

## **Il nickel: l'allergia sistemica e la dieta**

### **Che cos'è il nickel e dove si trova**

Il nickel è un metallo pesante duro, bianco-argenteo, altamente resistente all'aria e acqua. E' un elemento onnipresente che si trova nel suolo, nell'acqua, nell'aria e nella biosfera. Si trova nelle rocce ignee sia come metallo libero sia legato al ferro. Forma numerose leghe con altri metalli e, in particolare, per le sue proprietà siderofile, partecipa, insieme con il ferro, alla formazione dell'acciaio al nickel, estremamente duro e resistente alla corrosione [1].

La maggior parte del nichel prodotto nel mondo viene utilizzata per la produzione di acciaio inossidabile, usato prevalentemente per la produzione di attrezzature per il trattamento degli alimenti e per contenitori. Inoltre, viene utilizzato per la fabbricazione di monili, articoli di bigiotteria e gioielleria, orecchini, piercing, accessori di moda metallici in genere, ciondoli, chiavi, occhiali, attrezzi metallici, stoviglie, monete metalliche, tinture per ceramiche, porcellane, vetro, terracotta, coloranti per alimenti, parti di macchine. E' usato altresì per detersivi e saponi e per cosmetici come il mascara e l'ombretto.

Il nickel è presente anche negli organismi viventi perché sia i vegetali che gli animali assumono il loro nutrimento dal suolo e dall'acqua.

Il contenuto di nickel nel suolo e nell'acqua è molto variabile nelle varie regioni del mondo; per il suolo oscilla fra 5 e 500µg/gr. con punte locali anche superiori e per l'acqua le oscillazioni sono fra 5 e 100 µg/litro [2]. Il contenuto varia inoltre da luogo a luogo in funzione del tipo di terreno, dell'impiego di fertilizzanti sintetici e pesticidi, della contaminazione del suolo con rifiuti industriali e urbani, della distanza dalle fonderie di nichel.

Ne consegue che variabile sia anche il contenuto di nickel nei tessuti vegetali (0.5-5 µg/gr. ma può essere più elevata a livello locale) ed animali (0.1-5µg/gr.) anche se mediamente il contenuto in nickel dei tessuti vegetali è quattro volte superiore rispetto a quanto presente nei prodotti animali (carne, latte e derivati, uova). Ulteriore variabilità è legata alle stagioni che possono influenzare la concentrazione di nickel nei vegetali: è stato osservato un aumento della concentrazione di nichel in primavera e autunno e un dimezzamento durante l'estate.

Vegetali e prodotti di derivazione animale costituiscono gli alimenti dell'uomo e i vegetali sono la maggior fonte di nickel alimentare per l'uomo. Il contenuto di nickel nella normale dieta, pertanto, fortemente influenzato dalla concentrazione di nichel nel terreno e dal rapporto nella dieta fra vegetali ed alimenti animali nonché dalle locali abitudini alimentari, è fortemente variabile.

Nichel è contenuto anche nel tabacco.

### **Nichel e alimenti**

Gli alimenti rappresentano per l'uomo la principale fonte di nickel e il nickel è presente nella maggior parte dei costituenti di una normale dieta dell'uomo. Come detto, i prodotti vegetali hanno un contenuto di nickel decisamente superiore rispetto ai prodotti alimentari di derivazione animale e tra gli alimenti di derivazione animale (carni, latticini e uova) l'uovo è quello a più alto contenuto.

Anche se il nickel è ampiamente e diffusamente distribuito negli alimenti esistono alcune categorie alimentari che usualmente ne sono più ricche. Tuttavia quando si valutino diverse fonti della letteratura per definire i gruppi di alimenti ad alto contenuto di nickel ci si trova di fronte



Patata												
Pere fresche e cotte												
Piselli												
Pistacchio												
Pomodori												
Prugne secche												
Rabarbaro												
Salmone												
Segala												
Semi di lino												
Semi di papavero												
Sgombro												
Soia semi e prodotti												
Spinaci												
Tè												
Tonno												
Uva passa												
Vino (rosso)												
Cibi in scatola												
Cibi cotti in acciaio inossidabile												
Acqua di flusso iniziale dal rubinetto												

Il motivo di queste differenze sta sostanzialmente nel fatto che non è definita una concentrazione soglia in mg/Kg rispetto al quale un alimento possa essere definito “ad alto contenuto” ma soglie diverse sono utilizzate da istituzioni o autori diversi. Così si passa, ad esempio da una soglia di > 0,5 mg/Kg della Swedish Food Administration a quella di 0,03 mg/Kg dello studio di Schiavino et al. del 2006. Con una soglia così bassa sono molti gli alimenti considerati ad alto contenuto, anche, ad esempio, l’uva passa, le carote, le albicocche, i fichi, i funghi, le pere e i pomodori, che hanno un contenuto non superiore a 0,1 mg/Kg e non sono presenti, come molti altri alimenti, negli elenchi più restrittivi. D’altra parte, che nel settore sia presente una situazione di forte empirismo e quindi di intensa variabilità, è confermato dalla constatazione che medesimi autori utilizzano soglie fortemente diverse ed elenchi decisamente più o meno ampi in diverse pubblicazioni. La soglia di definizione di alimento ad alto contenuto è così nella review di Falagiani, Schiavino e al. del 2008 quella di >1,0 mg/Kg ed alimenti ad alto contenuto sarebbero soltanto arachidi, avena, cacao e cioccolato, pomodoro concentrato, lenticchie, mandorle, noci e nocciole.

Si tratta di precisazioni non banali e con riflessi non solo sulla prescrizione dietoterapeutica ma anche sulla valutazione dell’attendibilità e dell’efficacia della dieta di eliminazione diagnostica nel sospetto di allergia alimentare al nickel.

Con ogni probabilità la mancata definizione di una soglia riflette le persistenti incertezze sulle dosi soglia di nickel alimentare ritenute in grado di evocare sintomi sistemici in soggetti sensibilizzati.

Anche per quanto riguarda il contenuto di nickel nei singoli alimenti i dati appaiono sovente diversi secondo le fonti e le differenze appaiono a volte rilevanti. Questo fatto, tuttavia, non è sorprendente poiché il contenuto di nickel degli alimenti è variabile in funzione del contenuto di nickel nel suolo e nelle acque, e quindi varia di regione in regione, e in funzione del momento stagionale e degli eventi climatici. Si deve però tenere presente che il contenuto di nickel nel medesimo alimento può, a volte, variare anche di dieci volte.

In ogni caso per alcuni alimenti c’è accordo praticamente unanime a considerarli senza dubbio ad alto contenuto a prescindere dal contenuto di nickel nel suolo in cui sono coltivati: sono arachidi,

fagioli, lenticchie, piselli e soia, che sono tutti legumi, e inoltre avena, cacao (e cioccolato), noci e nocciole, frumento intero.

Fatte queste premesse non sorprende che l'assunzione quotidiana di nickel sia altamente variabile fra le diverse popolazioni ma anche nello stesso individuo nelle varie stagioni ed anche nelle diverse giornate. I fattori di questa variabilità sono:

- la variabilità, già menzionata, del contenuto di nickel nei singoli alimenti,
- la variabilità delle abitudini alimentari e dei menù quotidiani,
- il diverso contributo del nickel contenuto nell'acqua,
- il diverso contributo degli utensili da cucina,
- l'assunzione contemporanea di altre sostanze,
- il fumo di sigaretta visto che nelle sigarette il nickel è presente in misura di 1-3 µg. per sigaretta [9].

Le abitudini alimentari nazionali, con il diverso consumo di vegetali e derivati animali, nonché di cioccolato, tè e caffè sono ovviamente importanti e si riflettono sul diverso intake medio di nickel nelle varie popolazioni nazionali.

Ovviamente nelle diverse giornate, almeno nelle popolazioni occidentali, il menù è variabile per cui diverso sarà l'intake del nickel anche giorno dopo giorno.

E' diverso e variabile anche il contributo dell'acqua e delle altre bevande alla quantità di nickel assunto con l'alimentazione e, come più ampiamente esplicitato in seguito, è diverso se l'acqua è contaminata o meno, se assunta a digiuno o meno, se si tratta della prima acqua che fuoriesce dai rubinetti al mattino o meno, se il rubinetto è di un tipo piuttosto che di un altro, se l'acqua è calda piuttosto che fredda [13].

Ulteriore elemento che potrebbe rendere oscillante e non costante l'assunzione quotidiana di nickel nel corso di un pur usuale regime alimentare potrebbe essere l'uso di pentole ed utensili in acciaio inossidabile, o almeno la cottura in questi tegami di alimenti acidi o l'uso di pentole nuove al primo uso. Si tratta, tuttavia, come si vedrà più estesamente in seguito, di argomenti oggetto tuttora di forti controversie e per alcune fonti il contributo di pentole, padelle, tegami ed utensili da cucina all'intake quotidiano di nickel sarebbe del tutto trascurabile [14, 15].

Il nickel, inoltre, potrebbe contaminare inavvertitamente gli alimenti nel corso dei procedimenti di preparazione per l'uso di apparecchiature che lo contengano e potrebbe contaminare i cibi inscatolati per processi di erosione a carico dei contenitori metallici stessi.

