

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E. Tozzi

Comitato di Redazione
Giuseppe Baviera, Clementina Canessa, Bianca Lattanzi,
Marina Macchiaiolo, Umberto Pelosi, Neri Pucci

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

Editore
Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Luciana Indinnimeo

Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere
Iride Dello Iacono

Consiglieri
Salvatore Barberi, Iride Dello Iacono, Umberto Pelosi,
Giuseppe Pingitore, Giampaolo Ricci

Segretario
Salvatore Barberi

Revisori dei conti
Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

Supplemento 1

01

febbraio 2012 • anno XXVI



www.riap.it



Per la corrispondenza scientifica:
Alberto E. Tozzi, Manuela Moncada
E-mail: redazioneriap@gmail.com

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:
Manuela Mori
Pacini Editore S.p.A.
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@pacinieditore.it

Abbonamenti

La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.
Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).

I prezzi di abbonamento per l'anno 2012 per i non soci sono i seguenti:

Italia: Euro 75; Estero: Euro 85;

Singolo fascicolo: Euro 30.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca - 56121 Pisa

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: abbonamenti@pacinieditore.it

<http://www.pacinimedica.it>

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86

Rivista stampata su carta TCF
(Total Chlorine Free) e verniciata idro.

Finito di stampare nel mese di febbraio 2012
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
www.pacinieditore.it

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa).

ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELL'ALLERGIA: LE LINEE GUIDA DRACMA (diagnosi e terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino)

Alessandro Fiocchi (*coordinatore*), Jan Brozek, Holger Schünemann (*coordinatore*), Sami L. Bahna, Andrea von Berg, Kirsten Beyer, Martin Bozzola, Julia Bradsher, Enrico Compalati, Motohiro Ebisawa, Maria Antonieta Guzman, Haiqi Li, Ralf G. Heine, Paul Keith, Gideon Lack, Massimo Landi, Alberto Martelli, Fabienne Rancé, Hugh Sampson, Airton Stein, Luigi Terracciano, Stefan Vieths

Parole chiave: allergia alle proteine del latte vaccino, test alimentare orale, epidemiologia, DBPCFC, miscela di aminoacidi, formula idrolizzata di latte, formula idrolizzata di riso, formula idrolizzata di soia, skin prick test, IgE-specifiche, OIT, SOTI, GRADE

Gli Autori

Alessandro Fiocchi, MD, Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

Holger Schünemann*, MD, Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Health Sciences Centre, 1200 Main Street West Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada.

Sami L. Bahna, MD, Pediatrics & Medicine, Allergy & Immunology, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, LA 71130.

Andrea Von Berg, MD, Research Institute, Children's Department, Marien-Hospital, Wesel, Germany.

Kirsten Beyer, MD, Charité Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Germany.

Martin Bozzola, MD, Department of Pediatrics, British Hospital-Perdriel 74-CABA-Buenos Aires, Argentina.

Julia Bradsher, PhD, Food Allergy & Anaphylaxis Network, 11781 Lee Jackson Highway, Suite 160, Fairfax, VA 22033.

Jan Brozek*, MD, Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Health Sciences Centre, 1200 Main Street West Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada.

Enrico Compalati*, MD, Allergy & Respiratory Diseases Clinic, Department of Internal Medicine, University of Genoa, 16132 Genoa, Italy.

Motohiro Ebisawa, MD, Department of Allergy, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Sagami-hara National Hospital, Kanagawa 228-8522, Japan.

Maria Antonieta Guzman, MD, Immunology and Allergy Division, Clinical Hospital University of Chile, Santiago, Chile. Santos Dumont 999.

Haiqi Li, MD, Professor of Pediatric Division, Department

of Primary Child Care, Children's Hospital, Chongqing Medical University, China, 400014.

Ralf G. Heine, MD, FRACP, Department of Allergy & Immunology, Royal Children's Hospital, University of Melbourne, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia.

Paul Keith, MD, Allergy and Clinical Immunology Division, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

Gideon Lack, MD, King's College London, Asthma-UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma, Department of Pediatric Allergy, St Thomas' Hospital, London SE1 7EH, United Kingdom.

Massimo Landi, MD, National Pediatric Healthcare System, Italian Federation of Pediatric Medicine, Territorial Pediatric Primary Care Group, Turin, Italy.

Alberto Martelli, MD, Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

Fabienne Rancé, MD, Allergologie, Hôpital des Enfants, Pôle Médicochirurgical de Pédiatrie, 330 av. de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex, France.

Hugh Sampson, MD, Jaffe Food Allergy Institute, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, NY 10029-6574.

Airton Stein, MD, Conceicao Hospital, Porto Alegre, Brazil.

Luigi Terracciano*, MD, Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

Stefan Vieths, MD, Division of Allergology, Paul-Ehrlich-Institut, Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, D-63225 Langen, Germany.

* Member of the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group

Revision Panel

Amal Assa'ad, MD, Division of Allergy and Immunology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.

Carlos Baena-Cagnani, MD, LIBRA Foundation Argentina, Division of Immunology and Respiratory Medicine, Department of Pediatric, Infantil Hospital Cordoba, Santa Rosa 381, 5000 Cordoba, Argentina.

GR Bouygue, MSc, Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

Walter Canonica, MD, Allergy & Respiratory Diseases Clinic, Department of Internal Medicine, University of Genoa, 16132, Genoa, Italy.

Christophe Dupont, MD, Service de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital Saint Vincent de Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75674, Paris Cedex 14, France.

Yehia El-Gamal, MD, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt.

Matthew Fenton, MD, Asthma, Allergy and Inflammation Branch, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, 6610 Rockledge Dr., Bethesda, MD 20892.

Rosa Elena Huerta Hernandez, MD, Pediatric Allergy Clinic, Mexico City, Mexico.

Manuel Martin-Esteban, MD, Allergy Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

Anna Nowak-Wegrzyn, MD, Jaffe Food Allergy Institute, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, NY 10029-6574.

Ruby Pawankar, MD, Department of Otolaryngology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Tokyo, 113 Japan.

Susan Prescott, MD, School of Pediatrics and Child Health, University of Western Australia, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, Australia.

Patrizia Restani, PhD, Department of Pharmacological Sciences, University of Milan, Italy.

Teresita Sarratud, MD, Department of Pediatrics, University of Carabobo Medical School at the Carabobo Hospital, Valencia, Venezuela.

Aline Sprickelmann, MD, Department of Pediatric Respiratory Medicine and Allergy, Emma Children's Hospital Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands.

Sommario

Prefazione	
<i>L. Indinnimeo</i>pag.	7
Capitolo 1	
Introduzione e definizioni..... »	9
Capitolo 2	
Metodologia »	11
Capitolo 3	
Epidemiologia dell'APLV »	13
Capitolo 4	
Allergeni del latte..... »	19
Capitolo 5	
Meccanismo immunologico dell'APLV »	27
Capitolo 6	
Storia clinica e sintomatologia dell'APLV »	33
Capitolo 7	
La diagnosi di APLV secondo le precedenti Linee Guida..... »	43
Capitolo 8	
La dieta di eliminazione nel percorso diagnostico dell'APLV »	47
Capitolo 9	
Linee Guida per la diagnosi di APLV »	49
Capitolo 10	
Test alimentare orale nella diagnosi dell'APLV »	61
Capitolo 11	
La storia naturale dell'APLV »	69
Capitolo 12	
Trattamento dell'APLV secondo le Linee Guida precedenti »	75
Capitolo 13	
Quando è possibile eliminare le proteine del latte dalla dieta senza sostituire il latte vaccino? »	79
Capitolo 14	
Linee Guida per la scelta di latte in formula sostitutivo »	83

Capitolo 15	
Latte di animali diversi come sostituti del latte vaccino	» 89
Capitolo 16	
Considerazioni nutrizionali nel trattamento dell'APLV	» 95
Capitolo 17	
Scelta della formula sostitutiva appropriata nelle diverse presentazioni cliniche	» 99
Capitolo 18	
Raccomandazioni GRADE sull'immunoterapia per l'APLV	» 101
Capitolo 19	
Bisogni insoddisfatti. Raccomandazioni per la ricerca. Implementazione del DRACMA	» 103

Prefazione

Al termine di un gravoso lavoro di traduzione e di confronto vede la luce la traduzione italiana delle Linee Guida sulla allergia al latte vaccino DRACMA. Volute dalla World Allergy Organization, queste Linee Guida sono ormai strumento operativo quotidiano per i clinici di ogni parte del mondo. Lo sono diventate per il prestigio dell'organizzazione che le ha prodotte, ma anche – soprattutto – per la loro riconosciuta indipendenza e per la praticità del loro uso. Tra le misure decise per la loro diffusione, vi è stata la traduzione in diverse lingue; così, dopo la traduzione cinese e francese e prima di quella spagnola, ecco oggi la traduzione italiana. La scelta in Italia è stata quella di tradurle integralmente, così da

mettere a disposizione del pediatra non solo le raccomandazioni, ma le ragioni scientifiche che le hanno dettate. Questa scelta è quella giusta per un contesto culturalmente maturo come quello italiano, e speriamo sia apprezzata dai pediatri, dai pazienti, dalle aziende sanitarie che ne usufruiranno. L'augurio, nel licenziarlo, è che i colleghi vi riservino un'attenzione pari all'importanza del tema trattato.

Luciana Indinnimeo
Presidente

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

La traduzione delle Linee Guida DRACMA è stata resa possibile da un grant educativo non vincolante di PLASMON.

Le Linee Guida DRACMA non sarebbero state possibili senza la dedizione non solo di coloro che figurano come autori e revisori, ma anche di chi le ha verificate e rese attuali dalla prospettiva di diverse aree culturali della pediatria italiana. Infatti, designati dalle rispettive società scientifiche, un pannello di commentatori ha lavorato sulla loro interpretazione. Un particolare ringraziamento per il lavoro svolto va ai seguenti colleghi:

- per la Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica - Mauro Calvani, Gianluigi Marseglia, Franco Paravati, Giampaolo Ricci;
- per la Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica - Roberto Berni Canani, Carlo Catassi, Alberto Ravelli, Riccardo Troncone;
- per la Società Italiana di Nutrizione Pediatrica - Enza

D'Auria, Vito Miniello, Enrica Riva, Francesco Savino, Andrea Vania, Elvira Verduci;

- per la Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili - Michele Miraglia del Giudice, Pietro Cantone, Marco Sala, Luigi Terracciano, Mariangela Tosca, Stefania Zanconato;
- per la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale - Daniele Ghiglioni, Paolo Meglio, Luisa Notari, Diego Peroni, Silvia Scaglioni.

Due persone vanno in particolare menzionate come artefici della traduzione italiana di DRACMA. Si tratta del dottor Luciano Licciardello, autore della gran parte del draft italiano, e del dottor Filippo Brandi. Agendo come volontari della associazione per la ricerca sull'allergia e l'asma infantile – ALLEGRIA – hanno profuso in questo lavoro tutto l'entusiasmo di chi nella cura del bambino crede da sempre. A questo hanno aggiunto l'esperienza di chi nella medicina e nella pediatria ha sempre cercato prima di tutto il beneficio per il paziente.

