della reazione.

Al momento è stato identificato un certo numero di proteine con proprietà allergeniche sia di origine animale che vegetale. Le caratteristiche molecolari di tali proteine sono oggi ben conosciute e sono rese disponibili da numerosi enti internazionali, associazioni e società scientifiche attraverso banche dati presenti sul web (<http://siaip.it/show/Links/6/tag/Banche%20dati%20allergeni>). Queste raccolgono e forniscono informazioni generali di vario tipo e indicazioni sulle sequenze primarie ottenute mediante studi di proteomica e genomica.

Nel 1986 è stata proposta una nomenclatura ufficiale degli allergeni pubblicata dal WHO/IUIS (*World Health Organization / International Union of Immunological Societies*), superata dalla nomenclatura attualmente in uso formalizzata nel 1994, a sua volta continuamente rivista, aggiornata e resa disponibile anche in rete (<http://www.allergen.org>).

5.1.2. Caratterizzazione del pericolo

L'approccio più comune in tossicologia è quello di individuare il *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) ovvero la dose massima o concentrazione della sostanza in esame alla quale l'effetto avverso ancora non si verifica. A tale scopo vengono solitamente utilizzati i dati ottenuti da studi condotti su modelli animali e, ove possibile, da studi clinici condotti sull'uomo. Laddove non è possibile individuare il NOAEL viene in alternativa determinato il *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) cioè la dose più bassa in grado di provocare la reazione avversa (47).

Nel campo delle allergie alimentari, l'individuazione del NOAEL ha come scopo quello di stabilire un valore soglia (*threshold*) che possa rappresentare un limite di sicurezza per la popolazione dei soggetti allergici (52). In questo ambito poiché è del tutto irrilevante rifarsi a modelli sperimentali animali, gli studi epidemiologici e clinici rappresentano l'unica fonte di dati per la definizione del NOAEL. A tale scopo il DBPCFC, sviluppato per la diagnosi dell'allergia alimentare, è stato adattato anche per raccogliere informazioni quantitative sui valori soglia. Sebbene diversi studi siano stati in grado di individuare valori di LOAEL, denominati nel caso degli allergeni *Lowest Observed Eliciting Dose* (LOED) o *Minimum Eliciting Dose* (MED), in molti casi non è stato invece possibile individuare il NOAEL.

poiché alcuni dei soggetti studiati hanno sviluppato effetti avversi già con la dose iniziale testata.

Un altro problema nella caratterizzazione del pericolo, nel caso degli allergeni, è rappresentato dalla validità dell'extrapolazione dei dati ottenuti dalla popolazione sottoposta a challenge alla popolazione allergica generale. La popolazione studiata, infatti, solitamente costituita da pazienti afferenti a centri specializzati, rappresenta generalmente un sottogruppo di soggetti più reattivi rispetto alla popolazione generale. Inoltre come precedentemente accennato i soggetti con una forte sensibilizzazione, i quali hanno già avuto in passato esperienze di reazioni gravi all'alimento a cui sono allergici, vengono esclusi a priori dall'esecuzione del test, riducendo la rappresentatività del campione (53, 54).

5.1.3. Valutazione dell'esposizione

La reazione a un allergene alimentare è analoga a fenomeni di tossicità acuta piuttosto che di tossicità cronica. La valutazione dell'esposizione al rischio dovrebbe quindi focalizzarsi sulla quantità di alimento ingerita in una singola occasione piuttosto che sull'esposizione continua a basse dosi, come nel caso della valutazione classica del rischio per altri costituenti alimentari potenzialmente pericolosi. Tuttavia a causa della mancanza di dati dettagliati in proposito, si fa solitamente riferimento all'esposizione nel corso dell'intera giornata. L'assunzione media giornaliera non è rilevante nel caso delle allergie alimentari e solitamente vengono presi in considerazione o l'assunzione massima di alimenti che possono contenere l'allergene, come esempio di consumo estremo, o il 95° percentile di assunzione nella popolazione generale. Questi dati potrebbero tuttavia non essere rappresentativi delle abitudini alimentari della popolazione allergica e quindi sarebbe necessario acquisire maggiori informazioni sul comportamento alimentare dei soggetti allergici (52).

La stima dell'esposizione presuppone, oltre alla conoscenza dell'assunzione alimentare, anche quella delle fonti di esposizione, nonché dei livelli di allergene presente nei diversi alimenti. L'esposizione agli allergeni può verificarsi quando questi sono deliberatamente utilizzati come ingredienti nelle preparazioni alimentari, senza un'adeguata indicazione della loro presenza, o quando sono presenti per varie ragioni all'interno di un alimento che in teoria non dovrebbe contenerli (allergeni "nascosti" od "occulti"). È questo il caso delle contaminazioni crociate che possono verificarsi lungo la filiera alimentare a livello delle materie prime, durante i processi di trasformazione, così come nel confezionamento e nella distribuzione (54).

Una terza modalità di esposizione è rappresentata dalla possibile cross-reattività dovuta alla presenza di proteine omologhe in fonti diverse; l'analogia strutturale tra epitopi di proteine allergeniche differenti e presenti in alimenti diversi, può esser tale da comportare il riconoscimento da parte della stessa immunoglobulina e provocare comunque una reazione allergica. Un esempio può essere la reattività crociata tra la parvalbumina, presente in molte specie di pesce e la tropomiosina di molluschi e crostacei (55).

Altri elementi che complicano ulteriormente la stima dell'esposizione sono rappresentati dalla carenza di dati relativi alla frequenza dei fenomeni di contaminazione crociata e dei livelli di allergene riscontrati e, non ultimo, dall'impatto che i processi tecnologici possono avere sulla struttura della molecola allergenica. Questi ultimi non necessariamente comportano una diminuzione del potere immunogeno, ma in molti casi un suo incremento in seguito all'esposizione di epitopi nascosti o alla generazione di neo-allergeni.

5.1.4. Caratterizzazione del rischio

Per la caratterizzazione del rischio possono essere utilizzati diversi modelli sperimentali, come ad esempio modelli deterministici basati su stime puntuali delle variabili considerate oppure modelli probabilistici (52, 56).

