



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Dietistica

Tesi di Laurea

ALLERGIA AL NICHEL E
SINDROME SISTEMICA DA ALLERGIA AL NICHEL (SNAS):
REVISIONE SISTEMATICA

Relatrice: Chiar.ma

Prof.ssa Maria Beatrice Bilò

Tesi di Laurea di:

Antonio Micucci Cecchi

Correlatore:

Dott. Matteo Martini

A.A.2023-2024

INDICE

INTRODUZIONE	3
IL NICHEL.....	4
Storia del Nickel	4
Nichel: definizione chimico fisica ed applicazioni	5
Il Nichel negli organismi viventi: utilità e tossicità.....	5
Il Nichel nell’ambiente e principali localizzazioni.....	7
Il Nichel negli alimenti.....	8
L’allergia al Nichel	9
Dermatite Allergica da Contatto (DAC).....	9
Sindrome Sistemica di Allergia al Nichel (SNAS).....	25
OBIETTIVO DELLO STUDIO	28
METODI.....	29
RISULTATI	30
Epidemiologia dell’allergia al nichel	30
Comorbidità ed impatto sulla salute.....	31
Meccanismi Patogenetici e indicatori biologici	35
Approcci diagnostici	37
Interventi terapeutici	38
DISCUSSIONE	45
CONCLUSIONI	48
APPENDICE - Studi estratti dopo revisione sistematica	49
BIBLIOGRAFIA	59

INTRODUZIONE

L'allergia al nichel è una condizione sempre più comune che affligge una percentuale significativa della popolazione mondiale, con una prevalenza che varia dal 8% al 19% tra gli adulti nei paesi industrializzati e nello specifico fino al 17% delle donne e l'8% degli uomini nel continente europeo¹. Trattasi di una risposta immunitaria anomala al nichel la cui predisposizione genetica è stata suggerita da un lavoro pubblicato in sola forma di abstract nel 2013² ma non ulteriormente confermato. La manifestazione più comune dell'allergia è la dermatite allergica da contatto (DAC).

Una maggiore incidenza nelle donne potrebbe essere correlata all'uso di gioielli contenenti nichel mentre negli uomini il motivo più importante di esposizione è occupazionale.

L'allergia al nichel può svilupparsi in un qualsiasi età anche se prevale l'insorgenza alla terza decade della vita. Una volta sviluppata persiste per molti anni o addirittura a vita^{3 4}.

Come già anticipato la DAC è la manifestazione più comune, ma da molti anni è stata ipotizzata l'esistenza anche di una sindrome sistemica causata dall'ingestione di alimenti contenenti nichel e caratterizzata da sintomi sistemici, oltre ai consueti sintomi cutanei, influenzando in particolar modo il tratto gastrointestinale. Tale sindrome è attualmente conosciuta come SNAS (Sindrome sistemica da allergia al nichel) ed ha interessato vari gruppi di studiosi per lo più italiani. Tuttavia la sua patogenesi, diagnosi e terapia continua ad essere controversa a causa dell'ubiquitariet  del metallo che rende difficile misurare e controllare la effettiva esposizione attraverso il cibo e le bevande

L'obiettivo di questa tesi   quello di fornire una panoramica sull'allergia al nichel e sulla SNAS, esaminando le evidenze attraverso una revisione sistematica narrativa della letteratura disponibile e proponendo un'analisi critica delle pratiche diagnostiche e terapeutiche attualmente in uso.

IL NICHEL

Storia del Nickel

Il Nickel per le sue caratteristiche di duttilità e lavorabilità è stato utilizzato sin dall'antichità per la produzione di monete.

Infatti sembra che il Nickel si usi almeno dal 3500 avanti Cristo, come risulta da alcuni bronzi originari dall'attuale Siria, che contengono fino al 2% di Nickel. Esistono anche dei manoscritti cinesi, da cui emerge che il Nickel, allora definito "paitung" (rame bianco), fosse in uso in Oriente fra il 1400 ed il 1700 a.C. e dallo studio di manufatti cinesi risalenti a circa 2000 anni fa, risulta già a quei tempi venisse prodotta una lega contenente Nickel e Rame.

I minerali che contengono Nickel (come la niccolite o falso rame) erano apprezzati anticamente, quando utilizzati in polvere come coloranti, per il colore verde che conferiva al vetro. L'anno di effettiva scoperta del Nickel è il 1751, quando il barone svedese Axel Frederik Cronstedt, tentando di estrarre rame da alcuni minerali presenti in Svezia come la niccolite, isolò invece un metallo bianco, ma in forma ancora decisamente impura, che trovò del tutto uguale alla componente metallica del "Kupfemickel" e che decise, pertanto di chiamare "Nickel". Il termine tedesco Kupfernickel è composto da Kupfer (rame) e Nickel (da Nicolaus) e rappresenta il nome derivante da varie leggende dei minatori, raccontate per sottolineare la difficoltà di estrazione del metallo^{5 6}.

Nel 1804 J.B. Richter riuscì a preparare campioni abbastanza puri da poter studiare le caratteristiche di questo nuovo elemento. Da allora si è considerato il Nickel come un elemento chimico ben definito ed a sé stante.

Sembra essere stato utilizzato per la prima volta, come elemento chimico riconosciuto nella produzione delle leghe Ni-Cu-Zn in Cina per la monetazione del 1881.

In Italia la prima moneta contenente Nickel risale al 1894: il suo valore era di 20 centesimi di Lira ("ventino" o "nichelino"). Le monete da 50 e 100 Lire erano fatte di acmonital o di cupronichel, due leghe di Nickel. Molti altri Stati usano o hanno usato Nickel nelle loro monete, come Stati Uniti e Canada per le monete da cinque centesimi.

Nonostante il dimostrato potere sensibilizzante di tale metallo, per la moneta europea (in particolare le monete da 1 e 2 euro) non si è rinunciato alla lega Cupro Nichel, contenente ben il 25% di Nichel.

Infine discostandoci dalla storia, in termini di curiosità si rende noto che al Nichel è dedicato uno dei racconti de “Il sistema periodico” di Primo Levi⁷, noto scrittore e laureato in Chimica.

Nichel: definizione chimico fisica ed applicazioni

Dal punto di vista fisico, il Nichel allo stato puro è un metallo duro, malleabile, duttile, dal colore bianco simil argenteo. È solubile in acidi e resistente agli alcali e se lucidato può assumere un'elevata brillantezza. Possiede una notevole resistenza meccanica, resiste alla corrosione e alle temperature elevate; ha proprietà magnetiche, mantiene la malleabilità fino a basse temperature ed è un conduttore abbastanza buono di calore e di elettricità⁸. La varietà di colorazione del Nichel (con tendenza al blu verde) e dei suoi composti fanno sì che questi vengano impiegati come pigmenti inorganici nell'industria del vetro e degli smalti.

Da un punto di vista chimico nella Tavola Periodica il Nichel si localizza tra i metalli di transizione (insieme a Cobalto Rame Ferro ecc), ha come simbolo Ni, numero atomico 28, peso atomico 58,17 e presenta in natura almeno 5 isotopi.

Lo stato di ossidazione più comune del Nichel è di +2 (ione bivalente), ma sono stati osservati anche dei composti chimici con Nichel in stati di ossidazione -1, 0, +1 (monovalente) +3 (trivalente) talora +4 (tetraivalente).

Il Nichel negli organismi viventi: utilità e tossicità

Il corpo umano contiene tracce di Nichel (circa 1 mg.) che si concentra come deposito prevalentemente nel pancreas, nelle ossa ma anche nella saliva, nel sudore e nel siero.

Il fabbisogno di Nichel non è stato stabilito con certezza ma lo svolgimento delle funzioni fisiologiche ad esso attribuite, sembra siano necessarie quantità molto basse, intorno ai 50 µg/die⁹.

Da un punto di vista prettamente biologico il Nichel ha una funzione essenziale nel corretto funzionamento di alcuni enzimi batterici (ureasi e l'idrogenasi Nichel dipendente dell'*H.pylori*¹⁰), mentre negli organismi superiori non sono noti enzimi che includono il Nichel all'interno della loro struttura.

Ricerche eseguite su esseri umani e animali, infatti hanno evidenziato che il Nichel si comporta, piuttosto da *attivatore* di alcuni enzimi (arginasi carbossilasi epatiche), partecipa al metabolismo del glucosio e sembra avere una funzione nel metabolismo degli ormoni e dei lipidi, in particolare nella sintesi di fosfolipidi delle membrane cellulari.

La carenza di Nichel, decisamente rara, è stata messa in relazione alla riduzione dell'assorbimento e dell'utilizzazione del ferro, con conseguente riduzione dell'efficienza dell'emopoiesi .

La cancerogenesi del Nichel è probabilmente legata al fatto che esso può sostituire gli ioni Magnesio e Zinco sulla polimerasi DNA con alterazione del suo funzionamento. Inoltre il Nichel indurrebbe uno stress ossidativo a livello cellulare, con ossidazione del DNA e inibizione dell'attività dei meccanismi riparatori, con conseguente aumento del rischio di mutazioni genetiche¹¹.

La tossicità del Nichel aumenta quando il minerale si combina con l'ossido di carbonio creando il Nichel carbonile. Questo elemento viene ottenuto nel corso di diversi processi di lavorazione industriale ed è anche un componente del fumo delle sigarette¹². Alcune ricerche effettuate sui topi hanno mostrato che la quantità di Nichel responsabile del cancro ai polmoni può essere ottenuta fumando 15 sigarette al giorno per la durata di un anno¹³.

Il Nichel si accumula con effetto tossico prevalentemente nel fegato, nelle ossa e nell'aorta. Nell'uomo tra i sintomi di avvelenamento da Nichel ritroviamo l'emigrania vertigini nausea vomito alterazione degli scambi respiratori, alterazioni del metabolismo cellulare per interferenza con gli enzimi del ciclo di Krebs, eruzioni cutanee, dolori al torace e tosse. Utile in caso di intossicazione da Nichel, l'analisi del capello per individuarla e monitorizzarla nel tempo. La sua tossicità intrinseca è un evento raro grazie agli eccellenti meccanismi di omeostati, tuttavia la dose tossica non è lontana da quella considerata fisiologica. Per prudenza pertanto le indicazioni suggerite sono quelle di

considerare come massimo livello prima della comparsa di fenomeni tossici l'introduzione di 600 mcg/die di Nichel.

Il Nichel nell'ambiente e principali localizzazioni

Il Nichel in natura è un elemento che costituisce circa il 3% della composizione terrestre ma solo lo 0,009% è presente della crosta. La maggior parte del Nichel presente sulla Terra è inaccessibile perché intrappolato nel nucleo fuso Fe-Ni del Pianeta, formato per il 10% da Nichel. La quantità totale di Nichel dissolta in mare è stata calcolata essere intorno agli 8 miliardi di tonnellate.

Il materiale organico ha una notevole capacità di assorbire il metallo ciò spiega perché il carbone ne contiene quantità considerevoli.

Il Nichel è un metallo a diffusione pressoché ubiquitaria e si trova in molti oggetti di uso quotidiano nel mondo industrializzato: capi vestitari, utilizzato come mordente per fissare il colore (colori scuri blu e nero) dei tessuti sintetici ; è presente come componente di molte leghe metalliche (bracciali, collane, orecchini, cinturini di orologi, accessori metallici di abbigliamento, monete, stoviglie chiavi, montature di occhiali etc) ;in molti oggetti sottoposti a cromatura, nell'argento e nell'oro come contaminante ; nei coloranti per oggetti di vetro, stoviglie di terracotta, porcellana ed in molti cosmetici (ombretti, mascara, creme detergenti) tinture per capelli.. Lo si trova inoltre in fertilizzanti per piante ornamentali, insetticida e fungicida e in piccole quantità anche in detersivi e gessi.

E' possibile una sensibilizzazione professionale al Nichel, dovuta alla lavorazione di batterie alcaline, oggetti di ottone e zinco lucidato in nero, ceramiche materiale elettrico, smalto (verde: ossido di Nichel), additivi per carburanti, insetticidi, reagenti e catalizzatori per materiale plastico, leghe e rivestimenti di nichel, nuclei magnetici, placcatura mediante bagno galvanico o con ottone. Va sottolineato che le soluzioni industriali contenenti Nichel penetrano i comuni guanti di gomma ed è quindi consigliato l'utilizzo di guanti da lavoro pesanti di vinile.

In ambito professionale, l'esposizione (TLV Thresold Limit Values o Valori Limite Soglia) al nichel metallico ed ai suoi sali solubili non dovrebbe superare gli 0,05mg/cm³ per 40 ore a settimana; fumi e polveri di solfuro di Nichel sono considerati cancerogeni;

molti altri composti del Nichel sono sospetti cancerogeni, per l'azione destabilizzante sugli acidi nucleici.

Il nichel è molto difficile da eliminare dall'ambiente quotidiano, tuttavia possono essere adottate misure preventive e tentativi di "bonifica ambientale", come le limitazioni nell'utilizzo del metallo nella produzione di tessuti, di coloranti, della bigotteria, dei prodotti di bellezza, detergenti, creme nonché il controllo delle acque potabili e dei materiali di confezionamento degli alimenti etc.

Importante è ricordare che il Nichel si trova in molti oggetti utilizzati in campo medico-chirurgico: protesi ortopediche, valvole cardiache, aghi per mesoterapia, oro bianco utilizzato per lavori odontoiatrici, nelle applicazioni di ortodonzia etc

Il Nichel viene infine assunto con gli alimenti nell'ambito di una dieta libera.

Il Nichel negli alimenti

Il Nichel è presente nella maggior parte dei costituenti di una dieta normale ma alcuni gruppi di alimenti sono considerati più ricchi di tale elemento. Il nichel contenuto nella frutta e vegetali (0,5-5 μ g/gr) è mediamente quattro volte più alto del contenuto animale come uova, latte, carne e altri prodotti animali (0,1-5 μ g/gr). Tuttavia il nichel contenuto in uno specifico alimento può essere ampiamente variabile in base al contenuto del nichel nella terra (5-500 μ g/gr) e nell'acqua (5-100 μ g/lt) ¹⁴. Esistono dunque differenze da regione a regione ma anche da un posto all'altro in base alla tipologia del suolo, l'utilizzo di pesticidi o fertilizzanti sintetici, la contaminazione della terra da acque industriali o urbanizzate, la distanza da fonderie di nichel.

In più il contenuto del nichel è variabile nelle diverse stagioni ed in climi diversi. È stato infatti osservato un aumento nella concentrazione di nichel nella frutta e verdura nella primavera e autunno mentre nel periodo estivo si ha un dimezzarsi del contenuto ¹⁵.

Sono questi i motivi per i quali i dati sul contenuto in nichel di uno specifico alimento può variare in maniera significativa in base alla provenienza e la stagionalità. Naturalmente il nichel assunto con la dieta dipenderà anche dalle abitudini alimentari locali e dall'acqua potabile che potrebbe essere contaminata dal nichel. Il bere la prima

acqua che esce dal rubinetto al mattino o prediligere acqua calda piuttosto che fredda ed infine bere a stomaco vuoto possono aumentare l'assunzione quotidiana del metallo¹⁶.

Infine, un contributo variabile potrebbe essere dato dal tabagismo visto che ogni sigaretta può contenere da 1-3 µg di nichel.

Naturalmente solo una parte del nichel assunto dalla dieta viene assorbito dal tratto gastrointestinale (1-10%) e uno dei fattori che influenzano riducendo il suo assorbimento è la concomitante ingestione di vit. C e Fe.

Nonostante le grosse discrepanze c'è un consenso diffuso nel considerare i seguenti alimenti ad alto contenuto di nichel, a prescindere dal contenuto di nichel nel suolo su cui sono coltivati come: arachidi, fagioli, lenticchie, piselli, soia, avena, cacao (e cioccolato), noci nocciole, farina integrale.¹⁷

L'allergia al Nichel

L'allergia al Nichel è stata descritta in varie forme, cutanea, localizzata o sistemica ed extracutanea. Semplificando potremo distinguere

- la Dermatite Allergica da Contatto (DAC) e
- La Sindrome Sistemica di Allergia al Nichel (SNAS) che potrebbe presentarsi solamente con segni e sintomi cutanei cioè come Dermatite Sistemica da contatto (SCD) o extracutanei (gastrointestinali, respiratori, neurologico ecc)

Dermatite Allergica da Contatto (DAC)

Patogenesi

La comprensione della patogenesi cellulare e molecolare della dermatite allergica da contatto (DAC) si è notevolmente ampliata. Oltre alle cellule T CD4 e CD8, altri tipi di cellule come le cellule T natural killer, le cellule linfoidi innate e le cellule T regolatorie sono emerse come partecipanti critici. Nella fase di elicitazione, le cellule di Langerhans sembrano giocare un ruolo nello sviluppo della tolleranza immunitaria piuttosto che nella reazione di ipersensibilità, come si

pensava una volta. Anche le cellule B sembrano essere importanti durante l'inizio della DAC, secernendo anticorpi IgM in risposta all'interleuchina (IL) 4 derivata dalle cellule T natural killer, portando all'attivazione del complemento e alla chemiotassi delle cellule immunitarie.

Legame Aptene-Proteina

A monte di ogni interazione tra Nickel e Sistema Immunitario, si trova il particolare meccanismo di penetrazione del metallo all'interno degli strati della cute. Il Nichel Solfato, a contatto con cute ed essudati cutanei diviene solubile e si dissocia formando ioni, generalmente bivalenti (Ni^{2+}); di norma il Ni^{2+} tenderebbe a penetrare la cute piuttosto lentamente¹⁸. Tuttavia a causa della pronta dissoluzione (per ossidazione a ione trivalente) che il metallo subisce a contatto con gli essudati cutanei, si formano saponi di Nichel, derivati dagli acidi grassi, ossia composti più lipofili e più diffusibili, che permettono al Nichel di penetrare nella cute e depositarsi nello strato corneo¹⁹; da qui, possono diffondere oltre, fino a raggiungere le cellule epidermiche come cheratinociti, linfociti, cellule di Langerhans²⁰. In effetti la forma "attiva" del Nichel non è tanto lo ione bivalente quanto la sua forma ossidata a ione trivalente (Ni^{3+}) a livello della cute integra, oppure lo ione tetravalente (Ni^{4+}) a livello della cute infiammata, per azione delle specie reattive di Ossigeno, soprattutto perossido di Idrogeno²¹. Sarebbero tali forme ad alto stato di ossidazione a sensibilizzare le cellule T "naive".

Il Nichel è un aptene e per definizione, da solo non è immunogeno (ossia in grado di produrre reazioni immunitarie specifiche) ma lo diventa previo legame ad una proteina veicolatrice detta "carrier" (aptenazione proteica).

Tale proteina carrier è presente a livello cutaneo. A contatto con gli strati cutanei, soprattutto in seguito ad aumentata sudorazione, il Nichel viene liberato più facilmente dagli oggetti che lo contengono, anche in presenza di una barriera costituita da stoffa o smalto per unghie. Pertanto i sintomi cutanei dell'Allergia al Nichel sono più frequenti in estate o comunque, in ambiente caldo-umido. Secondo alcuni autori (Hostynek JJ 2002 e Divkovic 2005)²², l'interazione tra gli ioni Nichel e la proteina carrier sembra basarsi su un processo chimico generante legami covalenti, che garantiscono stabilità al nuovo composto ligando – carrier. Questo legame è tale da alterare la struttura conformazionale della "carrier" che non viene più riconosciuta come "self" dal Sistema Immunitario.