Quello che emerge da tutte le considerazioni precedenti è l'estrema difficoltà, se non l'impossibilità, di determinare con apprezzabile precisione l'assunzione quotidiana di nickel alimentare attraverso cibo e bevande e, in ogni caso, la notevole variabilità dell'intake quotidiano di nickel.

Semplificando, a livello mondiale mediamente nell'uomo l'assunzione quotidiana di nickel si aggira fra 0,2 mg e 0,6 mg e in queste conclusioni i vari studi appaiono concordi. Queste quantità sono raggiunte nell'usuale alimentazione principalmente attraverso l'assunzione di alimenti vegetali. L'approvvigionamento quotidiano di nickel è, infatti, al 50%, assicurato da cereali e legumi seguiti da grassi, derivati del latte, frutta [16]. I prodotti animali ne contengono, nel loro complesso, una quantità più ridotta.

Si è cercato, inoltre, di definire nelle varie popolazioni dei valori che rappresentino una media globale di assunzione. Anche per questo aspetto, tuttavia, possono esserci differenze per talune medesime popolazioni in studi diversi.

Italia	0,3-0,4 mg
Regno Unito	0,12-0,21 mg
Finlandia	0,13 mg
Stati Uniti	0,17 – 0,6 mg
Canada	0,207-0,576 mg
Danimarca	0,15 mg ma fino a 0,9 mg / die
Svezia	da 0,2 a 4.5 mg

Le ampie variazioni nell'assunzione di nickel per gli scandinavi (Danimarca e Svezia) con possibilità di raggiungere quantitativi decisamente notevoli sono, ovviamente, relazionate alle particolari abitudini dietetiche che prevedono la frequente assunzione di farina d'avena, legumi, tra cui la soia, noci,

cacao, cioccolato [1].

In Italia uno studio del 1997, avente come campione una popolazione della campagna padana [17], sembra dimostrare che, al 50° centile, l'assunzione media giornaliera è di circa 0,4 mg con lieve surplus per gli uomini rispetto alle donne. I soggetti al 90-95° centile superano 0,6 mg/die. Nella popolazione italiana studiata la fonte principale del nickel è costituita dalle verdure (42%).

Il fabbisogno minimo quotidiano è stimato in circa 50 µg (0,05 mg) ed è coperto da una normale dieta [18]. Trattandosi di un elemento del tutto ubiquitario è difficile stabilire la sua essenzialità nella dieta umana e non sono state descritte per l'uomo le manifestazioni di carenza descritte in animali.

La maggior parte del nickel assunto con gli alimenti non viene assorbita ma resta nel tratto gastrointestinale. Del nickel alimentare ne viene assorbita una quota fra l'1 e il 10%. Dunque anche l'assorbimento del nickel presente negli alimenti può essere variabile e fra i fattori di tale variabilità vanno annoverati l'assunzione di vit. C e di ferro. Entrambi riducono l'assorbimento del nickel alimentare e la loro co-ingestione può avere effetti importanti.

Dopo l'assorbimento, il nickel è trasportato nel sangue legato all'albumina sierica e non si accumula significativamente in nessun organo o tessuto, anche se la tiroide e le surrenali hanno concentrazioni di nickel relativamente più elevate rispetto ad altri distretti.

La maggior parte del nickel assorbita viene escreta dai reni come complessi a basso peso molecolare. Anche la sudorazione rappresenta un'importante via di escrezione del nickel così come la via biliare.

La concentrazione del nickel nel sudore è alta con un range fra 7 e 270 µg/litro.

In una persona sana, le concentrazioni sieriche di nickel variano fra 1.6 e 7 µg/l e la sua concentrazione urinaria fra 2 e 5 µg/l per giorno.

## **L'allergia al nickel**

Il nickel è la principale causa di DAC (dermatite allergica da contatto) e la principale causa di allergia ai metalli. Esso è responsabile di un numero di casi di DAC maggiore rispetto a quelli causati da tutti gli altri metalli considerati globalmente.

La prevalenza appare variabile in funzione degli studi e delle popolazioni selezionate ma sicuramente c'è stata e c'è una marcata tendenza all'incremento negli ultimi anni soprattutto, ma non solo, per l'aumento delle pratiche di ear piercing.

Negli studi più datati la prevalenza della sensibilizzazione al nickel nella popolazione generale oscillava fra il 4% e il 13%. Studi epidemiologici più recenti riportano una prevalenza media generale di circa il 15-20% [19].

Secondo dati pubblicati dal sistema europeo di vigilanza sulle allergie da contatto (ESSCA) nel 2004, in base a quanto emerso da una valutazione statistica policentrica, è confermato che la prevalenza della patch positività nella popolazione generale, in Europa, è di circa il 20%; in particolare l'Italia sarebbe il primo Paese in Europa per prevalenza di allergici al nickel (32,1%) mentre la Danimarca sarebbe ultima con una prevalenza del 9,7% [20].

Le donne sono più intensamente interessate degli uomini soprattutto per già citata pratica dell'ear piercing (forare i lobi delle orecchie con aghi) e per il fatto di indossare articoli di bigiotteria con conseguente stretto contatto della cute con il metallo. La prevalenza dell'allergia al nickel nel sesso femminile è quindi decisamente elevata, dal 15-20% di alcuni studi al 25% di altri. In due popolazioni norvegesi non selezionate la prevalenza di allergia al nickel fra donne è risultata essere rispettivamente del 27,5% e del 31,1%.

Nell'uomo maggiormente responsabili di sensibilizzazione sono i motivi professionali. La prevalenza della sensibilizzazione nella popolazione non selezionata di sesso maschile varia, nelle statistiche, fra il 2 e l'8%. Il rapporto F/M è elevato e varia, in funzione degli studi fra 3:1 e 14:1.

Particolarmente colpite sono alcune professioni: per i parrucchieri la prevalenza può giungere fino al 27-38%.

Nell'età pediatrica la prevalenza si aggirerebbe intorno al 15-16%. Sebbene la sensibilizzazione sia più frequente fra i teenagers anche piccoli lattanti di pochi mesi possono essere sensibilizzati al nickel così come ad altri allergeni da contatto [21]. Le cause di sensibilizzazione nei lattanti e nei bambini possono essere molteplici: orecchini e bigiotteria indossati dalla madre, sbarre dei letti, bottoni di metallo e bottoni automatici degli indumenti intimi, braccialetti di identificazione, spille di sicurezza, chiusure lampo, jeans e fibbie delle cinture, accessori di metallo, scarpe, monete, giocattoli di metallo, magneti, medaglioni, chiavi, maniglie delle porte [9, 22].

Per quanto l'allergia al nickel si possa sviluppare a qualsiasi età essa è tuttavia prevalente nella terza decade di vita ed una volta sviluppatasi tende a persistere per molti anni, spesso per sempre.

## Le forme cliniche

All'allergia al nickel sono attribuite varie modalità di presentazione, cutanee, localizzate o sistemiche, ed extracutanee.

Schematicamente si possono distinguere

- la dermatite allergica da contatto (DAC),
- la sindrome da allergia sistemica al nichel (SNAS) con manifestazioni
  - cutanee (cosiddetta dermatite da contatto sistemica o DSC)
  - extracutanee (gastrointestinali, respiratorie, neurologiche etc.).

### Dermatite da contatto

La forma clinica classica determinata dall'allergia al nickel è la dermatite allergica da contatto (DAC). Il nickel è responsabile del 35% delle DAC, occupazionali e non occupazionali. La dermatite causata dal contatto con il nickel è usualmente facile da riconoscere; appare come un eczema zonale confinato alle sedi cutanee a stretto contatto con oggetti rilascianti nickel come i lobi delle orecchie (orecchini), i polsi (orologi), il collo (catenine), la regione ombelicale (bottoni dei jeans). Il volto ed il cuoio capelluto possono essere interessati per il contatto con cellulari, i piercing ed i fermagli per capelli.

L'eczema da nickel era tipicamente localizzato negli anni '30 alle superfici mediali della parte superiore delle cosce ed era legato all'uso delle giarrettiere; successivamente negli anni '70 la forma prevalente fu quella interessante la superficie anteriore dell'addome, collegata ai bottoni dei jeans ed alle fibbie delle cinture [23].

Alcuni soggetti sviluppano dermatite anche dopo un breve contatto con oggetti contenenti nichel, mentre per altri sono necessari anni di contatto per sviluppare sensibilizzazione e allergia.

Queste ricorrenti eruzioni eczematose nelle sedi di contatto diretto con il nichel sono anche denominate eruzioni primarie.

### La SNAS (Sindrome dell'allergia sistemica al nickel)

Negli anni '70 alcuni autori [24] notarono che un considerevole numero di pazienti sensibilizzati al nickel presentava dermatite in sedi diverse da quelle che erano state in contatto con oggetti placcati con questo metallo. Le sedi più comuni di queste eruzioni, cosiddette eruzioni secondarie, eczematose o meno, erano le pieghe dei gomiti, il collo e l'interno delle cosce, il palmo delle mani, che poteva essere interessato da una dermatite vescicolare ricorrente, i margini laterali delle dita e le piante dei piedi; descritti frequentemente anche l'eczema delle palpebre, l'eczema della regione ano-genitale e l'eczema cheratosico dei gomiti. Per la simmetria delle lesioni fu sospettata la

responsabilità dell'assunzione sistemica del nickel, possibile attraverso gli alimenti, la via sottocutanea, intramuscolare o intravenosa, la via respiratoria o la via transcutanea.