I modelli deterministici sono solitamente basati sull'utilizzo dei valori di NOAEL O LOAEL. Nella valutazione classica del rischio, sulla base di tali valori e delle stime dell'esposizione vengono calcolati, applicando opportuni fattori di sicurezza, dei parametri specifici quali ad esempio l'*Acceptable Daily Intake* (ADI) o Dose Giornaliera Accettabile (DGA), corrispondente alla quantità di sostanza che può essere assunta giornalmente per l'intero corso della vita senza la comparsa di effetti avversi, come nel caso degli additivi, oppure il *Provisional Tolerable Daily Intake* (PTDI) o il *Provisional Tolerable Weekly Intake* (PTWI) nel caso dei contaminanti.

Nel caso degli allergeni alimentari vengono utilizzati diversi approcci. Uno di questi prevede di far riferimento allo scenario peggiore per ciascuna variabile presa in considerazione. In particolare l'assunzione massima di un alimento viene moltiplicata per la concentrazione massima di allergene in quell'alimento, ottenendo in tal modo la stima massima di consumo dell'allergene stesso. Se questo consumo è più elevato del più basso LOED trovato o di una *threshold* stabilita, non è possibile escludere che si verifichi una reazione all'allergene. Questo approccio ha lo scopo di assicurare che anche la parte più sensibile della popolazione sia protetta in tutte le condizioni e, di conseguenza, sovrastima il rischio portando alla conclusione che non si può mai escludere che possa verificarsi un effetto avverso. Questo modello può anche essere ripetuto utilizzando il consumo medio, la concentrazione media di allergene e il valore più basso di LOED. In questo modo è possibile ottenere una valutazione più realistica del problema, ma la proporzione della popolazione a rischio rimane ignota.

Un altro modello che viene utilizzato nella valutazione del rischio si basa sul concetto di *Benchmark Dose* (BMD), il quale consente il calcolo di un margine di esposizione (MOE *Margin of Exposure*). Nella sua applicazione originale ai cancerogeni chimici, i dati derivati da studi condotti su animali sono impiegati per costruire delle curve attraverso l'utilizzo di diversi modelli matematici. La *Benchmark Dose* può essere definita come la dose che induce l'effetto avverso (il cancro) nel 10% degli animali. Questa dose viene usata come punto di partenza per ulteriori calcoli dai quali, sulla base degli intervalli di confidenza, si estrapola il limite inferiore della *Benchmark Dose* (BMDL, *Benchmark Dose Lower Limit*) che, diviso per l'apporto stimato della sostanza nella popolazione, dà luogo al Margine di Esposizione. Nel caso degli allergeni alimentari, per l'elaborazione del modello vengono utilizzati i valori di LOED (o MED) che corrispondono alla concentrazione dell'allergene in grado di determinare sintomi obiettivi in tutti i soggetti, mentre per quanto riguarda l'esposizione si fa solitamente riferimento a due diversi scenari: l'apporto massimo di alimento o quello corrispondente al 95° percentile. Anche questo approccio non consente una stima quantitativa del rischio, ma il confronto dei MOE ricavati per differenti allergeni e differenti scenari di esposizione, consente di individuare le priorità degli interventi di gestione del rischio. Ad esempio valori di MOE molto elevati indicano che non sussiste la necessità di ulteriori interventi.

Nei modelli probabilistici di valutazione del rischio, sia la variabilità che la incertezza dei dati relativi al pericolo e all'esposizione vengono presi in considerazione impiegando, anziché delle stime puntuali, distribuzioni di probabilità. Nel caso degli allergeni i modelli prendono in considerazione i fattori associati con la distribuzione dei dati di LOED (o MED), insieme con quelli associati con le variabili che determinano l'apporto del costituente allergenico (presenza e concentrazione dell'allergene nell'alimento, probabilità che un soggetto allergico consumi quell'alimento e quantità di alimento consumata). I dati vengono riportati in una curva

cumulativa di distribuzione come mostrato in Figura 2. La distribuzione dei risultati descrive la probabilità che una parte della popolazione sia esposta a livelli e a circostanze in cui si possono verificare effetti avversi. La metodologia probabilistica consente una valutazione quantitativa del rischio. Può essere, infatti, usata sia per calcolare la probabilità del verificarsi di effetti avversi all'interno di una popolazione, data una particolare distribuzione della dose di allergene come punto di partenza, sia le concentrazioni massime di allergene tollerabili, usando come punto di partenza il massimo rischio accettabile.

Qualunque sia il modello impiegato nella stima del rischio, di fondamentale importanza risulta la disponibilità e la qualità dei dati utilizzati, nonché tutte le incertezze associate alla loro valutazione. Tali incertezze, quali ad esempio il range di sensibilità interindividuale nei confronti dello stesso allergene, la non riproducibilità delle reazioni avverse nello stesso individuo, la difficoltà di quantificare i livelli di esposizione, la rappresentatività delle popolazioni studiate e quant'altro, sono tutti elementi che fanno sì che ad oggi non esista un *consensus* nella comunità scientifica sulle dosi soglia a livello di popolazione, che possano essere impiegabili per stabilire un limite di sicurezza per la tutela dei soggetti allergici.