Fase afferente o di Sensibilizzazione

Il complesso Nichel-proteina viene fagocitato e processato dalle cellule di Langerhans, che successivamente migrano ai linfonodi drenanti dove presentano i complessi Nichel-peptide-MHC alle cellule T naïve specifiche per l'allergene (priming). Questo processo porta all'espansione clonale delle cellule T di memoria/effettrici specifiche per il Nichel, che circolano in tutto il corpo e vengono successivamente reclutate dalla circolazione nella pelle durante la fase di elicitazione.

Dopo l'esposizione cutanea al Nichel sensibilizzante, la densità delle cellule di Langerhans epidermiche diminuisce di circa il 50% nelle 24 ore successive a causa della migrazione ai linfonodi regionali^{23 24 25}. Durante la migrazione, le cellule di Langerhans subiscono un processo di maturazione e acquisiscono il fenotipo di superficie di una cellula dendritica funzionalmente matura. Le citochine rilasciate dai cheratinociti, in particolare l'interleuchina (IL) 1, il fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa e l'IL-18, regolano la migrazione e la maturazione funzionale delle cellule dendritiche. Oltre ai cambiamenti morfologici e alla ridotta capacità di catturare ulteriori antigeni, le cellule di Langerhans mature mostrano un'aumentata espressione di CD83 (un marker di maturazione delle cellule di Langerhans); molecole di adesione, come la molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1); e molecole co stimolatorie, tra cui CD40, CD80 e CD86^{26 27 28 29 30}. L'espressione di questi marker è specifica per le cellule di Langerhans esposte all'Nichel poiché gli irritanti dermici, che innescano anche la migrazione delle cellule di Langerhans, non determinano simili cambiamenti nei marker di superficie delle cellule di Langerhans³¹. L'aumentata espressione di queste molecole di segnalazione sulla superficie delle cellule di Langerhans è importante per l'attivazione/proliferazione efficiente delle cellule T nei linfonodi locali.

Ventiquattro ore dopo la sensibilizzazione mediante applicazione cutanea di alta concentrazione di Nichel, i linfonodi dei topi contengono cellule di Langerhans e possono trasferire la sensibilizzazione se impiantati in topi allergen-naive . Tuttavia, studi in topi depleti di cellule di Langerhans indicano che la sensibilizzazione da contatto non è abrogata in assenza di esse³². Una popolazione di cellule dendritiche dermiche langerin+ è ritenuta in grado di indurre la sensibilizzazione da contatto in assenza di cellule di Langerhans epidermiche, il che supporta l'idea che le cellule di Langerhans possano essere dispensabili nell'DAC, poiché ci sono altre cellule presentanti l'antigene cutaneo che possono svolgere questa funzione^{33 34}.

Al termine della fase afferente, le cellule T specifiche per il Nichel, stimulate dalle cellule dendritiche che portano il Nichel, si trovano nei linfonodi, nel sangue e nella pelle. Al momento della riesposizione al Nichel, le cellule T saranno attivate e massivamente reclutate a livello cutaneo (fase di elicitazione).

Fase efferente di elicitazione

La reazione infiammatoria si verifica 48-72 ore dopo l'esposizione. Come nella fase di sensibilizzazione, il Nichel entra nell'epidermide e reagisce con le proteine endogene. I complessi Nichel-proteina vengono quindi captati dalle cellule presentanti l'antigene e presentati alle cellule T antigeniche stimolate reclutate nell'epidermide e nel derma.

Come già anticipato le cellule di Langerhans sembrano non essere essenziali in questa fase considerando che i topi depleti di cellule di Langerhans epidermiche mediante trattamento con corticosteroidi topici o esposizione a radiazioni ultraviolette B (UVB) mostrano non solo una risposta di ipersensibilità cutanea ma essa risulta paradossalmente più alta rispetto agli animali di controllo, indicando che le cellule di Langerhans sono dispensabili nella fase di elicitazione e possono essere coinvolte nella regolazione dell'DAC³⁵.

Altri tipi di cellule che possono funzionare come cellule presentanti l'antigene includono i mastociti, i macrofagi infiltranti e i cheratinociti³⁶. I cheratinociti, che esprimono costitutivamente il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I, hanno dimostrato di esprimere anche inducibilmente il MHC di classe II e di esibire proprietà simili alle cellule presentanti l'antigene in risposta all'esposizione all'aptene³⁷. Invece di indurre l'attivazione delle cellule T, i cheratinociti portatori di MHC di classe II inducono l'anergia clonale dei linfociti T helper di tipo 1 (Th1) specifici per il Nichel, un tipo di tolleranza delle cellule T, che può svolgere un ruolo nel limitare la magnitudine e la durata dell'DAC^{38 39}.

Le principali cellule effettrici della DAC sembrano essere le cellule Tc1 CD8. Studi sperimentali nei topi hanno indicato che le cellule T CD8 ristrette al MHC di classe I infiltrano la pelle già sei ore dopo la sfida con l'aptene e inducono l'apoptosi dei cheratinociti tramite la via della perforina/granzima o della Fas/FasL. Le cellule T attivate rilasciano citochine di tipo 1, tra cui l'interferone (IFN)-gamma, IL-2 e il TNF-alfa⁴⁰. Queste citochine sono potenti attivatori dei cheratinociti e promuovono l'up-regulation delle molecole di adesione intercellulare (ICAM-1) e delle molecole MHC di classe II ed il rilascio di chemochine, risultando in un massiccio reclutamento di cellule mononucleate e polimorfonucleate e nell'amplificazione della risposta infiammatoria.⁴¹

Il ruolo delle cellule T CD4 specifiche per l'aptene non è completamente compreso. Le cellule T CD4 sembrano apparire nel sito di sfida in un momento successivo rispetto alle cellule T CD8 e

possono avere ruoli distinti nel processo infiammatorio⁴². Le cellule Th1 CD4, che producono elevate quantità di IFN-gamma e TNF-alfa, mostrano attività citotossica contro i cheratinociti che esprimono molecole MHC di classe II e possono cooperare con le cellule T CD8 nell'amplificazione della risposta infiammatoria. Al contrario, altri sottogruppi di cellule T CD4 possono avere una funzione regolatoria (come le cellule T regolatorie FoxP3+ e CD4+).

Nel 2005 Minang JT et al⁴³ hanno evidenziato un pattern di tipo misto Th1-Th2, in cui il ruolo del pattern Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 etc) emerge solo nella fase di cronicizzazione e viene proposta nella patogenesi della Sindrome sistemica da Nichel (SNAS).

In aggiunta un altro gruppo di autori⁴⁴ hanno evidenziato che nei pazienti con DAC, le biopsie effettuate da lesioni acute manifestano over-espressione di citochine di tipo Th1 e Th2. Nelle lesioni in via di cronicizzazione (per esposizione ripetitiva e persistente all'apteno) si ha tendenza ad uno "shift" del profilo citochinico da Th1 a Th2. Nelle lesioni croniche pertanto, nel sito di ripetuto contatto, il "microclima" di citochine favorisce una maturazione di linfociti Th2, la cui risposta effettrice sarebbe in grado di limitare la risposta Th1 e degli effetti CTL-mediati di danno tissutale da essa conseguenti.

A supportare l'ipotesi che l'elicitazione della DAC possa essere in parte, mediata dalle citochine derivanti dai Th2 osserviamo come in pazienti trattati con dupilumab (un anticorpo monoclonale che blocca gli effetti delle citochine T helper di tipo 2 [Th2] e IL-4/IL-13 tramite la loro subunità recettoriale condivisa) è stato bloccato lo sviluppo di test patch precedentemente positivi.^{45 46}

In aggiunta, la citochina infiammatoria IL-9, che è nota per aumentare la produzione di IL-4 da parte dei Th2, è stata trovata a livelli elevati nel fluido delle vesciche dei patch test estremamente positivi alla parafenilendiammina, ed evidenziato la sua secrezione in vitro da parte dei linfociti CD4+, suggerendo che sia un mediatore importante dell'infiammazione nelle forme gravi di DAC^{47 48}.

Infine per molti anni, la convenzione è stata che il tessuto linfatico associato alla pelle coinvolga popolazioni transitorie di linfociti nella pelle, linfociti circolanti nel sangue e popolazioni stabili di linfociti nei linfonodi locali. Tuttavia, ora è riconosciuto che ci sono anche popolazioni di cellule T residenti nella pelle che persistono a lungo termine nella pelle (chiamate cellule T della memoria effettrice). Questa popolazione di cellule T della memoria fornisce risposte immunitarie locali e rapide a patogeni e apteni, come quelle che si verificano nell'DAC. Oltre all'DAC, questi linfociti T residenti a lunga vita sono rilevanti per altre malattie dermatologiche, come la psoriasi, il linfoma cutaneo a cellule T e l'eruzione fissa da farmaci.⁴⁹

Immunità Innata nella DAC

Abbiamo già evidenziato come le cellule immunitarie innate (cellule dendritiche, mastociti, cellule natural killer, cellule T natural killer) svolgono un ruolo cruciale nella dermatite allergica da contatto (DAC). Invece le cellule linfoidi innate sono cellule linfoidi che sono distinte dai linfociti convenzionali in quanto non hanno recettori antigenici, sono distinte da altri tipi di cellule innate e possono svolgere un ruolo regolatorio nelle malattie allergiche⁵⁰. Risiedono nella pelle e in altri tessuti e stanno emergendo come un altro tipo di cellula che può svolgere un ruolo importante negli eventi iniziali dell'DAC, poiché il loro numero è aumentato nei patch test positivi al nichel.^{51 52} Inoltre, le cellule presentanti l'antigene (macrofagi, cellule dendritiche, monociti e linfociti B) esprimono recettori immunitari innati legati alla membrana chiamati recettori di riconoscimento del pattern (PPR), che includono la famiglia dei recettori Toll-like (TLR). I TLR sono recettori transmembrana che riconoscono pattern molecolari associati ai patogeni come componenti della parete cellulare (ad esempio, endotossina batterica), proteine e acidi nucleici di batteri, parassiti, virus e funghi.⁵³ I TLR riconoscono anche i pattern molecolari associati al danno, che vengono rilasciati durante la necrosi cellulare.⁵⁴ La segnalazione dei TLR comporta cambiamenti nei fattori di trascrizione che regolano una moltitudine di geni, inclusi quelli che codificano per importanti citochine proinfiammatorie.

Negli esseri umani, il TLR4 (hTLR4) è stato identificato come il recettore per il nichel⁵⁵. Il legame del nichel a hTLR4 richiede la presenza di due istidine non conservate (H) in H456 e H458 nel dominio extracellulare di hTLR4. Il legame del nichel a hTLR4 innesca una cascata di trasduzione del segnale tramite il fattore nucleare per il potenziatore della catena leggera delle cellule B, risultando nella produzione di citochine proinfiammatorie e nell'attivazione delle cellule dendritiche all'inizio della fase afferente dell'DAC. Poiché i topi non possiedono H456 e H458 nel TLR4 murino, non sviluppano ipersensibilità da contatto al nichel. Anche altri sali di metalli, come il cobalto e il palladio, che possono indurre l'DAC, hanno dimostrato di attivare il TLR4 in modo simile al nichel⁵⁶. Questi dati suggeriscono un nuovo meccanismo per l'"adjuvanticità" (o le proprietà di attivazione immunitaria) di allergeni comuni.

Nel 2006, è stato scoperto che i topi privi di cellule T e B convenzionali dimostravano risposte sostanziali di ipersensibilità da contatto a 2,4-dinitrofluorobenzene e oxazolone (due forti allergeni da contatto sperimentali)⁵⁷. La risposta era dipendente dalle cellule natural killer specifiche per questi allergeni e durava a lungo, dimostrando per la prima volta che le cellule immunitarie innate potevano sostituire le cellule T convenzionali nel mediare l'ipersensibilità da contatto. Questa è stata un'osservazione sorprendente, considerando che le cellule natural killer non esprimono recettori antigenici, come fanno le cellule T e B.

Meccanismi regolatori della DAC

Le cellule T regolatorie possono avere un ruolo nella fase di sensibilizzazione e di elicitazione della dermatite allergica da contatto (DAC) e nella down-regulation della risposta infiammatoria che era inizialmente attribuita alla rimozione dell'aptene dalla pelle^{58 59}. Le cellule T regolatorie sono una popolazione eterogenea di cellule che include le cellule T regolatorie naturali (cellule CD4+ CD25+ Foxp3+) e le cellule T regolatorie inducibili (cellule Tr1 e Th3)⁶⁰. La pelle contiene prevalentemente cellule T regolatorie inducibili, che possono essere attivate dalle cellule di Langerhans o dalle cellule dendritiche dermiche^{61 62}. Dopo l'esposizione a un allergene da contatto, le cellule T regolatorie possono abbassare o sopprimere il processo di sensibilizzazione⁶² più sopra. Durante la fase di elicitazione, possono sopprimere le cellule T effettrici nei linfonodi e inibire l'afflusso di leucociti tramite meccanismi di IL-10 o CD39.^{63 64} Le cellule T regolatorie possono anche essere coinvolte nel controllo e nella terminazione finale della risposta infiammatoria nella DAC⁶⁵.

Diagnosi della DAC

PATCH test

Il Patch test è un test diagnostico epicutaneo considerato il “gold standard” per la diagnosi di allergie con dimostrato meccanismo immunologico di tipo IV come la DAC, mettendo in evidenza le sensibilizzazioni da contatto a sostanze in grado di suscitare nel paziente un meccanismo immunologico di tipo ritardato (tipo IV) come metalli, unguenti, creme, detersivi, eccipienti o simili.

Considerata la sua importanza non solo nel nostro caso del Nichel ma per tutte le DAC proviamo a rivedere le indicazioni, gli allergeni, la procedura, i tipi di patch test esistenti, la sua lettura ed interpretazione nonché fattori confondenti come i farmaci ed i raggi ultravioletti e possibili complicazioni del test.

1.INDICAZIONI PER IL PATCH TEST

Le indicazioni per il patch test possono includere:

- Eruzioni eczematose persistenti quando si sospetta un'allergia da contatto⁶⁶.
- Qualsiasi dermatite cronica, specialmente quando coinvolge le mani, i piedi, il viso o le palpebre.
- Dermatite eczematosa in individui coinvolti in occupazioni ad alto rischio per la dermatite da contatto (es. operatori sanitari, assistenti dentali, cosmetologi, meccanici o lavoratori della gomma e della plastica).
- Dermatite di eziologia sconosciuta.
- Peggioramento di una dermatite precedentemente stabile.
- Dermatite atopica.
- Dermatite da stasi.
- Dermatite seborroica.
- Eczema nummulare.
- Eczema asteatotico.
- Psoriasi.

2.SELEZIONE DEGLI ALLERGENI

Studi osservazionali hanno identificato oltre 4350 sostanze chimiche come allergeni da contatto con diverse potenzialità di causare DAC. Tuttavia, una alta proporzione di DAC è causata da un numero relativamente piccolo di allergeni comunemente presenti nell'ambiente.

Serie standard (di base) di allergeni— Le serie standard o di screening di allergeni da contatto, progettate per includere i sensibilizzatori più comuni responsabili dell'DAC in una determinata regione, sono raccomandate come batteria iniziale per i pazienti sottoposti a Patch test. Le serie standard vengono riviste regolarmente, poiché nuovi allergeni vengono identificati come causa di DAC.

Esistono diverse serie di base in tutto il mondo, tra cui il North American Contact Dermatitis Group e la serie standard europea di circa 35 allergeni (determinati per consenso della European Society of Contact Dermatitis e della European Environmental and Contact Dermatitis Research Group). L'American Contact Dermatitis Society ha sviluppato una serie core raccomandata di 90 allergeni divisi in nove pannelli⁶⁷.

Il test epicutaneo rapido a strato sottile (TRUE), che include 35 allergeni e un controllo, è un test pronto all'uso commercialmente disponibile ampiamente utilizzato in Patch test standard di base tra dermatologi e allergologi. Anche se è facile da applicare, potrebbe avere una sensibilità inferiore rispetto ad altre serie standard⁶⁸.

Serie aggiuntive di Patch test — Sono disponibili serie supplementari di Patch test adatte a esposizioni specifiche, comprese le esposizioni professionali, per completare la serie standard (es. parrucchieri, dentali, calzature, labbra e stomatite, o serie cosmetiche). La presentazione clinica del paziente e la storia aiutano a determinare se è necessario testare con serie supplementari e/o prodotti forniti dal paziente⁶⁹.

Patch test personalizzati— Nel caso in cui una serie standard e una serie supplementare non identifichino un antigene offensivo, i pazienti possono essere testati con i propri prodotti. Come regola generale, quando si testano i pazienti con i propri prodotti, è accettabile utilizzare prodotti che vengono lasciati sulla pelle (es. lozioni, creme). Tuttavia, i prodotti che tipicamente vengono risciacquati via dalla pelle (es. sapone) non devono essere testati con il Patch test; se lasciati sulla pelle, questi prodotti possono agire come irritanti. I prodotti da risciacquo possono essere testati con il test aperto. Allergeni specifici possono anche essere personalizzati.

3.PROCEDURA DEL PATCH TEST

Preparazione del paziente — I pazienti devono essere informati che il Patch test è un processo che richiede tempo e che richiede almeno tre visite durante una settimana specificata. I pazienti

devono evitare di fare la doccia, esercitarsi, eccessi di calore e umidità, e devono essere avvisati che le reazioni positive possono causare prurito e disagio.

Il Patch test è generalmente eseguito sulla schiena. Se la schiena è eccessivamente pelosa, potrebbe essere difficile ottenere un contatto adeguato con la pelle. Per evitare irritazioni, è consigliabile tagliare i peli dalla schiena uno o due giorni prima del test.

Effetto dell'immunosoppressione sistemica— L'effetto dell'immunosoppressione topica o sistemica sulla precisione del Patch test non è stato ben stabilito. I corticosteroidi topici potenti applicati sul sito del test o i corticosteroidi orali dovrebbero essere interrotti idealmente almeno due settimane prima del test^{70 71}. Il trattamento topico con corticosteroidi potenti o il trattamento sistemico con corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressori possono causare reazioni deboli o negative. Studi sull'edera velenosa, che di solito induce reazioni positive forti, hanno indicato che può essere accettabile eseguire il Patch test con dosi di prednisone fino a 20 mg al giorno⁷². Tuttavia, questa pratica può essere subottimale per allergeni che sono più deboli dell'edera velenosa, e generalmente dovrebbe essere scoraggiata^{73 74}.

In una review sistematica, 20 su 24 pazienti affetti da psoriasi in terapia con infliximab, adakimumab, etanercept, ustekinumab o metotrexate hanno manifestato reazione positiva al Patch test.⁷⁵

Basandosi su una revisione di studi osservazionali, sono state pubblicate raccomandazioni per il Patch test nei pazienti trattati con immunosoppressori sistemici. Ad esempio, poiché l'inibizione da parte di micofenolato mofetile, ciclosporina e azatioprina è dose-dipendente, il Patch test può essere eseguito in pazienti che assumono basse dosi di questi farmaci; in contrasto, si suggerisce di sospendere la dose settimanale di metotrexato⁷⁶.

Effetto degli antistaminici orali— Gli antistaminici orali possono essere continuati durante il Patch test, poiché hanno un effetto minimo, se non nullo, sui meccanismi di ipersensibilità ritardata. Poiché una reazione positiva al Patch test non è un processo mediato dall'istamina, non vi è alcun razionale fisiopatologico per interrompere gli antistaminici prima del test.