Introduzione e definizioni

Introduzione

Le Società di Immunologia Clinica e di Allergologia hanno pubblicato Linee Guida per la gestione delle allergie alimentari^{1,2}. Queste Linee Guida sono ora considerate come uno strumento di ricerca traslazionale progettato per fornire parametri di riferimento all'avanguardia per la miglior pratica clinica, offrendo ai clinici i frutti della evidenza per la loro pratica quotidiana. Esse sono da utilizzare in un contesto di apprendimento interattivo con la comunità scientifica sia nazionale che internazionale. Nella gestione dell'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), erano la diagnosi ed il trattamento a dover beneficiare della rivalutazione della letteratura più recente, perché abbiamo già numerose e concordi Linee Guida sulla prevenzione³⁻⁶ mentre per il trattamento le ultime raccomandazioni pubblicate risalivano alla fine del secolo scorso^{7,8}. Pertanto nel 2008, la Commissione Speciale per l'Allergia Alimentare dell'Organizzazione Mondiale per l'Allergia (WAO) ha identificato l'APLV come un settore necessitante di una razionalizzazione basata su un consenso di esperti nella revisione della letteratura clinica disponibile. L'obiettivo è stato quello di affrontare la gestione di un gravoso problema mondiale di sanità pubblica. È in questo contesto che è stato progettato **Diagnosi e razionale per l'azione contro l'allergia al latte vaccino (DRACMA)** con lo scopo di fornire ai Medici in tutto il mondo uno strumento di gestione per affrontare l'APLV dalla diagnosi al trattamento. Sono stati coinvolti allergologi, pediatri (allergologi e generalisti), gastroenterologi, dermatologi, epidemiologi, metodologi, dietologi, chimici alimentaristi e rappresentanti delle organizzazioni del paziente allergico, raggruppati (sulla base delle loro competenze), sia nel gruppo degli autori che in quello dei revisori senza potere esecutivo. In definitiva, DRACMA è dedicato ai nostri pazienti, soprattutto i più giovani, per i quali speriamo di alleviare, attraverso il dibattito interattivo, l'apprendimento integrato e lo sforzo collettivo in corso, il peso della loro gravosa problematica.

Definizioni

Reazioni avverse in seguito alla ingestione di latte vaccino, si possono manifestare ad ogni età dalla nascita ed anche nel caso di neonati allattati esclusivamente al seno, ma non tutte queste reazioni sono di natura allergica. Una revisio-

ne della nomenclatura allergologica è stata pubblicata in Europa nel 2001⁹ ed approvata poi dalla WAO¹⁰. Sotto la definizione generale di "ipersensibilità al latte" si comprendono l'ipersensibilità non allergica (tradizionalmente definita "intolleranza al latte vaccino"), e l'ipersensibilità allergica al latte (propriamente detta "allergia al latte vaccino"). Quest'ultima definizione richiede l'individuazione di un meccanismo immunitario di base. In DRACMA, il termine "allergia" si atterra alla definizione della WAO ("l'allergia è una reazione di ipersensibilità innescata da specifici meccanismi immunologici"). Nella maggior parte dei bambini con APLV, questa condizione può essere immunoglobulina-E (IgE)-mediata e si pensa che si manifesti come espressione fenotipica di atopia, associata (o anche in assenza di) a eczema atopico, rinite allergica e/o asma. Tuttavia, un sottogruppo di pazienti presenta allergia non IgE-mediata (probabilmente cellulosa-mediata) e manifesta principalmente sintomi gastro-intestinali in risposta all'ingestione di latte vaccino.

Bibliografia

- 1 American College of Allergy, Asthma, & Immunology. *Food allergy: a practice parameter*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96 (3 Suppl 2):S1-68.
- 2 Mukoyama T, Nishima S, Arita M, et al; Food Allergy Committee, Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. *Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan*. Allergol Int 2007;56:349-61.
- 3 Prescott SL. *The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children*. Med J Aust 2005;182:464-7.
- 4 Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:291-307.
- 5 Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:103-11.
- 6 Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:196-205.
- 7 Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. *Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and*

- the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999;81:80-4.*
- ⁸ American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Hypoallergenic infant formulae*. Pediatrics 2000;106:346-9.
- ⁹ Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J. *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. Allergy 2001;56:813-24.
- ¹⁰ Johansson SG, Bieber T, Dahl R. *Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-6.

Metodologia

La struttura delle Linee Guida è il risultato del parere dell'intero gruppo di lavoro. Le parti descrittive, cioè i capitoli 1-8, 9-13, 15, 17 e 19 includono la letteratura pertinente l'APLV e le ricerche effettuate utilizzando gli algoritmi riportati nell'Appendice 1 (vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, p. 135). Per questi capitoli, il peso relativo dei suggerimenti validi ai fini del DRACMA riflette il parere degli esperti del gruppo di lavoro. Essi possono contenere indicazioni generali, ma nessuna raccomandazione evidence-based. Il consenso su queste indicazioni è stato espresso dai membri del gruppo usando una checklist dettagliata sugli elementi clinici considerati rilevanti in base all'analisi della letteratura. Per i capitoli evidence-based, cioè i capitoli 9, 14, 18, è stata usata la metodologia GRADE per la definizione dei trattamenti e delle tematiche diagnostiche. Il pannello clinico di DRACMA ha collaborato con i membri del GRADE sui quesiti clinici e la loro portata dopo varie fasi di messa a punto. Il gruppo GRADE ha consultato in modo indipendente la letteratura rilevante, e la sua analisi è stata condotta in modo cieco agli altri partecipanti. I membri del gruppo hanno esplicitamente valutato l'importanza di tutti i risultati graduandoli su una scala da 1 a 9, dove l'estremità superiore della scala (7-9) individua i risultati di fondamentale importanza per il processo decisionale, le valutazioni da 4 a 6 rappresentano risultati che sono importanti, ma non critici e le valutazioni da 1 a 3 sono elementi di importanza limitata. Sono state preparate sintesi delle evidenze seguendo le metodologie del gruppo GRADE¹⁻⁶ sulla base delle revisioni sistematiche elaborate da un team indipendente di membri del Gruppo di lavoro GRADE (JLB e HJS supportato da cinque collaboratori della ricerca). L'approccio GRADE suggerisce che prima della stadiazione della qualità delle prove e il peso di ciascuna raccomandazione, gli autori delle linee guida devono prima individuare la più recente revisione sistematica, ben condotta, delle prove ritenute appropriate per rispondere ai quesiti clinici rilevanti, o di effettuarne una quando non è disponibile. Questa dovrebbe essere seguita dalla elaborazione di una sintesi trasparente delle evidenze, analoga alla creazione dei profili di evidenza GRADE, sui quali il gruppo baserà il suo giudizio, espresso come percentuale di accordo tra i componenti⁷. Abbiamo preparato tre revisioni sistematiche mirate sulle problematiche coperte dalle Linee Guida (la diagnosi, l'uso di formule e l'immunoterapia dell'APLV). Abbiamo consultato MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library (compresi Cochrane Central

Register of Controlled Trials, DARE, NHS EED) per gli studi pertinenti. Sono stati inclusi studi pubblicati fino al settembre 2009. Abbiamo sviluppato i profili di evidenza GRADE (sintetizzati in tabelle) per i quesiti clinici basati sulle revisioni sistematiche. Le sintesi delle evidenze sono state riviste dai membri del gruppo includendo correzioni e commenti. Abbiamo valutato la qualità delle evidenze secondo la metodologia descritta dal GRADE system^{1 2 3 8}, in cui sulla base di espliciti criteri metodologici essa viene classificata come "alta", "moderata", "bassa" o "molto bassa". Il gruppo di lavoro Linee Guida DRACMA ha rivisto le sintesi delle evidenze e le bozze delle Linee Guida, e ha formulato le sue raccomandazioni incluse le considerazioni esplicite di qualità delle evidenze, benefici, danni, oneri, costi, valori e preferenze, descritte come "valori e preferenze" o nelle sezioni "Osservazioni" di ciascuna raccomandazione come indicato in precedenza⁹. Si è raggiunto il consenso su tutte le raccomandazioni. Le dichiarazioni sui valori di fondo, le preferenze e le osservazioni, sono parte integrante delle raccomandazioni e servono a facilitare l'interpretazione accurata delle raccomandazioni stesse: pertanto non possono essere omesse nelle citazioni o nelle traduzioni delle Linee Guida DRACMA. In questo documento l'espressione "valori e preferenze" si riferisce al peso relativo che si attribuisce a particolari benefici, danni, oneri e costi per determinare il loro bilanciamento. Si è utilizzato il percorso decisionale descritto in precedenza per determinare la forza delle raccomandazioni^{1 10}. Le informazioni disponibili, per il gruppo, sui costi della diagnosi e del trattamento dell'allergia al latte vaccino IgE-mediata sono scarse ed è molto probabile che esse varino notevolmente tra le differenti aree geografiche e giurisdizioni. Il costo, pertanto, svolge un ruolo limitato in queste raccomandazioni. Tuttavia, quando abbiamo preso in considerazione le spese e i costi delle risorse, abbiamo utilizzato le proiezioni del sistema sanitario¹¹. Se per il singolo paziente, il costo potrebbe non essere un problema quando la strategia della prestazione od il trattamento è fornito a prezzo ridotto o gratuito, tuttavia medici e pazienti devono considerare le conseguenze sulle risorse locali in sede di interpretazione di queste raccomandazioni. Seguendo l'approccio GRADE abbiamo classificato le raccomandazioni in queste Linee Guida come "forte" o "condizionata e/o debole". La forza delle raccomandazioni dipende da un bilanciamento tra il tutto auspicabile ed il tutto indesiderabile in conseguenza di un intervento (cioè beneficio clinico netto) e la qualità delle evidenze disponibili.

Tab. I. Interpretazione di raccomandazione "forte" e "debole".

Implicazioni	Raccomandazione forte	Raccomandazione debole
Per i pazienti	La maggior parte delle persone, in questa situazione, vorrebbe consigli su come agire, e solo una piccola parte non lo vorrebbe. Probabilmente non sono necessari supporti per aiutare le persone a prendere decisioni coerenti con i loro valori e preferenze.	La maggior parte delle persone, in questa situazione, vorrebbe consigli su come agire ma molti non lo vorrebbero.
Per i medici	La maggior parte delle persone dovrebbe ricevere l'intervento. L'adesione a questa raccomandazione secondo la direttiva potrebbe essere utilizzata come criterio di qualità o come indicatore di prestazioni.	Si deve riconoscere che per il singolo paziente sono appropriate diverse possibilità e che è necessario aiutare ogni paziente a raggiungere una scelta di gestione coerente con i suoi valori e preferenze. Un supporto può essere utile per aiutare i pazienti per prendere decisioni coerenti con i loro valori e preferenze.
Per i decisori politici	Le raccomandazioni possono essere, in molte situazioni, adattate come strategia operativa	La strategia operativa richiederà un dibattito sostanziale ed il coinvolgimento delle terze parti paganti e/o interessate

li, i valori, le preferenze ed il costo (l'utilizzo delle risorse)¹. In generale, maggiore è la qualità delle prove a sostegno, tanto più è probabile che la raccomandazione sia forte. Raccomandazioni forti ma basate su prove di qualità bassa o molto bassa sono rare, ma possibili¹².

Per le raccomandazioni forti abbiamo usato la dicitura "raccomandiamo", per le raccomandazioni condizionate la dicitura "si consiglia".

Nella Tabella I è presentata l'interpretazione proposta delle raccomandazioni "forte" e "debole". Valutare l'interpretazione di questi due gradi (forte o condizionata) sul peso delle raccomandazioni è essenziale per il processo clinico decisionale.

Come utilizzare queste raccomandazioni

Le Linee Guida DRACMA non intendono imporre uno standard di cura per i singoli paesi e giurisdizioni. Esse dovrebbero, come ogni linea guida, fornire una base per decisioni razionali per i medici ed i loro pazienti circa la gestione della allergia al latte vaccino. I medici, i pazienti, le terze parti paganti (oppure le terze parti interessate), i comitati istituzionali di revisione, altre parti interessate o altri diretti interessati non dovrebbero mai vedere queste raccomandazioni come diktat. Le raccomandazioni forti basate su evidenze di alta qualità si applicano alla maggior parte dei pazienti per i quali queste raccomandazioni sono fatte, ma non possono essere applicate a tutti i pazienti ed in tutte le circostanze. Nessuna raccomandazione può prendere in considerazione tutte le caratteristiche, spesso impellenti, delle situazioni cliniche individuali. Pertanto, nessuno preposto a valutare le azioni dei medici, dovrebbe provare ad applicare meccanicamente od automaticamente le raccomandazioni delle Linee Guida DRACMA.