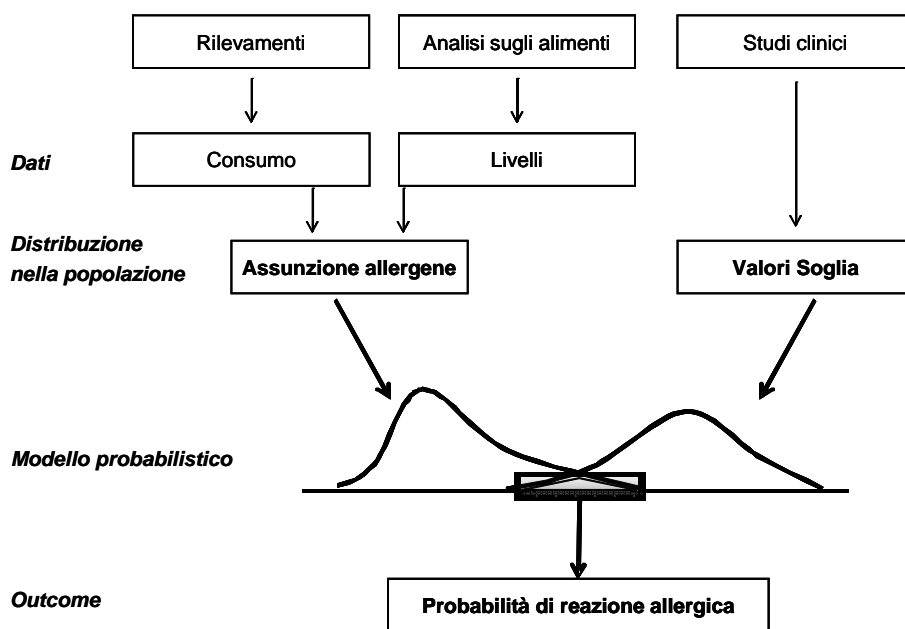


Figura 2. Modello probabilistico di previsione del rischio di reazione allergica, basato sulle distribuzioni relative alla quantità totale di allergene assunto e la distribuzione delle *Minimum eliciting doses (threshold)* provenienti da studi clinici

5.2. Gestione del rischio

Al momento attuale, quindi, la gestione del rischio allergeni può trovare adempimento unicamente attraverso azioni che abbiano come scopo quello di evitare che coloro i quali soffrono di allergie alimentari entrino in contatto con gli allergeni verso cui sono sensibili (57).

Da ciò deriva innanzitutto la necessità per il soggetto allergico di avere una corretta informazione sulla composizione dei cibi acquistati, che consenta di evitare l'alimento scatenante. Questo aspetto

risulta particolarmente importante specialmente da quando, negli ultimi anni, si è avuto un incremento del consumo di cibi preconfezionati e provenienti da altri Paesi. La produzione industriale dei cibi, tra l'altro, ha enormemente amplificato la possibilità di venire in contatto, in modo del tutto inaspettato, con le sostanze allergeniche (es. latte o soia nei salumi, caseina nel vino ecc.), con conseguente scatenamento di reazioni allergiche verso cibi totalmente estranei e apparentemente innocui rispetto alle sensibilizzazioni note.

Per questo motivo le Autorità Pubbliche hanno sviluppato un quadro normativo che rende obbligatoria la dichiarazione in etichetta di quegli alimenti allergenici ritenuti rilevanti per la salute dei consumatori allergici. Questo tipo di intervento, pur consentendo al soggetto allergico di effettuare scelte alimentari consapevoli, non lo mette comunque al riparo dalla possibile esposizione ad eventuali allergeni nascosti.

Come già indicato, il problema degli allergeni nascosti è legato essenzialmente a fenomeni di contaminazioni crociate che possono verificarsi in qualsiasi punto della filiera agro-alimentare, a partire dall'origine (mezzi di raccolta delle colture, silos di accumulo e strutture intermedie di stoccaggio, mezzi di trasporto), proseguendo nei vari processi di prima trasformazione industriale (selezioni, macinazioni, produzione di materie prime e/o semilavorati, sistemi di trasporto interni ed esterni, strutture di stoccaggio ecc), fino alla lavorazione degli alimenti finiti negli stabilimenti di seconda trasformazione (processi, strutture dei vari impianti/reparti, utensili, e così via). Una mancanza di controllo in un qualsiasi punto di questa lunghissima catena di attività può comportare nel prodotto finito l'occasionale presenza in tracce di sostanze allergeniche, non prevedibili e, proprio per questo, non dichiarate in etichetta.

È una tematica, questa, quotidianamente affrontata dalle industrie alimentari, che si trovano di conseguenza nella necessità di mettere in atto misure precauzionali mirate, anch'esse ampiamente regolamentate, volte ad evitare o quanto meno ridurre al minimo il rischio di contaminazioni. Tali misure sono rappresentate innanzitutto dai principi igienici generali aspecifici di Buona Pratica di Fabbricazione (GMP, *Good Manufacturing Practice*), attraverso cui sono individuate le corrette modalità sia operative, che di manutenzione delle strutture. Una volta previsto e disposto tutto quanto è realizzabile con le GMP, il produttore deve prendere in considerazione un approccio più sistematico basato sul sistema HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Point*). Il sistema HACCP ha come scopo l'individuazione dei punti critici di controllo della produzione e la predisposizione di procedure in grado di mantenere sotto controllo questi punti in modo da eliminare o quantomeno di ridurre al minimo i possibili rischi. Si tratta di procedure sicuramente onerose, ma che risultano indispensabili per la riduzione della possibilità di contaminazioni dei prodotti finiti.

Recentemente, sull'esempio americano e di alcuni paesi europei, anche in Italia l'industria alimentare ha iniziato a segnalare in etichetta, in maniera del tutto "volontaria", oltre alla lista degli ingredienti, la possibile presenza di allergeni non derivanti dalla composizione del prodotto. Poiché non vi è una regolamentazione a riguardo, le diciture che compaiono sulle etichette possono essere le più svariate, come ad esempio:

- prodotto in stabilimenti in cui viene utilizzato... (allergene),
- prodotto in filiere alimentari non separate, in cui viene processato anche... (allergene),
- può contenere... (allergene).

Ne deriva che, se da una parte sussiste l'intento benevolo di avvertire il consumatore allergico che quell'alimento potrebbe veicolare, per varie ragioni, tracce degli allergeni indicati, dall'altra si determina un vero e proprio ribaltamento di responsabilità che passa così dal produttore al consumatore. Occorre inoltre considerare che il consumatore allergico ha già la necessità di porre particolare attenzione agli alimenti consumati evitando, con non pochi disagi, tutti i cibi contenenti fra gli ingredienti una o più sostanze allergeniche. Indicazioni generiche aggiuntive sulle etichette, possono ridurre ulteriormente, spesso senza una reale necessità, il numero degli alimenti utilizzabili, mettendo ancor più in difficoltà questi soggetti. La verifica dell'applicazione di quanto stabilito a

livello normativo, vede infine coinvolti gli Organi Ufficiali di Controllo che sono chiamati a verificare l'applicazione sia dei piani di autocontrollo (HACCP), che la eventuale presenza di allergeni non dichiarati nei prodotti finiti.