Effetto della radiazione ultravioletta — I pazienti devono evitare l'irradiazione da fonti sia artificiali che naturali (luce solare) di radiazione ultravioletta prima del Patch test. L'irradiazione con ultravioletti B (UVB) può ridurre il numero di cellule che presentano l'antigene nella pelle e l'intensità delle reazioni al Patch test. Il Patch test dovrebbe essere rinviato nei pazienti fortemente abbronzati, e un minimo di due settimane dopo un'esposizione solare significativa dovrebbe essere consentito prima del test.

Sito del Patch test — Il sito ottimale per il Patch test è la parte superiore della schiena. Gli aspetti esterni delle braccia superiori o delle cosce sono delle alternative. Posizionare i cerotti su altre aree cutanee può comportare un grado maggiore di risultati falsi negativi. Se la pelle è grassa, è possibile eseguire una sgrassatura delicata con etanolo o un altro solvente lieve. I siti di applicazione dei cerotti sono quindi segnati con un marcatore adatto per identificare i siti di test.

Il Patch test dovrebbe essere eseguito su pelle intatta senza dermatite per minimizzare il rischio di risposte infiammatorie non specifiche con numerosi test falsi positivi ("sindrome della schiena arrabbiata").

4. Tipi di test

Test chiuso — La tecnica più comunemente accettata per il Patch test prevede l'applicazione di allergeni sotto occlusione sulla pelle della parte superiore della schiena per due giorni. Gli allergeni sono applicati in quantità standard a camere di alluminio o materiale sintetico montate su strisce di nastro non occlusivo.

Test aperto — Il test aperto può essere utilizzato per testare prodotti con un potenziale di irritazione sulla pelle, che includono vernici, oli solubili, saponi, colle e altri agenti detergenti. A differenza del Patch test tradizionale, l'area è mantenuta aperta. Dopo 30 minuti, i materiali vengono rimossi delicatamente e le letture vengono effettuate in modo ritardato simile al test

chiuso. Se la reazione è negativa ma si sospetta ancora un'allergia da contatto, deve essere eseguito un test chiuso con singoli ingredienti in concentrazione e veicolo appropriati.

Test semi-aperto — Il test semi-aperto o semi-occlusivo è utilizzato per prodotti con un leggero potenziale irritante, inclusi^{77 78}:

Per un test semi-aperto, quantità minime di allergeni (1 a 2 microL) vengono applicate sulla pelle e lasciate asciugare (i prodotti solubili in acqua possono essere testati come soluzione all'1% o 2%). Dopo l'asciugatura completa, il sito di test è coperto con un nastro non occlusivo per due giorni e letto a due e quattro giorni in modo simile al test chiuso.

Test di applicazione aperta ripetuta — Il test di applicazione aperta ripetuta (ROAT) può essere utile per valutare la rilevanza clinica di una reazione positiva dubbia al Patch test a preparazioni in cui l'allergene presunto è presente in bassa concentrazione.

Il ROAT viene eseguito applicando 0,1 ml della sostanza di prova a un'area specifica due volte al giorno per un massimo di 28 giorni o fino allo sviluppo di una reazione eczematosa. La fossa antecubitale e l'aspetto esterno del braccio superiore sono le aree più adatte per il ROAT, poiché i pazienti possono facilmente eseguire il test e osservare eventuali reazioni. Una reazione positiva può stabilire la rilevanza clinica del prodotto per il paziente e confermare la fonte dell'allergia.

Test di uso — Se un test chiuso o aperto è negativo nonostante una storia suggestiva di DAC, il paziente è invitato a utilizzare il prodotto in condizioni reali. Questo metodo riproduce tutti i fattori associati alla dermatite originale, ad esempio sudorazione, attrito o applicazione dell'allergene su pelle danneggiata o presensibilizzata ed è particolarmente utile nella dermatite da abbigliamento e cosmetici. Tuttavia, i test di uso possono non differenziare la dermatite irritativa dall'allergica.

5.Lettura del Patch test

Lettura iniziale — I cerotti sono generalmente lasciati in posizione per un periodo di due giorni (48 ore), il che consente una penetrazione adeguata dell'allergene nella pelle. Per ridurre il numero di letture falsi positivi, la valutazione iniziale è generalmente effettuata tra 15 e 60 minuti dopo la rimozione dei cerotti, quando l'eritema transitorio si è risolto. I pazienti devono evitare di rimuovere i segni sulla pelle prima della seconda lettura.

Seconda lettura — Una seconda lettura è estremamente importante per distinguere le reazioni irritative (che svaniscono) dalle vere reazioni allergiche (che persistono) e per identificare reazioni allergiche che non appaiono al momento della rimozione del cerotto⁷⁹. Il momento della seconda lettura varia tra i diversi centri di Patch test, ma generalmente è al quarto o quinto giorno. Le letture al quarto giorno sembrano essere associate a un numero ridotto di reazioni falsi negative⁸⁰. Effettuare la seconda lettura troppo presto può far perdere alcune reazioni ritardate, mentre effettuare la seconda lettura troppo tardi può comportare la perdita di alcune reazioni positive che svaniscono rapidamente, come quelle dovute a fragranze. Una lettura aggiuntiva al sesto o settimo giorno può essere utile per identificare un piccolo numero di reazioni positive tardive, in particolare a nichel, neomicina e corticosteroidi⁸¹

Interpretazione del Patch test

Una corretta lettura e interpretazione delle reazioni ai Patch test richiede le competenze di un clinico esperto. Il Gruppo Internazionale di Ricerca sulla Dermatite da Contatto ha sviluppato un sistema di punteggio per valutare le reazioni ai Patch test che è stato accettato dal North American Contact Dermatitis Group⁸².

Score	Interpretazione	Consigli
-	Reazione negativa	
? o +/-	Reazione dubbia, eritema chiaro	Attenzione in particolare per gli allergeni meno comuni. Considerare ripetizione del test o follow up con ROAT
+	Reazione debole, eritema, lieve infiltrazione	L'eritema dovrebbe essere palpabile e occupare > del 50% del sito del Patch
++	Reazione forte, eritema, infiltrazione, vescicole	Microvescicole presenti per almeno il 50% del sito del patch
+++	Estrema, bollosa, ulcerativa	Vescicole confluenti
RI	Reazioni Irritative	Lievi reazioni hanno un aspetto smaltato, reazioni moderate sono di tipo follicolare (pustoloso negli atopici) le reazioni estreme possono essere ulcerative
NT	Non Testato	

Le reazioni allergiche positive forti sono eritematose e infiltrative, spesso con minute papule o vescicole che possono confluire in bolle. La reazione può estendersi oltre i margini del cerotto ed è di solito associata a prurito. In tutti i casi, le reazioni positive devono essere valutate nel contesto clinico per stabilire la loro rilevanza.

DETERMINARE LA RILEVANZA CLINICA

La rilevanza di una reazione positiva nella diagnosi di dermatite da contatto allergica (DAC) è stabilita esaminando le manifestazioni cliniche e la storia del paziente.

In molti casi, la rilevanza per il problema attuale può essere chiaramente stabilita e possono essere date indicazioni per l'evitamento. In alcuni casi, la rilevanza è trovata in un episodio passato o

può essere incerta. Alcuni individui possono avere una reazione positiva al Patch test ma tollerare ancora il contatto con l'allergene.

Se la rilevanza del test positivo non è facilmente apparente, è importante riesaminare in dettaglio la storia dell'esposizione all'allergene o alle sostanze cross-reattive e valutare il risultato dopo che il paziente evita l'allergene.

Una storia dettagliata dell'esposizione deve includere esposizione professionale, hobby, prodotti per la cura personale, farmaci topici e misure di protezione.

In alcuni casi di DAC occupazionale, la storia deve essere integrata con una valutazione ambientale dettagliata. Questo potrebbe includere una visita al luogo di lavoro, la valutazione dei materiali contattati sul lavoro, la valutazione delle proprietà fisico-chimiche di una sostanza e la valutazione dei parametri di esposizione. I parametri di esposizione includono la via e il sito di esposizione, la dose, la durata, la frequenza e le condizioni ambientali circostanti.

A volte può essere necessario provocare l'allergene sotto forma di test di uso o test di applicazione aperta ripetuta (ROAT) per determinare la rilevanza clinica.

Non esiste un consenso riguardo alla definizione, al punteggio e alla determinazione della rilevanza clinica^{83 84}. Il "test" più affidabile di rilevanza è il riscontro della risoluzione della dermatite con l'evitamento degli allergeni identificati.

COMPLICAZIONI DEL PATCH TEST

Sebbene generalmente sicuro, il Patch test può causare reazioni avverse.

Sensibilizzazione attiva — Il Patch test è associato a un piccolo rischio di sensibilizzazione. Una reazione tardiva che appare 10-20 giorni dopo il test può indicare una sensibilizzazione attiva dal Patch test, sebbene alcune reazioni "normali" al Patch test possano essere osservate in questo periodo. Tuttavia, il rischio di sensibilizzazione attiva dal Patch test sembra essere molto basso^{85 86 87 88}.

Sindrome della schiena arrabbiata — La "schiena arrabbiata" o "sindrome della pelle eccitata" si verifica quando alcune reazioni fortemente positive causano una catena di reazioni multiple ad altri Patch test che altrimenti sarebbero negativi⁸⁹. Nella maggior parte dei casi, una o due reazioni forti creano una serie di reazioni falsi positive. La causa di questo fenomeno non è nota. Una ipotesi è che alcuni individui che hanno una dermatite attiva in altre sedi del corpo o che

manifestano una forte reazione al Patch test sviluppano un'iperreattività aspecifica della pelle. Un'altra ipotesi è che posizionare sostanze con un'affinità chimica simile nella stessa area induca multiple reazioni positive⁹⁰. I pazienti con la "schiena arrabbiata" dovrebbero essere ritestati con gli allergeni positivi separatamente e in sequenza. Ulteriore convalida delle reazioni positive può essere eseguita utilizzando test di applicazione aperta ripetuta.

Altre reazioni — I pazienti sottoposti a Patch test possono sviluppare un peggioramento della dermatite, il che fornisce ulteriore convalida di un risultato positivo. Occasionalmente, una reazione positiva può persistere per diverse settimane.

Clinica della DAC

La clinica della dermatite allergica da contatto viene spesso descritta dalla parola eczema per descrivere un pattern di infiammazione della pelle caratterizzato acutamente da eritema, vescicolazione e prurito. L'esposizione cronica tipicamente porta alla riduzione dell'eritema accompagnata da lichenificazione (ispessimento e indurimento della pelle) e persistenza del prurito.^{91 92}

In una meta-analisi di 28 studi che includevano oltre 20000 individui testati con test epicutanei nella popolazione generale, la prevalenza tot dell'allergia da contatto era del 20,1% (IC 95% 16,8-23,7) con il nichel come allergene più comune⁹³. Il nichel solfato appare inoltre tra gli elementi più sensibilizzanti anche nella popolazione pediatrica⁹⁴. Molti studi da tutto il mondo indicano tra i pazienti sottoposti a prick test che dal 20 al 40% saranno allergici al nichel.^{95 96 97 98}

Dal punto di vista morfologico le lesioni acute della DAC consistono in placche eritematose, indurite e squamose. In casi gravi, si possono osservare vescicolazioni e bolle. L'edema può essere prominente nelle aree in cui la pelle è sottile, come le palpebre, le labbra e i genitali. La distribuzione delle lesioni è tipicamente localizzata alle aree di pelle che entrano in contatto con l'allergene. Tuttavia possono verificarsi distribuzioni patchy o diffuse a seconda della natura dell'allergene o del trasferimento secondario dell'allergene dal sito di contatto primario ad aree cutanee distanti. Il sintomo predominante è il prurito anche se sintomi come bruciore, dolore o sensazione pungente possono essere riferiti.⁹⁹

L'istologia della DAC rispecchia il quadro clinico. Nella DAC acuta l'epidermide è di spessore normale e la spongiosi (edema intercellulare che porta alla distruzione dell'adesione intercellulare e alla formazione di vescicole) è la caratteristica dominante. Un'altra caratteristica è l'esocitosi di linfociti ed eosinofili nei foci spongiotici. Il derma superiore contiene un infiltrato di linfociti, istiociti ed eosinofili con accentuazione perivascolare.¹⁰⁰

Nella DAC subacuta è evidente spongiosi moderata associata ad acantosi (iperplasia epidermica a causa dell'aumentata attività mitotica dei cheratinociti) ed infiltrato denso linfoistiocitario del derma. Infine le DAC croniche possono evidenziare un acantosi prominente dell'epidermide con ipercheratosi e zone di paracheratosi con spongiosi minima o focale ed infiltrato infiammatorio sparso.

Per la diagnosi della DAC è importante la combinazione di almeno 4 dei seguenti elementi:

oltre le caratteristiche cliniche descritte poco sopra (morfologia, localizzazione, e sintomi) dell'eruzione è importante la storia di esposizione a un potenziale allergene durante il lavoro, gli hobby o le attività domestiche, i risultati dei patch test i test di laboratorio e/o esame istologico e la mancanza di recidiva dopo l'evitamento dell'allergene sospetto.

Sindrome Sistemica di Allergia al Nichel (SNAS)

Ipotesi patogenetiche

La SNAS viene considerata una patologia allergica a manifestazioni principalmente mucosale e cutanea, in parte simile alla DAC che insorge per riattivazione e ex novo dopo esposizione all'aptene per via sistemica (soprattutto orale ,ma anche inalatoria, intravenosa, transcutanea etc)¹⁰¹.

Infatti Sin dagli anni '70, diversi autori ¹⁰² hanno riportato che alcuni pazienti con dermatite allergica da contatto (DAC) al nichel manifestavano eruzioni eczematose su aree della pelle non a contatto con il metallo, dopo l'ingestione di alimenti ricchi di nichel - una condizione chiamata "dermatite da contatto sistemica". L'istopatologia dell'eczema riattivato appariva simile alle

reazioni cutanee dell'DAC. Questo quadro clinico inizialmente è stato attribuito ad un assorbimento/secrezione anormale del nichel. Tuttavia, studi successivi hanno dimostrato che non vi erano differenze nell'assorbimento ed eliminazione del nichel tra soggetti sani e pazienti DAC al nichel che reagivano o non reagivano alla sfida orale con nichel.^{103 104}

Inoltre molti pazienti DAC al nichel presentavano anche manifestazioni extra cutanee, principalmente gastrointestinali, giustificando così la denominazione di "sindrome da allergia sistemica al nichel" (SNAS)¹⁰⁵. Studi immunologici hanno dimostrato che la SNAS è caratterizzata dal coinvolgimento di una complessa rete di citochine con produzione e rilascio di citochine Th2 oltre alle citochine Th1, tipiche di una reazione immunitaria di tipo IV. In particolare, è stato riportato che alcuni pazienti con DAC al nichel, che manifestano sintomi sistemici (cutanei e gastrointestinali) in risposta a una sfida orale con 10 mg di nichel, avevano livelli sierici di IL-5 aumentati del 57% rispetto ai valori basali; mentre, non sono state osservate variazioni significative nei soggetti sani e nei pazienti DAC che non presentavano sintomi sistemici dopo lo stesso trattamento con nichel (104). I dati sono stati successivamente confermati mostrando una produzione parallela di IL-4 da parte di PBMC stimolati con nichel nei pazienti SNAS^{106 107}. L'immunoistochimica delle biopsie intestinali, eseguite dopo una sfida orale con 10 mg di nichel nei pazienti SNAS, ha dimostrato un'infiltrazione di cellule CD4+ nella lamina propria del duodeno e nell'epitelio, con una forte riduzione dei linfociti CD8+ epiteliali, dovuta all'apoptosi indotta dalla forte sfida antigenica¹⁰⁸. Sia i linfociti CD4+ che i CD8+ erano diminuiti nel sangue¹⁰⁹.

La diagnosi della SNAS

La diagnosi di SNAS è complessa e spesso controversa, principalmente a causa della mancanza di protocolli diagnostici standardizzati. Il metodo più completo per diagnosticare la SNAS in letteratura include l'anamnesi positiva per comparsa di sintomi dopo l'ingestione di alimenti ricchi di nichel, il patch test per il nichel, il miglioramento dei sintomi dopo dieta povera di nichel, seguito da un test di provocazione orale a doppio cieco (DBPO). Questo test consiste nella somministrazione di dosi crescenti di solfato di nichel per monitorare la comparsa di sintomi gastrointestinali o cutanei.

CLINICA

La clinica della SNAS è stata descritta in maniera variabile e coinvolgente oltre a sintomi cutanei, sintomi gastrointestinali, respiratori, neurologici e sintomi generali. Viene riportata di seguito tabella riassuntiva (Tabella 1). I sintomi gastrointestinali oltre a quelli cutanei sembrano tuttavia essere gli unici ad essere evocati dai test di provocazione orale che sarebbe uno dei cardini per la diagnosi della sindrome¹¹⁰.

Tabella 1 - SNAS¹¹¹

-
- Sintomi cutanei (SCD: Dermatite da Contatto Sistemica)
 - Coinvolgimento di aree precedentemente esposte al metallo con riacutizzazioni di precedenti lesioni eczematose e patch test;
 - Coinvolgimento di aree non precedentemente esposte sotto forma di:
 - Pompholyx;
 - Sindrome del babbuino;
 - Esantema maculopapulare;
 - Eczema flessorio;
 - Orticaria;
 - Prurito;
 - Lesioni simili a vasculite.
 - Sintomi extra-cutanei
 - Sintomi gastrointestinali (dolore addominale, diarrea, vomito, gonfiore, bruciore di stomaco, nausea, costipazione, ecc.);
 - Sintomi respiratori (rinite e asma);
 - Sintomi neurologici (mal di testa);
 - Sintomi generali (febbre, fibromialgia, dolore articolare, sindrome da affaticamento cronico, ecc.).
-

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio è quello di fornire, attraverso una ricerca sistematica narrativa della letteratura, una panoramica sull'allergia al nichel, con focalizzazione sui seguenti punti chiave:

- Epidemiologia dell'allergia a nichel
- Comorbidità e impatto sulla salute dell'allergia a nichel
- Meccanismi patogenetici e indicatori biologici dell'allergia nichel
- Approcci diagnostici dell'allergia a nichel
- Interventi terapeutici dell'allergia a nichel

METODI

È stata condotta una ricerca sistematica narrativa della letteratura utilizzando PubMed-Medline. Sono stati ricercati tutti gli studi pubblicati in lingua inglese ed italiana, senza limiti di data di pubblicazione o di disegno dello studio, che riguardassero manifestazioni cliniche e/o meccanismi patogenetici sul tema nichel e dieta/nutrizione.

Le Parole chiave utilizzate per la ricerca sono riportate nella Tabella 2.

Gli studi risultanti sono stati poi sottoposti a screening per valutare l'effettiva relazione con il tema di studio. Quelli selezionati per l'analisi sono stati poi analizzati in termini di metodologia e risultati, riportati in forma tabulare e testuale (APPENDICE)

Tabella 2 – Parole chiave utilizzate per la ricerca sistematica, per dominio semantico

Title and/or Abstract				All fields
Nickel	AND	Clinical manifestations OR pathogenesis	AND	Diet
Nickel		“Side effect(s)”		Diet
Nichel		“Adverse reaction(s)”		Dietary
		Allerg*		Nutrition
		Hypersensitivity		“Nichel(-)free”
		SNAS		“Nickel(-)free”
		“Systemic Nickel Allergy(-ic) Syndrome”		
		“Systemic Nichel Allergy(-ic) Syndrome”		
		dermatitis		

RISULTATI

La ricerca sistematica della letteratura ha prodotto 214 articoli. Sono stati esclusi quelli con argomenti ortopedici e odontoiatrici, ottenendo un numero complessivo di 35 lavori che sono stati quindi inclusi nell'analisi e riportati di seguito, effettuando una sintesi in base all'argomento trattato tra epidemiologia e prevalenza delle sospette reazioni a nichel, comorbidità ed impatto sulla salute, meccanismi patogenetici ed indicatori biologici, approcci diagnostici, trattamenti (dietico e di desensibilizzazione orale NiHOT), qualità della vita e aspetti psicosociali, criticità (APPENDICE).

