



L'ALLERGIA AL NICHEL: DIFFUSIONE, CAUSE, PROSPETTIVE DI CURA

MAURO MINELLI* - MARCO BRUNO° - FABIO MUSCA*

* Unità Operativa di Medicina Interna, Presidio Ospedaliero di Campi Salentina (LE) - ° Lofarma SpA, Milano

Il nichel è metallo ampiamente diffuso in natura. Ha ottime caratteristiche di lavorabilità e, per questo, viene utilizzato sia allo stato puro, nei processi di nichelatura che rendono resistenti alla corrosione materiali diversi, sia in lega con altri metalli. Quantità considerevoli di nichel sono, inoltre, contenute anche in svariati alimenti (1, 2).

Per quanto il nichel sia considerato il principale agente eziologico responsabile delle Dermatiti Allergiche da Contatto (3) di tipo professionale (metalmecanici, parrucchieri, odontotecnici, cassieri, sarti, lavoratori del calzaturiero, ecc.) o extraprofessionale, nell'uomo questo metallo può anche rendersi responsabile di quella che d'ora in poi chiameremo **Sindrome Sistemica da Allergia al Nichel**. Trattasi di patologia complessa che può evidenziarsi con l'obiettività clinica di

manifestazioni cutanee diffuse che simulano a tutti gli effetti un'orticaria (3, 4), accompagnate o meno da disturbi focali anche importanti di tipo cefalalgico e/o di pertinenza gastroenterologica con segni di pirosi gastrica, nausea e meteorismo, tensione dolorosa dell'addome, turbe dell'alvo (con stipsi preminente) e, non di rado, con associati sintomi da intolleranza al lattosio come da secondario deficit di lattasi per molti versi sovrapponibile a quello che si può riscontrare nella celiachia o in altre patologie croniche dell'intestino come, ad esempio, la colite ulcerosa, il Crohn, l'enterite da etilismo cronico ed altre simili.

Tali manifestazioni risultano generalmente più marcate in giovani pazienti donne, nelle quali il sintomo d'esordio e l'elemento diagnostico d'indirizzo rimangono, generalmente, la valutazione di una

reazione cutanea prodotta dal contatto con la bijouteria.

Un contributo iniziale ma significativo alla più ampia affermazione di questa complessa entità nosologica, è stato offerto, in occasione del 24° congresso nazionale della SIAIC tenutosi a Roma nel maggio 2005, da una comunicazione dedicata, in cui è stata sottolineata la capacità del nichel di indurre, sia pur con dosi minime, una reazione sistemica in pazienti già sensibilizzati (5).

Sono stati segnalati certamente il prurito e le lesioni eczematose diffuse tra i sintomi correlati all'azione sistemica del nichel endogeno.

Appare importante la segnalazione dei possibili provvedimenti da adottare eventualmente in corso di manifestazioni reattive diffuse, conseguenti ad un'esposizione al

Tabella 1: TIO Nichel: schema terapeutico standard

Fase di induzione	Lunedì	Mercoledì	Venerdì
Prima settimana	0,1 ng (1 cps)	0,1 ng (1 cps)	0,1 ng (1 cps)
Seconda settimana	2 x 0,1 ng (2 cps)	2 x 0,1 ng (2 cps)	2 x 0,1 ng (2 cps)
Terza Settimana	1 ng (1 cps)	1 ng (1 cps)	1 ng (1 cps)
Quarta settimana	2 x 1 ng (2 cps)	2 x 1 ng (2 cps)	2 x 1 ng (2cps)
Quinta settimana	10 ng (1 cps)	10 ng (1 cps)	10 ng (1cps)
Sesta settimana	2 x 10 ng (2 cps)	2 x 10 ng (2 cps)	2 x 10 ng (2 cps)
Settima settimana	100 ng (1 cps)	100 ng (1 cps)	100 ng (1 cps)
Ottava settimana	2 x 100 ng (2 cps)	2 x 100 ng (2 cps)	2 x 100 ng (2 cps)
Nona Settimana	500 ng (1 cps)	500 ng (1 cps)	500 ng (1 cps)
Decima Settimana	1-2 x 500 ng (1-2 cps)	1-2 x 500 ng (1-2 cps)	1-2 x 500 ng (1-2 cps)
Fase di mantenimento	Una o due cps da 500 ng 2-3 volte alla settimana x 12 mesi o più		

nichel per via sistemica e che non possono non considerare in premessa la logica di una prevenzione razionale finalizzata a limitare o, ancor meglio, ad escludere in questi pazienti il contatto responsabile delle lesioni.

Resta inteso, dunque, che i soggetti con manifestazioni sistemiche andranno sottoposti, oltre che ad un protocollo diagnostico mirato, anche e soprattutto a precise misure preventive che prevedano, intanto, un regime dietetico idoneo senza cibi contenenti nichel, con durata approssimativa di 3 mesi e con possibilità di graduale liberalizzazione in quei pazienti nei quali si manifesti una completa e durevole regressione dei sintomi.