5.2.1. Normativa di riferimento

Sulla base dell'esigenza di assicurare un più alto livello di protezione dei consumatori, la commissione delle comunità europee ha emanato la nuova Direttiva 2003/89/CE, definita anche "Direttiva allergeni" (58). Tale Direttiva è stata recepita con il DL.vo 8 febbraio 2006 n. 114 (59) che modifica la normativa di riferimento in Italia sull'etichettatura e la presentazione dei prodotti alimentari, nonché la relativa pubblicità (60). La nuova legislazione introduce per prima cosa un elenco di ingredienti dichiarati allergeni alimentari (sezione III dell'Allegato 1) per i quali stabilisce l'obbligo di dichiarazione in etichetta. Prevede inoltre che tale elenco sia sistematicamente riesaminato e, in caso di necessità, aggiornato.

Il successivo DL.vo 27 settembre 2007 n. 178 (61), ad integrazione del DL.vo 114/2006, inserisce difatti nell'elenco altri due prodotti alimentari allergenici:

- lupini e prodotti derivati,
- molluschi (gasteropodi, bivalvi o cefalopodi) e prodotti derivati (Tabella 3).

Si comprende quindi chiaramente che, al momento attuale, ogni riferimento alla presenza/assenza degli allergeni alla luce del sistema regolatorio dell'Unione Europea è riferito esclusivamente a quei componenti che sono presenti intenzionalmente e non accidentalmente nella sostanza alimentare. In assenza di limiti prefissati, la definizione della presenza/assenza negli alimenti risulta di conseguenza affidata esclusivamente alla sensibilità dei metodi analitici a disposizione.

Tabella 3. Elenco degli ingredienti allergenici sottoposti all'obbligo di etichettatura (DL.vo n. 114 dell'8 febbraio 2006 e DL.vo n. 178 del 27 settembre 2007)

Gruppo	Specifiche
Cereali contenenti glutine e prodotti derivati	Grano, segale, orzo, avena, farro, kamut o i loro ceppi ibridati
Crostacei e prodotti derivati	-
Uova e prodotti derivati	-
Pesce e prodotti derivati	-
Arachidi e prodotti derivati	-
Soia e prodotti derivati	-
Latte e prodotti derivati	Compreso il lattosio
Frutta a guscio e prodotti derivati	Mandorle (<i>Amigdalus communis L.</i>), nocciole (<i>Corylus avellana</i>), noci comuni (<i>Juglans regia</i>), noci di acagiù (<i>Anacardium occidentale</i>), noci pecan (<i>Carya illinoiesis (Wangenh) K. Koch</i>), noci del Brasile (<i>Bertholletia excelsa</i>), pistacchi (<i>Pistacia vera</i>), noci del Quisland (<i>Macadamia ternifolia</i>)
Sedano e prodotti derivati	-
Senape e prodotti derivati	-
Semi di sesamo e prodotti derivati	-
Anidride solforosa e solfiti	In concentrazioni superiori a 10 mg/kg o 10 mg/L espressi come SO ₂
Lupini e prodotti derivati	-
Molluschi e prodotti derivati	-

Per ciò che concerne la possibilità di non considerare allergeni (e quindi non sottostare agli obblighi di etichettatura) quelle sostanze che, pur derivando da materie prime allergeniche, siano state sottoposte a processi tecnologici che ne abbiano eliminato le potenzialità allergeniche, la direttiva 2003/89/CE ha introdotto un altro elenco di ingredienti temporaneamente esclusi dall'obbligo di etichettatura. Ad esempio, per i cereali contenenti glutine, vengono esclusi le maltodestrine derivanti dal frumento, gli sciroppi a base di frumento e a base di orzo, nonché cereali utilizzati per la distillazione dell'alcool. L'esenzione temporanea è stata inizialmente prevista per avere il tempo di acquisire evidenze scientifiche che comprovassero il profilo di sicurezza del prodotto. Sulla scorta dei successivi pareri dell'EFSA e di altre informazioni disponibili, infatti, è stato concluso che gli ingredienti e le sostanze alimentari riportate in tale elenco non fossero in grado, in circostanze specifiche, di provocare effetti indesiderati in persone sensibili. Pertanto con la Direttiva 2007/68/CE (62), questi ingredienti sono stati esclusi permanentemente (Tabella 4).

Tabella 4. Elenco degli ingredienti, o sostanze alimentari da essi derivate, esclusi permanentemente dall'obbligo di etichettatura (Direttiva 2007/68/CE)

Gruppo	Specifiche
Cereali contenenti glutine	Sciroppi di glucosio a base di grano, incluso destrosio
	Maltodestrine a base di grano
	Sciroppi di glucosio a base di orzo
	Cereali utilizzati per la fabbricazione di distillati o di alcol etilico di origine agricola per liquori ed altre bevande alcoliche
Pesce	Gelatina di pesce utilizzata come supporto per preparati di vitamine o carotenoidi
	Gelatina o colla di pesce utilizzata come chiarificante nella birra e nel vino
Soia	Olio e grasso di soia raffinato
	Tocoferoli misti naturali (E 306), tocoferolo D-alfa naturale, tocoferolo acetato D-alfa naturale, tocoferolo succinato D-alfa naturale a base di soia
	Oli vegetali derivati da fitosteroli e fitosteroli esteri a base di soia
	Estere di stanolo vegetale prodotto da steroli di olio vegetale a base di soia
Latte	Siero di latte utilizzato per la fabbricazione di distillati o di alcol etilico di origine agricola per liquori ed altre bevande alcoliche
	Lattitolo
Frutta a guscio	Frutta a guscio utilizzata per la fabbricazione di distillati o di alcol etilico di origine agricola per liquori ed altre bevande alcoliche

5.2.2. Hazard Analysis and Critical Control Point

L'HACCP (acronimo di *Hazard Analysis and Critical Control Point*) fornisce regole base per l'attuazione di rigide procedure che definiscono dettagliatamente un approccio sistematico applicabile alla valutazione e gestione del rischio, connesso con tutte le fasi del processo produttivo, legato alla possibile insorgenza di un qualunque tipo di pericolo, sia esso fisico, chimico o biologico.