Epidemiologia dell'allergia al nichel

In uno studio sull'esposizione alimentare della popolazione italiana al nichel (**Cubadda et al**¹¹²) è stata stimato che l'esposizione cronica si colloca nella fascia intermedia rispetto ai dati ottenuti da studi sulla dieta totale (TDS) di altri paesi. In particolare, l'esposizione cronica media su base giornaliera nei vari sottogruppi della popolazione era: 4,00 µg/kg di peso corporeo al giorno per gli infanti, 4,57 µg/kg per i bambini piccoli, 2,57 µg/kg negli adolescenti, 1,55 µg/kg negli adulti e 1,47 µg/kg per gli anziani.

I principali contributori all'esposizione totale al nichel nei bambini e adolescenti erano i prodotti dolciari e i cereali e derivati. Negli adulti e negli anziani, il 30% dell'esposizione era attribuito al consumo di cereali e derivati.

Un potenziale notevole nel provocare effetti avversi in individui sensibilizzati al nichel per un'esposizione acuta è riportato essere, a giudizio degli autori, il consumo di alimenti come cacao, cioccolato, crostacei, molluschi e legumi.

Una Review del 2019¹¹³ (**Ahlström et al**) che ha riportato le evidenze disponibili sull'allergia al nichel ed in particolare la dermatite allergica da contatto (DAC) rileva una prevalenza dell'allergia al nichel che varia tra 8% e 19% negli adulti e 8 e 10% nei bambini e adolescenti nei paesi europei e negli Stati Uniti. Le donne presentano tassi di allergia al nichel significativamente più elevati rispetto agli uomini ($p < 0,05$), principalmente a causa di un'esposizione più frequente al nichel attraverso gioielli e piercing. Non di meno tuttavia sono le esposizioni occupazionali, dietetiche, da impianti chirurgici e da materiale odontoiatrico, seppure in assenza di dimostrazione del nesso eziopatogenetico con eventuali effetti avversi imputati a nichel. La regolamentazione europea per la limitazione dell'uso del nichel nei prodotti ha portato a una riduzione della

prevalenza dell'allergia al nichel, con una riduzione media del 12% in vari paesi europei. La percentuale di casi di dermatite allergica da contatto correlata al nichel risulta essere circa il 30% delle dermatiti allergiche da contatto totali.

Nello studio cross sectional di **Fors et al.**¹¹⁴ si mette in evidenza l'impatto di alcune scelte di stile di vita nella sensibilizzazione al nichel tra gli adolescenti.

Lo studio ha esaminato la sensibilizzazione al nichel in un campione di 4376 adolescenti svedesi, con particolare attenzione al ruolo dello stile di vita, come l'uso di piercing e il fumo, nella predisposizione all'allergia al nichel.

I ragazzi hanno compilato un questionario e sono stati sottoposti a patch test. L'86% delle ragazze e il 21% dei ragazzi che partecipavano allo studio avevano piercing. Il 26% delle ragazze e il 18% dei ragazzi erano fumatori. Il 6% delle ragazze e 3% dei ragazzi avevano dei tatuaggi. La dieta vegetariana veniva seguita nel 20% delle ragazze e nel 6% dei ragazzi.

La prevalenza di allergia al nichel era significativamente più alta nelle ragazze con piercing (tra il 9% e il 14%), rispetto ai ragazzi con piercing (tra il 2% e il 3%). Gli adolescenti che frequentavano scuole professionali mostravano una prevalenza di sensibilizzazione al nichel più alta rispetto agli studenti delle scuole generali. Il piercing e il fumo sono stati associati a un rischio aumentato di sensibilizzazione al nichel.

La prevalenza della SNAS è stata invece studiata in un lavoro osservazionale italiano del gruppo di **Ricciardi**¹¹⁵ che ha analizzato 1.696 pazienti seguiti in quattro unità allergologiche italiane. Novantotto (5,78%) dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di SNAS (Ni patch test positivo, miglioramento dei sintomi dopo un mese di dieta a basso contenuto di nichel e test di provocazione orale OPT). Tra i pazienti con SNAS, i sintomi più comuni erano i sintomi gastrointestinali: 87 pazienti ed i sintomi cutanei: 51 pazienti. Il 16,3% dei pazienti con SNAS presentava anche allergie alimentari mediate da IgE.

Comorbidità ed impatto sulla salute

E' interessante osservare come in letteratura l' allergia sistemica al nichel chiamata a volte mucosite da nichel , venga correlata ad una serie di affezioni e morbidità e come a volte la dieta povera di nichel o la desensibilizzazione orale venga usata con riferito successo per l'esofagite eosinofila, la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), la rosacea, l'allergia alle proteine di trasferimento lipidico (LTP), le infezioni ricorrenti, l'obesità, l'endometriosi, la cardiopatia dilatativa non ischemica.

Di seguito vengono riportati gli articoli in questione.

In un case report, **Nucera et al**¹¹⁶. riportano un caso di esofagite eosinofila in una donna di 48 anni con anamnesi di SNAS. Dopo 6 settimane di dieta povera di Ni è stato effettuato test di provocazione orale col Ni con ricomparsa dei sintomi gastrointestinali. La paziente è stata trattata con la desensibilizzazione orale al nichel ed una dieta povera di Ni per un anno. Al termine del trattamento è stata reintrodotta gradualmente dieta libera con mantenimento del benessere clinico e completa risoluzione delle alterazioni istologiche esofagee.

In uno Studio Caso-Controllo prospettico **Cifci**¹¹⁷ ha valutato 40 pazienti con rosacea e 40 volontari sani abbinati per età e sesso. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a Ni patch test e la sensibilizzazione al nichel è stata riscontrata nel 52,5% dei pazienti con rosacea e nel 22,5% dei controlli sani. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa ($p = 0,006$).

In uno studio retrospettivo osservazionale il gruppo di **Rizzi**¹¹⁸ ha esaminato la prevalenza di sensibilizzazione al nichel nei pazienti con allergia alle proteine di trasferimento lipidico (LTP). Su un totale di 140 pazienti con allergia alle LTP, il 25% (36pz) ha mostrato anche una sensibilità al nichel. I pazienti con LTP hanno mostrato una prevalenza di sintomi cutanei maggiore rispetto ai pazienti con concomitante allergia al nichel (81,4 vs 63,9%). I sintomi predominanti della popolazione studiata oltre quelli cutanei (in particolare l'orticaria da contatto nel 76,8%) sono stati la dispnea ed il broncospasmo (40,3%) sintomi gastrointestinali come la diarrea il vomito e la nausea, presenti nel 37,7% e la sindrome allergica orale presente nel 35,3% dei pazienti.

Un altro ritrovamento dei ricercatori era che nei pazienti con co-sensibilizzazione a nichel e LTP si osservavano valori di sIgE significativamente maggiori rispetto alla sola sensibilizzazione (al LTP) solo per le nocciole, mentre l'inverso è stato ritrovato per le sIgE verso la pesca, mela, arachide, noce, cereale, mais e aglio.

Borghini¹¹⁹ ha studiato la Prevalenza di una condizione che viene denominata "mucosite allergica da nichel" (non definita con caratteristiche di entità nosologica) nelle pazienti con endometriosi con disturbi simil IBS (intestino irritabile) e gli effetti di una dieta a basso contenuto di nichel sulla sintomatologia intestinale extraintestinale e ginecologica.

Lo studio, con design non controllato e non randomizzato, ha coinvolto 84 donne con endometriosi e sintomi gastrointestinali simili IBS. La sintomatologia gastrointestinale, extra intestinale e ginecologica è stata raccolta all'inizio e la fine dello studio mediante questionari (GSRS modificato).

31 pazienti hanno completato lo studio. 28/31 (90,3%) delle pazienti sono risultate positive al patch test orale/mucosale per il Ni(omPT). Le pazienti hanno seguito una dieta bilanciata povera di nichel per 3 mesi (intervista bisettimanale con dietisti specializzati).

Dopo tale periodo il 95% delle pazienti ha riportato un miglioramento significativo dell'intensità dei sintomi gastrointestinali($p<0,05$) dei sintomi extraintestinali compresi i sintomi cutanei ($p<0,05$) ed infine un miglioramento significativo anche dei sintomi ginecologici ($p<0,005$)

Lo studio osservazionale di **Rosato**¹²⁰ et al ,ha esaminato l'incidenza di infezioni ricorrenti in 100 pazienti con ipersensibilità al nichel, confrontandoli con un gruppo di controllo sano. I pazienti con ipersensibilità al nichel hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di infezioni ricorrenti, tra cui: Herpes labiale: osservato in 40% dei pazienti con ipersensibilità al nichel, rispetto al 12% nel gruppo di controllo($p<0,01$). Infezioni delle vie urinarie: presenti nel 30% dei pazienti ipersensibili al nichel, rispetto al 8% nel gruppo di controllo. Candidosi genitale: riportata nel 25% dei pazienti con ipersensibilità al nichel, contro il 5% nel gruppo di controllo.

15 pazienti con ipersensibilità al nichel hanno seguito per un anno una dieta povera di nichel e sono stati confrontati con un gruppo di pazienti di controllo. La frequenza media degli episodi di herpes labiale è diminuita da $6 \pm 2,75$ episodi all'anno a $2,4 \pm 1,2$ episodi all'anno($p<0,001$) nei pazienti che hanno seguito la dieta mentre nei controlli non si sono verificati cambiamenti significativi (da $6,1 \pm 1,7$ a $6 \pm 1,5$).

Lo studio effettuato dal gruppo di **Antico et al**¹²¹ ha valutato la prevalenza della sensibilizzazione al nichel in pazienti con dermatiti simil allergiche croniche non IgE mediate ed il possibile impatto del nichel alimentare nell'insorgenza e la persistenza dei sintomi.

1726 pazienti con sindromi dermatologiche croniche non IgE mediate sono stati sottoposti a Ni patch test. Di questi (il 20% che sarebbe sovrapponibile alla prevalenza riportata della popolazione generale 339 sono risultati positivi al test.

52 pazienti (15%) sono guariti evitando fonti di contatto con il nichel e 29 (10%) si sono ritirati.

I restanti 258 pazienti hanno seguito una dieta a basso contenuto di nichel per un periodo di 2-4 settimane e l'80% di loro (207 pazienti) hanno raggiunto una guarigione completa o quasi completa.

I 207 pazienti sono stati allora sottoposti a un test di provocazione orale al Nichel a doppio cieco (DBPCNC) con risposta positiva nel 89% dei casi (185 pazienti)

Manousek et al¹²² hanno ipotizzato un ruolo dell'ipersensibilità di tipo ritardato ai metalli nei pazienti con nuova diagnosi con cardiomiopatia dilatativa non ischemica

Sono stati arruolati 30 pazienti con diagnosi recente di cardiomiopatia dilatativa non ischemica e 41 soggetti sani utilizzati come gruppo di controllo.

L'esposizione ai metalli è stata valutata tramite interviste ed effettuato test laboratoristico di trasformazione linfocitaria per valutare possibiliipersensibilità a sette metalli comuni. I pazienti hanno riportato esposizione a diversi metalli in misura maggiore rispetto ai controlli. In particolare Cadmio e piombo: (p = 0.0002), Alluminio: (p = 0.0006), Nichel: (p = 0.0012), Cromo: (p = 0.0065).

I risultati del test diipersensibilità (test MELISA) ha documentato:ipersensibilità al **mercurio** osservata nel 26,7% dei pazienti rispetto al 7,3% dei controlli (p = 0.014624),ipersensibilità al **Nichel**: il 40% dei pazienti ha mostratoipersensibilità rispetto al 12,2% dei controlli (p = 0.02341).

ipersensibilità all' **Argento**: il 20% dei pazienti ha mostratoipersensibilità rispetto al 4,8% dei controlli (p = 0.025468).

La possibile correlazione dell'allergia al nichel e l'obesità è oggetto di studio da vari lavori. Si riportano di seguito i lavori di due gruppi di ricercatori.

Il primo lavoro di **Lusi et al**¹²³ al. riscontra un'alta prevalenza di allergia al nichel in una popolazione femminile in sovrappeso

Lo studio ha coinvolto 87 soggetti (72 donne e 15 uomini) in sovrappeso, con un BMI superiore a 25. Tra le donne in sovrappeso, la prevalenza di allergia al nichel è risultata essere del 59,7%, rispetto a un tasso di 8-15% nella popolazione generale. (p < 0,01)

43 donne che risultavano positive ai test per l'allergia al nichel hanno seguito una dieta povera di nichel per un periodo di sei mesi. Al termine della dieta, queste donne hanno mostrato una riduzione significativa del BMI di $4,2 \pm 0,5$ punti (p < 0,001) e una riduzione della circonferenza vita di $11,7 \pm 0,6$ cm (p < 0,001).

Un altro studio del 2018 (**Watanabe et al**¹²⁴) ha esaminato 1128 pazienti sovrappeso e obesi con sospetto di allergia al nichel (DAC o SNAS). Di questi, 784 pazienti (69,5%) hanno riportato sintomi compatibili con l'allergia al nichel. (DAC o SNAS). 118 non hanno risposto ai criteri di

inclusione. 666 pazienti sono stati sottoposti al patch test per il nichel. Un totale del 69,5% (463 pazienti) sono risultati positivi al test per il nichel.

Tra i pazienti arruolati 272 obesi hanno eseguito il patch test per il nichel (175 positivi al patch test per il nichel e 97 negativi) e 394 pazienti obesi gravi hanno eseguito il patch test per il nichel (288 positivi e 106 negativi). La percentuale di positivi è del 71,1% tra le donne e del 53,45% tra gli uomini. Dopo la stratificazione per indice di massa corporea (BMI):% dei pazienti sovrappeso (BMI 25-35) erano positivi al patch test.

% dei pazienti obesi gravi (BMI >35) erano positivi al patch test, con una differenza significativa rispetto al gruppo sovrappeso ($p = 0,016$). Nei pazienti obesi gravi allergici, i parametri metabolici come insulina a digiuno e HOMA-IR erano significativamente più alti rispetto ai non allergici ($p < 0,05$). I pazienti allergici al nichel mostravano una disfunzione dell'asse GH-IGF-1, con livelli basali di IGF-1 più bassi e una risposta ridotta al test dinamico con GHRH+Arginina rispetto ai non allergici ($p < 0,01$).

Infine la diagnosi di deficit di GH era significativamente più comune nei pazienti allergici al nichel con obesità grave (40,2% contro 11,1% nei non allergici, $p < 0,01$).

Meccanismi Patogenetici e indicatori biologici

In uno studio del 2023 **Greco et al**¹²⁵ hanno valutato la correlazione tra l'ingestione di alimenti contenenti glutine o nichel e l'insorgenza di sintomi ed il loro eventuale miglioramento clinico e le alterazioni immunoistochimiche che seguono ad una dieta di eliminazione. E' stato inoltre valutato il ruolo diagnostico di tali condizioni mediante l'utilizzo di patch test mucosali (per il glutine GOMPT e per il nichel Ni-OMPT). Nello studio sono stati arruolati 106 pazienti consecutivi con sintomi IBS-like a cui è stato proposto il questionario (GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale) a tempo zero dello studio e dopo tre mesi di dieta; tutti riferivano almeno tre sintomi con score >5. 65/106 hanno mostrato positività per Ag TGA con diagnosi di celiachia. I 41 pazienti rimasti sono stati sottoposti a patch test mucosale duplice per il glutine ed il nichel (GOMPT e NI-OMPT). Di questi 27 sono risultati positivi per il nichel (25% di tutti i pazienti) e 9 per il glutine (8% di tutti i pazienti) e 5 risultati negativi per ambedue i test mucosali e quindi esclusi. I pazienti positivi sono stati sottoposti a EGDS+biopsie duodenali prima di intraprendere le rispettive diete di esclusione per 3 mesi.

Il GSRS ha evidenziato una significativa diminuzione nell'intensità della maggior parte dei sintomi gastrointestinali e cutanei dopo i tre mesi di dieta. L'istologia della mucosa duodenale effettuata all'inizio dello studio ha documentato una distribuzione lineare di linfociti T nella parte

mucosale più profonda di tutti i pazienti con ipersensibilità al glutine e nel 71% dei pazienti (10/14) con mucosite allergica al nichel. Inoltre in quest'ultimo gruppo di pazienti i linfociti intramucosali CD8+ erano aumentati in maniera significativa rispetto ai controlli ($p < 0,05$)

Lo studio di **Cirila**¹²⁶ ha esaminato i pazienti affetti da **dermatite allergica da contatto al nichel** e quelli con sospetta SNAS e la correlazione con la concentrazione del nichel nelle urine e nel sangue. Inoltre viene descritto un tentativo di desensibilizzazione orale.

Sono stati arruolati 160 pazienti positivi al patch test al Ni e con sintomatologia cutanea o sistemica correlata all'esposizione al metallo. In base alle caratteristiche sono stati divisi in tre gruppi. Gruppo A: DAC in 65 pazienti; Gruppo B1: dermatite anamnestica da contatto e SNAS in 38 pazienti; gruppo B2: solo sintomi cutanei e/o SNAS in 57 pazienti. A tutti i pazienti è stata misurata la nicheluria e la nichelemia.

Il gruppo A ha evidenziato aumentata nicheluria nel 20% dei casi e nessun caso di ipernichelemia.

I gruppi B hanno evidenziato aumentata nicheluria nel 63% del gruppo B1 e 59% del B2. La ipernichelemia era presente nel 28,5% del B1 e 22% del gruppo B2.

Tutti i 95 pazienti dei gruppi B hanno seguito dieta povera di nichel per 6 mesi con normalizzazione della nicheluria nella maggioranza dei casi; solo una parte dei pazienti ha presentato un miglioramento soddisfacente dei sintomi.

In 24 pazienti sintomatici è stato seguito protocollo sperimentale di desensibilizzazione per 8 mesi con successiva reintroduzione di dieta libera senza eccessi ed il raggiungimento di una buona qualità di vita.

Il gruppo di **Hayato**¹²⁷ ha pubblicato sotto forma di lettera uno studio che suggerisce un ruolo del nichel assunto con la dieta nello sviluppo o nell'aggravamento della Dermatite Atopica Intrinseca (IAD).

Lo studio in questione ha coinvolto 17 pazienti con dermatite atopica (AD) e 17 soggetti sani come gruppo di controllo. I pazienti con AD sono stati ulteriormente divisi in due gruppi: 5 pazienti con dermatite atopica intrinseca (IAD: caratterizzata da livelli normali di IgE sieriche) e 12 pazienti con dermatite atopica estrinseca (EAD: caratterizzata da alti livelli di IgE sieriche). La concentrazione di nichel nel siero è stata misurata prima e dopo un test di carico alimentare con 235 mg di nichel/die attraverso il consumo di cioccolato per 4 giorni.

Prima del carico di nichel, la concentrazione sierica di nichel (ng/mL) era: 2.79 ± 1.90 nei pazienti con IAD, 1.43 ± 2.15 nei pazienti con EAD e 0.40 ± 0.93 nei controlli sani.