Negli anni successivi la possibilità di un'allergia sistemica al nickel (SNAS) fu oggetto di attenzione e studi e al momento attuale si ritiene che essa si possa presentare clinicamente con

### 1. sintomi cutanei (DSC: dermatite da contatto sistemica)

- coinvolgimento di aree precedentemente esposte al metallo con flare-up, cioè riaccensione, delle lesioni eczematose e di pregressi patch test,
- coinvolgimento di aree precedentemente non esposte sotto forma di
  - pompholyx,
  - baboon sindrome,
  - esantema maculo papulare,
  - eczema flessurale,
  - orticaria,
  - prurito,
  - lesioni vasculite-like.

### 2. sintomi extracutanei

- a carico dell'apparato gastrointestinale (dolori addominali, diarrea, vomito, meteorismo, pirosi, nausea, stipsi etc.)
- a carico dell'apparato respiratorio (rinite ed asma),
- neurologici (cefalea),
- generali (febbre, fibromialgie, artralgie, sindrome tensione-stanchezza etc.).

La **dermatite sistemica da nickel (DSC)** [25, 26] è di prevalenza non univoca nei vari studi. Secondo Sharma e Raison-Peyron [2, 27] è raramente osservata, secondo altri autori è decisamente più frequente ed alcuni dati italiani [28] deporrebbero per un coinvolgimento di quasi la metà dei soggetti allergici al nickel.

L'interessamento delle mani di tipo eczematoso è la manifestazione più comune della DSC da nickel. L'**eczema delle mani** è spesso una manifestazione tardiva dopo una prima sensibilizzazione ed è determinato dal contatto cronico con detersivi contenenti nickel, manufatti placcati con nickel, monete. Tale eczema potrebbe presentare un flare up associato all'assunzione di nickel per via alimentare.

Il **pompholix** è un eczema vescicolare ricorrente del palmo delle mani. Sarebbe associato con l'allergia al nichel e con l'assunzione di esso per via orale per quanto l'associazione sia ancora controversa.

La **sindrome del babbuino** (Baboon syndrome) viene considerata il pattern della DSC [29, 30, 31, 32]. E' un rash cutaneo generalizzato con particolare impegno delle regioni glutee, delle superfici supero-interne delle cosce, delle regioni ano-genitali, delle superfici flessorie (ad esempio le regioni ascellari) e delle palpebre. L'interessamento peculiare della regione ano-genitale e delle natiche e il colore, dal viola scuro al rosa, conferiscono un aspetto simile (red bottom) a quello tipico dei babbuini. Per tale sindrome è stato proposto, in alternativa, l'acronimo SDRIFE (Symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema). E' una forma morbosa benigna e rara, ne sono stati descritti nel mondo poco più di 100 casi, non specifica dell'allergia al nichel. La causa più frequente di essa è, infatti, il mercurio e, di seguito, farmaci come i beta-lattamici.

L'**esantema maculopapulare** con coinvolgimento delle regioni flessorie si presenta come una eruzione simmetrica del collo, volto, palpebre, pieghe dei gomiti ed avambracci, mani, interno delle cosce, regione ano genitale. Può essere generalizzato.

Raramente il nickel può causare dermatiti non eczematose come l'orticaria da contatto, lesioni di tipo vasculitico, eritema multiforme. Per questi quadri morbosi sono riportati in letteratura casi sporadici.

In letteratura sono riportati anche casi sporadici di **orticaria cronica** attribuibile all'assunzione di nickel attraverso gli alimenti e mediati da un meccanismo sia di tipo I che di tipo IV. In realtà in alcuni studi italiani la prevalenza dell'orticaria cronica da allergia sistemica al nickel sarebbe decisamente notevole; essa rappresenterebbe circa il 41% delle orticarie croniche e sarebbe di gran lunga la principale manifestazione cutanea di allergia sistemica al nickel [28, 33]. Secondo i dati di Schiavino il 38% dei soggetti allergici al nickel presenterebbe, oltre naturalmente alla DAC da nickel, come manifestazione clinica sistemica una **sindrome orticaria-angioedema**.

Al nickel, come premesso, sono attribuiti anche manifestazioni cliniche non confinate alla cute in particolare **sintomi gastrointestinali** come vomito, diarrea, dolori addominali, gonfiori e tensione addominale, stipsi, pirosi e **respiratori**, in particolare sono riportati casi di rinite a asma da esposizione professionale. All'esposizione industriale è attribuita la possibilità dell'insorgenza di tumori nasali e polmonari.

Altri disturbi correlati al nickel, diversi dai precedenti, sono segnalati talora in letteratura.

## Diagnosi di allergia al Nickel

La diagnosi di DAC da nickel si avvale, ovviamente, del **patch test**. E' il test specifico della DAC ed esplora le reazioni locali di ipersensibilità ritardata, cellulo-mediata. Esso riproduce la modalità dell'esposizione del paziente al metallo, cioè il contatto cutaneo.

Il patch test esprime esclusivamente una condizione di sensibilizzazione ed un risultato positivo non è necessariamente un indicatore di malattia clinica (sensibilizzazione non significa allergia). La rilevanza clinica della patch-positività deve essere sempre accertata. Vi è, in ogni caso, un alto grado di concordanza fra il dato anamnestico di esposizione al nickel ed il risultato del patch test. Per quanto riguarda l'età pediatrica il patch test è considerato sicuro ma l'eventuale positività deve essere valutata con cautela ed attenzione. Secondo alcuni autori i bambini possono tollerare la stessa concentrazione di nickel dei patch degli adulti mentre secondo altri sono raccomandate concentrazioni più basse. Nei casi di positività dubbia è consigliabile ritestare il bambino con concentrazioni ridotte di nickel [9].

Decisamente più complesso è il problema della diagnosi delle manifestazioni della SNAS, sindrome da allergia sistemica al nickel, cutanee (dermatite sistemica da contatto) ed extracutanee. Queste manifestazioni sono legate all'esposizione per via respiratoria o transcutanea o parenterale o, infine, alimentare al metallo. L'unica possibilità diagnostica conclusiva è quella che riproduce l'esposizione naturale cioè il test di esposizione o provocazione. Nella patologia indotta dall'esposizione al nickel per via inalatoria, cioè per i rari casi di rinite e di asma da nickel, ci si avvale soprattutto del test di provocazione nasale con valutazione clinica e strumentale, rinomanometrica, della pervietà e delle resistenze nasali.

Nel caso dell'esposizione per via alimentare, cioè per la diagnostica di tutte quelle molteplici manifestazioni cutanee ed extracutanee da alcuni correlate all'assunzione del nickel per via alimentare, il procedimento diagnostico prevede, come per tutte le allergie ed intolleranze alimentari, il **test di provocazione orale** con l'alimento sospetto preceduto **dalla dieta di eliminazione diagnostica** dell'alimento stesso. Altri eventuali test, come ad esempio il patch o il prick che taluni eseguono con solfato di nickel, hanno solo valore orientativo, di supporto, ma non sono da considerarsi diagnostici.

Solo con un iter rigoroso sarebbe possibile fare con certezza la diagnosi di allergia sistemica al nickel alimentare. Viceversa tale diagnosi è estremamente difficoltosa perché ogni fase del procedimento diagnostico presenta problemi:

1. Il test di eliminazione così come comunemente eseguito nella diagnostica delle reazioni avverse agli alimenti, immunomediata e non immunomediata, non è eseguibile, nel senso che non è

possibile eliminare completamente l'assunzione del nickel per via alimentare trattandosi di metallo ubiquitariamente presente e d'altra parte non è escludibile che l'ipotetica completa deprivazione di esso possa determinare effetti patologici.

Ci si deve limitare pertanto a proporre una dieta a contenuto di nickel ridotto rispetto a quanto normalmente assunto ma anche in questo caso si propongono alcuni problemi:

- quale è il reale intake quotidiano di nickel alimentare?
- quanto basso deve essere il contenuto di nickel nel regime alimentare, in altre parole quali alimenti escludere e quali permettere?
- consigliare o meno alcuni utensili da cucina piuttosto che altri?
- limitare in qualche modo l'assunzione dell'acqua di rubinetto e a digiuno?
- abolire le sigarette?

La risposta a ognuno di questi singoli quesiti non è mai univoca. La conoscenza esatta della quantità di nickel assunta quotidianamente in corso di alimentazione normale è preclusa per il fatto che il contenuto di nickel negli alimenti è estremamente variabile in funzione di molteplici fattori come il contenuto, variabile, del nickel nel suolo e nell'acqua, il momento stagionale di raccolta dei vegetali etc. Non esiste alcuna sicurezza sul contenuto di nickel di qualsiasi dieta proposta, più o meno restrittiva essa sia, e le proposte dietetiche emerse dall'esame della letteratura sono, come vedremo in seguito, estremamente variabili. Non c'è accordo se non sull'esclusione di alcuni limitati alimenti.