Il sistema HACCP, introdotto per la prima volta dal DL.vo 155 del 1997 (63), è attualmente disciplinato da una serie di Regolamenti comunitari che costituiscono il cosiddetto "pacchetto igiene", di cui i principali riferimenti normativi sono il Regolamento CE 852/2004 (64) e il Regolamento CE 853/2004 (65). In particolare nell'art. 5 del Regolamento CE 852/2004 si stabilisce che gli operatori del settore alimentare debbano predisporre, attuare e mantenere una o più procedure permanenti basate sui principi del sistema HACCP, di cui vengono riportati i principi:

- a) identificare ogni pericolo che deve essere prevenuto, eliminato o ridotto a livelli accettabili;
- b) identificare i punti critici di controllo nella fase o nelle fasi in cui il controllo stesso si rivela essenziale per prevenire o eliminare un rischio o per ridurlo a livelli accettabili;
- c) stabilire, nei punti critici di controllo, i limiti critici che differenziano l'accettabilità e l'inaccettabilità ai fini della prevenzione, eliminazione o riduzione dei rischi identificati;
- d) stabilire e applicare procedure di sorveglianza efficaci nei punti critici di controllo;
- e) stabilire le azioni correttive da intraprendere nel caso in cui dalla sorveglianza risulti che un determinato punto critico non è sotto controllo;
- f) stabilire le procedure, da applicare regolarmente, per verificare l'effettivo funzionamento delle misure messe in atto;
- g) predisporre documenti e registrazioni adeguati alla natura e alle dimensioni dell'impresa alimentare al fine di dimostrare l'effettiva applicazione di tali misure.

Qualora intervenga un qualsiasi cambiamento nel prodotto, nel processo o in qualsivoglia altra fase, gli operatori del settore alimentare riesaminano la procedura e vi apportano le necessarie modifiche.

Questo tipo di approccio molto strutturato e puntuale, deve essere focalizzato sulla problematica in questione e deve considerare le eventuali cause della presenza involontaria di allergeni in un prodotto alimentare quali:

- errata realizzazione della formulazione (scambio di ingredienti);
- stoccaggio non separato delle materie prime allergeniche e/o mancata chiara identificazione;
- uso di rilavorati;
- impropria esecuzione delle fasi di produzione, etichettatura, conservazione del prodotto finito;
- cross-contaminazione con allergeni nei vari passaggi all'interno dello stabilimento (compreso l'uso di utensili per pesare gli ingredienti);
- contaminazione ambientale provocata da polveri aerodisperse;
- improprie o inefficaci operazioni di pulizia di impianti e attrezzature.

Un accurato e idoneo piano di autocontrollo pertanto consente di mettere in atto tutte le misure necessarie per ridurre al minimo il rischio di contaminazioni crociate ed evitare di cadere nella tentazione di dichiarare cautelativamente la possibile presenza di allergeni anche a fronte di rischi molto bassi, esponendo così i consumatori allergici a quel disorientamento che sarebbe inevitabile in presenza di etichette riportanti scritte precauzionali di ogni genere.

5.2.3. Controlli ufficiali

Affianco all'impegno dei produttori a garantire una corretta prassi igienica, il Ministero della Salute affida ad Organi specializzati un'attività di controllo ufficiale, che ha come finalità la verifica della conformità dei prodotti alimentari e delle bevande alle disposizioni dirette a prevenire i rischi per la salute pubblica, a proteggere gli interessi dei consumatori e assicurare la lealtà delle transazioni. Il DL.vo n. 123 del 3 marzo 1993 (66), attuazione della Direttiva 89/397/CEE (67), ha armonizzato a livello europeo le attività di controllo ufficiale sui prodotti alimentari effettuate nei Paesi membri. Con l'entrata in vigore dei regolamenti comunitari del "pacchetto igiene", nato per semplificare e aggiornare la legislazione del settore dell'igiene dei prodotti alimentari e per estendere a tutte le fasi di produzione le garanzie di sicurezza della politica sanitaria europea, la Direttiva 89/397/CEE (67) è stata abrogata dal Regolamento (CE)

n. 882/04 (68) relativo ai controlli ufficiali intesi a verificare la conformità alla normativa in materia di mangimi e di alimenti e alle norme sulla salute e sul benessere animale.

Le attività di controllo ufficiale sono dirette a verificare:

- lo stato, le condizioni igieniche e i relativi impieghi degli impianti, delle attrezzature, degli utensili, dei locali e delle strutture;
- le materie prime, gli ingredienti, i coadiuvanti ed ogni altro prodotto utilizzato nella produzione e preparazione per il consumo;
- i prodotti semilavorati;
- i prodotti finiti;
- i materiali e gli oggetti destinati a venire a contatto con gli alimenti;
- i procedimenti di disinfezione, pulizia e manutenzione;
- i processi tecnologici di produzione e trasformazione dei prodotti alimentari;
- l’etichettatura e la presentazione dei prodotti alimentari;
- i mezzi e le modalità di conservazione.