Bibliografia

- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. *Going from evidence to recommendations*. BMJ 2008;336:1049-51.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. *What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?* BMJ 2008;336:995-8.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2008;336:924-6.
- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. *Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations*. Health Res Policy Syst 2006;4:21.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Fretheim A. *Improving the use of research evidence in guideline development: 6. Determining which outcomes are important*. Health Res Policy Syst 2006;4:18.
- World Health Organization. *Global Programme on Evidence for Health Policy. Guidelines for WHO Guidelines*. EIP/GPE/EQC/2003.1. Geneva, 2003.
- Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. *Transparent development of the WHO rapid advice guidelines*. PLoS Med 2007;4:e119.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies*. BMJ 2008;336:1106-10.
- Schünemann HJ, Munger H, Brower S, et al. *Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest 2004;126:174S-178S.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. *An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:605-14.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. *Incorporating considerations of resources use into grading recommendations*. BMJ 2008;336:1170-3.
- Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. *Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update*. Allergy 2008;63:38-46.

Epidemiologia dell'APLV

Riassunto

Non ci sono indagini sulle popolazioni e trend evolutivi geografici per le allergie alimentari negli adulti o nei bambini (anche se la situazione è diversa per l'asma pediatrica e per la rinite) e questo bisogno insoddisfatto è particolarmente sentito per l'APLV. La percezione di allergia al latte è molto più frequente di quanto confermato nell'APLV. Le casistiche di pazienti con APLV variano rispettivamente tra 1 e 17,5%, 1 e 13,5% e da 1 a 4% in età prescolare, nei bambini dai 5 ai 16 anni di età e negli adulti. Nello studio tedesco *Multi-Centric Allergy Study*, le sensibilizzazioni IgE-specifiche al latte vaccino progressivamente diminuiscono da circa il 4 per cento a 2 anni a meno di 1 per cento a 10 anni di età. I dati epidemiologici più attendibili sono quelli da coorti neonatali che sono esenti da bias di selezione. Ci sono cinque studi confermati dal challenge. La prevalenza dell'APLV durante l'infanzia varia dall'1,9% in uno studio finlandese, al 2,16% nell'isola di Wight, al 2,22% in uno studio in Danimarca, al 2,24% in Olanda fino al 4,9% in Norvegia. I pazienti con APLV sviluppano sintomi gastrointestinali dal 32 al 60% dei casi, sintomi cutanei dal 5 al 90% e anafilassi dallo 0,8 al 9% dei casi. La frequenza di anafilassi è la principale preoccupazione come sottolineato in molti studi sull'APLV. Una review bibliografica riporta che quasi un terzo dei bambini con dermatite atopica (AD) ha ricevuto una diagnosi di APLV dopo una dieta di eliminazione e di un test di challenge alimentare orale, e circa il 40-50% dei bambini con meno di un anno di età con APLV è affetto anche da AD. Infine, stante l'attuale popolazione e le distribuzioni geografiche sconosciute, per gli allergologi sono in primo luogo necessarie indagini epidemiologiche su scala globale più dettagliate. Un ampio studio epidemiologico, sostenuto dalla Commissione Europea, è in corso su 10 coorti neonatali e mira a fornire i primi dati di prevalenza per quanto riguarda il sospetto di APLV, la sensibilizzazione al latte vaccino, e la diagnosi confermata con il test da carico alimentare orale.

Introduzione

Nella popolazione europea si stima che circa 11-26 milioni di persone soffrano di allergie alimentari¹. Se questa prevalenza è coerente in tutto il mondo e proiettando la popolazione mondiale a 6.659.040.000 persone, ciò si traduce in 220-520 milioni di persone colpite² e questo rappresenta

un onere molto rilevante per la salute globale. Sebbene ci siano indagini sulla storia naturale e sulle tendenze della prevalenza nei bambini dei sintomi di asma, rino-congiuntivite allergica ed eczema³, tuttavia non abbiamo studi che valutino l'incidenza delle allergie alimentari ed il loro andamento nel tempo. Il problema è complicato dal fatto che le allergie alimentari "percepite" (cioè la sensazione auto-riferita dal paziente che un particolare alimento influenza negativamente il suo stato di salute) non sono allergie alimentari vere e proprie. La prevalenza dell'allergia è molto più grande nella convinzione della popolazione di quanto sia mai stato effettivamente riportato dagli studi clinici in doppio cieco. Negli anni ottanta, la prevalenza percepita di allergie alimentari od agli additivi alimentari nelle madri con figli piccoli, è stata riportata tra il 17%⁴ ed il 27,5%⁵. Il 30% delle donne ha dichiarato che loro, o qualche membro della loro famiglia, sono allergiche a qualche prodotto alimentare⁶. Nel decennio successivo, uno studio inglese usando un questionario per l'allergia alimentare, ha registrato un 19,9% di incidenza delle allergie alimentari nella popolazione⁷. A partire dalla metà degli anni Novanta, i rapporti di auto segnalazione hanno cominciato ad essere confrontati con le diagnosi confermate dai test da carico alimentari orali. I dati di autovalutazione che riportano un'incidenza compresa tra il 12,4% ed il 25% sarebbero confermati dal test da carico alimentare orale in solo l'1,5-3,5% dei casi, dimostrando come i rapporti spontanei sulle reazioni avverse sovrastimino le reali allergie alimentari^{8,9}. Ciò è stato ulteriormente confermato quando i dati sulla prevalenza del 2,3-3,6% sono stati convalidati dalle procedure challenge in popolazioni di pazienti non selezionati^{10,11}. Nel 1990, è stato anche confermato che solo una minoranza di soggetti che riferiscono di patologie di origine alimentare, risultano positivi anche al prick test cutaneo con lo stesso alimento¹².

Si possono quindi distinguere due differenti "epidemiologie alimentari allergiche":

- Allergia alimentare auto-risportata*; anche se questa non rappresenta una reale epidemiologia allergica alimentare, è utile come misura alternativa della potenziale richiesta di servizi medici allergologici e può guidare gli utenti dei servizi allergologici di sanità pubblica tra la medicina generale e quella specialistica¹³, e più in generale nella Programmazione sanitaria pubblica.
- Allergia alimentare reale* (cioè, confermata da un test da carico alimentare orale positivo) rappresenta la reale portata di questo problema clinico.

In generale, l'allergia alimentare è più frequente in età pediatrica, piuttosto che nella popolazione adulta. Secondo un recente studio giapponese multi-centrico, la prevalenza dell'APLV è 0,21% nel neonato e nello 0,35% tra i neonati estremamente prematuri ¹⁴ (< 1000 grammi). Le allergie alimentari sono una causa di particolare preoccupazione per i bambini. L'incidenza è stimata essere maggiore nei bambini (5-8%) di quanto non sia negli adulti (1-2%) ¹⁵⁻¹⁷.

Precedenti studi con test da carico alimentare prospettici statunitensi, hanno dimostrato che in una popolazione di 480 neonati, seguiti nel contesto della pratica generale pediatrica fino al loro terzo compleanno, un rapporto parentale, del 28% di allergia alimentare si traduce in un tasso dell'8% di APLV confermata con il test da carico alimentare ^{18 19} e con un 2,27-2,5% che si manifesta nei primi due anni di vita.

Allergia percepita al latte vaccino

Considerazioni analoghe possono essere applicate all'allergia percepita al latte vaccino. Quella auto riportata è comune. In una vasta indagine europea, su 44.000 contatti telefonici, cinque milioni di europei intervistati ha affermato di essere "allergici al latte", tra questi il gruppo delle donne adulte lamenta la maggior parte dei casi.

Si sono rilevate anche grandi differenze tra le nazioni che vanno dal 13,8% delle segnalazioni provenienti dalla Grecia al 52,3% della Finlandia. In questa indagine il latte era l'alimento più frequentemente responsabile nei bambini (38,5% dei casi) e il secondo alimento più spesso implicato negli adulti ²⁰ (26%). In un gruppo di 600 bambini sotto i quattro anni, l'APLV è stata segnalata nei genitori di 18 bambini ²¹ (3%). Reazioni al latte sono state segnalate nei genitori del 2% dei bambini senza respiro sibilante e nel 16% dei bambini sibilanti ²². In letteratura, la maggior parte degli studi, basata esclusivamente sui casi di APLV auto riportata, è sconcertante, rispetto ai rapporti che includono una misura oggettiva per valutare questa condizione ²³. Al momento, almeno una ventina di studi ha valutato l'auto-percezione dell'APLV negli ultimi 20 anni in bambini in età prescolare ²⁴⁻³³, in bambini in età scolare (5-16 anni) ^{20 34-38} ed in giovani adulti ^{20 39-45}. Da questi studi, rivisitati con la sola meta analisi sul campo ³⁵, la prevalenza nelle auto-segnalazioni varia tra 1 e 17,5% in età prescolare, tra l'1 e il 13,5% in ragazzi di 5-16 anni e tra l'1 e il 4% negli adulti. In questi studi i bambini non sono stati sottoposti ai test di sensibilizzazione né ai test da carico alimentari orali. In una popolazione di bambini di sei anni, un caso su sette ⁷ è basata su auto-segnalazione mentre meno di un bambino su due, positivo ad uno specifico prick test cutaneo con latte vaccino, è stato confermato allergico tramite DBPCFC, confermando così che la maggior parte dei genitori che ha riferito sintomi di APLV non è attendibile ⁴⁶. Non solo i genitori, ma anche gli operatori sanitari, allergologi e non allergologi, riferiscono allo stesso modo, citando le reazioni indotte dal latte vaccino come l'allergia alimentare più comune che colpisce i bambini ⁴⁷. Pertanto, l'incidenza di auto-segnalazione di APLV si conferma interessante per le autorità sanitarie pubbliche, le organizzazioni sanitarie e l'industria dei prodotti alimentari trasformati, in quanto metro per la programmazione strategi-

ca, la pianificazione dei servizi di diagnostica ⁴⁸, per l'elaborazione di una normativa sull'etichettatura e anche per rispondere alla domanda di alimenti privi di latte. Tuttavia, come tale, questa delega non può rappresentare l'insieme dei problemi clinici in gioco.

Sensibilizzazione alle proteine del latte vaccino

Il numero degli studi sulla sensibilizzazione al latte vaccino in popolazioni non selezionate è limitato. La metanalisi condotta da Rona e collaboratori ²³ ha identificato sette studi che riportano un'incidenza di sensibilizzazione dello 0,5-2% in età prescolare, dello 0,5-5% all'età di 5-16 anni e meno dello 0,5% negli adulti ^{23 25-33}.

In una successiva coorte di 543 bambini, dall'Isola di Wight, seguiti dalla nascita e testati alle età di 1,2 e 3 anni il test di sensibilizzazione positivo al latte è stato trovato in due bambini di 12 mesi (0,37%), in cinque a 2 anni di età (0,92%) e in tre bambini di 3 anni (0,55%) ⁴⁹. Nel *German Multi-Centre Allergy Study*, 1314 bambini sono stati monitorati per 13 anni. Sono stati analizzati i dati longitudinali rilevati a 2, 5, e 7 anni di età su 273 bambini con siero positivo alle IgE specifiche per il latte vaccino. Il picco di prevalenza della sensibilizzazione al latte vaccino decresce progressivamente da circa il 4% a 2 anni a meno dell'1% a 10 anni ⁵⁰.

Epidemiologia dell'APLV confermata dal test da carico alimentare

L'epidemiologia dell'APLV nei bambini confermata dal test da carico alimentare orale degli ultimi 10 anni, è basata sui seguenti cinque studi:

- uno studio danese su 1749 neonati monitorati per 12 mesi, 39 (2,22%) sono stati confermati allergici ⁵¹;
- uno studio finlandese su 6209 neonati monitorati per 15 mesi, 118 (1,9%) sono stati confermati allergici tramite DBPCFC ⁵²;
- uno studio norvegese su 193 neonati prematuri e 416 neonati nati a termine;
- 27 su 555 (4,9%) hanno ricevuto diagnosi di allergia al latte vaccino sulla base di un test da carico alimentare aperto, ma non tutti i bambini sono stati testati. Interessante notare che tutti hanno presentato sintomi entro i sei mesi di vita ⁵³;
- uno studio nell'Isola di Wight su 969 neonati monitorati per 12 mesi, in 21 (2,16%) si è riscontrata APLV ma soltanto in 2 (0,21%) si è confermata una APLV IgE-mediata ⁵⁴;
- uno studio olandese su 1158 neonati monitorati, prospettivamente fino a 12 anni di vita, segnalati come "intolleranti alle proteine del latte vaccino" (definita come positiva dopo due test di eliminazione/challenge al latte vaccino). Sono stati segnalati 26 (2,24%) bambini allergici su 211 (18,2%) casi sospetti ³³.