2. Con la dieta di eliminazione si deve ottenere un netto miglioramento delle patologie per le quali si sospetta la responsabilità del metallo, in misura di almeno l'80%, senza l'interferenza legata a terapie farmacologiche concomitanti. Ma non è definito uno score obiettivo per valutare il miglioramento ed in alcuni casi ci si deve affidare alla sensazione soggettiva dei pazienti, notoriamente non sempre affidabile.
3. La fase di provocazione dovrebbe essere eseguita in doppio cieco contro placebo con quantità di nickel analoghe a quelle assunte normalmente e con la stessa distribuzione nel corso della giornata.  
“Il double-blind, placebo controlled (DBPC) challenge è dunque il gold standard nella diagnostica dell'allergia orale al nickel ed è pertanto altamente raccomandato e generalmente necessario per una corretta diagnosi” [34].  
In realtà esso non viene eseguito nella pratica corrente e quasi mai nemmeno negli studi scientifici; anche quando utilizzato negli studi non viene tuttavia mai riprodotta l'esposizione naturale né come quantità di nickel somministrato né come tempi di esposizione e distribuzione nel corso della giornata e nei vari pasti.

## **Ricerca: SNAS e nickel alimentare**

Premesso quanto precedentemente considerato riguardo alla presenza del nickel negli alimenti, alla possibilità che esso possa essere responsabile di quadri clinici confinati al distretto cutaneo o generalizzati, alle modalità che debbono essere seguite nell'iter diagnostico per accertare la responsabilità del nickel alimentare nell'insorgenza di determinati quadri clinici, passiamo a definire quale è lo scopo di questa ricerca.

Lo scopo è quello di valutare

- se c'è evidenza nella letteratura scientifica dell'esistenza dell'allergia sistemica al nickel cioè della responsabilità del nickel assunto soprattutto per via orale, nella genesi di patologie sistemiche,
- se c'è evidenza dell'utilità terapeutica dell'alimentazione a basso contenuto di nickel.

Alla luce di quanto premesso, in particolare riguardo alla diagnostica della cosiddetta SNAS, le risposte a questi quesiti sono difficili e controverse e apparentemente non univoche. Uno schema riassuntivo potrebbe essere il seguente.

<b>MANIFESTAZIONI CLINICHE DI ALLERGIA AL NICKEL</b>			
Forma clinica		Evidenza del rapporto con nickel	Evidenza utilità terapeutica della dieta priva di nickel
<b>DAC</b>		SI	NO
<b>SNAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestazioni cutanee (dermatite da contatto sistemica: <b>DSC</b>)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ flare-up</li> <li>✓ pompholyx,</li> <li>✓ baboon syndrome</li> <li>✓ esantema maculo papulare,</li> <li>✓ eczema flessurale,</li> <li>✓ orticaria</li> <li>✓ prurito</li> <li>✓ lesioni vasculite-like</li> </ul> </li> </ul>	??	??
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestazioni extracutanee                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gastrointestinali                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pirosi,</li> <li>✓ dolore addominale,</li> <li>✓ nausea,</li> <li>✓ vomito,</li> <li>✓ meteorismo,</li> <li>✓ costipazione,</li> <li>✓ tensione addominale.</li> </ul> </li> <li>▪ Respiratorie                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rinite</li> <li>✓ Asma</li> </ul> </li> <li>▪ Altre                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cefalea</li> <li>✓ S. tensione fatica</li> <li>✓ Artralgie</li> <li>✓ Fibromialgie</li> <li>✓ Febbre</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	NO	NO
		SI	NO
	NO	NO	

Per la DAC il rapporto con il contatto con il nickel è indiscusso, del tutto evidente ed ampiamente confermato in letteratura. L'azione patogena è legata all'esclusivo contatto cutaneo e nessun peggioramento è indotto dalla somministrazione orale di dosi, anche alte in bolo, di nickel solfato.

Nessuna utilità ha quindi la dieta senza nickel nella DAC localizzata per quanto la restrizione dietetica del nickel sia comunemente imposta a molti pazienti con tale esclusiva patologia [35].

Diversa la situazione della dermatite sistemica da contatto, consistente in manifestazioni dermatitiche non limitate alle sedi di contatto con il metallo che si verificherebbero in soggetti sensibilizzati ed esposti all'aptene per via sistemica, cioè per via orale, transcutanea, sottocutanea, endovenosa, intramuscolare o, infine, respiratoria.

Limitando la valutazione alla sola esposizione orale, che è quanto interessa questa ricerca, il rapporto con l'assunzione del nickel è controverso e non di unanime accettazione a differenza della dermatite sistemica da contatto da farmaci che è un'entità nosologica ben consolidata. I risultati non univoci degli studi discendono oltre che dalle difficoltà di diagnosi già in precedenza esposte anche dalla mancanza di standardizzazione e di uniformità dei protocolli:

- ⇒ diversi nei vari studi appaiono essere i criteri di selezione e di inclusione, in alcuni casi limitati alla sola patch positività, in altri alla sola presenza dell'eczema delle mani, senza neppure la positività del patch,
- ⇒ il challenge non è stato eseguito in tutti gli studi, ma in alcuni casi si è proceduto alla sola prescrizione della dieta a basso contenuto di nickel,
- ⇒ diverse inoltre sono le diete a basso contenuto di nickel proposte nei vari studi,
- ⇒ il test di esposizione in alcuni casi è stato eseguito con la sola supplementazione di nickel, altre volte è stato eseguito in aperto,
- ⇒ nei casi in cui si è proceduto in doppio cieco contro placebo non sono stati standardizzati
  - le dosi somministrate, in singolo o doppio bolo,
  - le quantità di nickel solfato somministrato,
  - i tempi successivi di osservazione, variabili anch'essi nei vari studi, da 0 a 72 ore o più,
  - i criteri per identificare una reazione positiva al challenge, diversi nei vari studi.

Usualmente nei challenge si sono somministrate, in bolo, dosi decisamente superiori rispetto alla quantità di nickel assunte progressivamente nel corso dell'intera giornata in un normale regime alimentare e questa forma di assunzione può riflettersi in differenze nell'assorbimento e nella biocinetica dell'elemento. Non sempre appare specificato se l'assunzione è avvenuta a digiuno o meno o se i pazienti seguivano o meno una qualche altra restrizione dietetica.

Nella maggior parte degli studi non si è inoltre tenuto conto del naturale quotidiano intake di nickel e dei fattori dietetici che ne possono influenzare l'assorbimento; si tratta di due elementi altamente variabili (come in precedenza accennato) e difficilmente determinabili con precisione.

Fatte tali considerazioni sui limiti degli studi clinici non sorprende che l'esistenza della dermatite sistemica da contatto come reazione sistemica al nickel normalmente assunto nella dieta quotidiana sia controversa. A studi che concludono positivamente [4, 5, 7, 28, 33, 36, 37, 38, 40] si oppongono studi che escludono il ruolo del nickel alimentare nella genesi dei sintomi [41, 42]. Nello studio svedese la dieta vegetariana, per definizione ad alto contenuto di nickel, non si accompagna ad un aumento della prevalenza dell'eczema delle mani in soggetti sensibilizzati al metallo. Qualche evidenza sembra esserci per il rapporto fra nickel alimentare e flare-up nella sede di precedenti lesioni e di precedenti patch test e fra esso e l'eczema vescicolare delle mani (pompholyx) ma solo per dosi molto alte, fino a 10 volte la quantità di nickel che si presume presente in un usuale regime alimentare. Dosi più basse non determinano maggiori reazioni rispetto al placebo [43, 44]. Nello studio di Hindsen il flare up di precedenti patch test indotto dalla somministrazione di nickel sembra essere in rapporto non solo con la dose ma anche con l'intensità della precedente reazione e con la sua vicinanza nel tempo. In un altro studio i pazienti sensibilizzati al nickel mostrano di reagire in maniera significativamente superiore rispetto al placebo alle dosi di 4 mg (circa 10 volte il contenuto di una normale dieta), ma non alle dosi di una alimentazione normale (0,3 mg) o di una alimentazione molto ricca di nickel (1,0 mg) a meno che queste dosi non si aggiungano all'esposizione alimentare naturale usuale [45]. La dermatite sistemica da contatto da nickel presenterebbe dunque una netta relazione dose-risposta come confermato da una metanalisi di 17

studi clinici [46]. In tale metanalisi è stato statisticamente stimato che solo l'1 % dei pazienti con allergia al nickel potrebbe avere una reazione sistemica al nickel contenuto in una normale dieta (0,22 mg o 0,35 mg o 0,55mg). Il 10% potrebbe reagire se esposto a quantità alimentare di nickel da 0,55 a 0,89 mg, cioè quanto raggiungibile con una alimentazione ricca di alimenti ad alto contenuto di nickel, assumendo acqua contaminata dal nickel proveniente da condutture e rubinetti e/o bevendo a digiuno una grande quantità di acqua con un alto contenuto del metallo. Gli stessi autori della metanalisi hanno sottolineato, comunque, che i soggetti inclusi negli studi e testati non sono rappresentativi della popolazione generale ma si tratta in ogni caso di persone allergiche al nickel con sintomi tali e talmente persistenti da consultare specialisti dermatologi e con, nella maggioranza di casi, sintomi suggestivi di una componente sistemica nella loro malattia.

In conclusione finché non saranno disponibili dati ulteriori e chiarificanti la dieta a basso contenuto di nickel per manifestazioni di dermatite sistemica in soggetti patch positivi dovrà essere proposta solo in pazienti attentamente selezionati [26]; in pazienti cioè con dermatopatia estesa e cronica di tipo allergico e sensibilizzazione da contatto al nickel quando sia chiara una dimostrata dipendenza fra dieta e manifestazioni cliniche [34].