Al Ministero della Salute, nell’ambito del controllo ufficiale, sono affidate prevalentemente le funzioni di programmazione, d’indirizzo e di coordinamento. A livello regionale, il coordinamento è affidato agli Assessorati della sanità, mentre le funzioni di controllo sulle attività di produzione, commercio e somministrazione degli alimenti e delle bevande competono prevalentemente ai Comuni che la esercitano attraverso le Aziende Sanitarie Locali. Ai laboratori pubblici del Controllo Ufficiale (Presidi Multizonali di Prevenzione, Agenzie Regionali per la Protezione dell’Ambiente e Istituti Zooprofilattici Sperimentali) sono affidate l’effettuazione delle analisi sui prodotti alimentari. Nel caso di riscontro di irregolarità nei prodotti alimentari analizzati, le ditte produttrici hanno la facoltà di richiedere la revisione di analisi, compito che è demandato all’Istituto Superiore di Sanità, in qualità di organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale che svolge funzioni di ricerca, di sperimentazione, di controllo e di formazione per quanto concerne la salute pubblica.

6. DETERMINAZIONE ANALITICA DEGLI ALLERGENI NEGLI ALIMENTI

Alla luce di quanto ampiamente discusso, la mancata individuazione di dosi soglia condivise a livello della comunità scientifica per i diversi gli allergeni, impedisce ancora oggi di stabilire dei limiti di tolleranza relativi ad eventuali tracce di allergeni nei prodotti alimentari, che possano rappresentare una “guida” per gli interventi di gestione del rischio. Sebbene questi limiti non siano stati ancora individuati, la quantificazione dei livelli di allergeni nei prodotti alimentari, oltre ad essere indispensabile per l’applicazione delle normative vigenti in tema di etichettatura, risulta anche estremamente utile in diversi ambiti.

La disponibilità di metodi per la determinazione analitica degli allergeni in tracce fornisce, in primo luogo, uno strumento indispensabile per l’organizzazione e la verifica dei piani di autocontrollo da parte delle industrie alimentari per confermare, ad esempio, le dichiarazioni e le schede tecniche prodotte dai fornitori relativamente alle materie prime impiegate, per le quali una verifica analitica degli ingredienti a rischio è utile per valutare eventuali cross-contaminazioni derivanti dai subfornitori. Verifiche analitiche sono indispensabili anche nelle fasi di processo per la validazione di alcune procedure, come ad esempio quelle di *cleaning* dopo un cambio di ricetta di un prodotto “con” allergeni a “senza”. Infine, controlli periodici a campione, in funzione del livello di rischio, risultano fondamentali per verificare l’assenza di contaminazioni crociate nei prodotti finiti, soprattutto nel caso in cui possano essersi verificati “incidenti di percorso” nel ciclo produttivo.

Un aspetto da non sottovalutare è che i metodi analitici possono rappresentare uno strumento importante per incrementare i dati relativi ai livelli di contaminazione dei prodotti alimentari e contribuire così alla valutazione dell’esposizione, per la quale, come già detto, i dati attualmente disponibili non sono ancora sufficienti per consentire un’adeguata caratterizzazione del rischio a livello della popolazione dei consumatori allergici. A ciò si aggiunge l’interesse strettamente clinico per questo tipo di informazione a fronte della gestione del paziente allergico in seguito ad una eventuale reazione inaspettata ad un determinato alimento (69).

La messa a punto di metodi idonei a rispondere alle suddette esigenze è un argomento estremamente complesso dal punto di vista analitico. In assenza di limiti di tolleranza definiti a livello normativo, in conformità con il principio di precauzione stabilito dal Regolamento CE 178/2002 (70), nell’ambito del controllo ufficiale si tende ad applicare come limite il cosiddetto “zero analitico”, che corrisponde al limite di determinazione (LOD) delle tecniche analitiche adottate. Quindi più che di assenza/presenza di un determinato allergene si parla di livelli inferiori/superiori al LOD. Essendo legato alla sensibilità analitica, tale limite tende ad abbassarsi progressivamente con la messa a punto di metodi di analisi sempre più sofisticati.

Attualmente le tecniche per la rivelazione di potenziali allergeni nei prodotti alimentari prendono in considerazione come target sia l’allergene vero e proprio (proteina), oppure un marker che indica la presenza dell’alimento allergizzante, sia esso una proteina caratteristica di quell’alimento o un frammento di DNA codificante le proteine allergeniche (57).

I metodi basati sull’analisi delle proteine, solitamente prevedono dei protocolli di rivelazione immunochimici quali *radio-allergo-sorbent test* (RAST), *enzyme allergosorbent*

test (EAST), *racket immuno-electrophoresis* (RIE), *immunoblotting ed enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Mentre RIE e immunoblotting forniscono solamente risultati qualitativi o semi-quantitativi, RAST, EAST e ELISA sono utilizzabili come metodi quantitativi.

Altri metodi ancora più accurati e specifici per l'identificazione e la quantificazione delle proteine allergeniche, sono basati su tecniche cromatografiche accoppiate alla spettrometria di massa, che consentono il riconoscimento inconfutabile delle proteine allergeniche. Naturalmente tali tecniche comportano costi elevati e richiedono, a causa dell'elevata complessità dell'analisi, personale altamente qualificato e attrezzature sofisticate.

I metodi per l'identificazione di frammenti genomici codificanti l'allergene, infine, sono basati sull'amplificazione del DNA tramite la reazione a catena della polimerasi (*Polymerase Chain Reaction*, da cui l'acronimo PCR). Si tratta di metodi ritenuti altamente specifici e di sensibilità idonea per l'identificazione di allergeni in tracce (71, 72); tuttavia, essendo la PCR un metodo indiretto, pone sempre in dubbio la reale presenza della proteina allergenica nell'alimento a fronte dell'eventuale rivelazione positiva del DNA.

Allo stato attuale i metodi di rivelazione immunochimica sono quelli maggiormente presi in considerazione e, la tecnica ELISA in particolar modo, è il metodo più utilizzato nell'analisi di routine degli alimenti da parte dell'industria alimentare e dei laboratori coinvolti nel controllo ufficiale. La preferenza per questa tecnica è legata ai molteplici vantaggi pratici che essa offre rispetto ad altre metodiche analitiche strumentali (HPLC, HPLC/MS, PCR) e/o immunologiche (RIA, *immunoblotting*, immunodiffusione, ecc.) tra cui:

- la relativa facilità di esecuzione;
- la rapidità di risposta;
- l'elevata sensibilità;
- il costo contenuto della singola analisi (57).