In questa serie di studi basati sul test da carico alimentare, lo studio danese ha inoltre evidenziato che manifestazioni cliniche riproducibili di APLV per passaggio di proteine del latte nel latte materno sono state riportate in circa lo 0,5% dei neonati allattati al seno ⁵⁵. Dati ottenuti da studi trasver-

sali (analizzati da Rona e collaboratori) hanno dimostrato una prevalenza dello 0,6-2,5% in bambini in età prescolare; dello 0,3% tra i 5-16 anni di età, e di meno dello 0,5% negli adulti^{23 56-58}.

La maggior parte delle nostre informazioni sulla prevalenza dell'allergia al latte vaccino derivano da studi nord europei e spagnoli. Esistono differenze metodologiche oltreché geografiche nella valutazione clinica, che devono essere considerate nel valutare le caratteristiche epidemiologiche delle quali discutiamo qui. Alcuni studi possono prendere in considerazione solo le reazioni immediate, mentre altri includono reazioni ritardate nel tempo. Non tutti gli studi includono valutazioni delle sensibilizzazioni IgE-mediate; alcuni studi si basano su test orali in aperto, altri su test alimentari orali eseguiti in cieco. I test orali con latte vaccino, utilizzati negli studi riportati in questa letteratura, non sono standardizzati⁵⁹ (vedi sezione diagnosi). Così, tra i bisogni insoddisfatti della ricerca epidemiologica in questo settore, ci sono gli studi di comunità di alta qualità, basati su dati del paziente e oggettivamente confermati da DBPCFC necessari per colmare il divario attuale delle conoscenze sulla diffusione dell'APLV nella popolazione. Per affrontare questo problema la Commissione europea nel 2005 ha promosso il Progetto EuroPrevall (www.euoprevall.org), in collaborazione con oltre 60 partner, tra cui organizzazioni di pazienti, l'industria alimentare e con istituzioni di ricerca di tutta Europa, Russia, Ghana, India e Cina. Questo sforzo transazionale coinvolge componenti della ricerca di base e clinica, così come i grandi studi epidemiologici su adulti⁶⁰ e bambini. I primi risultati, in corso di stampa al momento della stesura (Gennaio 2010), comprendono i dati per sospetto di APLV, sulla sensibilizzazione al latte vaccino per via orale e sulla diagnosi confermata da challenge alimentare orale su 10 coorti neonatali⁶¹.

Diverse presentazioni cliniche dell'APLV

In una coorte neonatale danese, il 60% dei bambini con APLV ha manifestato, oltre ai sintomi gastrointestinali, nel 50-60% dei casi problemi cutanei e sintomi respiratori, presenti nel 20-30%, mentre il 9% ha sviluppato anafilassi^{62 63}. Nella coorte norvegese citata in precedenza, i bambini hanno manifestato: dolore (48%), sintomi gastrointestinali (32%), problemi respiratori (27%) e dermatite atopica (4,5%)⁶⁵. Nella coorte finlandese, i sintomi di presentazione includevano: orticaria (45,76%), dermatite atopica (89,83%), vomito e/o diarrea (51,69%), sintomi respiratori (30,50%) e anafilassi (2,54%).

Gli stessi bambini hanno reagito al challenge alimentare orale con sintomi di orticaria (51,69%), dermatite atopica (44,06%), vomito e/o diarrea (20,33%), sintomi respiratori (15,25%) e anafilassi (0,84%)⁵². Nello studio inglese citato, i neonati hanno reagito ai challenge alimentari orali con eczema (33%), diarrea (33%), vomito (23,8%) e orticaria. Due bambini hanno reagito subito al test (uno con respiro sibilante e l'altro con pianto eccessivo)⁵⁴. I lattanti con APLV dello studio olandese, citato in precedenza, hanno sviluppato sintomi cutanei (31%), gastrointestinali (50%) e respiratori

(19%)³³. Diversi altri studi che hanno valutato l'incidenza di APLV in popolazioni selezionate, inviate da parte di diverse figure mediche di primo livello ad un centro di riferimento per la valutazione specialistica dei loro sintomi, richiedono cautela nella generalizzazione dei risultati da essi ottenuti. Ad esempio, in uno studio a lungo termine su 97 bambini con APLV confermata dal challenge, il 21% di essi presentava dermatite atopica al follow-up finale di valutazione (a 8 anni)⁶². In un altro studio di follow-up su 42 bambini con APLV IgE-mediata, il 57% aveva sviluppato dermatite atopica all'età mediana di 3,7 anni⁶³. Pertanto, l'APLV si manifesta con sintomi gastrointestinali nel 32-60% dei casi, con sintomi cutanei nel 5-90%, ed anafilassi nello 0,8-9% dei casi. I disturbi respiratori, asma compresa, non sono rari. Chiaramente, nella maggior parte delle popolazioni studiate, vi sono sovrapposizioni dei sintomi di presentazione ed i sintomi più frequenti sono confermati nel corso del test da carico alimentare.

L'APLV in differenti condizioni cliniche

Il cambiamento del punto di vista, sulla sensibilizzazione al latte e l'APLV sono segnalati con diverse frequenze nelle differenti presentazioni cliniche.

In 2.184 bambini con dermatite atopica, di età compresa tra 13-24 mesi, la frequenza di referti serici IgE positivi contro le proteine del latte vaccino è stata del 3%⁶⁴. Tra i 59 bambini allattati al seno con AD moderata-grave, 5 (8,5%) erano SPT-positivi agli estratti del latte⁶⁵. In una serie consecutiva di bambini con eczema atopico moderato, riferita da un reparto di dermatologia affiliato all'Università, lo SPT ha mostrato il 16% dei bambini con IgE contro CMP⁶⁶. In un gruppo di neonati e bambini (età media 17,6 mesi) con AD e senza altre manifestazioni allergiche, 20/54 (37%) hanno ricevuto una diagnosi di APLV⁶⁷. In un gruppo di 90 bambini con allergia alimentare IgE-mediata, il 17% era allergico al latte vaccino⁶⁸. Così, come già osservato qualche anno fa, quasi un terzo dei bambini con AD ha una diagnosi di APLV sulla base di una dieta di eliminazione e di un test da carico alimentare orale, e circa il 40-50% dei bambini di età < 1 anno con APLV ha anche AD⁶⁷. Un'eccezione, a causa dell'incompletezza delle informazioni epidemiologiche sull'APLV, è l'anafilassi. In un'indagine prospettica dei ricoveri ospedalieri, per reazioni allergiche alimentari, condotto dalla British Paediatric Surveillance Unit, che monitora 13 milioni di bambini nel Regno Unito ed in Irlanda, sono stati riportati da 176 medici in 133 dipartimenti, 229 casi il che equivale ad un tasso di 0,89/presenze ospedaliere/anno per 100 000 bambini. Con un tasso del 10%, il latte è stato terzo stimolo allergenico più frequente, dopo le arachidi (21%) e la frutta con guscio (16%)⁶⁹.

In Inghilterra ci sono 13 milioni di individui di età inferiore ai 16 anni e negli ultimi 10 anni otto bambini sono morti per causa dell'anafilassi (incidenza di 0,006 decessi/anno per 100.000 bambini). Il latte ha causato il maggior numero di reazioni fatali (4 su 8)⁷⁰ in linea con quanto riportato sulla frequenza e gravità delle reazioni al latte⁷¹.

Tendenze secolari dell'APLV

In un contesto epidemiologico a pelle di leopardo, non sorprende che non ci sia una continuità che possa essere identificata attraverso studi riguardanti le variazioni temporali della frequenza dell'APLV⁷². È in aumento la prevalenza dell'APLV? Utilizzando gli indicatori surrogati, possiamo solo dedurre i cambiamenti nella prevalenza dell'APLV sulla base degli studi sulle allergie alimentari in generale. Tra questi, uno studio britannico ha rilevato che il tasso di ricovero per milione di popolazione, tra il 1990 e il 2004, è salito da 5 a 26 per l'anafilassi, da 5 a 26 per l'allergia alimentare, e 16-107 specificamente per l'allergia alimentare pediatrica⁷³. A rafforzare questo quadro, c'è l'eczema che è passato dal 13% nel 1991 al 16% nel 2003³.

Tendenza geografica dell'APLV

È il latte il maggiore responsabile delle allergie alimentari nei bambini? Dalle segnalazioni auto riportate sembra che questo possa essere vero. Tuttavia, data la scarsità di studi epidemiologici, non abbiamo informazioni sufficienti per sostenere l'importanza relativa dell'APLV nelle diverse parti del mondo. La maggiore parte delle informazioni proviene dalla Spagna, dai Paesi scandinavi, dal Regno Unito e dalla Germania. Sono disponibili altre informazioni, tuttavia inadeguate, raccolte in diverse aree del mondo tra cui l'Italia, l'Australia ed il Nord America, dalle quali provengono molti studi trasversali. L'indagine paneuropea RedAll ha indicato il latte come il responsabile più frequentemente citato nei bambini (38,5% dei casi) e la seconda causa negli adulti (26,2%)²⁰.

In Francia, 29/182 bambini in età scolare con allergia alimentare auto riportata sono allergici al latte nell'11,9% dei casi²⁴; in accordo con la metanalisi di Rona²³ che indica il latte come l'alimento principale responsabile negli studi challenge-based, seguito dalle uova e dal pesce. Tuttavia, il latte vaccino rende conto per meno di un terzo di tutti gli alimenti che possono essere responsabili delle allergie alimentari negli studi strutturati in modo adeguato ($p < 0,001$)⁷⁴. Similmente una rassegna degli studi con diverso disegno sperimentale (monitoraggio, revisione, clinico-epidemiologici) indica l'uovo come il più frequente allergene nei bambini⁷⁵. Il quadro si ripete in Giappone, dove l'APLV è presente nel 22,6% dei bambini con allergia alimentare⁷⁶. Tuttavia ciò potrebbe non essere vero in altre parti del mondo, dove la prevalenza riflette in larga misura fattori locali, quali

l'esposizione agli alimenti, le modalità di preparazione e gli atteggiamenti culturali. Ad esempio, in Israele il sesamo è il terzo alimento più frequentemente implicato, probabilmente a causa del suo consumo largamente diffuso. Tra i giovani adulti australiani, le principali responsabili sono le arachidi, seguite dai gamberi, dal grano, dall'uovo e dal latte⁴⁴. Nei bambini iraniani l'APLV è la causa più comune identificata nei test diagnostici di provocazione⁷⁷. Possiamo pertanto affermare che l'allergene più rappresentativo è una caratteristica legata alle usanze locali

Bibliografia

- 1 Eigenmann PA. *Future therapeutic options in food allergy*. Allergy 2003;58:1217-23.
- 2 WHO. *World Health Statistics 2009*. Available at <http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/print.html>, accessed June 30, 2009.
- 3 ISAAC Phase Three Study Group. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys*. Lancet 2006;368:733-43.
- 4 Good Housekeeping Institute, Consumer Research Department. *Childcare findings V, Children and Food*. New York: A Good Housekeeping Report 1989.
- 5 Good Housekeeping Institute, Consumer Research Department. *Women's opinions of food allergens*. New York: A Good Housekeeping Institute Publication 1984.
- 6 Sloan AE, Powers ME, Sloan AE, et al. *A perspective on popular perceptions on adverse reaction to food*. J Allergy Clin Immunol 1986;78:128-33.
- 7 Young E, Stoneham MD, Petrukeirch A, et al. *A population study of food intolerance*. Lancet 1994;343:1127-31.
- 8 Jansen JJ, Kardinal AF, Huijbers G, et al. *Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population*. J Allergy Clin Immunol 1994;93:446-56.
- 9 Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, et al. *Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes*. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77:327-32.
- 10 Osterballe M. *The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults*. Allergy 2005;60:218-25.
- 11 Zuberbier T. *Prevalence of adverse reactions to food in Germany*. Allergy 2004;59:338-45.
- 12 Woods RK, Stoney RM, Raven J, et al. *Reported adverse reactions overestimate true food allergy in the community*. Eur J Clin Nutr 2002;56:31-6.
- 13 Fiocchi A, Bouygue GR, Terracciano L, et al. *The march of allergic children - excluding allergy in paediatric practice*. Allergy Asthma Proc 2006;27:306-11.
- 14 Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. *Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates*. Pediatr Int 2009;51:544-7.
- 15 Brugman E, Meulmeester JF, Spee-van der WA, et al. *Prevalence of self-reported food hypersensitivity among school children in The Netherlands*. Eur J Clin Nutr 1998;52:577-81.
- 16 Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, et al. *The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children*. Allergy 2001;56:403-11.
- 17 Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, et al. *Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): Allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth*. Pediatr Allergy Immunol 2002;13(s15):47-54.
- 18 Bock SA. *The natural history of food sensitivity*. J Allergy Clin Immunol 1982;69:173-7.
- 19 Bock SA. *Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life*. Pediatrics 1987;79:683-8.
- 20 Steinke M, Fiocchi A, the REDALL Group. *Perceived food allergy in*

Tab. I. Comparazione tra i principali allergeni alimentari negli studi pediatrici⁷⁵.