In letteratura sono presenti varie segnalazioni di casi di orticaria correlata al nickel. In particolare sono segnalati casi di orticaria correlati all'uso di protesi dentarie od ortopediche [47, 48]. Oltre a manifestazioni di orticaria sono segnalate, per l'uso di apparecchi protesici con leghe al nickel, manifestazioni di DSC, sintomi respiratori, meteorismo, dolori addominali, osteomieliti, microematuria, proteinuria.

Alcuni approfondimenti statistici hanno evidenziato, tuttavia, che soggetti sottoposti ad artroplastica delle anche o delle ginocchia hanno una prevalenza di sensibilizzazione al nickel nettamente inferiore (4%) rispetto a quella emergente da vari studi dermatologici e la grande maggioranza delle persone sensibilizzate tollera l'impianto senza problemi [49].

Analogamente, in uno studio statistico su portatori di protesi dentarie coinvolgente un campione di oltre 33.000 pazienti si è rilevata la presenza di manifestazioni intraorali ed extraorali, peraltro modeste, solo per lo 0,03% dei pazienti ed un solo paziente, in particolare, è stato segnalato per orticaria diffusa [50].

E' stata valutata la possibilità che la sensibilizzazione da contatto a sostanze chimiche, additivi e metalli (compreso il nickel) possa esplicare un ruolo nella genesi dell'orticaria cronica. Nel già citato studio di Guerra e al. [33] il 41% dei pazienti con orticaria cronica testati è risultato patch-positivo e tutti i patch positivi avrebbero presentato risoluzione dei sintomi dopo un mese di "misure di evitamento". Si tratta di uno studio che ha sollevato molte perplessità [51, 52] sia in rapporto alla metodologia che ai risultati ottenuti. In particolare tali risultati appaiono contrastanti con tutte le più recenti acquisizioni sull'epidemiologia e sulla patogenesi dell'orticaria cronica [11, 53, 54].

In anni recenti sono stati anche segnalati casi di orticaria cronica dovuti alla presenza di nickel negli alimenti [55] e messi in rapporto con un meccanismo immunologico di tipo I o IV.

Le citazioni più frequenti ed il campione più rappresentativo di orticaria da allergia sistemica al nickel assunto per via alimentare sembrano quelli relativi agli studi di Schiavino e al. [7, 8, 28, 56, 57]. Sono rilevabili tuttavia alcuni elementi che destano perplessità e che richiederebbero probabilmente definizioni più precise e metodologie diverse.

Dal punto di vista statistico sembrano eccessivi, nella popolazione di patch positivi selezionata, i soggetti con manifestazioni di SNAS in generale ( $537/1086 = 49,5\%$ ) e di orticaria in particolare ( $417/1086 = 38\%$ ). Nella maggior parte degli altri studi [2, 27] la SNAS viene definita non frequente o raramente osservata.

Per quanto riguarda l'orticaria cronica in particolare, essendo la patch positività al nickel caratteristica di una percentuale della popolazione generale variabile, in funzione dei vari studi statistici, dal 10 al 30% circa con punte fino al 38% per alcune categorie professionali, accettando che il 38% dei patch positivi al nickel abbia orticaria cronica ne dovrebbe derivare una prevalenza

di orticaria cronica da nickel nella popolazione generale fra il 7,6% e l'11,4% con punte del 14,4% in categorie professionali particolarmente a rischio di sensibilizzazione al nickel come le parrucchiere.

Nell'età pediatrica, per la quale la prevalenza della sensibilizzazione al nickel si aggira intorno al 15-16%, ci si dovrebbe aspettare una prevalenza di sola orticaria cronica da nickel del 5-6% nella popolazione generale.

Tali valori sono evidentemente difformi ed incompatibili con i valori statistici della corrente letteratura sull'orticaria cronica globalmente considerata nonché con le più recenti acquisizioni sulla patogenesi della malattia.

Il fatto che il dato clinico-anamnestico o addirittura la semplice co-presenza di allergia (o sensibilizzazione) al nickel e di orticaria (e/o di altri sintomi sistemici) non siano adeguati ad una corretta diagnosi di SNAS è dimostrato, d'altra parte, dalla netta riduzione dell'orticaria nickel-relata quando si attui, nei confronti dei pazienti selezionati in base al dato clinico, una qualche forma di processo diagnostico di eliminazione-esposizione [28]. Infatti, per quanto la metodica si accompagni ad una marcata tendenza all'iperdiagnosi il numero dei soggetti positivi per orticaria dopo challenge si riduce di circa la metà rispetto ai soggetti in partenza arruolati per orticaria da assunzione orale del metallo ( $214/417 = 51.1\%$ ). Eppure la metodologia dell'esecuzione dell'eliminazione-provocazione è gravata dalle imperfezioni precedentemente enunciate che comportano, con l'uso in bolo di dosi di nickel molto superiori a quanto assunto usualmente e gradualmente nella quotidiana alimentazione, una evidente tendenza all'eccesso diagnostico per la dimostrata relazione diretta fra l'entità della dose somministrata e la risposta avversa del paziente [45, 46]. Sarebbe stato interessante conoscere quanti soggetti con orticaria e patch positività per nickel avrebbero risposto alla somministrazione in doppio cieco di una quantità di nickel pari a quella presente nella dieta normale e normalmente e progressivamente assunta nel corso della giornata.

I dati disponibili non sono sufficienti pertanto a trarre conclusioni e sono necessari ulteriori e più ampi studi, metodologicamente impeccabili, per valutare la reale prevalenza dell'orticaria da nickel.

Per i sintomi gastrointestinali nickel correlati le considerazioni sono in gran parte simili a quelle precedentemente esposte. La letteratura a riguardo è tuttavia molto povera e si ha l'impressione che soprattutto, se non esclusivamente, alcune scuole italiane considerino la possibilità che la sindrome dell'allergia sistemica al nickel possa presentarsi con sintomi gastrointestinali e che tali sintomi possano essere anche isolati, in assenza di manifestazioni cutanee correlate o di patch positività. Sembra che restrizioni dietetiche siano frequentemente imposte in soggetti con disturbi gastrointestinali attribuiti al nickel e che, viceversa, i dati della letteratura non siano a riguardo affatto conclusivi. La letteratura, praticamente quasi tutta italiana, si limita per la gran parte a citare come acquisita ed accertata l'esistenza di disturbi gastrointestinali indotti dall'assunzione del nickel alimentare. In realtà si tratta di citazioni che richiamano molto spesso altre citazioni, talora manca del tutto il riferimento bibliografico, e manca in ogni caso il supporto di una chiara evidenza [7, 8, 12, 28, 34, 56, 57, 58, 59].

Alle difficoltà metodologiche già ampiamente riferite si aggiungono le specifiche caratteristiche dei sintomi gastrointestinali. Tali sintomi sono numericamente limitati (dolore addominale, meteorismo, nausea, costipazione, pirosi, vomito, diarrea), non specifici e non sempre obiettivamente valutabili. Sono sintomi spesso condivisi dalla maggior parte delle malattie gastrointestinali, infettive o infiammatorie, da deficit enzimatico o neoplastiche, organiche e, da sottolineare, non organiche. Ulteriore aggravante è rappresentata dal fatto che tali disturbi non sono sempre valutabili obiettivamente in un challenge e mancano spesso parametri obiettivi per valutarne il miglioramento nell'eliminazione e il peggioramento o la ricaduta nella provocazione. Il meteorismo, la flatulenza, la pirosi, la nausea, etc. sono sintomi soggettivi e possono presentare una forte componente non organica.

Sarebbe pertanto necessario un rigoroso doppio cieco contro placebo con dosi naturali e naturale distribuzione dell'assunzione per avere la certezza della correlazione dei sintomi con l'assunzione del metallo.

In letteratura oltre alle molteplici citazioni sono presenti pochi studi. I loro difetti metodologici sono gli stessi già descritti; ad esempio nello studio di Picarelli e al. i pazienti sono selezionati in base all'esclusivo dato anamnestico di riferiti disturbi gastrointestinali correlati, non è specificato da chi e come, all'assunzione di nickel. Ad inficiare la validità dello studio alla non adeguata selezione si aggiunge la mancanza del gruppo di controllo e del test di esposizione in doppio cieco.

Elemento sicuramente obiettivo sono le dimostrate alterazioni della mucosa intestinale nel challenge con nickel e l'incremento, nei pazienti sensibilizzati, dell'infiltrazione nella lamina propria di CD45RO+ di memoria con riduzione di CD8+ [34, 60]. Si tratta tuttavia di alterazioni non specifiche perché ogni contatto ricorrente con ogni antigene può indurre un incremento di CD45RO+ cioè una maturazione dei T linfociti da cellule vergini a cellule di memoria e non va dimenticato, in ogni caso, che le alterazioni sono associate a dosi di metallo non usuali né naturali, ai limiti della dose tossica.

In letteratura, a parte i lavori citati, sono segnalati rapporti fra nickel e sintomi addominali, nel caso specifico dolori, solo in caso di intossicazione acuta e cronica in lavoratori ed in dializzati [61, 62] o in portatori di protesi dentarie [63] o in soggetti che hanno ingoiato monete [64].

Il nickel è quindi un metallo per il quale sono certamente descritti fenomeni di tossicità acuta.