Numerosi metodi ELISA sono stati sviluppati per la rivelazione di diversi allergeni alimentari e numerosi kit commerciali sono diventati disponibili nel corso degli ultimi anni.

Nonostante le numerose ricerche effettuate in questi ultimi anni sui metodi di rilevazione degli allergeni, ancora non esistono metodi universalmente accettati. Affinché tutti gli operatori del settore, dai produttori agli enti di controllo, possano determinare gli allergeni in tracce negli alimenti in maniera univoca, sarebbe auspicabile lo sviluppo di metodi standardizzati e opportunamente validati. Recentemente sono state emanate norme UNI EN (73-75) che riportano considerazioni generali e i requisiti minimi per la validazione dei metodi analitici allo scopo di armonizzare a livello nazionale e internazionale la ricerca degli allergeni negli alimenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clinical & Experimental Allergy* 2000;30:1506-10.
2. Nilsson L, Castor O, Lofman O, Magnusson A, Kjellman NI. Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood. *Allergy* 1999;54:716-21.
3. Bahna SL. Diagnosis of food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2003;90:77-80.
4. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, *et al.* A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
5. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Bindslev-Jensen C, *et al.* Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995;50:623-35.
6. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, *et al.* Controversial aspects of adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1999;55:27-45.
7. Bush RK and Hefle SL. Food allergens. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1996;36(suppl):S119-S163.
8. Nowak-Wegrzyn A and Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Medical Clinics of North America* 2006;90:97-127.
9. Knicker WT. Delayed and non-IgE-mediated reactions. In: Frieri M and Kettelhut B (Ed.). *Food Hypersensitivity and Adverse Reactions: A practical Guide to Diagnosis and Management*. New York: Marcel Dekker; 1999. pag. 165-217.
10. Taylor SL and Hefle SL. Food allergies and other food sensitivities. *Food Technology* 2001;55(9):68-83.
11. Brandtzaeg PE. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;964:13-45.
12. Kato T and Owen RL. Structure and function of intestinal mucosal epithelium. In: Ogra PL, McGhee JR, Mestecky J, *et al.* (Ed.). *Handbook of Mucosal Immunology*. San Diego, CA: Academic Press; 1994.
13. Kelsall BL and Strober W. Host defenses at mucosal surfaces. In: Rich RR, (Ed.). *Clinical Immunology*. St Louis MO: Mosby; 1996.
14. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002;360:701-10.
15. Holt PG and Björkstén B. Development of immunological tolerance to food antigens. In: Metcalfe DD, Sampson HA and Simon RA (Ed.). *Food Allergy: Adverse reactions to Foods and Food Additives*. 3rd edn, Malden MA, Blackwell Science; 2003:81-90.
16. Chandra RK. Food allergy: setting the theme. In: Chandra RK (Ed.). *Food Allergy*. Nutrition Research Education Foundation, St John's, Newfoundland; 1987:3-5.
17. Taylor SL, Hefle SL and Gauger BJ (Ed.). Food allergies and sensitivities. In: Heflerich W and Winter CK (Ed.). *Food Toxicology*. Boca Raton FL, CRC Press; 2001:1-36.
18. Taylor SL. Protein allergenicity assessment of foods produced through agricultural biotechnology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2002;42:99-112.
19. Esch RE and Bush RK. Aerobiology of outdoor allergens. In Adkinson NF, Yunginger JV, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST and Simons FER (Ed.). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Vol. 1, 6th edn, St Louis MO, Mosby; 2003:529-72.

20. Parham P. Iper-reazioni del sistema immunitario (ipersensibilità). In: *Immunologia*. Zanichelli (Ed.) 5th edn; 2005:267-95.
21. Bush RK and Taylor SL. Histamine. In: Caballero B, Trugo L and Finglas P (Ed.). *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. 2nd edn, Oxford, Elsevier Science; 2003:3108-111.
22. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *New England Journal of Medicine* 1989;321:228-32.
23. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 1992;327:380-84.
24. Ghigliioni D, Martelli A, Signoroni P, *et al.* Aspetti clinici dell'allergia alimentare. In: *Allergie alimentari: dagli aspetti biomolecolari alle problematiche cliniche e normative*. Istituto Scotti Bossani - Argomenti di pediatria 2008.
25. Sampson HA. Immunologic mechanisms in adverse reactions to foods. *Immunology And Allergy Clinics of North America* 1991;11:701-16.
26. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006; 96:S1-68.
27. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, *et al.* Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *Journal of Pediatrics* 1988;113:447-51.
28. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, *et al.* Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101(3):E8.
29. Sampson HA. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica. Supplementum (Stockh)* 1992;176:34-7.
30. Madsen CH. Prevalence of food allergy: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005;64:413-17.
31. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes. (Request N° EFSA-Q-2003-016) adopted on 19 February 2004. *The EFSA journal* 2004;32:1-197.
32. Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S, *et al.* Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001;56:1172-79.
33. Sampson HA. Epidemiology of food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 1996;7:42-50.
34. Zeiger RS and Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1995;95:1179-90.
35. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, *et al.* Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clinical & Experimental Allergy* 2004;34:1534-41.
36. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG and Bindslev-Jensen C. The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 2005;60:218-25.
37. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, *et al.* Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004;59:338-45.
38. Sabra A, Bellanti JA, Malka Rais J, *et al.* IgE and non-IgE food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2003;90:71-6.
39. Hourihane J, Smith P, Strobel S. Food allergy in children. *Indian Journal of Pediatrics* 2002;69:61-7.