Non va, tuttavia, sottaciuto il tentativo, già da tempo avviato (6 - 8), di mettere a punto dei Trattamenti Iposensibilizzanti specifici per via Orale (TIO) finalizzati a ridurre la risposta clinica del paziente sensibile al contatto col metallo e che vanno, evidentemente, validati da adeguate valutazioni osservative.

Da qui, allora, la genesi del protocollo che verrà successivamente descritto e che, intanto, parte da un obiettivo ritenuto assolutamente primario: quello di stabilire l'efficacia soggettiva ed obiettiva del TIO al nichel nel determinare la scomparsa o, quantomeno, la notevole attenuazione della sintomatologia cutanea (prurito, pomfi orticarioidi, eritemi, etc.) e di quella gastroenterica (meteorismo, turbe dell'alvo, pirosi gastrica o altra fenomenologia dispeptica) a fronte di una graduale reintroduzione della dieta fino a quel momento esclusa.

Obiettivi secondari dello stesso protocollo saranno quelli di valutare l'efficacia del TIO al nichel attraverso i rilievi offerti da indagini mirate, quali, ad esempio, i test specifici di stimolazione orale, ma anche l'esofagogastroduodenoscopia o la pancolonscopia. Tali indagini potranno essere integrate da un eventuale esame immunoistochimico di frammenti biopsici di mucosa gastrica o duodenale prelevati per via endoscopica.

Il protocollo è stato attualmente avviato su 22 pazienti affetti da sindrome sistemica da allergia al nichel, di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

Sono stati esclusi dallo studio quei pazienti nei quali, pur riscontrandosi una concreta

sensibilità epicutanea al nichel, l'unico segno della sensibilizzazione rimanga una banale e transitoria flogosi cutanea nel punto di contatto col metallo, cioè lesioni che passano facilmente solo per semplice abolizione di quel contatto.

La valutazione è di tipo osservazionale-prospettico con un periodo di inclusione della durata massima di un anno, comparata verso un "gruppo di controllo" trattato con sola terapia sintomatica al bisogno.

Il trattamento iposensibilizzante al nichel viene effettuato mediante assunzione di capsule di nichel a dosaggi diversi (0,1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 500 ng) secondo uno schema standard (Tabella 1). La durata della fase d'induzione è di 10 settimane nell'arco delle quali è prevista la somministrazione di dosaggi progressivamente crescenti finalizzati al raggiungimento della dose massima tollerata. La successiva fase di mantenimento si svilupperà nell'arco dei 12 mesi successivi.

Il protocollo prevede l'effettuazione di almeno 5 visite di controllo per paziente:

- T1: al momento dell'eventuale inclusione, con inizio della dieta di eliminazione;
- T2: dopo circa un mese da T1, per avviare il TIO e proseguire la dieta;
- T3: al termine della fase di induzione (dopo 10 settimane da T2) in concomitanza con l'inizio della fase di mantenimento e con l'introduzione del primo alimento (sarà da introdurre un alimento alla settimana);
- T4: dopo un mese di terapia di mantenimento e dopo aver, naturalmente, introdotto i primi 4 alimenti (a 1 mese da T3);
- T5: a conclusione dello studio ovvero a fine trattamento per valutarne l'esito nel medio-lungo periodo (dopo 12 mesi da T3). Nel contesto di tale percorso verranno anche eseguite le indagini strumentali

già menzionate e il paziente sarà interrogato in merito alla comparsa di eventuali reazioni avverse correlabili al trattamento in atto e all'eventuale riduzione dell'impiego di farmaci sintomatici rispetto al gruppo di controllo.

Nel presente lavoro vengono, dunque, riportati i dati relativi a 22 pazienti (19F/3M) con età media: 37 anni. Tutti nichel-positivi: 20 al patch-test. La stimolazione specifica, invece, ha dato riscontri positivi solo in 9 casi. In 8 di questi pazienti, inoltre, è stata anche registrata una concreta positività al test di stimolazione orale verso lattosio.

In tutti e 22 casi presi in esame, si è trattato di pazienti pervenuti all'osservazione specialistica per quadri sintomatologici complessi, nei quali la tipica manifestazione cutanea da contatto è potuta risultare addirittura accessoria o complementare rispetto alla prioritaria significatività di altre manifestazioni cliniche eventualmente riscontrabili a carico della pelle (prevalente è risultata l'orticaria) e/o a carico dell'apparato gastroenterico con fenomenologia sovrapponibile al corteo sintomatologico delle coliti croniche.

Inoltre, in tre dei pazienti fin qui reclutati è stata riscontrata associazione dei disturbi citati anche con altre manifestazioni cliniche come, ad esempio, la cefalea talvolta associata a fenomenologia vertiginosa.

Tabella 2: Trattamento iposensibilizzante orale al nichel: fasi del protocollo

visite	n° pazienti	Giudizio positivo	Giudizio negativo
T1 arruolamento inizio dieta nichel free	22	-	-
T2 1 mese da T1 inizio terapia a dosaggio crescente	22	22	0
T3 10 settimane da T2 inizio terapia di mantenimento	22	18	4
T4 1 mese da T3	5	5	0
T5 12 mesi da T3	4	4	0



La *tabella 2* riporta le valutazioni preliminari relative ai 22 pazienti finora sottoposti al TIO.