Dopo il test di carico la concentrazione sierica di nichel è aumentata a 3.59 ± 0.47 nei pazienti con IAD, a 2.05 ± 2.87 nei pazienti con EAD, mentre non è stato osservato alcun aumento significativo (0 ± 0) nei controlli sani. Il 68% dei pazienti con IAD presentava una concentrazione di nichel sierico significativamente superiore ai soggetti sani anche prima del carico.

Approcci diagnostici

Il gruppo di **Braga** [110] in uno studio prospettico controllato non randomizzato, ha introdotto per la prima volta una dieta bilanciata ed associata a varie ricette rispetto ai soliti regimi alimentari basati sugli alimenti permessi e non permessi. Lo scopo dello studio è stato quello di descrivere il quadro nosologico della SNAS e confrontare l'efficacia diagnostica per la sindrome tra una dieta di esclusione e la dieta BraMa-Ni. Sono stati arruolati 145 soggetti affetti da DACDAC da Nichel con riferiti sintomi sistemici legati all'ingestione di alimenti ricchi di Nichel, i quali sono stati sottoposti a un mese di dieta povera di Nichel. E' stato poi effettuato un test di provocazione a unico cieco mediante la somministrazione settimanale di dose crescenti di Nichel (1,25, 2,5 e 3,75 μ g) fino alla comparsa dei sintomi. 98/145 (67%) dei pazienti sono stati positivi al test di provocazione e quindi diagnosticati come affetti da SNAS; la sintomatologia descritta riguardava sintomi gastrointestinali o manifestazioni dermatologiche mentre non sono mai stati evocati sintomi come tosse, dispnea, cefalea, vertigini, sintomi da fatica cronica. La dieta "BraMa-Ni" ha mostrato una sensibilità del 90,5% e una specificità dell'88,4% nella diagnosi della SNAS vs 44,2% e 51,1% della dieta di eliminazione. Dopo tre mesi di dieta, il 72% dei pazienti ha riportato un miglioramento significativo dei sintomi cutanei mentre il 63% dei pazienti ha riportato un miglioramento significativo dei sintomi gastrointestinali ($p < 0,05$)

Uno degli elementi diagnostici fondamentali della DAC è il Ni patch test. Il gruppo di **Picarelli**¹²⁸ ha introdotto un patch test alternativo applicato sulla mucosa orale chiamato patch test della mucosa orale al nichel (OmPT). Per valutare l'efficacia diagnostica al test sono stati arruolati 86 pazienti con sintomi gastrointestinali persistenti sospettati di essere causati dall'ingestione di nichel. I pazienti sono stati sottoposti sia al Nichel patch test cutaneo e che quello mucosale orale. 33/86 pazienti sono risultati positivi al patch test cutaneo e 53/86 (61,6%) sono risultati positivi all'omPT. Questi ultimi hanno seguito una dieta a basso contenuto di nichel per due mesi e la successiva rivalutazione della sintomatologia ha evidenziato un miglioramento sintomatologico in 52/53 pazienti (98,1%). Nei pazienti positivi all' omPT si è osservata una significativa correlazione ($p < 0,0001$) tra la risposta al test mucosale e la latenza di presentazione dei sintomi dopo l'ingestione degli alimenti contenenti Nichel.

Kato¹²⁹ invece ha suggerito di considerare una possibile allergia al nichel anche di fronte a una clinica grave e non usuale come la papuloeritrodermia. Ha presentato infatti il caso di una paziente con papuloeritrodermia alla quale, dopo vari tentativi infruttuosi di terapia medica, è stato effettuato test di provocazione orale con 12 mg di solfato di nichel, evidenziando una grave eruzione cutanea entro 48 ore. Il successivo trattamento con una dieta povera di nichel ha portato a un miglioramento significativo della condizione clinica.

Di Bernardino¹³⁰ ha ipotizzato che l'esposizione orale al nichel potesse non essere rilevante nella gestione clinica della DAC limitata ai lobi delle orecchie.

Lo studio ha coinvolto 34 pazienti con precedenti diagnosi di dermatite allergica localizzata al lobo dell'orecchio causata dall'esposizione al nichel. 11 di loro presentavano lesioni attive. Il gruppo di controllo era composto da 6 soggetti non affetti da dermatite. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: uno sottoposto a *challenge* orale con alto contenuto di nichel (20 mg di nichel somministrati per valutare la reazione immediata) ed un secondo gruppo sottoposto a *challenge* orale protratto con nichel (1 mg di nichel) somministrato quotidianamente per un periodo prolungato di 6 settimane per monitorare gli effetti a lungo termine.

Non sono stati osservati peggioramenti significativi nei sintomi cutanei nei pazienti dei due gruppi che hanno assunto nichel per via orale, suggerendo che l'ingestione di nichel non avesse influenzato le manifestazioni cutanee locali.

Interventi terapeutici

Nel 2020 **Borghini** et al¹³¹ hanno effettuato uno studio con lo scopo di identificare la prevalenza della mucosite allergica da contatto da Nichel (Ni ACM) nei paziente celiaci a dieta aglutinata (GFD) che continuano ad essere sintomatici e verificare gli effetti di una dieta a basso contenuto di nichel sulla sintomatologia ricorrente lamentata da questo gruppo di pazienti.

Lo studio ha coinvolto 102 pazienti celiaci che continuavano a presentare sintomi gastrointestinali nonostante seguissero una dieta priva di glutine da almeno 12 mesi e fossero in remissione laboratoristica ed istologica. I sintomi sono stati raccolti mediante il questionario GSRS modificato.

Seguendo una corretta GFD il 79,2% dei sintomi lamentati hanno mostrato un trend migliorativo ed il 58,3% hanno mostrato un miglioramento significativo ($p < 0,0083$). Dopo tre mesi 24 pazienti presentavano nuovo peggioramento sintomatologico. Il 19,6% (20) di questi pazienti ha mostrato

sensibilità al nichel, risultando positivo al test della mucosa orale (omPT). I 20 pazienti hanno seguito una dieta povera di nichel per tre mesi ed il 90% di loro ha riportato una significativa riduzione dei sintomi gastrointestinali ($p < 0,01$). Inoltre, 83% dei pazienti ha riportato un miglioramento dei sintomi extra intestinali, come affaticamento e malessere generale. ($p < 0,05$).

In uno studio di **Lombardi et al**¹³² sono stati valutati gli effetti di una dieta a basso contenuto di nichel da sola o in combinazione con l'uso di probiotici appropriati in un gruppo di pazienti con SNAS e disbiosi intestinale.

Sono stati arruolati 55 pazienti affetti da SNAS e disbiosi intestinale. La prima è stata diagnosticata su base anamnestica sintomatologica, la positività al Ni patch test e la positività al test di provocazione effettuato in doppio cieco. La disbiosi intestinale è stata diagnosticata mediante i livelli urinari di indicano (alti livelli indicano disbiosi fermentativa) e di skatole (alti livelli indicano disbiosi putrefattiva). Nello studio durato tre mesi 22 pazienti hanno seguito una dieta povera di nichel abbinata ai probiotici e 29 pazienti hanno seguito solamente la dieta a basso contenuto di Nichel. 33 dei pazienti presentavano disbiosi fermentativa (66% dei pazienti), 2 pazienti disbiosi putrefattiva e 16 pazienti presentavano disbiosi mista (34,4%). Ogni gruppo di pazienti è stato poi assegnato a due gruppi di sola dieta a basso contenuto di nichel o dieta più assunzione di probiotici per 3 mesi. Al termine dello studio è stata riscontrata una diminuzione della disbiosi dal 100% al 54% dei pazienti, con una riduzione significativa nei casi di disbiosi fermentativa (dal 64,71 al 35,30%) e disbiosi mista (dal 31,37% al 9,80%). I livelli di skatole nei pazienti con disbiosi mista sono diminuiti da 22,5 $\mu\text{g/L}$ (pre trattamento) a 9,5 $\mu\text{g/L}$ (post trattamento) $p < 0,001$, mentre i livelli di indicano nei pazienti con disbiosi fermentativa sono diminuiti da 31 mg/L a 10 mg/L ($p < 0,001$).

Nei pazienti trattati solo con la dieta il 43,38% ha raggiunto l'eubiosi mentre il 72,73% di coloro che hanno seguito la dieta combinata con probiotici ha raggiunto questa condizione ($p = 0,026$).

Anche per la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) non responsiva ai trattamenti standard è stata ipotizzata una causalità del Nichel. In uno studio pilota prospettico **Yousaf et al**¹³³ hanno studiato 20 pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) non responsiva ai trattamenti standard. I pazienti sono stati sottoposti a Ni patch test ed indipendentemente dalla risposta, a una dieta povera di nichel per otto settimane.

La prevalenza dell'allergia al nichel identificata con il patch test (15%) non è stata significativamente differente da quella della popolazione generale. Il 95% dei pazienti ha riportato una riduzione significativa dei sintomi della GERD tra cui bruciore ($p < 0,001$) di stomaco e reflusso

acido ($p < 0,001$). Il miglioramento dei sintomi si è verificato indipendentemente dai risultati del patch test per il nichel.

I punteggi medi del GERD Health-Related Quality of Life (GERD-HRQL) sono passati da $6,2 \pm 1,5$ prima della dieta a $2,5 \pm 0,8$ dopo la dieta ($p < 0,01$).

Il controllo della nicheluria come anche della nichelemia era stata misurata in pazienti con eczema da nichel in uno studio del 1999 (**Christensen et al**¹³⁴) dove 35 individui allergici al nichel con eczema delle mani e 30 soggetti sani sono stati inclusi nello studio. I livelli di nichel nelle urine non differivano significativamente tra i due gruppi. Tuttavia, i livelli di nichel nel siero erano significativamente più bassi nei pazienti allergici al nichel rispetto ai controlli sani ($p < 0,05$). I pazienti con eczema delle mani riferivano minor consumo di alimenti ricchi di nichel (cioccolato, noci, fagioli, porridge di avena).

Un dato interessante emerge dallo studio di **Cazzato et al**¹³⁵ in cui è stata studiata la prevalenza dell'intolleranza al lattosio in pazienti con Sindrome da Allergia Sistemica al Nichel (SNAS) confrontando questi pazienti con un gruppo di controllo sano. Sono stati arruolati 178 pazienti con la diagnosi di SNAS e 60 controlli senza sintomatologia intestinale. Su 95 pazienti con SNAS, il 74,7% (71 pazienti) è risultato positivo al test del respiro per l'intolleranza al lattosio, rispetto al 6,6% (4 pazienti) dei controlli sani ($p < 0,001$).

Uno studio randomizzato a doppio cieco con disegno cross-over (**Rizzi et al**¹³⁶) ha proposto un alimento (pomodoro) di agricoltura idroponica nel trattamento dietetico dei pazienti con SNAS. In particolare ha cercato di valutare i sintomi, l'aderenza alla dieta e l'impatto sulla qualità di vita a seguito dell'utilizzo di questo prodotto rispetto ai pomodori convenzionali.

Sono stati arruolati 30 pazienti con SNAS randomizzati in due gruppi: un gruppo ha consumato purea di pomodoro idroponico e l'altro purea di pomodoro convenzionale nel contesto di una dieta povera di nichel, per un periodo di tre mesi. I pazienti sono passati poi al trattamento alternativo rispetto a quello iniziale seguendo la dieta per lo stesso periodo.

I pazienti del gruppo del datterino idroponico hanno riportato una riduzione dello score sintomatologico significativo per quel che riguarda il gonfiore ($p = 0,0111$ e $0,0060$), la flatulenza ($p = 0,0090$) i crampi addominali ($p = 0,0207$), l'alvo stitico ($p = 0,0395$) e la diarrea ($p = 0,0105$). L'aderenza al trattamento dietetico è stata elevata per ambedue i gruppi e anche la qualità di vita (QoL) che risultava povera all'inizio dello studio ha dimostrato un significativo miglioramento dopo la dieta

Campanale et al¹³⁷, basandosi sulla considerazione della necessità del nichel per un corretto metabolismo dell'*H.pylori*, hanno voluto valutare l'effetto di una dieta povera di nichel nel tasso di eradicazione del batterio.

Sono stati coinvolti 52 pazienti con infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) che sono stati randomizzati in due gruppi: uno ha seguito la tripla terapia per l'eradicazione di *H. pylori* (lansoprazolo 15mg +claritromicina 500mg+amoxicilina 1gr: due volte al giorno per 7 gg) mentre l'altro gruppo ha seguito la tripla terapia associata a una dieta priva di nichel.

Dopo il trattamento, l'84,6%(22/26) dei pazienti che hanno seguito la dieta priva di nichel ha ottenuto l'eradicazione dell'infezione, contro il 46,2%(12/26) dei pazienti che hanno seguito solo la tripla terapia standard ($p<0,01$).

Lo studio randomizzato controllato di **Mikajiri**¹³⁸ ha valutato l'effetto di un intervento nutrizionale da parte di un dietista specializzato sulla sintomatologia, gli esami laboratoristici e la concentrazione urinaria dei metalli nelle urine dei pazienti con allergia sistemica ai metalli.

Sono stati arruolati 44 pazienti con allergie sistemiche ai metalli, inclusi nichel, cobalto, cromo e stagno. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 29 pazienti sono stati trattati con una dieta povera di metalli seguiti da dietista specializzata per un mese ed un gruppo di controllo a cui sono stati consegnate istruzioni dietetiche semplici ed uniformi da parte dei dermatologi. I pazienti sono stati seguiti dai dermatologi con attuazione di eventuali terapie dermatologiche indipendentemente dal gruppo di appartenenza. Dopo un mese, i pazienti del gruppo con dieta povera di metalli hanno riportato una media riduzione dei sintomi cutanei e gastrointestinali.

La riduzione del punteggio SCORAD (punteggio di valutazione della dermatite atopica) è stata del 45% ($p<0,001$) nel gruppo trattato con la dieta rispetto a un miglioramento del 10% ($p<0,05$) nel gruppo di controllo. Infine i livelli di metalli nelle urine sono diminuiti nel gruppo con dieta povera di metalli ma in maniera non significativa.

Zirwas e Molenda¹³⁹ hanno descritto tre casi di dermatite allergica sistemica da contatto (SCD) in pazienti con sensibilità al nichel non responsivi a trattamenti farmacologici e per cui la dieta a basso contenuto di nichel ha comportato la risoluzione della clinica. Gli autori hanno individuato due situazioni con aspetti suggestivi di dermatite indotta dal nichel nella dieta: la prima sarebbe

la dermatite vescicolare delle mani in pazienti con Ni patch test positivo e la seconda una dermatite pruriginosa diffusa o anche isolata nella zona estensoria dei gomiti.

Goldemberg e Jacob¹⁴⁰ hanno tentato in una mini-review di differenziare la SNAS dalla SCD (dermatite sistemica da contatto) evidenziando che una patogenesi differenziata potrebbe essere il motivo e la base per la quale la terapia dietetica e desensibilizzante non siano adeguate per tutti i pazienti con SCD ma risulta molto utile nel sottogruppo dei pazienti con SNAS.

L'articolo sottolinea inoltre i dati più recenti della letteratura a proposito delle diete, con particolare riferimento ad una dieta a punti ideata dal gruppo di Mislankar che sembra basarsi su un sistema algoritmico, rendendola riproducibile e quindi utilizzabile sia per i pazienti che per gli studiosi.

Un lavoro datato di **Kaaber**¹⁴¹ ipotizzava già nel 1978 l'utilità di un trattamento dietetico in pazienti con dermatite cronica da nichel.

28 pazienti con dermatite cronica da nichel sono stati inclusi nello studio. 17 pazienti (60,7%) hanno mostrato un peggioramento della dermatite dopo l'ingestione di 2,5 mg di nichel tramite una compressa, mentre non è stata osservata alcuna reazione con il placebo.

9 pazienti (52,9% dei 17) hanno mostrato un miglioramento della dermatite dopo 6 settimane di dieta povera di nichel. 7 dei 9 pazienti che avevano migliorato hanno mostrato una ricomparsa della dermatite al ritorno a una dieta normale.

· L'escrezione di nichel nelle urine su un periodo di 24 ore è stata misurata per 14 pazienti durante e dopo la dieta evidenziando che l'escrezione di nichel è risultata ridotta durante la dieta povera di nichel, ma non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti la cui dermatite è migliorata e quelli senza cambiamenti evidenti ($p > 0,05$).

Desensibilizzazione orale (NiOHT)

Nel 2014 il gruppo di **Di Gioacchino**¹⁴² ha effettuato un trial controllato randomizzato in doppio cieco sul valore della desensibilizzazione orale in pazienti con SNAS.

La diagnosi di SNAS è stata effettuata mediante criteri clinici, Ni patch test, miglioramento con dieta povera di Nichel e positività al test di provocazione.

141 pazienti sono stati randomizzati in tre braccia di trattamento desensibilizzante (1,5µg 0,3µg 30ng Ni/sett) o placebo per un anno; è stata effettuata progressiva reintroduzione degli alimenti contenenti Ni a partire dal 5° mese dello studio. 113 pazienti hanno terminato lo studio.

Tra i 70 pazienti con SNAS inclusi nello studio e trattati con desensibilizzazione orale al nichel, il 75% ha riportato una significativa riduzione dei sintomi gastrointestinali ($p=0,016$) e un miglioramento della severità dei sintomi in scala analogica (VAS) rispetto al placebo $p=0,044$). Non sono stati riportati effetti collaterali durante la terapia. I sintomi cutanei sono migliorati senza il raggiungimento di significatività statistica.

L'impatto della NiOHT sulla qualità di vita dei pazienti con SNAS è stato studiato dal gruppo di **A.Rizzi**¹⁴³. Lo studio è stato infatti effettuato per valutare la qualità di vita (HRQoL) nei pazienti con SNAS ed i cambiamenti apportati nello stato psicologico dopo un anno di desensibilizzazione orale. E' stato inoltre valutato lo stato psicologico dei pazienti.

Sono stati utilizzati i seguenti questionari: Short Form 36-Item Health Survey (SF-36v2), Psychological General Well-Being index (PGWBI), Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2).

52 pazienti sono stati arruolati; la loro qualità di vita risultava povera rispetto a un gruppo di controllo di una popolazione italiana sana, Dopo un anno di terapia di desensibilizzazione tutti gli score qualitativi, ad eccezione dell'umore depresso, sono risultati migliorati del 20% ($p<0,01$).

Nei 33 pazienti che hanno compilato il questionario dello stato psicologico si è evidenziato livelli elevati di ipocondriasi, depressione, ansietà e preoccupazioni riguardanti la salute.

Si fa presente che il prodotto per desensibilizzazione orale per nichel, unicamente prodotto in Italia, al momento non è più commercialmente disponibile.

Qualità della vita e aspetti psicosociali

La prevalenza della sensibilità al nichel tra i paziente affetti da IBS e l'effetto di una dieta povera di nichel (BraMa-Ni diet) sui sintomi, la barriera intestinale, la qualità di vita e lo stato psicologico dei pazienti con Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS) e Sindrome da Allergia Sistemica al Nichel (SNAS) è stata studiata da **Rizzi et al**¹⁴⁴ in uno studio del 2017.

La prevalenza della sensibilità al nichel nel gruppo degli IBS è stata del 84% (42/50)

20 pazienti con IBS e sensibilità al nichel sono stati inclusi nello studio. 15/20 erano intolleranti al lattosio e la metà dei pazienti sono risultati avere allergia da contatto anche per altri apteni (palladio, cobalto,). Dopo tre mesi di dieta a basso contenuto di nichel, il 76% dei pazienti ha mostrato un miglioramento significativo dei sintomi gastrointestinali eccetto il vomito. ($p < 0,01$) ed altrettanto significativo miglioramento della VAS ($p < 0,0001$). Per quel che riguarda gli indici psicometrici si è documentato un trend di miglioramento della scala del dolore somatico ($p = 0,028$) e della componente fisica sommaria ($p = 0,018$).