Paese	Primo	Secondo	Terzo
USA	Uovo	Latte vaccino	Arachidi
Germania	Uovo	Latte vaccino	Grano
Spagna	Uovo	Latte vaccino	Pesce
Svizzera	Uovo	Latte vaccino	Arachidi
Israele	Uovo	Latte vaccino	Sesamo
Giappone	Uovo	Latte vaccino	Grano

- children. A report on a representative telephone survey in 10 European countries. *Int Arch Allergy Asthma Immunol* 2007;143:290-5.
- 21 Kilgallen I, Gibney MJ. Parental perception of food allergy or intolerance in children under 4 years of age. *J Hum Nutr Diet* 1996;9:473-8.
- 22 Sandin A, Annus T, Björkstén B, et al. Prevalence of self-reported food allergy and IgE antibodies to food allergens in Swedish and Estonian schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:399-403.
- 23 Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-46.
- 24 Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167-72.
- 25 Dalal I, Binson I. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* 2002;57:362-5.
- 26 Tariq SM, Matthews SM. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:162-7.
- 27 Garcia Ara MC, Boyano Martinez MT. Incidence of allergy to cow's milk protein in the first year of life and its effect on consumption of hydrolyzed formulae. *Ann Pediatr (Barc)* 2003;58:100-5.
- 28 Kristjansson I, Ardal B, Jonsson JS, et al. Adverse reactions to food and food allergy in young children in Iceland and Sweden. *Scand J Prim Health Care* 1999;17:30-4.
- 29 Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, et al. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:122-32.
- 30 Høst A, Halken SA. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first year of life. *Allergy* 1990;45:587-96.
- 31 Bival'kevich VG. Allergic diathesis in infants in the first year of life. *Vestn Dermatol Venerol* 1990;4:49-52.
- 32 Frongia O, Bellomo AR. Food allergies and intolerance in infants and children. *Medico Bambino* 2005;24:533-8.
- 33 Schrandler JJ, Van Den Bogart JP. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993;152:640-4.
- 34 Penard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy* 2005;60:1165-71.
- 35 Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1534-41.
- 36 Santadusit S, Athapaisalsarudee S, Vichyanond P. Prevalence of adverse food reactions and food allergy among Thai children. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 8):S27-S32.
- 37 Isolauri E, Huurre A. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1007-10.
- 38 van Bockel-Geelkerken M, Meulmeester JF. Prevalence of putative hypersensitivity in young children. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:13-6.
- 39 Pereira B, Venter C, Grundy J, et al. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:884-92.
- 40 Gislason D, Björnsson E, Gislason S. Allergy and intolerance to food in an Icelandic urban population 20-44 years of age. *Icelandic Med J* 2000;86:851-7.
- 41 Woods RK, Abramson M, Bailey M, et al. on behalf of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). International prevalence of reported food allergies and intolerances: comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur Respir J* 2001;55:298-304.
- 42 Falcao H, Lunet N, Lopes C, et al. Food hypersensitivity in Portuguese adults. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1621-5.
- 43 Altman DR, Chharamonte LT. Public perception of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1247-51.
- 44 Woods RK, Thien F, Raven J, et al. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:183-9.
- 45 Marklund B, Ahlstedt S, Nordstrom G. Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions: with emphasis on food hypersensitivity. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:65.
- 46 Venter C. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:356-63.
- 47 Wilson BG, Cruz NV, Fiocchi A, et al.; American College of Allergy, Asthma & Immunology Adverse Reactions to Food Committee. Survey of physicians' approach to food allergy, Part 2: Allergens, diagnosis, treatment, and prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:250-5.
- 48 Hourihane JO'B. Prevalence and severity of food allergy: need for control. *Allergy* 1998;53(Suppl 48):84-8.
- 49 Dean T, Venter C, Pereira B, et al. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1166-71.
- 50 Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy* 2008;38:493-500.
- 51 Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl 15):23-8.
- 52 Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-61.
- 53 Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr* 2008;97:196-200.
- 54 Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1118-24.
- 55 Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl 1):33-7.
- 56 Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:567-73.
- 57 Madrigal BI, Alfaro AN. Adverse reactions to food in daycare children. *Rev Alerg Mex* 1996;43:41-4.
- 58 Altintas D. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Paediatr* 1995;84:1320-1.
- 59 Martelli A, Bouygue GR, Fiocchi A, et al. Oral food challenges in children in Italy. *Allergy* 2005;60:907-11.
- 60 Clare Mills EN, Mackie AR, Burney P, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy* 2007;62:717-22.
- 61 Keil T, McBride D, Grimshaw K, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010;65:482-90.
- 62 Bishop JM, Hill DG, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy. *Clinical outcome*. *J Pediatr* 1990;116:862-7.
- 63 Hill DJ, Bannister DG, Hosking CS, et al. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1137-43.
- 64 Wahn U, Warner J, Simons FE, et al. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:332-6.
- 65 Rennick GJ, Moore E, Orchard DC. Skin prick testing to food allergens in breast-fed young infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2006;47:41-5.
- 66 Hill DJ, Heine RG, Hosking CS, et al. IgE food sensitization in infants with eczema attending a dermatology department. *J Pediatr* 2007;151:359-63.
- 67 Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy* 2001;56(Suppl 67):105-8.
- 68 Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:421-7.
- 69 Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, et al. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatr* 2005;94:689-95.
- 70 Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002;86:236-9.
- 71 Stewart AG, Ewan PW. The incidence, aetiology and management

- of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. QJM 1996;89:859-64.*
- ⁷² Madsen CH. *Prevalence of food allergy: an overview. Proc Nutr Soc 2005;64:413-7.*
- ⁷³ Gupta R. *Time trends in allergic disorders in the UK. Thorax 2007;62:91-96.*
- ⁷⁴ Thong BY, Hourihane JO. *Monitoring of IgE-mediated food allergy in childhood. Acta Paediatr 2004;93:759-64.*
- ⁷⁵ Ebisawa M, Ikematsu K, Takanori I, et al. *Food allergy in Japan. Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org 2003;15:214-7.*
- ⁷⁶ Iikura Y, Imai Y, Imai T, et al. *Frequency of immediate-type food allergy in children in Japan. Int Arch Allergy Immunol 1999;118:251-2.*
- ⁷⁷ Pourpak Z, Farhoudi A, Arshi S, et al. *Common food allergens in Iranian children. IJMS 2003;28:17-22.*

Allergeni del latte

Riassunto

I principali allergeni del latte vaccino sono compresi nelle frazioni del siero e della caseina.

Gli allergeni del siero comprendono:

- Alfa-lattoalbumina (*Bos d 4*); il suo ruolo nell'allergia è controverso, negli diversi studi i dati di prevalenza, dei pazienti che reagiscono a questa proteina, variano dallo 0% all'80%.
- Beta-lattoglobulina (*Bos d 5*); è la più abbondante proteina del latte presente nel siero; è presente nel latte di molte altre specie ma non è presente nel latte umano. Dal 13% al 76% dei pazienti reagisce a questa proteina.
- Siero albumina bovina (*Bos d 6*); è coinvolta in altre allergie quali quella alla carne di manzo ed è responsabile dallo 0% all'88% degli episodi di sensibilizzazione, mentre i sintomi clinici si manifestano fino al 20% dei pazienti.
- Immunoglobuline bovine *Bos d 7*); sono raramente responsabili di sintomatologia clinica nell'APLV.

Gli allergeni della caseina - complessivamente noti come *Bos d 8* - consistono in quattro differenti proteine: α_{s1} , α_{s2} , beta e kappa caseina - che condividono una breve omologia sequenziale. Nonostante ciò, frequentemente si manifesta la simultanea sensibilizzazione a queste caseine. I pazienti sono spesso più sensibili alle alfa (100%) ed alle kappa caseine (91,7%).

È di rilevanza clinica la reazione crociata agli allergeni del latte di differenti specie di mammiferi. La maggiore omologia si manifesta tra le proteine del latte di mucca, di pecora e di capra come *Bos* (bovini), *Ovis* (ovini) e *Capra* (caprini) che appartengono alla famiglia dei Bovini ruminanti. Le proteine dei loro latti possiedono scarse similitudini strutturali con quelle delle famiglie dei Suini (maiali), Equini (cavalli e asini) e Camelidi (cammelli e dromedari) ed anche con quello umano.

È degno di nota il fatto che i latti di cammelli e dromedari (così come il latte umano) non contengono *Bos d 5*. Tutto questo è rilevante per le successive considerazioni sulle formulazioni (Capitolo 13). Non esiste una chiara correlazione tra la digeribilità e l'allergenicità alle proteine. Gli allergeni del latte sono noti per preservare la loro attività biologica anche dopo la bollitura, pastorizzazione, il trattamento alle ultra-alte temperature, all'evaporazione o alla produzione di latte in polvere per i lattanti. Per ottenere le formule ipo-allergeniche è necessaria un'estesa idrolisi oltre ad ulteriori trasformazioni, come il trattamento termico, l'ultrafiltrazione

e l'applicazione presurizzazione. Sono stati fatti tentativi di classificare le formulazioni in prodotti parzialmente ed ampiamente idrolizzato a seconda del loro grado di frammentazione delle proteine, ma non c'è accordo sui criteri su cui basare questa classificazione. Tuttavia, le formulazioni idrolizzate, fino ad ora, hanno dimostrato di essere una utile fonte di proteine ampiamente utilizzate per i neonati affetti da APLV (Capitolo 12).

Introduzione

Il latte può generare diverse ipersensibilità alimentari, generalmente classificate come allergia al latte od intolleranza al latte¹. Il meccanismo di intolleranza al latte vaccino non è IgE-mediato ed è stato correlato alla manifestazione di uno specifico deficit enzimatico. Comunemente l'intolleranza al lattosio è attribuibile alla deficienza di β -galattosidasi (lattasi). DRACMA non tratterà del deficit di lattasi o di altre ipersensibilità indotte dal latte vaccino e non mediate da meccanismi immunologici, che sono state descritte in dettaglio altrove²⁻⁵. L'allergia al latte vaccino è una reazione clinica, avversa, associata con il complesso immunoglobuline E (IgE) e con l'antigene in grado di suscitare una risposta immunitaria⁶.

Quando l'allergia non è mediata dalle IgE, sono state proposte come causa altre classi di immunoglobuline, di complessi immuni od una reazione cellulo-mediata. Nell'allergia IgE-mediata, gli anticorpi circolanti riconoscono particolari regioni molecolari sulla superficie degli antigeni (*epitopi*), che sono classificati secondo la loro specifica sequenza di amminoacidi (*epitopi sequenziali*) o per la piegatura e la configurazione delle loro catene proteiche (*epitopi conformazionali*). In questo capitolo si descrivono le caratteristiche chimiche degli allergeni del latte vaccino, in che modo sono coinvolti nella cross-reattività tra le varie specie di mammiferi, la loro resistenza alla digestione, alla proteolisi e la loro risposta ai procedimenti tecnologici.

Caratterizzazione degli allergeni del latte vaccino

Il latte vaccino contiene diverse proteine che potrebbero in linea di principio suscitare, in una persona sensibilizzata, una reazione allergica. Alcune di queste proteine sono considerate importanti allergeni, altre minori, mentre alcune solo raramente o mai sono state associate a segnalazioni

Tab. I. Le proteine del latte vaccino.