Potrebbe essere ipotizzato, a parte le molteplici perplessità già espresse, un possibile effetto tossico di dosi di nickel così grandi come quelle somministrate in bolo nel challenge? Sono dosi (anche 10 mg, ad esempio, in alcuni studi di Schiavino) da 5 a 20 volte superiori rispetto a quelle usualmente e quotidianamente assunte. Se si considera che l'assunzione naturale giornaliera è inoltre diluita perché distribuita nel corso delle ore di veglia con picco di assunzione nei due pasti principali la dose assunta in bolo nel challenge può essere da 15 a 50-60 volte superiore a quanto normalmente assunto nel singolo pasto. Ci si potrebbe chiedere quanto degli effetti evocati al challenge potrebbero esprimere una reazione di tipo tossico. Si tratta peraltro di dubbi già esplicitati e con qualche elemento di conferma obiettiva [65].

Infine, per quanto riguarda i disturbi respiratori, sono descritti in letteratura casi molto sporadici di rinite ed asma, anche se la sensibilizzazione al nickel è più prevalente negli asmatici rispetto agli atopici non asmatici ed ai controlli sani. Sono forme spesso di natura occupazionale legate all'ambiente di lavoro e categorie a rischio sono gli operai delle galvaniche e delle industrie meccaniche, metallurgici, parrucchieri, cuochi, sarti [66]. E' presente, per l'ubiquitarità del metallo, anche un qualche rischio extraprofessionale. Per queste forme morbose appare importante l'inalazione attraverso l'albero respiratorio. L'efficacia del trattamento dietetico è solo ipotizzata ma non dimostrata.

Associazioni con il nickel alimentare sono state suggerite anche per la sindrome della fatica cronica e per le fibromialgie. La prevalenza fra le donne con sindrome della fatica cronica della DAC da nickel è del 52% [67].

L'allergia al nickel è stata anche associata con la cefalea [34], con l'herpes labiale ricorrente e con le infezioni ricorrenti in genere.

Per tutte queste ultime forme morbose mancano conferme supportate da studi adeguati.

## **Le diete a basso contenuto di nickel**

L'esame rigoroso della letteratura induce a ritenere controversa e, in ogni caso rara, se non eccezionale, l'indicazione alla prescrizione di una dieta terapeutica a basso contenuto di nickel.

Ma anche qualora si proceda alla prescrizione si ripropongono i dubbi e i quesiti già espressi a proposito della dieta di eliminazione diagnostica.

L'eliminazione completa del nickel per la ubiquitarietà del metallo non è possibile, e probabilmente, non è auspicabile e si deve pertanto programmare un'alimentazione a basso contenuto; ma: quanto basso? rispetto a quali parametri? quanto restrittiva deve essere la dieta? quali alimenti sono da escludere? quale atteggiamento rispetto all'uso di pentole ed utensili in acciaio inossidabile? e l'acqua? e il fumo di sigarette? ed inoltre quali sono gli obiettivi del trattamento e per quanto tempo deve essere protratta la dieta?

Mancano, come già detto, risposte chiare ed univoche supportate da evidenze; all'apparenza, molti comportamenti prescrittivi sono empirici e dettati da valutazioni personali.

Le diete presenti in letteratura sono molto variabili sia nell'estensione delle restrizioni che nel dettaglio della composizione. In altre parole in alcuni casi l'esclusione viene limitata agli alimenti abbastanza unanimemente ritenuti ad alto contenuto, in altri casi essa è più estensiva e coinvolge anche alimenti a contenuto di nickel più ridotto; inoltre nell'ambito della stessa categoria di dieta, più o meno restrittiva, gli stessi alimenti possono essere proibiti in alcuni schemi e non in altri.

	SCHIAVINO, PATRIARCA e al 1995 [68]	ZIRWAS 2009 [69]	SHARMA 2007 [2]	PICARELLI 2010 [12]	The Mayo Foundation for Medical Education and Research	New Zealand Dermatological Society
Aglio						
Albicocche						
Ananas						
Arachidi o noccioline						
Aragosta (crostacei)						
Arance e agrumi						
Aringhe						
Asparagi						
Avena (farinata)						
Avocado						
Banana						
Barbabietola						
Birra						
Broccoli						
Cacao e cioccolato						
Caffè						
Carote						
Cavolfiore						
Cavolo						
Cavolo verde						
Cavoletti di Bruxelles						
Ceci						
Cereali multigrani						
Cetriolo						
Cipolla						
Cocco in polvere						
Fagioli						In salsa di pomodoro
Fichi						
Frutta essiccata						
Frutta (tutta tranne specificata)						
Frutta stufata						
Funghi						

Girasole semi						
Grano crusca						
Grano Farina integrale						
Grano germi						
Grano Pane integrale						
Grano raffinato prodotti (pasta, pane bianco, farina bianca)						
Grano integrale Pasta						
Lamponi						
Lattuga						
Lenticchie						
Lievito						
Lievito in polvere						
Liquirizia						
Mais						
Mais raffinato Pop corn, corn flakes)						
Margarina						
Mandorle						
Mele						
Molluschi (cozze, ostriche etc)						
Nocciole						
Noci						
Pane multigrano						
Patata						
Pere fresche e cotte						
Pesci altri						
Pesce in scatola						
Piselli						
Pistacchio						
Pomodori						
Porri						
Prugne secche						
Rabarbaro						
Riso						
Salmone						
Segala						
Semi tutti						
Semi di lino						
Semi di papavero						
Sgombro						
Soia semi e prodotti (tofu, salsa)						
Soia germogli						
Spinaci						
Tè						
Tonno						
Uva passa						
Vegetali a foglie verdi (spinaci, lattuga etc.)						
Vino (rosso)						
Cibi in scatola						
Frutta in scatola						

Vegetali in scatola						
Cibi cotti in acciaio inossidabile		x cibi acidi		spec. al.acidi es pomodoro	al.acidi es pomodoro	
Acqua di flusso iniziale dal rubinetto						
Vitamine con nickel						
TOTALE punti di proibizione	19	36	22	45	46	11



Proibito



Concesso



Parzialmente concesso

Così, ad esempio, nella dieta a basso contenuto di nickel proposta dalla società dermatologica neozelandese sono presenti 11 indicazioni ad evitare alimenti particolari o particolari tecniche di conservazione o di cottura; nelle analoghe diete proposte sul sito della clinica Mayo e nello studio di Picarelli le indicazioni ad evitare alimenti e pratiche particolari sono numericamente 4 volte superiori ma nel dettaglio non coincidenti fra loro. Si tratta, a prescindere dalle possibili differenze legate a particolari abitudini dietetiche nazionali, di differenze chiaramente non marginali con evidente riflesso sull'abbattimento più o meno marcato dell'assunzione alimentare di nickel.

Scendendo nel dettaglio dei singoli alimenti e gruppi alimentari si nota che consenso unanime c'è sull'esclusione dalla dieta solo per cacao e cioccolato. Quasi unanime (5 su sei) il consenso per legumi (in particolare arachidi, fagioli, piselli), molluschi (shellfish), nocciole, noci e cibi inscatolati.

Per tutti gli altri alimenti le indicazioni non sono univoche e spesso sono del tutto contraddittorie. I vegetali a foglie verdi, le carote, i broccoli, cipolle, aglio, funghi, tè, caffè, birra, vino in alcuni schemi dietetici sono vietati, in altri concessi e, a volte, con specifica esplicita menzione; le banane, le arance, l'ananas pur non essendo inseriti negli elenchi degli alimenti ad alto contenuto di nickel appaiono in alcuni schemi vietati mentre, al contrario, l'albicocca pur essendo citata come alimento ad alto contenuto non è mai proibita.

Ancora alimenti considerati in alcuni documenti ad alto contenuto di nickel come cavoli e patate appaiono, tuttavia, del tutto permessi nelle indicazioni di Sharma e della clinica Mayo ma permessi solo in piccole porzioni in quelle neozelandesi.

I pomodori, così rappresentati nel panorama dietetico italiano, sono concessi da alcuni autori e proibiti da altri il che appare non in linea con il fatto che si tratta di alimenti a contenuto di nickel modesto (0,09 mg /Kg) [7]. Probabilmente l'atteggiamento proibizionistico deriva da un certo condizionamento derivante dall'opinione, peraltro contestata, che come alimento acido possa facilitare il rilascio di nickel da pentole e padelle di acciaio inossidabile e dal fatto che obiettivamente la concentrazione di nickel sia superiore nel concentrato di pomodoro.

Analogamente contraddittorio è fra i vari autori e fra le varie fonti della letteratura l'atteggiamento nei confronti del pesce in genere e delle varie specie di pesce. Tutte le specie sono esplicitamente permesse nella dieta a basso contenuto di nickel della società dermatologica neozelandese mentre in altri schemi alcune specie particolari come il tonno, lo sgombrò, il salmone e le aringhe sono proibite. Secondo altre opinioni [69] il pesce fresco non è mai proibito, qualunque sia la specie, ma è proibito soltanto il pesce inscatolato per il rischio del rilascio del nickel dal contenitore stesso. Ma anche riguardo a questo supposto rischio per gli alimenti in scatola in genere, e non solo per il pesce, così come per l'uso di vasellame da cucina, pentole, padelle, bollitori, in acciaio inossidabile non c'è univocità di opinioni ed in alcune indicazioni dietetiche queste proibizioni non sono contemplate. In effetti, le preoccupazioni che ci sono state riguardo alla possibilità degli utensili di acciaio inossidabile di liberare nickel durante la cottura degli alimenti sarebbero state superate dalla dimostrazione che il contributo dato dagli utensili da cucina in acciaio inossidabile alla quantità

totale di nickel assunto per via alimentare è quasi trascurabile [70]. Sarebbe stato rilevato che il nickel rilasciato da una porzione di cibo cotto in pentole già usate è inferiore a quanto contenuto in 5 gr. di cioccolato.