Si evince subito dalla lettura dei dati che già soltanto il rigoroso rispetto della dieta *nickel-free* arreca indubitabili vantaggi in termini di stabilizzazione del quadro clinico.

A 10 settimane da T2, in coincidenza di quello che dovrebbe essere il tempo d'inizio della cosiddetta "fase di mantenimento", 4 dei 22 pazienti arruolati hanno fatto registrare un ritardo nel loro percorso terapeutico per sopraggiunti fenomeni reattivi (generalmente di tipo dispeptico, meno frequentemente tipo orticaria) e, comunque, rapidamente correggibili con opportuni e ponderati aggiustamenti posologici.

Una volta raggiunta, poi, la fase di mantenimento, la stabilizzazione posologica si accompagna generalmente ad una stabilità clinica che resiste anche alla graduale reintroduzione degli alimenti inizialmente considerati proibiti e che, di fatto, si mantiene inalterata in quei pazienti nei quali un tempo di somministrazione sufficientemente lungo abbia dato la possibilità di registrare dei riscontri attendibili e proficui da un punto di vista terapeutico. Come

dire, in altri termini, che – stabilendo a 4 per il TIO il punteggio massimo della sua efficacia e tollerabilità – tali parametri risultano tanto più garantiti quanto più è alto il dosaggio di mantenimento raggiunto e, dunque, quanto più lo stesso TIO ha avuto modo di articolarsi nel tempo attraverso un adeguato e accorto monitoraggio. In effetti, si riscontra un'ottima efficacia e tollerabilità in quegli 11 pazienti posizionati sul mantenimento da noi considerato ideale, compreso fra 1000 e 2000 ng/settimana.

E, d'altro canto, una posologia di mantenimento intermedia, compresa fra 200 e 400 ng/settimana, comporta un più modesto riscontro di efficacia e tollerabilità in quei pazienti nei quali, pure, una dose più alta sia risultata scatenante.

Mantenimenti inferiori a 100 ng/settimana fanno, infine, registrare un ulteriore decremento del parametro "tollerabilità" con una sostanziale instabilità clinica del paziente, verosimilmente da imputare anche ai reiterati tentativi di individuare, fra i vari aggiustamenti posologici, la dose più giusta sulla quale soffermarsi per continuare credibilmente il TIO.

A proposito poi di reintegrazione alimentare, si segnala che solo in uno dei pa-

zienti trattati essa ha prodotto una significativa riaccensione sintomatologica. Negli altri casi, laddove i pazienti abbiano potuto concludere il percorso terapeutico previsto dal nostro protocollo, non sono stati registrati fenomeni reattivi coincidenti, al punto che già 4 dei 22 pazienti hanno potuto positivamente portare a compimento definitivo il reinserimento degli alimenti inizialmente esclusi.

Infine, a proposito di tollerabilità e di riaccensioni sintomatologiche (*figura 1*), nei 12 pazienti in trattamento in cui queste sono comparse, si sono manifestate in maniera eterogenea con espressioni diversificate quali, ad esempio, la pirosi gastrica e l'eruttazione, il senso soggettivo di nausea con stato generale di malessere, la tensione addominale e le addominalgie correlate, le turbe dell'alvo generalmente correlate a cefalea.

Bibliografia

1. Flyvholm MA, Nielsen GD, Andersen A. Nickel content of food and estimation of dietary intake. *Z Lebensm Unter Forsch* 1984;179:427-431.
2. Larsen EH, Andersen NL, Moller A et al. Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark. *Food Additives and contamination* 2002;19:33-46.
3. Moller H. Nickel dermatitis: Problems solved and unsolved. *Contact Dermatitis* 1992;23:217-220.
4. Perino A. Dermatite da contatto endogeno ai metalli di origine alimentare. In: *Allergia e intolleranza alimentare*. Edizioni Piccin Medicina 2001, p. 199-203.
5. M. Minelli, D. Schiavino, S. Voltolini, V. Feliziani, M Bruno, N. Verna, E. Gabriele, M. Turi, M. Di Gioacchino Valutazione della dose minima di Nickel in grado di indurre una reazione sistemica in pazienti con sindrome sistemica da allergia a nickel. 24° Congresso Nazionale SIAIC - Roma, 4-7 maggio 2005.
6. Panzani R, Schiavino D, Nucera E, et al. Oral hyposensitization to nickel allergy: preliminary clinical results. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:251-254.
7. Venuti A, Di Fonso M, Romano A. Allergia al nickel: stato dell'arte. *Not Allergol* 1994; 13:95-98.
8. Artesani MC, Foti A, Venuti A. Urticaria and nickel. Da: *Proceedings of the II International Symposium on Urticaria*. Rome 2001, p. 11-16.

Figura 1: Trattamento iposensibilizzante orale al nickel: effetti collaterali