La permeabilità intestinale si è evidenziata aumentata in modo significativo nei pazienti rispetto al gruppo di controllo ($p = 0,0001$) ed il suo stato non si è normalizzato dopo il periodo di dieta indipendentemente dal profilo del IBS e della severità dell'allergia al nichel. Tuttavia nello studio della distribuzione dei cambiamenti dei valori di permeabilità tra prima e dopo la dieta si è evidenziata un miglioramento ($p = 0,057$) e peggioramento ($p = 0,026$) statisticamente significativo rispettivamente nei pazienti con moderata o severa reazione allergica al nichel. Una relazione indiretta è stata trovata anche per i sottotipi M (alvo alterno) e U (non tipizzato) ($p = 0,010$ e $0,017$ rispettivamente)

Criticità

Infine viene riportata una Review di **Pizzutelli [17]** che mette in evidenza le incongruenze delle varie diete a basso contenuto di nichel proposte in letteratura, i metodi non sempre standardizzati nella diagnosi della SNAS, i test di provocazione del Ni con dosaggi diversi e mancanza di standardizzazione e uniformità dei protocolli, il fatto che le alterazioni immunoistochimiche descritte possano essere non specifiche o provocate da dosi di stimolazione vicino alle dosi tossiche.

Per tali motivi la review evidenzia come non ci siano al momento prove conclusive sulla validità diagnostica della SNAS e sulla efficacia della dieta a basso contenuto di nichel, in assenza di studi clinici ben progettati.

DISCUSSIONE

La valutazione critica e integrativa della letteratura sull' allergia da nichel e SNAS rivela alcuni aspetti comuni, ma al contempo diversi limiti, importanti contraddizioni, lacune metodologiche e aree di incertezza che richiedono ulteriori approfondimenti.

Un aspetto importante da tenere in considerazione è rappresentato dalla variabilità metodologica degli studi. Molti studi sono di tipo osservazionale, case report o preliminari, spesso senza randomizzazione o controllo con placebo, il che limita la forza delle conclusioni. Studi come quello di **Braga et al [110]** e **Di Gioacchino et al[142]** presentano risultati promettenti sull'efficacia delle diete a basso contenuto di nichel e sulla desensibilizzazione orale, ma mancano di rigore metodologico sufficiente, come sottolineato da **Pizzutelli**, che critica la mancanza di standardizzazione dei protocolli diagnostici e terapeutici.

Quindi la mancanza di studi randomizzati, il numero ridotto di partecipanti e la scarsa rappresentatività dei campioni limitano la applicabilità generica dei risultati. Gli studi che esplorano nuove terapie, come la desensibilizzazione orale o la dieta idroponica(**Rizzi et al[136]**), offrono spunti di riflessione, ma non riescono a fornire prove solide. È evidente la necessità di ulteriori studi clinici randomizzati controllati (RCT) con campioni più ampi per consolidare le osservazioni preliminari.

Per quel che riguarda la dieta a basso contenuto di nichel, la maggior parte degli studi sembrano concordare sul fatto che sia efficace nel migliorare soggettivamente i sintomi gastrointestinali e dermatologici nei pazienti con SNAS, come indicato da **Braga et al[110]** , **Rizzi et al [144]**e **Lombardi [132]**. Tuttavia i sintomi sono soggettivi con possibilità di interferenza con l'effetto placebo e la dieta povera di Nichel potrebbe essere impoverita anche di altri elementi responsabili di una risposta positiva.

Vi è disaccordo sulla durata dell'efficacia della dieta. **Kaaber et al. [141]** ha mostrato che molti pazienti hanno una ricaduta dei sintomi al ritorno ad una dieta normale, suggerendo che i benefici della dieta possano essere solo temporanei. In più non si può escludere che le modifiche dietetiche non portino a diminuzione anche di altri alimenti o oligoelementi oltre al nichel, che possano essere responsabili dell'effetto positivo.

Quindi sebbene l'efficacia della dieta sia riportata da alcuni lavori, vi è poca chiarezza su come mantenere i risultati a lungo termine. La variabilità del contenuto di nichel negli alimenti e la

difficoltà dei pazienti nel rispettare una dieta rigorosa rappresentano barriere. **Pizzutelli inoltre [17]** evidenzia come la dieta potrebbe non essere sufficiente in tutti i pazienti, con un possibile ruolo di fattori individuali o di co-morbilità non completamente considerati.

Diversi studi esaminati hanno utilizzato il test di provocazione orale come metodo diagnostico chiave per confermare la SNAS. **Piccarelli et al [128]** e **Ricciardi et al [115]** hanno mostrato che il test è utile per diagnosticare i pazienti con sensibilità al nichel, ma la mancanza di standardizzazione nei protocolli di provocazione rappresenta un fattore limitante. Anche se i test cutanei e mucosali sono comunemente utilizzati per confermare la sensibilizzazione, presentano problemi di sensibilità e specificità. Da considerare inoltre la mancanza di studi che dimostrino un razionale biologico/logico che colleghi questi test (sensibilizzazione allergica cellulo-mediata) alla diagnosi della SNAS.

La diagnosi di SNAS rimane controversa a causa della mancanza di protocolli uniformi. Il test di provocazione, pur essendo utile, può produrre risultati variabili in base alla dose e al metodo di somministrazione del nichel. Essenziale inoltre l'effettuazione dei test in doppio cieco, considerando che il rischio placebo/nocebo è altissimo, soprattutto per una sintomatologia soggettiva in persone convinte di essere affette da SNAS. La standardizzazione dei protocolli diagnostici è essenziale per garantire una diagnosi accurata e per permettere confronti più affidabili tra studi.

Per quel che riguarda la terapia della SNAS oltre la dieta, alcuni studi come quello di **Cirila [126]** e **Di Gioacchino et al. [142]** evidenziano la desensibilizzazione orale al nichel come un'opzione terapeutica promettente, con una significativa riduzione dei sintomi gastrointestinali nei pazienti con SNAS. Tuttavia, non tutti i pazienti hanno ottenuto un beneficio, in particolare quelli con manifestazioni cutanee e rimane incerta la sicurezza a lungo termine di questo approccio.

Quindi la desensibilizzazione orale è apparsa una strategia innovativa che potrebbe rappresentare una svolta per i pazienti con SNAS refrattaria alle terapie tradizionali. Tuttavia, mancano studi a lungo termine che ne valutino la sicurezza e l'efficacia, soprattutto in pazienti con manifestazioni più gravi della malattia. Inoltre il prodotto, unicamente italiano, non è al momento commercialmente disponibile.

Un altro punto comune che emerge dagli studi è la correlazione tra allergia al nichel/SNAS e altre condizioni cliniche. Vengono suggeriti da piccoli studi o case report correlazioni dell'allergia al nichel con l'esofagite eosinofila (**Nucera et al 116**), la papuloeritrodermia (**Kato 129**), la rosacea (**Cifci 117**), l'allergia alle LTP (**Rizzi et al 118**) o le infezioni ricorrenti (**Rosato et al 120**). Studi come quello di **Borghini et al. [119]** collegano la sensibilità al nichel a condizioni come l'endometriosi o la celiachia non responsiva clinicamente (**Borghini et al 131**). Anche

l'associazione tra sensibilità al nichel e altre malattie croniche, come l'IBS (**Rizzi et al 144**) suggerisce che il nichel potrebbe agire come un co-fattore proinfiammatorio in diversi contesti clinici. Tuttavia una gran parte degli studi presenta dei bias come nel caso di Borghini 119 in cui il drop out delle pazienti 31/84 risulterebbe troppo alto con rischio di accentuazione dell'effetto placebo nelle pazienti rimanenti nello studio.

Tra gli studi considerati sembra peculiare lo studio di Manousek et al [122]che ,ipotizzando un ruolo dell'ipersensibilità di tipo ritardato ai metalli nei pazienti con nuova diagnosi di cardiomiopatia dilatativa non ischemica ,usa un test di trasformazione linfocitaria non validato. In più l'esposizione ai metalli valutata tramite intervista potrebbe non essere un metodo valido se non effettuato in cieco.

Sebbene vi siano segnali di un possibile legame tra SNAS e altre patologie croniche, molti studi sono ancora preliminari e mancano di un'adeguata dimensione campionaria per trarre conclusioni definitive, oltre che di un razionale biologico a supporto di alcune associazioni patogenetiche (es. infezioni ricorrenti). È tuttavia importante esplorare ulteriormente il potenziale ruolo del nichel come fattore scatenante o aggravante di altre condizioni infiammatorie croniche, viste le notevoli limitazioni metodologiche degli studi che finora sembrano aver prodotto risultati promettenti. La complessità delle interazioni tra nichel e altre patologie richiede una visione multidisciplinare.

Un altro aspetto interessante emerge da alcuni studi, come quello di **Watanabe et al.**[124]che mette in luce il legame tra la sensibilità al nichel e un peggioramento del profilo metabolico in pazienti obesi, con effetti negativi sul controllo glicemico e sull'infiammazione sistemica. Questa associazione suggerisce che il nichel possa avere un impatto non solo a livello allergologico, ma anche sul metabolismo e sulla regolazione endocrina. Su un altro lavoro di [**Lusi et al 123**]si evidenzia un effetto benefico sui parametri antropometrici di una dieta povera di Nichel in pazienti allergiche obese o sovrappeso. Tuttavia lo studio non è controllato, il che mette in dubbio la validità dei risultati.

E' necessario un approfondimento per comprendere se la sensibilità al nichel possa influenzare il metabolismo e comprendere se la gestione dietetica della sensibilità al nichel possa aprire la strada a nuove terapie in grado di trattare sia l'allergia che le comorbilità metaboliche.

CONCLUSIONI

In conclusione, il presente studio, con una valutazione critica sistematica della letteratura finora disponibile, evidenzia le difficoltà metodologiche di diagnosi della SNAS, mostrando chiaramente la necessità di migliorare la metodologia degli studi, specialmente attraverso trials randomizzati e controllati di alta qualità. La diagnosi di SNAS necessita di protocolli standardizzati. Il trattamento tramite dieta o desensibilizzazione orale al nichel rappresenta una promettente, ma non ancora evidence-based opzione terapeutica. La possibilità che esista un impatto del nichel su altre condizioni cliniche, come l'endometriosi, l'obesità e l'IBS, amplia il quadro delle implicazioni cliniche della sensibilità al nichel e potrebbe aprire nuove strade per la ricerca futura.

Ulteriori studi, metodologicamente robusti, sarebbero necessari per chiarire e approfondire i seguenti punti chiave:

- Standardizzazione dei protocolli diagnostici e terapeutici per SNAS.
- Efficacia delle diete povere di nichel
- Esplorazione più approfondita delle comorbilità correlate alla sensibilità al nichel.
- Valutazione a lungo termine della sicurezza e dell'efficacia della dieta povera di nichel.

APPENDICE - Studi estratti dopo revisione sistematica

STUDY	DESIGN	DISEASE	SNAS: diagnostic criteria	INCLUSION CRITERIA	POPULATION	OBJECTIVES	ACTIVE GROUP	CONTROL GROUP	ENDPOINTS	OUTCOME
Braga 2013	Prospective, controlled, non-randomised study	SNAS	history and benefit from nickel dietary restrictions	suspected SNAS	145pz	Systemic Nickel allergy syndrome:nosologic framework and usefulness of diet regimen for diagnosis	BraMa Low Ni diet (1 month)	usually prescribed list of forbidden foods	skin and gastrointestinal symptoms - signs after Ni oral challenge List forbidden foods: Specificity 44.2% Sensibility 51.1% (in detecting SNAS vs Ni oral Challenge)	BraMa diet: specificity 93.3% Sensitivity 94.4% (in detecting SNAS vs Ni oral Challenge)
Lombardi 2020	Observational preliminary study	SNAS Gut Dysbiosis			51pz	The effects of Low-nickel diet combined with Oral Administration of selected probiotics on Patients with SNAS and Gut Dysbiosis	Low Ni diet 3 months	Low Ni diet +probiotics	Symptoms and signs Ni oral stimulation test(-Ni OST) double blind vs placebo Ni patch test Dysbiosis test (urinary quant of skatole and indican)	Ni stimulation Significantly higher to both groups vs pre diet +/- probiotics Dysbiosis test Strongly ameliorated Diet+probiotics significantly more effective in decreasing disbiosis or reaching eubiosis
Greco 2023		Nickel Allergic contact mucositis (Ni-ACM-SNAS) And NCGS(non celiac gluten sensitivity)			106pz	New Insights and evidence on "Food Intolerances": Non Celiac Gluten Sensitivity and Nickel Allergic Contact Mucositis	Low Ni diet Or Gluten free diet 12 weeks	Controls for histology (CD remission and screening)	GSRS questionnaire Ab TGA IgA OMPT(oral mucosal patch test) EGDS biopsies	Efficacy of GSRS questionnaire +OMPT For diagnosis of SNAs and NCGS
Nucera 2019	Case report	Eosinophilic oesophagitis And SNAS				Eosinophilic oesophagitis (in nickel-allergic patient) regressed after nickel oral desensitization: A case report	Diet and NiOHT (500ng x3 /week for 1 year) + Ni Challenge test after 6 weeks low Ni diet		Oesophageal biopsies	Complete macroscopic and histological resolution after 1 year of NiOHT
Pizzutelli 2011	Review	SNAS				Systemic nickel hypersensitivity and diet:myth or reality?	Low Ni diet			Critical aspects of SNAS diagnosis diets therapy

Goldenberg 2015	MiniReview	ACD SCD SNAs				Update on systemic Nickel Allergy Syndrome and Diet	Reassess differences of pathophysiology of SNAs and SCD and consequently different use of low Ni diet and desensitization. And A recent point low Ni diet being reproducible for diagnosis and treatment in clinical investigations.			
Di Gioacchino 2014	Randomized double blind placebo controlled trial (eudract No 2009-013923-43)	SNAS DAC			141pz	Nickel oral hyposensitization in patients with systemic nickel allergy syndrome	NiOHT 1,5 µg Ni/week 0,3 µg 30 ng	Placebo group	skin and gastrointestinal symptoms/signs with Ni oral Challenge and gradual reintroduction of free diet - signs after 1 year of NiOHT	VAS (severity of symptoms rated on a visual analogic scale) Mean VAS >placebo(p=0,044) Improvement of g.i. symptoms (p=0,016) Cutaneous manifestations improved (p=n.s.)
Rizzi 2017	Pilot study	SNAS in IBS		Prevalence of nickel allergy in IBS Effects of low Ni diet on 1) g.i. symptoms 2) intestinal barrier 3) quality of life 4) psychological status	50 pz (21 excluded+9 dropped out) IBS symptoms. Patch test Questionnaires Cr31-EDTA absorption test	Irritable Bowel Syndrome and Nickel Allergy: What is the role of the Low Nickel Diet?	Low Ni Diet Simil Bra-Ma diet (3 months)	Controls for intestinal barrier		Prevalence of Ni sensitivity in IBS group: 42/50 (84%?) Significant improvement of g.i. symptoms (except vomiting) p<0.001 Change of IP is influenced by skin reactivity and IBS subtype
Zirwas e Molen da 2009	Case reports Mini review	SCD		Pruritic dermatitis in Ni patch test positive	3 pz	Dietary Nickel as a Cause of Systemic Contact Dermatitis	Low Ni Diet			Disappearance of Skin signs

Rizzi 2020	Retrospective single center observational study	SNAS Reactivity to Lipid Transfer Protein			140pz	Nickel allergy in lipid transfer protein sensitized patients: prevalence and clinical features			Prevalence of SNAS in LTP allergic patients Clinical features of patients with double sensitization (LTP and Ni) Evaluation of Ni as possible "cofactor" for the clinical expression of LTP allergic reactions	Prevalence of SNAS :25,7% Higher prevalence of cutaneous symptoms in LTP vs LTP-Ni (81,4 vs 63,9%) Dyspnea, bronchospasm 40,3% g.i. disorders 37,7% oral allergic syndrome 35,3% lower sIgE mean values for several LTP foods in pz sensitized to both LTP and Ni vs LTP allergic pz
Borghini 2020	Open Label Pilot Study	(allergic contact mucositis) Ni ACM in endometriosis	Positive omPT In presence of g.i. symptoms		84 F (31 completed the study) With endometriosis, symptomatic for gastrointestinal disorders	Irritable Bowel Syndrome-Like Disorders in Endometriosis: Prevalence of Nickel Sensitivity and Effects of a Low-Nickel Diet. An Open-Label Pilot Study	Ni oral mucosa patch test (omPT), questionnaire for intestinal/extraintestinal/gynecological symptoms 3 month low-Ni diet		-Ni Oral mucosal patch test - questionnaire for intestinal/extraintestinal/gynecological symptoms	-90.3%) patients showed Ni omPT positive results -all gastrointestinal, extraintestinal and gynecological symptoms showed a statistically significant reduction after 3 month low Ni diet
Picarelli 2011		Diagnostic value of Ni oral patch test in SNAS			86pt symptomatic after ingestion of Ni rich food 33/85 (38,4%) patch test+ 53(85 (98,1%) Oral patch test	Oral mucosa patch test: a new tool to recognize and study the adverse effects of dietary nickel exposure	Low Ni Diet for 2 months			52/53 (98,1%) Improvement of symptoms Correlation time of response of oral patch test and latency of symptoms after ingestion of Ni containing food