Frazione	Proteina	Allergene 10	g/L	% sul totale	MW (kDa)	# AA	pI
Caseina			~30	80			
	Alfa1-caseina	<i>Bos d 8</i>	12-15	29	23,6	199	4,9-5,0
	Alfa2-caseina		3-4	8	25,2	207	5,2-5,4
	Beta-caseina		9-11	27	24,0	209	5,1-5,4
	Gamma1-caseina		1-2	6	20,6	180	5,5
	Gamma2-caseina				11,8	104	6,4
	Gamma3-caseina				11,6	102	5,8
Kappa-caseina	3-4		10	19,0	169	5,4-5,6	
Proteine del siero			~5,0	20			
	Alfa-lattoalbumina	<i>Bos d 4</i>	1-1,5	5	14,2	123	4,8
	Beta-lattoglobulina	<i>Bos d 5</i>	3-4	10	18,3	162	5,3
	Immunoglobuline	<i>Bos d 7</i>	0,6-1,0	3	160,0	-	-
	BSA*	<i>Bos d 6</i>	0,1-0,4	1	67,0	583	4,9-5,1
	Lattoferrina	-	0,09	tracce	800,0	703	8,7

* Siero albumina bovina

di reazioni cliniche. Le proteine del siero e la caseina del latte vaccino sono elencate nella Tabella I. Ognuna di queste due frazioni contiene cinque componenti principali^{7,9}. La frazione della caseina contiene l'80% delle proteine totali del latte vaccino; di queste il 70% è costituito da alfa₁ e beta-lattoglobulina. Le proteine del siero di latte sono meno abbondanti e sono costituite per il 50% da beta-lattoglobulina (BLG). La BLG non è presente nel latte umano ed era considerata in passato l'allergene più importante del latte vaccino, ma oggi si è dimostrato che altre proteine, come la caseina, sono coinvolte in modo critico nell'eziologia della malattia allergica.

Per convenzione, nella nomenclatura internazionale, gli allergeni sono identificati da un acronimo formato dal genere (maiuscolo, abbreviato nelle prime tre lettere) e dalla specie (ridotta ad una sola lettera) della nomenclatura del sistema tassonomico di Linneo, seguite da un numero arabo che riflette l'ordine cronologico secondo il quale è stato identificato e caratterizzato l'allergene (ad esempio, *Bos d [omesticus] 4*)¹¹.

Alfa-lattoalbumina (*Bos d 4*)

L'alfa-lattoalbumina (A-LA) è una proteina del siero del latte appartenente alla superfamiglia lisozima. Si tratta di una subunità regolatrice della sintesi del lattosio ed è in grado di modificare la specificità di substrato della galattosio-transferasi nella ghiandola mammaria, rendendo il glucosio un buon substrato accettore per questo enzima e permettendo alla lattosio-sintasi di sintetizzare il lattosio^{11,12}. L'A-LA è prodotta dalla ghiandola mammaria ed è stata trovata in tutti i tipi di latte analizzati finora. La Tabella II mostra le sue principali caratteristiche chimiche.

La A-LA contiene 8 gruppi di cisteina, tutti formano legami interni disolfuro, e 4 residui di triptofano. Contiene siti di legame, ad alta affinità per il calcio, che stabilizzano la sua struttura secondaria altamente ordinata. Il ruolo dell'A-LA nell'allergia al latte è un dato controverso e la prevalenza ri-

portata dai diversi studi varia tra 0 ed 80% dei pazienti che reagiscono a questa proteina (rassegna¹³). Questa eterogeneità è probabilmente correlata con il prick test cutaneo, con le determinazioni delle IgE specifiche, tramite immunoassorbimento, ed ai diversi metodi utilizzati nella valutazione della sensibilizzazione.

Beta-lattoglobulina (*Bos d 5*)

La Beta-lattoglobulina (BLG) è la proteina più abbondante del siero del latte vaccino, si ritrova nel latte di molte altre specie di mammiferi, ma non è presente nel latte materno. La *Bos d 5* appartiene alla famiglia allergenica delle lipocaline e viene sintetizzata dalla ghiandola mammaria. La sua funzione è sconosciuta, anche se può essere coinvolta nel trasporto di retinolo, con il quale si lega facilmente¹⁴. La tabella 3 mostra le sue principali caratteristiche fisiche e chimiche. Essa contiene due legami disolfuro interni ed un gruppo -SH libero. In condizioni fisiologiche, la BLG esiste come miscela bilanciata delle forme monomero e dimero; al suo punto isoelettrico, i dimeri possono ulteriormente aggregarsi in ottameri. Nel latte

Tab. II. Caratteristiche della alfa-lattoalbumina (*Bos d 4*).

Parametro	Descrizione
Nomenclatura dell'allergene	<i>Bos d 4</i>
Entry name	LALBA_BOVIN
Sinonimi	Lattosio sintase B protein
Sequenza database	Genbank: M18780 PIR: A27360, LABO Swiss-Prot: P00711
Numero di aminoacidi	123 residui
Peso molecolare	14.2 kDa
Punto Isoelettrico	4.8
Coinvolgimento nella sensibilizzazione nella allergia al latte vaccino	0-80% CM soggetti allergici 75% dei bambini cutipositivi per latte

Tab. III. Caratteristiche della beta-lattoglobulina (*Bos d 5*).

Parametro	Descrizione
Nomenclatura dell'allergene	<i>Bos d 5</i>
Entry name	LACB_BOVIN
Sinonimi	-
Sequenza databases	Genbank: X14712 PIR: S10179, LGBO Swiss-Prot: P02754
Numero di aminoacidi	162 residui
Peso molecolare	18.3 kDa
Punto isoelettrico	5.13-5.23 (varianti)
Coinvolgimento nella sensibilizzazione nella allergia al latte vaccino	13-76% CM soggetti allergici 73,7% dei bambini cutipositivi al latte

Tab. IV. Caratteristiche della albumina bovina serica (*Bos d 6*).

Parametro	Descrizione
Nomenclatura dell'allergene	<i>Bos d 6</i>
Entry name	ALBU_BOVIN
Sinonimi	BSA
Sequenza databases	Genbank: M73993 PIR: A38885, ABBOS Swiss-Prot: P02769
Numero di aminoacidi	583 residues
Peso molecolare	67.0 kDa
Punto isoelettrico	4.9-5.1
Coinvolgimento nella sensibilizzazione nella allergia al latte vaccino	0-88% CM soggetti allergici 62,5% dei bambini sensibilizzati (immunoassorbanza)

Tab. V. Caratteristiche delle immunoglobuline G bovine.

Parametro	Descrizione
Nomenclatura dell'allergene	<i>Bos d 7</i>
Entry name	-
Sinonimi	IgG
Sequenza databases	-
Numero di aminoacidi	-
Peso molecolare	160.0 kDa
Punto isoelettrico	-
Coinvolgimento nella sensibilizzazione nella allergia al latte vaccino	Frequenza sconosciuta

vaccino ci sono due principali isoforme di questa proteina, le varianti genetiche A e B, che differiscono solo per due mutazioni puntiformi degli amminoacidi 64 e 118. Dal momento che manca nel latte umano, la BLG è stata a lungo creduta essere l'allergene più importante di del latte vaccino. La letteratura indica che la prevalenza di soggetti allergici che reagisce a questa proteina varia tra il 13-76%¹⁵.

Albumina bovina serica (*Bos d 6*)

L'Albumina serica bovina (BSA) è la principale proteina del siero di latte. Si può legare all'acqua, agli acidi grassi, agli ormoni, alla bilirubina, ai farmaci ed agli ioni Ca²⁺, K⁺ e Na⁺. La sua principale funzione è la regolazione della pres-

sione osmotica colloidale nel sangue¹⁵. La struttura terziaria della BSA è stabile, e la sua conformazione tridimensionale è ben documentata. La proteina è organizzata in tre domini omologhi (da I a III) e si compone di nove catene collegate da 17 legami covalenti disolfuro. La maggior parte dei legami disolfuro è ben protetta nel nucleo della proteina e non è facilmente accessibile al solvente. La Tabella IV mostra alcune delle sue caratteristiche.

La *Bos d 6* è coinvolta non solo nella allergia al latte, ma anche nelle reazioni allergiche alle carni bovine¹⁵. Nei bambini allergici alle carni bovine, che hanno ricevuto la proteina in un test orale, in doppio cieco, controllato contro placebo (DBPCFC) induce sintomi allergici immediati (edema alle labbra, orticaria, tosse e rinite)¹⁶. La prevalenza di pazienti che reagiscono a questa proteina varia dallo 0-88%, mentre i sintomi clinici si possono manifestare nel 20% dei pazienti¹⁷.

Immunoglobuline (*Bos d 7*)

Le immunoglobuline bovine sono presenti nel sangue, nei tessuti, nei fluidi corporei e nelle secrezioni quali il latte. Alcune caratteristiche delle IgG bovine sono riportate nella Tabella V. Le IgG bovine raramente causano sintomatologia clinica nell'APLV¹⁸.

Caseina (*Bos d 8*)

Molti aggregati della caseina sono costituiti da particelle colloidali (la caseina micellare), la sua funzione biologica, nel mammifero neonato, consiste nel trasporto del fosfato di calcio. Più del 90% del contenuto di calcio, nel latte scremato, è legato od incluso nelle micelle di caseina. Le caseine consistono in quattro diverse proteine - alfa_{s1}, alpha_{s2}, beta e kappa caseina - con scarsa omologia sequenziale. Un altro gruppo, le caseine gamma, sono presenti in quantità molto basse nel latte e sono sottoprodotti della proteolisi della caseina beta. Una caratteristica distintiva di tutte le caseine è la loro bassa solubilità a pH 4.6; un'altra caratteristica comune è che le caseine sono proteine coniugate, per la maggior parte esterificate con i gruppi fosfato dell'aminoacido serina. Le caseine non contengono legami disolfuro, mentre il numero elevato dei residui di prolina causa una marcata flessione della catena proteica, che inibisce la formazione di una rigida e ordinata struttura secondaria. Le caratteristiche della *Bos d 8* sono riportate nella Tabella VI.

Nonostante la scarsa omologia nella sequenza delle proteine nelle singole frazioni della caseina, si riscontra di frequente una poli-sensibilizzazione e questo può essere la causa di una sensibilizzazione crociata condivisa o strettamente correlata agli epitopi⁸. I pazienti sono quasi sempre sensibilizzati alle caseine alfa (100%) e kappa (91,7%)¹⁹.

Reattività crociata tra proteine del latte di diverse specie animali

La reattività crociata si verifica quando due proteine condividono parte della loro sequenza aminoacidica (almeno, la sequenza che contiene il dominio epitopico) o quando la conformazione tridimensionale rende due molecole simili

Tab. VI. Caratteristiche allergeniche delle caseine.

Parametro	Caseina alphas1	Casein alphas2	Caseina beta	Caseina k-
Nomenclatura dell'allergene	Bos d 8			
Entry name	CAS1_BOVIN	CAS2_BOVIN	CASB_BOVIN	CASK_BOVIN
Sinonimi	Nessuno			
Sequenza databases	G X00564/M33123 P S22575/KABOSB S P02662	G M16644 P JQ2008/KABOS2 S P02663	G M16645/X06359 P I45873/KBBOA2 S P02666	G X14908/M36641 P S02076/KKBOB S P02668
Numero di aminoacidi	199	207	209	169
Peso molecolare	23.6 kDa	25.2 kDa	24.0 kDa	19.0 kDa
Punto isoelettrico	4.9-5.0	5.2-5.4	5.1-5.4	5.4-5.6
Coinvolgimento nella sensibilizzazione al latte. 1. Caseina intera	65-100%			
Coinvolgimento nella sensibilizzazione al latte 2. Singola caseina	54% 100%		39% 66,7%	NT 91,7%

Tab. VII. Omologie nella sequenza tra le proteine del latte dei mammiferi (in percentuale relativa alle proteine del latte vaccino).