40. Woods RK, Thien F, Raven J, *et al.* Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2002;88:183-9.
41. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, *et al.* Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *International Archives of Allergy and Immunology* 2007;143(4):290-5.
42. Asero R, Antonicelli L, Arena A, *et al.* EpidemAAITO: Features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multi-centre study. *Clinical and Experimental Allergy* 2009;39:547-55.
43. Taylor S.L, Hefle SL, Munoz-Furlong A. Food allergies and avoidance diets. *Nutrition Today* 1999;34:15-22.
44. Avery NJ, King RM, Knight S, Houriane JO. Assessment of quality of life status in children with peanut allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2003;14:378-82.
45. Choen BL, Noone SA, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;114:1159-63.
46. Cummings AJ, Knibb RC, King RM and Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy* 2010;65(8):933-45.
47. Renwick AG, Barlow SM, Hertz-Picciotto I, *et al.* Risk characterisation of Chemicals in Food and Diet. *Food and Chemical Toxicology* 2003;41:1211-71.
48. Hefle SL, Nordlee JA, Taylor SL. Allergenic foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1996;36(Suppl):S69-S89.
49. Bousquet J, Bjorksten B, Brujnzeel-Koomen CA, Huggett A, Ortolani C, Warner JO, Smith M. Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labeling. *Allergy* 1998;53:3-21.
50. Brujnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995;50(8):623-35.
51. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, *et al.* Werfel standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
52. Madsen CB, Hattersley S, Buck J, *et al.* Approaches to risk assessment in food allergy: Report from a workshop developing a framework for assessing the risk from allergenic foods. *Food and Chemical Toxicology* 2009;47(2):480-9.
53. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, *et al.* Factors affecting the determination of *threshold* doses for allergenic foods: how much is too much? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002;109(1):24-30.
54. Björkstén B, Crevel R, Hischenhuber C, Løvik M, Samuels F, Strobel S, Taylor SL, Wal JM, Ward R. Criteria for identifying allergenic foods of public health importance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2008;51(1):42-52.
55. Besler M, Daul CB, Leung PSC. Allergen Data Collection – update: Shrimps (Natantia). *Internet Symposium on Food Allergens* 2001;3:37-53. Disponibile al sito: <http://www.food-allergens.de/password/PDF-downloads/complete-data/shrimps-3-1.pdf>; ultima consultazione 10/06/2011.
56. Spanjersberg MQI, Kruizinga AG, Rennen MAJ and Houben GF. Risk assessment and food allergy: the probabilistic model applied to allergens. *Food and Chemical Toxicology* 2007;45(1):49-54.

57. Cicognani G. Gestione della problematica allergeni a livello alimentare. In: *Allergie alimentari: dagli aspetti biomolecolari alle problematiche critiche e normative*. Istituto Scotti Bassani – Argomenti di pediatria 2008.
58. Comunità Europea (CE). Direttiva 2003/89/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 10 Novembre 2003 che modifica la direttiva 2000/13/CE per quanto riguarda l'indicazione degli ingredienti contenuti nei prodotti alimentari. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L308/15 del 25 novembre 2003.
59. Italia. Decreto Legislativo 8 Febbraio 2006, n. 114. Attuazione delle direttive 2003/89/CE, 2004/77/CE e 2005/63/CE in materia di indicazione degli ingredienti contenuti nei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 69, 23 marzo 2006.
60. Italia. Decreto Legislativo 27 gennaio 1992, n. 109. Attuazione delle direttive n. 89/395/CEE e n. 89/396/CEE concernenti l'etichettatura, la presentazione e la pubblicità dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 39, 17 febbraio 1992.
61. Italia. Decreto Legislativo 27 Settembre 2007, n. 178. Disposizioni correttive ed integrative al decreto legislativo 8 Febbraio 2006, n. 114, recante attuazione delle Direttive 2003/89/CE, 2004/77/CE, in materia di indicazioni degli ingredienti contenuti nei prodotti alimentari, nonché attuazioni della Direttiva 2006/142/ CE. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 252, 29 Ottobre 2007.
62. Comunità Europea (CE). Direttiva 2007/68/CE della Commissione del 27 Novembre 2007 che modifica l'allegato III bis della direttiva 2000/13/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto concerne l'inclusione di alcuni ingredienti alimentari. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L310/11 del 28 novembre 2007.
63. Italia. Decreto Legislativo 26 maggio 1997, n. 155. Attuazione delle direttive 93/43/CEE e 96/3/CE concernenti l'igiene dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 136, 13 giugno 1997 - Supplemento Ordinario n. 118.
64. Comunità Europea (CE). Regolamento n. 852/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 sull'igiene dei prodotti alimentari. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 139/1 del 30/04/2004.
65. Comunità Europea (CE). Regolamento n. 853/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 che stabilisce norme specifiche in materia di igiene per gli alimenti di origine animale. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 139/55 del 30/04/2004.
66. Italia. Decreto Legislativo 3 marzo 1993 n. 123. Attuazione della direttiva 89/397/CEE relativa al controllo ufficiale dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 97, 27 aprile 1993.
67. Comunità Europea (CE). Direttiva 89/397/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1989, relativa al controllo ufficiale dei prodotti alimentari. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 186 del 30.6.1989 pagg. 23-26.
68. Comunità Europea (CE). Regolamento n. 882/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 relativo ai controlli ufficiali intesi a verificare la conformità alla normativa in materia di mangimi e di alimenti e alle norme sulla salute e sul benessere degli animali. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*. L 165 del 30 aprile 2004.
69. Crevel R. Common issues in detecting allergenic residues on equipment and in processed foods. In: Koppelman SJ and Hefle SL (Ed.). *Detecting allergens in food*. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition No. 117; 2006.
70. Comunità Europea (CE). Regolamento n. 178/2002 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 28 gennaio 2002 che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*. L 31 del 01 febbraio 2002.

71. Poms RE, Klein CL, Anklam E. Methods for allergen analysis in food: a review. *Food Additives and Contaminants* 2004;21:1-31.
72. Van Hengel A.J. Food allergen detection methods and the challenge to protect food-allergic consumers. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2007;389(1):111-18.
73. Norma Europea UNI EN 15842:2010. Foodstuffs - Detection of food allergens. General considerations and validations of methods.
74. Norma Europea UNI EN 15633-1:2009 Foodstuffs - Detection of food allergens by immunological methods - Part 1: General considerations.
75. Norma Europea UNI EN 15634-1:2009. Foodstuffs - Detection of food allergens by molecular biological methods - Part 1: General considerations.