Cirila 2012			Patch test + Recurrence of at least 3 symptoms: Prurito generalizzato o Eritemi puntiformi Orticaria papulose Eruzioni orticarioidi Rush cutanei Cefalea Disturbi intestinale (meteorismo, algie, irregolarità dell'alvo), p ompholix		160 pz Group A: present or recent DAC (eczema):6 5pt Group B1: History of eczema+pre sent SNAS 38pt Group B2 Present dermatitis +/-or SNAS 57pt	Dermatiti da nichel, sindrome sistemica, immunogenesi e immunotolleranza: studio italiano	Low Ni diet 6 months For group B pt with abnormal Nicheluria NiOHT 24 symptomatic B pt		Patch test Nicheluria Nichelemia Nicheluria >1,74mcg/g creat 20% group A 63% group B1 58% group B2 (chi Quadro=S) Nichelemia >2,8mcg/L 0% group A 28,5% group B1 22% group B2	<u>After Ni Low Diet</u> > part: normal NiU Only part of SNAS had symptoms amelioration NiOHT (3 fase) Quality of life amelioration No symptoms
Hayato 2015		IAD (Intrinsic Atopic Dermatitis) EAD Extrinsic atopic dermatitis) AND Serum Ni concentration			17 pt AD (5 IAD, 12 EAD) 17 healthy volunteers	Intrinsic atopic dermatitis shows high serum nickel concentration	Ni load (one-half chocolate bar containing 235 mg nickel per day for 4 consecutive days)		Ni concentr before loading test: 2.79 ± 1.90 (IAD), 1.43 ± 2.15 (EAD), and 0.40 ± 0.93 (HC), Ni concentr. After loading test: 3.59 ± 0.47 (IAD), 2.05 ± 2.87 (EAD), and 0 ± 0 (HC),	nickel concentration was 7.0-fold higher in IAD than HC before nickel loading absorption or transport of nickel in IAD patients is abnormally upregulated in a steady state
Yousaf 2021	Single center prospective pilot trial Clinicaltrials.gov number: NCT0372 0756	GERD and Low Ni Diet		GERD non responsive to standard therapy	20 pt (3 pt positive at Ni Patch test)	The effect of a low-nickel diet and nickel sensitization on gastroesophageal reflux disease: A pilot study	Low Ni Diet (8 weeks)		GERD Health- Related Quality of Life (GERD- HRQL) scores. Patch test Heartburn regurgitation	low-nickel diet significantly decreased total GERD- HRQL (p <0.001), heartburn (p <0.001), and regurgitation scores (p < 0.001). Responsiveness to Low Ni diet doesn't correlate to Ni Patch test +
Borghini 2020		Celiac disease With persisting symptoms on GFD Ni Allergic		1) study Ni ACM prevalence in still symptomatic CD patients on a GFD (2) study	102 consecutive CD pt in serological and histological remission ≥12motn GFDiet	Beneficial effects of Low Ni diet on relapsing IBS- like and extraintestinal symptoms of celiac patients during a proper Gluten free	Low Ni Diet 3 months			20/20 (100%) resulted + al NiomPT improvement of 20 out of the total 24 (83.4%) symptoms,

		contact mucositis		the effects of a low-Ni diet (LNiD) on their recurrent symptoms	3 g.i. symptoms \geq 5GSRs questionnaire Ni OmPT 20 pt enrolled	diet: Ni Allergic Contact mucositis in suspected non-responsive celiac disease				and in 10 out of 24 (41.7%) symptoms the improvement was statistically significant.
Antico 2015	Case series retrospective study	SCD			1726 pt with allergic like skin diseases From which 339 (20%) Ni patch test +	Nickel sensitization and dietary nickel are a cause of symptoms in patients with chronic allergic like dermatitis syndromes	Elimination diet DBPCNC (double blind placebo controlled nickel challenge) test			277(80%)complete or near complete recovery with low Ni diet 185 of them were positive to DBPCNC
Ricciardi 2012		SNAS	+Ni patch test Symptoms amelioration after 1 month Low Ni diet +Oral challenge test (Nickel sulphate 3,75mg in 2 days)		22 F	Systemic Nickel Allergy oral Desensitization : and possible role of Cytokines IL2 and IL10	NiOHT Low Ni diet for 3 months IL-2, IL-10 before and after treatment			After 2 year treatment visual analogue scale (VAS)scores for symptoms were significantly reduced (p < 0.001). IL2 significantly decreased IL 10 increased
Reiko M 2023	Randomized control clinical study	Systemic metal allergy And Cutaneous symptoms	Patch test Systemic Dermatitis	Dietary exclusion intervention by a registered dietitian	44 pt with systemic metal allergy 29 cases (dietitian assisted) 15 controls (only indications no dietitian)	Dietary intervention for control of clinical symptom inpatients with systemic metal allergy: A single center randomized controlled clinical study	Low metal diet 1 month Skin symptoms assessed (SCORAD:severity scoring atopic dermatitis) Metal intake (Ni,Co,Cr,Sn)			<N,Cr,Co,Sn intake improvement of total SCORAD before and after dietary intervention (p \leq 0,05) controls < Ni,Sn intake Improved part of SCORAD(p <0,05)
Ahlström 2019	review	ACD				Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure and treatment	A dermatologic point of view			

Rizzi 2022	Randomized, double-blind, single-center crossover clinical trial NCT05232890	SNAS	(a) a history of typical symptoms, (b) a positive patch test (c) clinical improvement of at least 70% after 4-6 weeks of a low-Ni diet, and (d) positivity of the oral challenge test	Low Ni diet +/- Idroponic datterico tomato puree 12weeks + 12 weeks	30 SNAS affected pt	Datterino Trial: A Double Blind, Randomized, Controlled, Crossover, Clinical Trial on the Use of Hydroponic Cultivated Tomato Sauce in Systemic Nickel Allergy Syndrome	Variation of symptoms VAS-SNAS Variation of quality of life SF-36v2 PGWBI			lower symptom scores after eating Datterino tomato puree; specifically, bloating (p = 0.0111, p = 0.0060), flatulence (p = 0.0090), abdominal cramps (p = 0.0207), constipation (p = 0.0395), and diarrhea (p = 0.0105). QoL significantly improved after the two treatments
Cazzato 2011	Comparative study? (Letter)	SNAS And lactose intolerance (PREVALENCE OF LACTOSE INTOLERANCE IN SNAS VS HEALTHY POPULATION)	history (association of gastrointestinal and cutaneous symptoms), positive nickel patch test, beneficial effects of nickel-free diet and positivity of a double blind placebo-controlled oral nickel challenge.		178 SNAS pt and 60 controls	LACTOSE INTOLERANCE IN SYSTEMIC NICKEL ALLERGY SYNDROME	H2 lactose breath test			74.7% of the SNAS group compared to 6.6% of the control group
Rizzi 2020		No health-related quality of life (HRQoL) in SNAS Changes of HRQoL after 1 year of NiOHT Psychological status of pt	history (association of gastrointestinal and cutaneous symptoms), positive nickel patch test, beneficial effects of nickel-free diet and positivity of a double blind placebo-controlled oral nickel challenge. (DBPCO)		52 patients	Impact of nickel oral hyposensitization on quality of life in systemic nickel allergy syndrome	-Ni patch test -Low Ni diet (Bra Ma Ni diet) -oral Ni Challenge -questionnaires SF-36v2 PGWBI MMPI-2 -NiOHT 1year			After 1 year of NiOHT -SF3 and PGWBI improved by 20% (p<0,01) except depressed mood

Camp analle 2014	Randomi zed Controlle d study	Eradicatio n of H.pylori And Low Ni diet			54 pt Hp+ 26 standard triple therapy(7d ays) 26 standard triplethera py (7 days)+Low Ni diet 1 month	Nickel free-diet enhances the Helicobacter pylori eradication rate: a pilot study				H.pylori eradication 12/26 (triple therapy) vs 22/26 triple therapi +Low Ni diet (p<0,01)
Rosato 2009		the incidence of different infectious with Ni hypersensi tivity vs controls effect of 1 year Low Ni Diet in NAH pt			100 pt Ni Patch test + (NAH) 100 matched controlo recurrent herpes labialis (RHL), urinary tract infections (RUTI), genital candidiasis , upper respiratory tract infections (RURTI)	Recurrent infections in patients with nickel allergic hypersensitivit y	15Ni Patch test+ Low Ni Diet for 1 year			>> RHL,RUTI, genital candidiasis, RURTI Of NAH vs controls Pt with NAH in Low Ni Diet net reduction of incidence of RHL: the number of episodes of RHL per year decreased from 6 +/- 2.75 to 2.4 +/- 1.2. NAH in normal diet (6.1 +/- 1.7 vs 6 +/- 1.5).
Berard ino 2008	Case control study				35pt Ni patch test+ with earlobe dermatitis(11 of them with active dermatitis) 6 healthy control subjects	Nickel earlobe dermatitis and clinical non- relevance of the oral exposure	High oral nickel challenge (20 mg) and protracted oral challenge (1 mg once a day). Observation period: 6 weeks.			Clinical earlobe lesions were not affected by a high oral nickel intake nor by a protracted oral challenge
Christ en sen 1999		Urine and serum Nickel level			35 Nickel allergic individuals with hand eczema and 30 healthy controls	Nickel concentrations in serum and urine of patients with nickel eczema				Both groups had similar levels of nickel in urine, while the level of nickel in serum was significantly lower in nickel allergic individuals compared to controls (different dietary Ni intake!?)

Kaaber 1978	Caso control study	Chronic Nickel Dermatitis (DAC?)		Effect of Low Ni diet Urine nickel excretion before and after diet Clinical correlation?	28pt with chronic Ni Dermatitis 17 positive to Oral Ni provocation test 6 weeks Low Ni diet	Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis				9/17 improvement after low Ni Diet dermatitis of 7 of the 9 patients flared with normal diet in 14/17 patients in whom 24 urine Ni excretion was evaluated: ↓ ↓ during diet with no statistically significant difference between patients with clinical improvement or not.
Cubada 2020	Observational study					Dietary exposure of the Italian population to nickel: The national Total Diet Study				mean chronic dietary exposure of infants and toddlers 4 children 4,57 adolescents 2,57 adults 1,55 elderly 1,47 µg/kg bw per day
Nursad Cifci 2019	Prospective case control study	Rosacea And Ni sensitivity		Ni patch test	40 rosacea pt 40 healthy controls	Nickel Sensitivity in Rosacea Patients: A Prospective Case Control Study				Ni patch test + 52,5% vs 22,5% (controls) P=0,006
Kato 2010	Case report	SCD			1pt with papuloerithroderma serum tumour markers, computed tomography and fiberscope examination of the gastrointestinal tract, did not reveal any evidence of internal malignancy.	Systemic Nickel Allergy Presenting as Papuloerythroderma-like Eruptions	Patch test + for Ni and minimal + for Cr Oral Ni Challenge (2mg) positive Oral Cr Challenge negative boiled Japanese barnyard millet as part of her diet. She was advised Low Nickel diet and sodium chromoglycate			Skin symptoms improved after therapy and diet (hospitalization period)

Fors 2012	Cross sectional study	DAC			Upper secondary school pupils ($n = 4,376$; 15–23 years) underwent Ni patch test Lifestyle questionnaire 6,095 pupils	Lifestyle and Nickel Allergy in a Swedish Adolescent Population: Effects of Piercing, Tattooing and Orthodontic Appliances	86% F 21% M piercing 6% F 3% M tattoo 26% F, 18% M regular smokers 20% F, 6% M vegetarian or vegan diet Scholastic programme			Female sex, piercing and choice of vocational programme are prominent lifestyle markers to have Ni allergy
Lusi 2015	Pilot observational study	prevalence of Ni allergy of overweight individual s versus the general population efficacy of a low Ni diet on BMI and waist circumference in Nickel-sensitive overweight subjects	Relative to baseline, mean BMI decrease was 4.2 ± 0.5 ($P < 0.001$) and the mean decline in waist circumference was 11.7 ± 0.6 cm ($P < 0.001$). PLOS		87 pt with BMI > 26 Kg/m ² , 82.8% females (72/87) 43F and 2M had Ni positive patch test Normocaloric Low Ni Diet 6 months	High Prevalence of Nickel Allergy in an Overweight Female Population: A Pilot Observational Analysis			Prevalence of Ni allergy in overweight female was 59.7%, vs 12.5% in the general population After 6 month low Ni diet: significant reduction in BMI in 24/43 overweight females with Ni allergy (19 pt were lost at follow up)	
Mano usek 2020	Observational study	verify if metal-induced delayed-type hypersensitivity is present in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy			30 patients with newly diagnosed dilated cardiomyopathy + control group 41 healthy subjects	Delayed-type Hypersensitivity to Metals in Newly Diagnosed Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy	lymphocyte transformation testing (MELISA®) to assess possible hypersensitivity to seven common metals (Ni, specific exposure to metals Interview)			cadmium ($p = 0.0002$), aluminum ($p = 0.0006$), nickel ($p = 0.0012$), chromium ($p = 0.0065$) was more often reported by patients than controls more frequent hypersensitivity reactions to mercury (26.7% vs. 7.3%, $p = 0.014624$), nickel (40% vs. 12.2%, $p = 0.02341$), and silver (20% vs. 4.8%, $p = 0.025468$) than the control group

Watanabe 2018	Observational study	Ni allergy and metabolic profile of obesity			<p>1128 consecutive overweight and obese outpatients</p> <p>784 were suspected of being allergic to Ni(DAC or SNAS)</p> <p>666 underwent Ni patch test</p>	<p>Overweight and obese patients with nickel allergy have a worse metabolic profile compared to weight matched non-allergic individuals</p>	<p>Interview, medical history,</p> <p>Ni Patch test</p> <p>Demographic, Anthropometric and Metabolic Parameters</p>		<p>69.5% (n = 463) resulted Ni patch positive</p> <p>Significantly diff. Between Ni+ and Ni-</p> <p>BMI, insulin, *HOMA-IR, IGF-1 (p<0.01) more fat mass and less lean mass (p<0.5) higher CPR(p<0.001)</p>
---------------	---------------------	---	--	--	--	---	---	--	--

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Thyssen, J.P., et al. Nickel Sensitization in Adolescents and Association with Ear Piercing, Use of Dental Braces, and Hand Eczema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2007 99(3), 268-273
- ² Tsakok T, Quaye L, Bevan L, et al. The BRC Allergene Project: heritability of nickel allergy and genetic determinants. *The Lancet* (online abstract), 27 February 2013
- ³ Torres F, Das Gracas K, Melo M, Tosti A, Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2009;2:39-48.
- ⁴ Sharma AD. Relationship between nickel allergy and diet. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;307-12.
- ⁵ Peter W. Atkins, *Chimica Generale* p623
- ⁶ Ottavio Lurati. *Toponymie et geologie, quaderni di semantica*, 2 anno XXIX, Dicembre 2008, p446
- ⁷ Primo Levi *Il sistema periodico* Einaudi, 1975, p. 261
- ⁸ Denkhaus E, Salnikow K. Nickel essential toxicity and carcinogenicity. *Oncology Hematology* 2002 ;42:35-36.
- ⁹ Nelsen GD, Flyvholm MA. Risk of high nickel intake with diet. *IARC Sci Publ.* 1984;53:333-8.
- ¹⁰ Kuman S, Vinella D, Reuse H. Nickel, an essential virulence determinant of *Helicobacter pylori*: Transport and trafficking pathways and their targeting by bismuth. *Adv Microb Physiol* 2022;80:1-33.
- ¹¹ Hongrui Guo, Huan Liu, Hongbin Wu et al. Nickel Carcinogenesis Mechanism: DNA Damage. *Int J Mol Sci* 2019 Oct;20(19):4690.
- ¹² Mastromatteo E. Nickel and its compounds. In Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP Jr, Editors. *Occupational medicine* 3rd ed. St Louis Mosby;1994:563.
- ¹³ Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW. Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. *J Natl Cancer Inst* 1974;54:1165.
- ¹⁴ Allen SE, editor. *Chemical Analyses of Ecological Materials*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications: Melbourne Boston: 1989:213-4.
- ¹⁵ Jeffrey DW. *Soil-Plant Relationship: An ecological approach*. First published in the USA. Timber Press: Portland Oregon, USA; 1987:19.
- ¹⁶ Andersen KE, Nielsen GD et al Nickel in tap water. *Contact Dermatitis* 1983;9:140-3.
- ¹⁷ Pizzutelli S. Systemic nickel hypersensitivity and diet: myth or reality? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43::5-18.
- ¹⁸ Tanojo H, Hostynek JJ, Mountford HS, Maibach HI. In vitro permeation of nickel salts through human stratum corneum. *Acta Derm Venereol* 2001;212:19-23
- ¹⁹ Hostynek JJ, Dreher F et al Human stratum corneum adsorption of nickel salts: investigation of depth profiles by tape stripping in vivo. *Acta Derm Venereol* 2001a(Suppl)212:11-18.
- ²⁰ Hostynek JJ. Nickel-induced hypersensitivity: etiology, immune reactions, prevention and therapy. *Arch Dermatol Res* 2002 Aug;294(6):249-67
- ²¹ Artik S, Von Vultè C et al. Nickel allergy in mice: enhanced sensitization capacity of Nickel at higher oxidation states. *J Immunol* 1999;163:1143-1152
- ²² Divkovic M, Pease CK, Gerberick GF, Basketter DA. Hapten-protein binding: from theory to practical application in vitro prediction of skin sensitization. *Contact Dermatitis* 2005;53:189.
- ²³ Bergstresser PR, Toews GB, Streilein JW. Natural and perturbed distributions of Langerhans cells: responses to ultraviolet light, heterotopic skin grafting and dinitrofluorobenzene sensitization. *J Invest Dermatol* 1980;75:73.
- ²⁴ Weinlich G, Heine M, Stossel H et al. Entry into afferent lymphatics and maturation in situ of migrating murine cutaneous dendritic cells. *J Invest Dermatol* 1998;110:441.
- ²⁵ Lukas M, Stossel H, Hefel L et al. Human cutaneous dendritic cells migrate through dermal lymphatic vessels in a skin organ culture model. *J Invest Dermatol* 1996;106:1293
- ²⁶ Moodycliffe AM, Shreedhar V, Ullrich SE et al CD40-CD40 ligand interactions in vivo regulate migration of antigen-bearing dendritic cells from the skin to draining lymph nodes. *J Exp Med* 2000;191:2011.
- ²⁷ Nuriya S, Yagita H, Okumura K, Azuma M. The differential role of CD86 and CD80 co-stimulatory molecules in the induction and the effector phases of contact hypersensitivity. *Int Immunol* 1996;8:917.

-
- ²⁸ Zhou LJ, Tedder Tf. A distinct pattern of cytokine gene expression by human CD83+ blood dendritic cells. *Blood* 1995;86:3295
- ²⁹ Lehe' CL, Jacobs JJ, Hua CM et al. Subtoxic concentrations of allergenic haptens induce LC migration and maturation in a human organotypic skin explant culture model:a novel method for identifying potential contact allergens. *Exp Dermatol* 2006;15:421.
- ³⁰ Toebak MJ, Gibbs S, Bruynzeel DP et al. Dendritic cells:biology of the skin. *Contact Dermatitis* 2009;60:2.
- ³¹ AibaS, Terunuma A, Manome H, Tagami H. Dendritic cells differently respond to haptens and irritants by their production of cytokines and expression of co-stimulatory molecules. *Eur J Immunol* 1997;27:3031.
- ³² Bennert CL Van Rijn E, Jung S et al. Inducible ablation of mouse Langerhans cells diminishes but fails to abrogate contact hypersensitivity. *J Cell Biol* 2005;169:569.
- ³³ Poulin LF, Henri S, De Bovis B et al. The dermis contains langerin+dendritic cells that develop and function independently of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 2007;204:3119
- ³⁴ Bursch LS, Wang L, Igyart B et al. Identification of a novel population of Langerin+ dendritic cells. *J Exp Med* 2007;204:3147.
- ³⁵ Grabbe S, Steinbrink K, Steinert M et al. Removal of the majority of epidermal Langerhans cells by topical or systemic steroid application enhances the effector phase of murine contact hypersensitivity. *J Immunol* 1995;155:4207
- ³⁶ Grabbe S, Schwarz T. Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity. *Immunol Today* 1998;19:37.
- ³⁷ Nakano Y. Antigen presenting cell function of epidermal cells activated by hapten application. *Br J Dermatol* 1998;138:786.
- ³⁸ Gaspari AA, Jenkins MK, Katz SI. Class II MHC-bearing keratinocytes induce antigen specific unresponsiveness in hapten specific Th1 clones. *J Immunol* 1988;141:2216
- ³⁹ Gaspari AA, Katz SI. Induction of in vivo hyporesponsiveness to contact allergens by hapten-modified Ia+ keratinocytes. *J Immunol* 1991;147:4155.
- ⁴⁰ Kapsenberg ML, Wierenga EA, Stiekema FE et al. Th2 lymphokine production profiles of nickel-specific CD4+ T-lymphocyte clones from nickel contact allergic and non-allergic individuals. *J Invest Dermatol* 1992;98:59-63
- ⁴¹ Vocanson M, Hennino A, Rozières A et al. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy* 2009;64:1699.
- ⁴² Traidi C, Sebastiani S, Albanesi C et al. Disparate cytotoxic activity of nickel-specific CD8+ and CD4+ T cell subsets against keratinocytes. *J Immunol* 2000;165:3058.
- ⁴³ Minang JT, Troye-Blomberg M, Lundberg L, Ahlberg N. Nickel elicits concomitant and correlated in vitro production of Th1-, Th-2 type and regulatory cytokines in subjects with contact allergy to nickel. *Scand J Immunol.* 2005 Sep;62(3):289-296
- ⁴⁴ Borg L, Christensen JM, Nielsen NH et al. Nickel-induced cytokine production from mononuclear cells in nickel-sensitive individuals and controls. Cytokine profiles in nickel-sensitive individuals with nickel allergy-related hand eczema before and after nickel challenge. *Arch. Dermatol. Res.* 2000;292:285-291.
- ⁴⁵ Stout M, Silverberg JI. Variable impact of dupilumab on patch testing results and allergic contact dermatitis in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:157.
- ⁴⁶ Bhatia J, Sarin A, Wollina U et al. Review of biologics in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2020;83:179.
- ⁴⁷ Liu J, Harberts E, Tammaro A et al. IL-9 regulates allergen-specific Th1 responses in allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2014;134:1903.
- ⁴⁸ Gutin L, Tammaro A, Fischelevich R, Gaspari AA. Elevation of IL-9 in Extreme Patch Test Reactions Suggests it is an Inflammatory Mediator in Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis* 2016;27:35
- ⁴⁹ Clark RA. Skin-resident T cells:the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol* 2010;130:362
- ⁵⁰ Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and non allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1253.
- ⁵¹ Dyring-Andersen B, Geisler C, Agerbeck C et al. Increased number and frequency of group 3 innate lymphoid cells in nonlesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2014;170:609.
- ⁵² Kim HS, Jang JH, Lee MB et al. A novel IL-10 producing innate lymphoid cells (ILC10) in a contact hypersensitivity mouse model. *BMB Rep* 2016;49:293.
- ⁵³ Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783.