Secondo altre opinioni ancora, tuttavia, il problema potrebbe essere reale almeno nel caso della cottura in pentole e padelle di alimenti acidi come pomodori, aceto e limoni che incrementerebbero il rilascio di nickel dai tegami e gli studi in letteratura che hanno escluso l'importanza di questo meccanismo potrebbero essere stati inficiati da abitudini alimentari nazionali che prevedono in maniera decisamente preminente l'uso di cibi non acidi. Ancor di più, a complicare ulteriormente la situazione, il problema della liberazione di nickel da pentole (ma anche bollitori, tegami, padelle) in acciaio inossidabile potrebbe essere limitato esclusivamente al primo uso di pentole nuove o al primo uso di pentole nuove con alimenti acidi [71]. Negli usi successivi al primo il fenomeno non esisterebbe anche se la superficie interna del vasellame fosse pulita con abrasione.

E' evidente pertanto che, in questo come in altri aspetti della dieta a basso contenuto di nickel, l'atteggiamento non è certamente univoco e si può spaziare dall'esclusione in toto degli utensili da cucina in acciaio inossidabile, all'esclusiva proibizione del loro uso con alimenti acidi, alla proibizione soltanto del consumo degli alimenti acidi che siano stati cotti in stoviglie nuove al primo uso, all'ammissione, sic et simpliciter, dell'uso, senza remore, degli utensili in acciaio inossidabile. C'è dunque una variabilità assoluta di atteggiamento.

Evidente ulteriore incongruenza si rileva nel fatto che in alcuni schemi [65] alcuni alimenti e bevande ed in particolare birra, vino, specialmente rosso, pesci come aringhe, sgombro e tonno, pomodori crudi, cipolle e carote, mele e agrumi e loro succhi siano citati chiaramente come alimenti evidentemente a basso contenuto di nickel ma da evitare in quanto potenzialmente capaci di aggravare l'eczema da nickel [3].

E' contraddittorio ed incongruente ipotizzare che manifestazioni di allergia sistemica al nickel, legate nella comune concezione patogenetica all'esclusiva esuberante presenza di nickel nella quotidiana alimentazione possano non giovare ma anzi peggiorare con l'assunzione di alimenti a basso contenuto del metallo. Nella dieta terapeutica fondata sull'assunzione di alimenti a basso contenuto di nickel alcuni alimenti a basso contenuto potrebbero tuttavia essere lesivi. Perché? Quali sono le evidenze a supporto di queste conclusioni? Come conciliarle in ogni caso con l'ipotesi etiopatogenetica? Apparirebbe logico dubitare che il nickel sia responsabile esclusivo della patologia se non addirittura pensare che il suo ruolo possa essere solo ipotetico.

Nella maggioranza dei casi il contenuto di nickel nell'acqua da bere è molto modesto e l'assunzione di nickel attraverso essa o attraverso altre bevande è considerata trascurabile. Nella maggior parte degli studi i livelli di nickel nell'acqua sorgente e nell'acqua da bere sono in un range fra 1 e 10  $\mu$ g/litro. Esistono tuttavia delle eccezioni e come dimostrato da alcuni studi l'acqua può essere contaminata. Inoltre il nickel può essere relativamente più presente nell'acqua di rubinetto, specialmente quella calda, anche perché l'acqua può erodere il nickel dal rubinetto e dall'impianto idrico in particolare per il ristagno in essi nel corso della notte [13]. La prima acqua che fluisce dal rubinetto al mattino, dopo il ristagno notturno, potrebbe contenere una quantità significativamente più elevata di nickel. Tuttavia nonostante la presenza in letteratura di queste segnalazioni non tutti gli schemi di dieta proposti ne tengono conto e in essi non sempre è proibito l'uso della prima acqua al mattino né per essere bevuta né per cucinare. Anche a tale riguardo, dunque, si deve constatare una forte difformità fra le varie diete.

Infine altri aspetti contraddittori riguardano gli effetti della dieta, la sua durata, l'azione del fumo di sigaretta.

Esplicitamente nella sua review Sharma, dermatologo indiano, sottolinea che con la dieta non si ottiene e non si chiede di ottenere la scomparsa delle manifestazioni della dermatite sistemica da contatto ma soltanto un riduzione della intensità e della frequenza dei flare-up. Viceversa in molti degli studi della letteratura la dieta a basso contenuto di nickel, malgrado tutti i limiti di essa di cui ampiamente si è parlato, sembrerebbe spesso in grado di determinare la completa scomparsa di ogni

manifestazione patologica, cutanea ed extracutanea. Ulteriori incertezze riguardano la durata della dieta che se è abbastanza definita per la fase di eliminazione diagnostica (uno-due mesi) [39] non lo è affatto per la fase terapeutica. Alcuni ritengono che debba essere protratta almeno per sei mesi [72] ma non sembra che in letteratura siano reperibili studi di follow up per quanto si tratti di patologia per definizione persistente per tutta la vita.

Poche dunque le certezze e tantissime le incertezze a proposito della dieta a basso contenuto di nickel.

Infine nei prospetti di dieta consigliati non si accenna mai all'opportunità dell'astensione del fumo di sigaretta per quanto siano presenti in letteratura citazioni sul contenuto di nickel nelle sigarette e non sia escludibile il sospetto che la grave esposizione al fumo di sigaretta possa essere nickel-sensibilizzante [9] o almeno un potenziale fattore scatenante di manifestazioni di iperreattività in persona già sensibilizzata [67]. In altre parole non sarebbe escludibile che qualche manifestazione attribuita all'assunzione orale del nickel nel soggetto sensibilizzato possa essere in realtà legata agli effetti del fumo di sigaretta.

## **Conclusioni**

La valutazione dei dati della letteratura medica sull'allergia sistemica al nickel non permette di trarre conclusioni esaustive. Le incertezze, contraddizioni, incongruenze appaiono numerose e ripetute. Dubbi e mancanza di chiare evidenze sussistono sia riguardo agli aspetti clinici che ai reali rapporti con l'assunzione del metallo. Dubbi anche sulla validità delle procedure diagnostiche nella pratica clinica e sulle procedure in toto degli studi clinici esaminati. Dubbi infine sulla composizione e sul valore terapeutico della stessa dieta a basso contenuto di nickel.

In assenza di autentiche certezze non si può che concludere, come spesso accade, che sono necessari ulteriori e più ampi studi, più rigorosamente condotti, per potersi pronunciare in maniera più decisa sui quesiti oggetto di questa ricerca.

1. McIlveen WD, Negusanti JJ. Nickel in the terrestrial environment. *Sci Total Environ* 1994;148:109-38.
2. Sharma AD (2007) Relationship between nickel allergy and diet. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73:307–312.
3. Flyvholm MA, Nielsen GD, Andersen A. Nickel content of food and estimation of dietary intake. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1984 Dec; 179 (6) :427-31.
4. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. Dietary treatment of nickel dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1985;65:138–142.
5. Veien NK, Menné T. Nickel contact allergy and a nickel-restricted diet. *Semin Dermatol.* 1990;9:197–205.
6. Venuti A, Di Fonso M, Romano A. Allergia al nichel: stato dell'arte. *Not Allerg* 1994;13:95-7.
7. Schiavino D, Nucera E, Alonzi C, Buonomo A, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, La Torre G, Sabato V, Pecora V, Patriarca G. A clinical trial of oral hyposensitization in systemic allergy to nickel. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006 Jul-Sep;19(3):593-600.
8. Falagiani P, Di Gioacchino M, Ricciardi L, Minciullo PM, Saitta S, Carni A, Santoro G, Gangemi S, Minelli M, Bozzetti MP, Massari S, Mauro S, Schiavino D. Systemic nickel allergy syndrome (SNAS). A review. *Rev Port Imunoalergologia* 2008; 16 (2):135-147.
9. Fernanda Torres, Maria das Graças, Mota Melo, Antonella Tosti. Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2009;2 39–48.
10. Swedish Food Administration (sito web)
11. Luz S. Fornacier, Stephen C. Dreskin, Donald Y.M. Leung. Allergic Skin Disease. *J Allergy Clin. Immunol* 2010; 125:S138-49.
12. Picarelli A, Di Tola M, Vallecoccia A, Libanori V, Magrelli M, Carlesimo M, Rossi A. Oral Mucosa Patch Test: A New Tool to Recognize and Study the Adverse Effects of Dietary Nickel Exposure. *Biol Trace Elem Res.* 2010 Mar 5.
13. Andersen K E, Nielsen G D, Flyvholm M A, Fregert S, Gruvberger B. Nickel in tap water. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 140–143.
14. Kuligowski J, Halperin KM. Stainless steel cookware as a significant source of nickel, chromium, and iron. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1992;23(2):211–215.
15. Accominotti M, Bost M, Haudrechy P, et al. Contribution to chromium and nickel enrichment during cooking of foods in stainless steel utensils. *Contact Dermatitis.* 1998;38(6):305–310.