Proteina	Capra	Pecora	Bufalo	Maiale	Cavallo	Asino	Dromedario	Umano
ALA	95,1	97,2	99,3	74,6	72,4	71,5	69,7	73,9
BLG	94,4	93,9	96,7	63,9	59,4	56,9	absent	absent
Alb serica	-	92,4	-	79,9	74,5	74,1	-	76,6
alpha1s CAS	87,9	88,3	-	47,2	-	-	42,9	32,4
alpha s2 CAS	88,3	89,2	-	62,8	-	-	58,3	-
beta CAS	91,1	92,0	97,8	67,0	60,5	-	69,2	56,5
kappa CAS	84,9	84,9	92,6	54,3	57,4	-	58,4	53,2

nella capacità di legame con gli specifici anticorpi. In generale, la reattività crociata tra le proteine dei mammiferi riflette le relazioni filogenetiche tra le specie animali e l'evoluzione delle proteine che sono spesso conservate nella reattività crociata²⁰.

La Tabella VII mostra la similarità nella sequenza (espressa in percentuale) tra le proteine del latte di diverse specie di mammiferi²².

La maggiore omologia si riscontra tra le proteine del latte di mucca, di pecora e di capra in quanto *Bos* (bovini), *Ovis* (ovini) e *Capra* (caprini), che sono generi appartenenti alla famiglia dei bovidi ruminanti. Le proteine contenute nel loro latte di conseguenza presentano minori somiglianze strutturali in confronto a quelle delle famiglie dei Suini (maiale), Equini (cavallo ed asino) e Camelidi (cammello e dromedario), ed anche con quelle del latte umano. È da notare che il latte dei cammelli e dromedari (così come il latte umano) non contiene BLG.

Tuttavia, la filogenesi non spiega tutto. Nel 1996, uno studio clinico in Francia ha dimostrato che 51/55 bambini con allergia al latte vaccino hanno tollerato il latte di capra per periodi che vanno da 8 giorni a 1 anno²²; ma ricerche successive hanno dimostrato che altri soggetti allergici al latte vaccino non tolleravano il latte di capra ed il latte di pecora²³. Ciò è coerente con il modello di reattività crociata IgE-mediata dimostrato da numerosi studi indipendenti *in vitro*, per esempio, la reattività crociata tra proteine del latte di diverse specie di mammiferi (tra cui il latte di capra)²⁴. Inoltre, un'allergia selettiva per latte di capra e di pecora, ma non al latte di mucca, è stata segnalata in 28 bambini più grandi con reazioni allergiche gravi, compresa l'anafilassi.

In un altro studio, anticorpi IgE reagivano contro la caseina del latte di capra, mentre le caseine del latte vaccino erano state scarsamente o non riconosciute²⁵. Questo reperto non è isolato²⁶⁻²⁷. È stato segnalato un caso di un adulto con allergia al latte di capra ma senza APLV con IgE specifiche per l'ALA caprina²⁸. Infine, l'allergia al latte di pecora, può anche trasformarsi in allergia al latte vaccino²⁹. Il latte di cavallo ed il latte d'asino si sono rivelati, a volte, utili per alcuni pazienti³⁰⁻³², ma rimangono incertezze circa la composizione chimica ed i controlli igienici. Le stesse considerazioni valgono per i latti di Camelidae (cammelli e dromedari) che potrebbero rappresentare per i soggetti allergici, in caso di

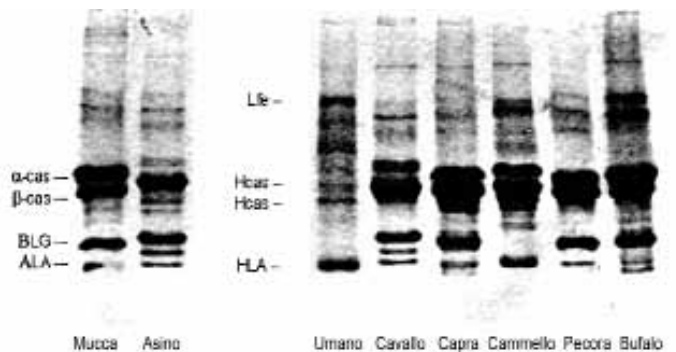


Fig. 1. SDS-PAGE di latte di mammifero. Hcas = caseina umana. HLA = lattealbumina umana. Lfe = latteferrina umana. A-cas = α -casein bovina. β -cas = β -caseina bovina. BLG = β -lattoglobulina bovina. ALA = α -lattoalbumina bovina

problemi relativi alla disponibilità ed alla trasformazione tecnologica, una alternativa al latte vaccino allo scopo di evitare nuove sensibilizzazioni³³, a causa della loro scarsa omologia con latte di mucca e per l'assenza di BLG.

La Figura 1 mostra i modelli elettroforetici del latte proveniente da diverse specie di mammiferi. La forte somiglianza è evidente per il latte di mucca, capra e pecora, mentre i profili proteici di cavalla, asina e latte di cammella presentano alcune specificità. La bassa immunoreattività crociata tra latte di cavalla/asina e l'assenza di BLG nel latte di cammella ed il latte umano è facilmente evidenziabile tramite immunoassorbanza utilizzando anticorpi contro la BLG bovina.

Modifiche strutturali ed allergenicità delle proteine del latte vaccino

La struttura tridimensionale della maggior parte delle proteine antigeniche è sconosciuta, anche se la sequenza di aminoacidi è stata individuata con esattezza, perché la loro conformazione non è immutabile, ma è influenzata dall'ambiente circostante. Questo problema è ancora più significativo per le proteine del latte in quanto la loro organizzazione è complessa e la presenza di micelle di caseina rende difficile la loro analisi. Verranno qua discusse le modifiche strutturali causate dalla digestione gastrointestinale o dai trattamenti tecnologici ed il loro ruolo nel potenziale allergenico, quando conosciuto od ipotizzato.

Digeribilità ed allergenicità delle proteine del latte vaccino

Le proteine alimentari vengono digerite dagli enzimi gastrointestinali. In genere si ritiene che le proteine resistenti alla proteolisi siano gli allergeni più potenti. Tuttavia, è stato dimostrato che non esiste una chiara relazione tra la digeribilità *in vitro* e l'allergenicità delle proteine³⁴. Si ritiene che le caseine siano facilmente digeribili, ma esse coagulano in ambiente acido (pH gastrico). L'acidificazione aumenta la solubilità dei sali minerali, e quindi il calcio ed il fosforo contenuti nelle micelle diventano progressivamente solubili nella fase acquosa. Come risultato, le micelle di caseina si disintegrano e la caseina precipita. Le proteine del siero sono più solubili della caseina in soluzione salina e teoricamente dovrebbero essere più facilmente digerite dalle proteasi, che operano nella fase acquosa. Tuttavia, la correlazione tra la solubilità in acqua e digeribilità non è lineare. Le caseine vengono digerite più rapidamente delle proteine del siero del latte ad opera degli enzimi più comuni utilizzati per gli alimenti (ad esempio pepsina, tripsina, e termolisina)³⁵. Sebbene la BSA sia molto solubile in acqua e ricca di aminoacidi, che vengono scomposti dagli enzimi gastrointestinali, è anche relativamente resistente alla digestione.

Gli epitopi sequenziali non sono influenzati, per almeno 60 minuti, quando la BSA viene digerita dalla pepsina³⁶. Le sue nove catene sono stabilizzate da legami disolfuro, che non sono facilmente riducibili in condizioni fisiologiche, e rallentano la frammentazione della BSA in peptidi corti che hanno una ridotta attività antigenica.

Riscaldamento ed allergenicità delle proteine del latte vaccino

Il latte vaccino viene commercializzato solo dopo che è stato sottoposto ad un processo tecnologico, in genere la pastorizzazione, che ne riduce il potenziale carico patogeno (70-80°C per 15-20s). Il trattamento di evaporazione ad ultra-alta temperatura (UHT, oltre 100°C per pochi secondi), utilizzato per la produzione di latte in polvere (miscelazione a secco od essiccazione miscelazione-spray a umido) ha un effetto minore o nullo sul potenziale antigenico/allergenico delle proteine del latte vaccino. La bollitura del latte per 10 minuti riduce la risposta SPT nei pazienti che reagiscono alla BSA ed alla beta-lattoglobulina, mentre il diametro del pomfo rimane lo stesso in quelli sensibilizzati alle caseine³⁷. Gli studi comparativi non hanno dimostrato alcuna differenza di antigenicità tra latte crudo e riscaldato³⁸; tuttavia, in alcuni casi, sono state dimostrate nuove proteine aggregate in polimeri ed in grado di legare le IgE specifiche. Dopo aver fatto bollire la BSA a 100°C per 10 minuti, sono aumentati i polimeri dimeri, trimeri e le forme superiori, e tutte hanno mantenuto la loro proprietà di legarsi alle IgE³⁹. La persistenza di allergenicità del latte riscaldato, è clinicamente confermata dal fatto che in alcuni bambini l'APLV si sviluppa dopo l'ingestione di latte trattato termicamente. Inoltre, il processo di riscaldamento può modificare solo gli epitopi conformazionali, che potrebbero perdere la loro capacità di legare gli anticorpi IgE specifici, mentre gli epitopi sequenziali mantengono il loro potenziale allergenico anche dopo il riscaldamento⁴⁰ (Fig. 2).

Le proteine del latte contengono entrambi i tipi di epitopi e, sebbene sia stata osservata una leggera riduzione di antigenicità delle proteine del siero, sono riportate alterazioni insignificanti nelle proprietà leganti delle caseine. A complicare il quadro, un vigoroso riscaldamento – come quello utilizzato per alcuni processi di sterilizzazione (121°C per 20 min), ma anche con il meno drastico processo di pastorizzazione – ha dimostrato di potenziare alcune caratteristiche allergeniche del latte⁴¹. Inoltre, le proteine del latte

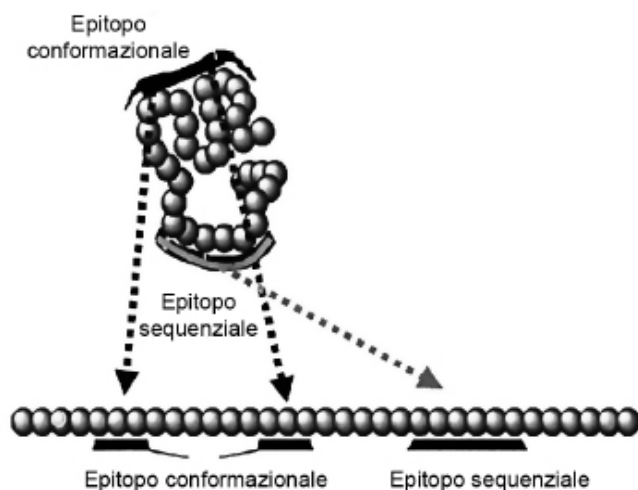


Fig. 2. Epitopi conformazionali e sequenziali.

possono essere ossidate durante il trattamento industriale, con conseguente formazione di residui aminoacidici modificati /ossidati, in particolare nella BLG, e questo può essere responsabile dello sviluppo di nuove strutture immunologicamente reattive ⁴².

T Trattamenti tecnologici e allergenicità del latte vaccino

Le formulazioni ipoallergeniche possono essere preparate per idrolisi e per successiva trasformazione, quali il trattamento termico, l'ultrafiltrazione e la pressurizzazione. Sono stati fatti tentativi di classificare le formulazioni in prodotti parzialmente od estensivamente idrolizzati a seconda del grado di frammentazione delle proteine, ma non c'è accordo sui criteri sui quali basare questa classificazione (vedi sezione "CM formulazioni idrolizzate"). Ciò nondimeno, le formulazioni idrolizzate, fino ad ora, hanno fornito una fonte di proteine utili ed ampiamente utilizzate per i neonati affetti da APLV. Poiché proteine non digerite possono ancora essere presenti come residui al termine della proteolisi ⁴³ in combinazione con il trattamento enzimatico, è necessaria una ulteriore lavorazione. Un altro tentativo di eliminare l'antigenicità prevede l'utilizzo di proteolisi combinata con la pressurizzazione. Diversi autori hanno dimostrato un aumento della frammentazione della BLG se dopo o durante la pressurizzazione si applica la proteolisi ⁴⁴. La parziale inefficacia della proteolisi applicata nelle normali condizioni atmosferiche può essere dovuta alla incapacità degli enzimi proteolitici di raggiungere gli epitopi meno esposti. Il trattamento termico è spesso associato con la proteolisi allo scopo di aprire le proteine e modificare la struttura tridimensionale degli epitopi conformazionali. Tuttavia, denaturazione termica può anche causare la formazione di aggregati con maggiore resistenza alla idrolisi, come è il caso della BLG ⁴⁵.