-
- ⁵⁴ Sloane JA, Blitz D, Margolin Z, Vartanian T. A clear and present danger: endogenous ligands of Toll-like receptors. *Neuromolecular Med* 2010;12:149.
- ⁵⁵ Schmidt M, Raghavan B, Muller V et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat Immunol* 2010;11:814.
- ⁵⁶ Rachmawati D, Bontkes HJ, Verstege MI et al. Transition metal sensing by Toll-like receptor-4: next to nickel, cobalt and palladium are potent human dendritic cell stimulators. *Contact Dermatitis* 2013;68:331.
- ⁵⁷ O'Leary JG, Goodarzi M, Drayton DL, Von Adrian UH. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *Nat Immunol* 2006;7:507.
- ⁵⁸ Cavani A, Nasorri F, Ottaviani C et al. Human CD25+ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy nonallergic individuals. *J Immunol* 2003;171:5760.
- ⁵⁹ Reduta T, Stasiak-Barmuta A, Laudanska H. CD4+CD25+ and CD4+CD2+high regulatory T cells in disseminated and localized forms of allergic contact dermatitis: relation to specific cytokines. *Folia Histochem Cytobiol* 2011;49:255.
- ⁶⁰ Honda T, Miyachi Y, Kabashima K. Regulatory T cells in cutaneous immune responses. *J Dermatol Sci* 2011;63:75.
- ⁶¹ Yoshiki R, Kabashima K, Sugita K et al. IL-10 producing Langerhans cells and regulatory T cells are responsible for depressed contact hypersensitivity in grafted skin. *J Invest Dermatol* 2009;129:705.
- ⁶² Ring S, Karakhanova S, Johnson T et al. Gap junctions between regulatory T cells and dendritic cells prevent sensitization of CD8+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:237.
- ⁶³ Ring S, Schafer SC, Mahnke K et al. CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions by blocking influx of effector T cells into inflamed tissue. *Eur J Immunol* 2006;36:2981.
- ⁶⁴ Ring S, Oliver SJ, Cronstein BN et al. CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions through adenosine-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1287.
- ⁶⁵ Tomura M, Honda T, Tanizaki H et al. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 2010;120:883.
- ⁶⁶ Bourke J, Coulson I, English J. British Association of Dermatologist Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol* 2009;160:946.
- ⁶⁷ Schalock PC, Dunnick CA, Nedorost S, et al. American Contact Dermatitis Society Core Allergen Series: 2020 Update. *Dermatitis* 2020;31-279.
- ⁶⁸ Cohen DE, Brancaccio R, Andersen D, Belsito DV. Utility of a standard allergen series alone in the evaluation of allergic contact dermatitis: a retrospective study of 732 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:914.
- ⁶⁹ Dooms-Goossens A. Patch testing without a kit in practical Contact Dermatitis: A hand book for the practitioner, Guin JD (ed), Mc Graw-Hill, 1995 p.63
- ⁷⁰ Sukanto H, Nater JP, Bleumink E. Influence of topically applied corticosteroids on patch test reaction. *Contact Dermatitis* 1981;7:180.
- ⁷¹ Anveden I, Lindberg M, Andersen KE et al. Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. *Contact Dermatitis* 2004;50:298.
- ⁷² Feuerman E, Levy A. A study of the effect of prednisone and an antihistamine on patch test reactions. *Br J Dermatol* 1972;86:68.
- ⁷³ O'Quinn SE, Isbell KH. Influence of oral prednisone on eczematous patch test reactions. *Arch Dermatol* 1969;99:380.
- ⁷⁴ Condie MW, Adams RM. Influence of oral prednisone on patch test reactions to Rhus antigen. *Arch Dermatol* 1973;107:504.
- ⁷⁵ Mufti A, Lu JD, Sachdeva M, et al. Patch Testing during immunosuppressive Therapy: A systematic Review. *Dermatitis* 2021;32:365.
- ⁷⁶ Goldenber A, Ehrlich A, Machler BC, Jacob SE. Patch test clinic start-up: From Basics to Pearls. *Dermatitis* 2020;31:287.
- ⁷⁷ Goossens A. Recognizing and testing allergens. *Dermatol Clin* 2009;27:219.
- ⁷⁸ Goossens A. Art and science of patch testing. *Indian J Dermatol* 2007;73:289.
- ⁷⁹ Uter WJ, Geier J, Schnuch A. Good clinical practice in patch testing: readings beyond day 2 are necessary: a confirmatory analysis. Members of the Information Network of Departments of Dermatology. *Am J Contact Dermat* 1996;7:231.
- ⁸⁰ Todd DJ, Handley J, Metwali M, et al. Day 4 is better than day 3 for a single patch test reading. *Contact Dermatitis* 1996;34:402.

-
- ⁸¹ Jonker MJ, Bruynzeel DP. The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7 Contact Dermatitis 2000;42:330.
- ⁸² Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, et al. Terminology of contact dermatitis. Acta Der Venereol 1970;50:287.
- ⁸³ Lachapelle JM. A proposed relevance scoring system for positive allergic patch test reactions: practical implications and limitations. Contact Dermatitis 1997;36:39.
- ⁸⁴ Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens, J Am Acad Dermatol 1998;38:911.
- ⁸⁵ Jensen CD, Paulsen E, Andersen KE. Retrospective evaluation of the consequence of alleged patch test sensitization. Contact Dermatitis 2006;55:30
- ⁸⁶ Thyssen JP, Menné T, Nielsen NH, Linneberg A. Is there a risk of active sensitization to PPD by patch testing the general population? Contact Dermatitis 2007;58:133.
- ⁸⁷ Devos SA, Van Der Valk PG. The risk of active sensitization to PPD. Contact Dermatitis 2001;44:273.
- ⁸⁸ Dawe SA, White IR, Rycroft RJ, et al. Active sensitization to para-phenylenediamine and its relevance: a 10 year review. Contact Dermatitis 2004;51:96.
- ⁸⁹ Mitchell JC. The angry back syndrome: eczema creates eczema. Contact Dermatitis 1975;1:193.
- ⁹⁰ Durante I, Lazzarini R. Excited skin syndrome associated with patch-test application technique. Dermatitis 2006;17:161.
- ⁹¹ Krasteva M, Kehren J, Sayag M et al. Contact dermatitis II. Clinical aspects and diagnosis. Eur J Dermatol 1999;9:144.
- ⁹² Rashid RS, Shim TN. Contact dermatitis BMJ 2016;353:i3299.
- ⁹³ Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A et al. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. Contact Dermatitis 2019;80:77.
- ⁹⁴ Bonitsis NG, Tatsioni A, Bassioulas K, Ioannidis JP. Allergens responsible for allergic contact dermatitis among children: a systematic review and meta-analysis. Contact Dermatitis 2011;65:245.
- ⁹⁵ Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF et al. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. Dermatitis 2009;20:149.
- ⁹⁶ Nonaka H, Nakada T, Iijima M, Maibach HI. Metal patch test results from 1990-2009. J Dermatol 2011;38:267.
- ⁹⁷ Yin R, Huang XY, Zhou XF, Hao F. A retrospective study of patch tests in Chongqing, China from 2004 to 2009. Contact Dermatitis 2011;65:28.
- ⁹⁸ Uter W, Räämsch C, Aberer W et al. The European Baseline series in 10 European Countries, 2005/2006-results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). Contact Dermatitis 2009;62:31.
- ⁹⁹ Regional contact dermatitis. In: Fisher's Contact Dermatitis, 6th ed Rietschel RL, Fowler JF Jr, BC Decker, 2008. P.66.
- ¹⁰⁰ Elder DE, Elenitstas R, Johnson BL et al Lever's Histopathology of Skin, 10th ed, Lippincott Williams and Wilkins 2009.
- ¹⁰¹ Jensen CS, Lisby S, Larsen JK et al Characterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. Contact Dermatitis 2004 Jan;50(1):31-8.
- ¹⁰² Christensen OB, Moller H. External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. Contact Dermatitis 1975;136-41.
- ¹⁰³ Boscolo P, Di Gioacchino M, Conti P et al Expression of lymphocyte subpopulations, cytokine serum levels and blood and urine trace elements in nickel sensitized women. Life Sci 1998;63:1417-22.
- ¹⁰⁴ Boscolo P, Andreassi M, Sabbioni E et al Systemic effects of ingested nickel on the immune system of nickel sensitized women. Life Sci 1999;64(17):1485-91.
- ¹⁰⁵ Proceedings of the "Allergy Vaccine" International Meeting Cyprus Sep 18-19, 2004. Int J Immunopathol Pharmacol 2005;18(S4)
- ¹⁰⁶ Minelli M, Schiavino D, Musca F et al. Oral hyposensitization to nickel induces clinical improvement and decrease in TH1 and TH2 cytokines in patients with systemic nickel allergy syndrome. Int J Immunopathol Pharmacol 2010;23:193-201.
- ¹⁰⁷ Borg L, Christensen JM. Nickel-induced cytokine production from mononuclear cells in nickel-sensitive individuals and controls. Cytokine profiles in nickel-sensitive individuals with nickel allergy-related hand eczema before and after nickel challenge. Arch Dermatol Res 2000;292:285-91
- ¹⁰⁸ Di Gioacchino M, Boscolo P, Cavallucci E et al. Lymphocyte subset changes in blood and gastrointestinal mucosa after oral nickel challenge in nickel sensitized women. Contact dermatitis 2000;43:206-11

- ¹⁰⁹ Jakobson E, Masjedi K, Ahiborg N et al. Cytokine production in nickel -sensitized individuals analysed with enzyme-linked immunospot assay:possible implication for diagnosis. *Br J Dermatol* 2002;147:442-9.
- ¹¹⁰ M Braga , C Quecchia, C Perotta, et al Systemic nickel allergy syndrome: nosologic framework and usefulness of diet regimen for diagnosis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013 Jul-Sep;26(3):707-16.
- ¹¹¹ Pizzutelli S.Reply to: Update on Systemic Nickel Allergy Syndrome and Diet. *Eur AnnAllergy Clin. Immunol* Vol 47, N 1, 27-32, 2015
- ¹¹² F Cubadda, F Iacoponi , F Ferraris et al. Dietary exposure of the Italian population to nickel: The national Total Diet Study.n*Food Chem Toxicol.* 2020 Dec: 146:111813
- ¹¹³ MG Ahlström, J.P Thyssen, M Wennervaldt, T Menné , J D Johansen. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis.*2019 Oct;81(4):227-241
- ¹¹⁴ R Fors, M Persson, E Bergström, et al. Lifestyle and nickel allergy in a Swedish adolescent population: effects of piercing, tattooing and orthodontic appliances. *Acta Derm Venereol.* 2012 Nov;92(6):664-8.
- ¹¹⁵ L Ricciardi, A Arena, E Arena , et al. Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergy units. *t J Immunopathol Pharmacol* 2014 Jan-Mar;27(1):131-6.
- ¹¹⁶ E Nucera, R Chini, A Rizzi, et al. Eosinophilic oesophagitis (in nickel-allergic patient) regressed after nickel oral desensitization: A case report. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019 Jan-Dec; 33:1-5
- ¹¹⁷ N Çifci Nickel Sensitivity in Rosacea Patients: A Prospective Case Control Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(3):367-372
- ¹¹⁸ A Rizzi , R Chini , R Inchingolo , et al. Nickel allergy in lipid transfer protein sensitized patients: Prevalence and clinical features
Int J Immunopathol Pharmacol 2020 Jan-Dec:34:1-9
- ¹¹⁹ R Borghini MG Porpora, R Casale, et al. Irritable Bowel Syndrome-Like Disorders in Endometriosis: Prevalence of Nickel Sensitivity and Effects of a Low-Nickel Diet. An Open-Label Pilot Study. *Nutrients.* 2020 Feb; 12(2): 341
- ¹²⁰ Rosato E, Giovannetti A, Rossi C, Menghi G, Pisarri S, Salsano F. Recurrent infections in patients with nickel allergic hypersensitivity. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2009 Jul-Sep;23(3):173-80.
- ¹²¹ A Antico , R Soana. Nickel sensitization and dietary nickel are a substantial cause of symptoms provocation in patients with chronic allergic-like dermatitis syndromes. *Allergy Rhinol (Providence)* 2015 Jan;6(1):56-63
- ¹²² Jan Manousek , Marian Felsoci , Roman Miklik et al. Delayed-type Hypersensitivity to Metals in Newly Diagnosed Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy *Cardiovasc Toxicol.* 2020 Dec;20(6):571-580.
- ¹²³ E A Lusi , V M Di Ciommo , T Patrissi , P Guarascio.High prevalence of nickel allergy in an overweight female population: a pilot observational analysis. *PLoS One.* 2015 Mar 30;10(3): e0123265
- ¹²⁴ M Watanabe , S Masieri , D Costantini et al.Overweight and obese patients with nickel allergy have a worse metabolic profile compared to weight matched non-allergic individuals. *PLoS One.* 2018 Aug 28;13(8): e0202683
- ¹²⁵ N Greco , A Pisano , L Mezzatesta , et al. New Insights and Evidence on "Food Intolerances": Non-Celiac Gluten Sensitivity and Nickel Allergic Contact Mucositis *Nutrients.* 2023 May 17;15(10):235
- ¹²⁶ A M Cirila , P E Cirila [Nickel dermatitis, systemic nickel allergy syndrome, immuno-genesis, immune-tolerance: an Italian study]*G Ital Med Lav Ergon* 2012 Jul-Sep;34(3 Suppl):147-9.
- ¹²⁷ Hayato Yamaguchi , Noriyasu Hirasawa , Sanki Asakawa , Kiyuki Okita , Yoshiki Tokura ·Intrinsic atopic dermatitis shows high serum nickel concentration. *Allergol Int.*2015 Jul;64(3):282-4.
- ¹²⁸ A Picarelli , M Di Tola, A Vallecoccia, et al. Oral mucosa patch test: a new tool to recognize and study the adverse effects of dietary nickel exposure. *Biol Trace Elem Res*2011 Feb;139(2):151-9
- ¹²⁹ K Kato, T Satoh, T Tanaka, N Ueda, H Yokozeki. Systemic nickel allergy presenting as papuloerythroderma-like eruptions
Acta Derm Venereol. 2010 Nov;90(6):655-6.
- ¹³⁰ F Di Berardino , D Alpini, A Cesarani Nickel earlobe dermatitis and clinical non-relevance of the oral exposure
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Nov;22(10):1215-7.
- ¹³¹ R Borghini , N De Amicis , A Bella , et al. Beneficial Effects of a Low-Nickel Diet on Relapsing IBS-Like and Extraintestinal Symptoms of Celiac Patients during a Proper Gluten-Free Diet: Nickel Allergic Contact Mucositis in Suspected Non-Responsive Celiac Disease. *Nutrients* 2020 Jul 29;12(8):2277
- ¹³² F. Lombardi , F. Fiasca , M. Minelli ,et al. The Effects of Low-Nickel Diet Combined with Oral Administration of Selected Probiotics on Patients with Systemic Nickel Allergy Syndrome (SNAS) and Gut Dysbiosis. *Nutrients* 2020 Apr 9;12(4):1040
- ¹³³ A Yousaf, R Hagen, Ma Mitchell , et al. The effect of a low-nickel diet and nickel sensitization on gastroesophageal reflux disease: A pilot study. *Indian J Gastroenterol.* 2021 Apr;40(2):137-143

-
- ¹³⁴ J M Christensen, J Kristiansen, N H Nielsen, T Menné, K Byrialsen. Nickel concentrations in serum and urine of patients with nickel eczema. *Toxicol Lett.* 1999 Sep 5;108(2-3):185-9.
- ¹³⁵ I A Cazzato, E Vadrucci, G Cammarota, M Minelli, A Gasbarrini. Lactose intolerance in systemic nickel allergy syndrome *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Apr-Jun;24(2):535-7
- ¹³⁶ A Rizzi, R Chini, S Porcari et al Datterino Trial: A Double Blind, Randomized, Controlled, Crossover, Clinical Trial on the Use of Hydroponic Cultivated Tomato Sauce in Systemic Nickel Allergy Syndrome *J Clin Med* 2022 Sep 16;11(18):5459.
- ¹³⁷ M Campanale, E Nucera, V Ojetti, et al. Nickel free-diet enhances the *Helicobacter pylori* eradication rate: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2014 Aug;59(8):1851-5.
- ¹³⁸ R Mikajiri, A Fukunaga, M Miyoshi, et al Dietary Intervention for Control of Clinical Symptom in Patients with Systemic Metal Allergy: A Single Center Randomized Controlled Clinical Study. *Kobe J Med Sci.* 2024 Jan 31;69(4):E129-E143.
- ¹³⁹ Matthew J. Zirwas, Matthew A. Molenda. Dietary Nickel as a Cause of Systemic Contact Dermatitis *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009 Jun; 2(6): 39–43
- ¹⁴⁰ A Goldenberg, S E Jacob Update on systemic nickel allergy syndrome and diet. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015 Jan;47(1):25-6.
- ¹⁴¹ K Kaaber, N K Veien, J C Tjell Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis *Br J Dermatol.* 1978 Feb;98(2):197-201
- ¹⁴² M Di Gioacchino, L Ricciardi, O De Pità, et al. Nickel oral hyposensitization in patients with systemic nickel allergy syndrome *Ann Med* 2014 Feb;46(1):31-7
- ¹⁴³ A Rizzi, A Di Rienzo, A Buonomo, et al Impact of nickel oral hyposensitization on quality of life in systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2020 Jan-Dec;34:1-11
- ¹⁴⁴ A Rizzi, E Nucera, L Laterza, et al Irritable Bowel Syndrome and Nickel Allergy: What Is the Role of the Low Nickel Diet? *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Jan; 23(1): 101–108.