16. Tsoumbaris P, Tsoukali-Papadopoulou H. Heavy metals in common foodstuff quantitative analysis. *Bull Environ Contam Toxicol* 1994;53:61-6.
17. Roggi C, Merlo E, Minoia C. Nickel food exposure. *Ann Ig* 1997 May-Jun; 9 (3):221-7.
18. Nielsen GD, Flyvholm MA. Risk of high nickel intake with diet. *IARC Sci Publ.* 1984; (53): 333-8.
19. Nielsen NH, Menne T. Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. 1992 *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1992;72:456-460.
20. The ESSCA Writing Group. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:174-181.
21. Seidenari SA, Manzini BM, Motolese A. Contact sensitization in infants: report of 3 cases. *Contact Dermatitis.* 1992; 27:319-320.
22. Fisher AA Allergic contact dermatitis in early infancy. *Cutis* 1994; 54:300-302.
23. Lepoittevin J-L (eds) *Textbook of contact dermatitis.* Springer, Berlin, pp 355-366.
24. Christensen OB, H. Moller. External ed internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis.* 1975; 1:136-41.
25. Menné T, Veien NK (2001). Systemic contact dermatitis. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ,
26. Erdmann SM, Werfel T. Hematogenous contact eczema induced by foods *Hautarzt.* 2006 Feb;57(2):116-20.
27. N. Raison-Peyron, O. Guillard , Z. Khalil, J.-J. Guilhou and B. Guillot. Nickel-elicited systemic contact dermatitis from a peripheral intravenous catheter. Department of Dermatology and Allergology, 80, avenue Augustin Fliche, Montpellier University Hospital, 34 295 Montpellier Cedex 5, and <sup>2</sup> Department of Biochemistry and Toxicology, Poitiers University Hospital, 86021 Poitiers cedex BP577, France  
Correspondence to N. Raison-Peyron
28. Schiavino, Immunoterapia per il nichel. Presentazione al convegno DIARI 2007.
29. Sánchez-Morillas L, Reaño Martos M, Rodríguez Mosquera M, Iglesias Cadarso C, González Sánchez L, Domínguez Lázaro AR. Baboon syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004 Jan-Feb;32(1):43-5.
30. Kolodziej T, Szepietowski JC, Sikora J, Bialynick-Birula R. The baboon syndrome due to nickel. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2003;11(1):29-31.
31. Klaus E. Andersen, Niels Hjorth, Torkil Menné The baboon syndrome: systemically-induced allergic contact dermatitis. Department of Dermatology, Gentofte Hospital, 2900 Hellerup, Denmark

Correspondence to Niels Hjorth, M.D., Department of Dermatology, Gentofte Hospital, 2900 Hellerup, Denmark

32. P. Häusermann, Th. Harr and A. J. Bircher Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? Correspondence to Andreas J Bircher.
33. Guerra L, Rogkakou A, Massacane P, Gamalero C, Compalati E, Zanella C, et al. Role of contact sensitization in chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:88-90.
34. Turi MC, Di Claudio F, Schiavone C, Verna N, Perrone A, Cavallucci E, Di Gioacchino M. Systemic Nickel Allergy Syndrome: an update. *It J Allergy Clin Immunol* 2008; 18:98-102.
35. Di Berardino F, Alpini D, Cesarani A. Nickel earlobe dermatitis and clinical non-relevance of the oral exposure. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Nov;22(10):1215-7.
36. Veien N K, Kaaber K. Nickel, cobalt and chromium sensitivity in patients with pompholyx (dyshidrotic eczema). *Contact Dermatitis* 1979; 5: 371–374.
37. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Nørholm A. Dietary restrictions in the treatment of adult patients with eczema. *Contact Dermatitis*. 1987;17(4):223–228.
38. Veien N K, Hattel T, Justesen O, Nørholm A. Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive patch tests to nickel and/or cobalt. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 321–325.
39. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Low nickel diet: an open, prospective trial. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:1002–1007.
40. Antico A, Soana R. Chronic allergic-like dermatopathies in nickelsensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts. *Allergy Asthma Proc*. 1999;20:235–242.
41. Röhrl K, Stenberg B. Lifestyle factors and hand eczema in a Swedish adolescent population. *Contact Dermatitis*. 2010 Mar; 62 (3) :170-6.
42. Jordan WP Jr, King SE. Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. *J Am Acad Dermatol*. 1979 Dec;1(6):506-8.
43. Gawkrödger D J, Cook S W, Fell G S, Hunter J A. Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *Br J Dermatol* 1986; 115: 33–38.
44. Hindsen M, Bruze M, Christensen OB. Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:616–623.
45. Jensen CS, Menné T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose–response study. *Contact Dermatitis*. 2003;49:124–132.
46. Jensen CS, Menne T, Johansen JD. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2006;54:79-86.

47. Fernandez-Redondo V.,P. Gomez-Centeno and J. Toribio 1998. Chronic urticaria from a dental bridge. *Contact dermatitis* 38:178.
48. Trombelli L, Virgili A, Corazza M, Lucci R. “Systemic contact dermatitis from an orthodontic appliance”. *Contact Dermatitis*. 1992;27:259-60.
49. Schuh A, Lill C, Hönle W, Effenberger H. Prevalence of allergic reactions to implant materials in total hip and knee arthroplasty *Zentralbl Chir*. 2008 Jun;133(3):292-6.
50. Volkman KK, Inda MJ, Reichl PG, Zacharisen MC. Adverse reactions to orthodontic appliances in nickel-allergic patients. *Allergy Asthma Proc*. 2007 Jul-Aug;28(4):480-4.
51. Riccardo Asero, Massimo Cugno, Alberto Tedeschi. Chronic urticaria: One step forward and two steps back. *J Am Acad Dermatol* volume 57, number 2
52. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1113-7.
53. Pizzutelli Silvio. “Allergologia per il pediatra”. Editeam 2003. Pag 323 e segg.
54. Pizzutelli Silvio. “Allergologia per il pediatra. Terza Edizione”. Editeam 2010. Pag. 827 e segg.
55. Abeck D, Traenckner I, Steinkraus V, Vieluf D, Ring J. Chronic urticaria due to nickel intake. *Acta Derm Venereol*. 1993 Dec;73(6):438-9.
56. Schiavino D. Systemic nickel allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005 Oct-Dec;18(4 Suppl):7-9.
57. Minelli M, Schiavino D, Musca F, Bruno ME, Falagiani P, Mistrello G, et al. Oral hyposensitization to nickel in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008.
58. Minelli M. Nickel vaccination: today and tomorrow. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(4 Suppl):19–20.
59. Minelli M, Schiavino D, Musca F, Bruno ME, Falagiani P, Mistrello G, Riva G, Braga M, Turi MC, Di Rienzo V, Petrarca C, Schiavone C, Di Gioacchino M. Oral hyposensitization to nickel induces clinical improvement and a decrease in TH1 and TH2 cytokines in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Jan-Mar;23(1):193-201.
60. Di Gioacchino M, Masci S, Cavallucci E, Pavone G, Andreassi M, Gravante M, Pizzicannella G, Boscolo P. Immuno-histopathologic changes in the gastrointestinal mucosa in patients with nickel contact allergy. *G Ital Med Lav*. 1995;17:33-6.

61. Sunderman FW Jr, Dingle B., Hopfer SM, Swift T. Acute Nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am J Ind Med* 1988; 14 (3):257-66.
62. Webster JD, Parker TF, Alfrey AC, Smythe WR, Kubo H, Neal G, Hull AR. Acute nickel intoxication by dialysis. *Ann Intern Med* 1980 May; 92 (5):631-633.
63. Judy Fuentebella, John A. Kerner. Nickel Toxicity Presenting as Persistent Nausea and Abdominal Pain . *Dig Dis Sci* (2010) 55:2162–2164.
64. Mahdi G, Israel DM, Hassall E. Nickel dermatitis and associated gastritis after coin ingestion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996 Jul;23(1):74-6.
65. Purello D'Ambrosio F, Bagnato GF, Guarneri B, Musarra A, Di Lorenzo G, Dugo G, Ricciardi L. The role of nickel in foods exacerbating nickel contact dermatitis. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 46): 143-145.
66. Brera S., Nicolini a. Respiratory manifestations due to nickel *Acta Otorhinolaryng Ital* 25. 113-115, 2005
67. Björn Regland, MD et al. Nickel allergy is found in a majority of women with chronic fatigue syndrome and muscle pain.....*Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, Vol 8 (1) 2001, pp 57-65.
68. Panzani RC, Schiavino D, Nucera E, Pellegrino S, Fais G, Schinco G, Patriarca G. Oral hyposensitization to nickel allergy: preliminary clinical results. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995 May-Jun;107(1-3):251-4.
69. Matthew J. Zirwas, Matthew A. Molenda. Dietary Nickel as a Cause of Systemic Contact Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009 June; 2(6): 39–43.
70. Flint GN, Packirisamy S. Systemic nickel: the contribution made by stainless-steel cooking utensils. *Contact Dermatitis* 1995;32:218–224.
71. Flint GN, Packirisamy S. Purity of food cooked in stainless steel utensils. *Food Addit Contam* 1997 Feb-Mar; 14 (2):115–26.
72. Purello D'Ambrosio F, Gangemi S, Levanti C, Ricciardi L, Cuzzocrea S. Dermatite da Nichel introdotto con gli alimenti. *G Ital Allergol Immunol Clin* 1996;6:4-9