Bibliografia

- 1 Bahna SL. *Cow's milk allergy versus cow milk intolerance*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(6 Suppl 1):56-60.
- 2 Vesa TH, Marteau P, Korpela R. *Lactose intolerance*. J Am Coll Nutr 2000;19:165S-175S.
- 3 Shukla H. *Lactose intolerance in health and disease*. Nutr Food Sci 1997;2:66-70.
- 4 Swallow DM, Hollox EJ. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 2001.
- 5 Cox TM. *Food Allergy and Intolerance* (chapt 25). London: Saunders 2002.
- 6 Johansson SG, Bieber T, Dahl R. *Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-6.
- 7 International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee. *Allergen nomenclature: 2009*. <http://www.allergen.org/Allergen.aspx>.
- 8 Wal J-M. *Cow's milk proteins/allergens*. Ann Allergy Asthma Clin Immunol 2002;89 (Suppl.9):3-10.
- 9 Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, et al. *Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events*. Anal Bioanal Chem 2009;395:47-56.
- 10 Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, et al. *Nomencla-*

ture and structural biology of allergens. J Allergy Clin Immunol 2007;119:414-20.

- 11 McKenzie HA. *alpha-Lactalbumins and lysozymes*. EXS 1996;75:365-409.
- 12 <http://www.uniprot.org/uniprot/P00711&format=html>
- 13 Besler M, Eigenmann P, Schwartz RH. *Internet Symposium on Food Allergens*. 2002;4:19.
- 14 <http://www.uniprot.org/uniprot/P02754&format=html>.
- 15 Restani P, Ballabio C, Tripodi S, et al. *Meat allergy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:265-9.
- 16 Fiocchi A, Restani P, Riva E, et al. *Meat allergy: I - Specific IgE to BSA and OSA in atopic, beef-sensitive children*. J Am Coll Nutr 1995;14:239-44.
- 17 Martelli A, De Chiara A, Corvo M, et al. *Beef allergy in children with cow's milk allergy. Cow's milk allergy in children with beef allergy*. Ann Allergy, Asthma & Immunology 2002;89:S38-43.
- 18 Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH, Sampson HA. *Allergenicity of orally administered immunoglobulin preparations in food-allergic children*. Pediatrics 1991;87:208-14.
- 19 Restani P, Velonà T, Plebani A, et al. *Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas*. Clin Exp. Allergy 1995;25:651.
- 20 Spitzauer S. *Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self?* Int Arch Allergy Immunol 1999;120:259-69.
- 21 Swiss Institute of Bioinformatics. *ExpASY Proteomics Server, binary alignment (SIM + LANVIEW)*. <http://www.expasy.org/>, accessed July 20th, 2009.
- 22 Freund G. *Proceeding of the meeting Interest nutritionnel et dietetique dulait de chevre Niort, France*. 7 November 1996, INRA Paris France, p. 119.
- 23 Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, et al. *Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1191-4.
- 24 Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. *Cross reactivity between milk proteins from different animal species*. Clin Exper Allergy 1999;29:997-1004.
- 25 Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, et al. *Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk*. Allergy 2006;61:1358-65.
- 26 Bidat E, Rancé F, Baranès T, et al. *Goat's milk and sheep's milk allergies in children in the absence of cow's milk allergy*. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003;43:27-7.
- 27 Alvarez MJ, Lombardero M. *IgE-mediated anaphylaxis to sheep's and goat's milk*. Allergy 2002;57:1091-2.
- 28 Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, et al. *Goat's milk allergy*. Allergol Immunopathol (Madr) 2007;35:113-6.
- 29 Fiocchi A, Decet E, Mirri GP, et al. *Allergy to ewe's milk can evolve into allergy to cow's milk*. Allergy 1999;54:401-2.
- 30 Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, et al. *Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk*. Pediatr. Allergy Immunol 2007;18:594-8.
- 31 Monti G, Bertino E, Muratore MC, et al. *Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:258-64.
- 32 Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, et al. *Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment*. Clin Exp Allergy 2000;30:1597-603.
- 33 Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. *Cross reactivity between milk proteins from different animal species*. Clin Exper Allergy 1999;29:997-1004.
- 34 Fu TJ, Abboit UR, Hatzos C. *Digestibility of food allergens and non-allergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid-a comparative study*. J Agric Food Chem 2002;50:7154-60.
- 35 Bonomi F, Fiocchi A, Frokiaer H, et al. *Reduction of immunoreactivity of bovine beta-lactoglobulin upon combined physical and proteolytic treatment*. J Dairy Res 2003;70:51-9.
- 36 Beretta B, Conti A, Fiocchi A, et al. *Antigenic determinants of bovine serum albumin*. Intern Arch Allergy Immunol 2001;126:188-95.
- 37 Norgaard A, Bernard H, Wal JM, et al. *Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults*. J Allergy Clin Immunol 1996;97(1Pt3):237.

- ³⁸ Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. *Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:293-300.
- ³⁹ Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, et al. *Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in allergic reactions*. Allergy 2004;59[Suppl.78]:21-4.
- ⁴⁰ Sampson HA. *Update on food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.
- ⁴¹ Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, et al. *Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches*. Allergy 2008;63:882-90.
- ⁴² Fenaille F, Parisod V, Tabet J-C, et al. *Carbonylation of milk powder proteins as a consequence of processing conditions*. Proteomics 2005;5:3097-104.
- ⁴³ Restani P, Velonà T, Plebani A, et al. *Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas*. Clin Exp Allergy 1995;25:651-8.
- ⁴⁴ Penas E, Restani P, Ballabio C, et al. *Evaluation of the residual antigenicity of dairy whey hydrolysates obtained by combination of enzymatic hydrolysis and high-pressure treatment*. J Food Prot 2006;69:1707-12.
- ⁴⁵ Restani P, Ballabio C, Fiocchi A. *Milk allergens: chemical characterization, structure modifications and associated clinical aspects*. In: Pizzano R, ed. *Immunochemistry in dairy research*. Kerala: Research Signpost 2006, pp. 61-76.

Meccanismo immunologico dell'APLV

Riassunto

L'APLV è caratterizzata da sintomi e segni oggettivamente riproducibili ed innescati dall'esposizione alle proteine del latte vaccino alle dosi tollerate dalle persone normali. L'APLV può essere sia anticorpo-mediata sia cellulo-mediata, a volte possono essere coinvolti entrambi i meccanismi. L'APLV può essere mediata da uno qualsiasi dei quattro tipi fondamentali di reazioni immunologiche, come sottolineato da Gell e Coombs: (a) di tipo I o di ipersensibilità IgE-mediata, (b) di tipo II (reazioni citotossiche), (c) di tipo III (reazioni tipo Arthus), e (d) di tipo IV (reazione ritardata delle cellule T). Le reazioni di tipo I sono le meglio caratterizzate e rappresentano le classiche reazioni allergiche immediate. Gli altri tre tipi, descritti collettivamente come allergia non IgE-mediata, non sono completamente chiariti. La soppressione delle risposte immunitarie avverse agli antigeni alimentari ingeriti non-nocivi è definita tolleranza orale. Le proteine del latte ingerite normalmente sono degradate nell'ambiente acido dello stomaco e dagli enzimi digestivi del lume. Gli esatti meccanismi coinvolti nello sviluppo della tolleranza rimangono poco chiari. I principali meccanismi immunologici includono la cancellazione, l'anergia, la soppressione, "l'ignoranza" e l'apoptosi delle cellule T. L'equilibrio tra tolleranza (soppressione) e sensibilizzazione (priming) dipende da vari fattori, tra cui: (a) sottofondo genetico, (b) natura e dose dell'antigene, (c) frequenza di somministrazione, (d) età alla prima esposizione all'antigene, (e) stato immunitario dell'ospite e (f) somministrazione dell'antigene tramite il latte materno. L'acquisizione di tolleranza al latte è considerata come una risposta immunitaria-distorta delle cellule Th1 (cellule T helper di tipo 1). Dopo l'esposizione della mucosa intestinale agli antigeni del latte vaccino, le cellule presentanti l'antigene (APCs) interagiscono con i linfociti T e B sub epiteliali. Il riconoscimento degli antigeni, da parte dei recettori delle cellule T (TCRs), coinvolge il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Le cellule T e B dei follicoli linfatici attivate migrano attraverso il sistema linfatico, e poi tramite la circolazione sistemica ai diversi organi bersaglio, compreso il tratto gastrointestinale, il sistema respiratorio e la cute. Se non si instaura tolleranza, si attivano le cellule T e B e si darà luogo ad una reazione infiammatoria negli organi bersaglio, provocando le manifestazioni cliniche dell'APLV. Il sistema immunitario naturale ha la capacità di modulare la risposta immunitaria adattandola alle proteine degli alimenti. In questo processo, le cellule dendritiche (DC) ed i recet-

tori Toll-like (TLRs), svolgono un ruolo centrale. La microflora intestinale ha dimostrato di esercitare diversi effetti sui TLRs e di regolare le risposte delle cellule T. I TLRs sono in grado di riconoscere gli specifici schemi patogeni molecolari associati (PAMP). I meccanismi con cui i TLRs influenzano le risposte dei Treg sono parzialmente sconosciuti. I Treg promuovono la tolleranza agli antigeni del latte tramite la produzione di citochine tollerogeniche, tra cui l'interleuchina 10 (IL-10) e la trasformazione del Fattore di Crescita β (TGF- β). Si pensa che l'APLV derivi dal mancato sviluppo dei normali processi tollerogenici, o dal loro successivo collasso. Nel caso dell'APLV IgE-mediata, l'attivazione delle cellule T-helper di tipo 2 (Th2) selettive per il latte, porta alla produzione di IgE specifiche contro il latte. Le reazioni non IgE-mediate possono essere causate dall'infiammazione Th1-mediata. La ridotta attività dei Treg è stata identificata come un fattore in entrambi i meccanismi di allergia. In bambini con una storia di APLV lo sviluppo della tolleranza è stata associata con l'up-regulation delle risposte Treg. Gli eventi che seguono all'esposizione intestinale dell'allergene sono complessi così come la digestione e la cottura possono modificare l'allergenicità delle proteine bovine. Gli epitopi allergenici intatti presenti sulle proteine degli alimenti possono interagire con il sistema immunitario della mucosa. Le proteine degli alimenti che sfuggono alla proteolisi possono essere assorbite dalle cellule dell'epitelio intestinale. Si pensa che la precoce esposizione a dosi relativamente elevate di proteine solubili possa promuovere la tolleranza. I fattori che modulano il rischio di sensibilizzazione includono: (a) la natura e la dose dell'antigene, (b) l'efficienza della digestione delle proteine, (c) l'imaturità dell'ospite, (d) la velocità di assorbimento delle proteine del latte, (e) il trattamento dell'antigene nell'intestino e (f) l'ambiente immunosoppressivo delle placche di Peyer. Nei bambini piccoli anche la tipologia della flora intestinale può modulare il rischio di sensibilizzazione.

Introduzione

La tolleranza immunologica acquisita agli agenti ambientali, è un meccanismo attivo di immunità adattativa che è mediata da cellule polarizzate del sottogruppo linfocitario T helper tipo 1, ma quando, in un individuo atopico, la predisposizione a secernere anticorpi IgE contro gli antigeni del latte vaccino va in sovraregolazione, l'omeostasi collassa ed i mastociti si sensibilizzano in una qualsiasi parte del corpo,

esprimendo spesso una sconcertante serie di sintomi, in uno o più organi, che il clinico identifica come APLV¹. È pertanto necessaria la comprensione di base dei sottostanti meccanismi cellulari e dei mediatori dell'APLV per essere proattivi sulle opzioni diagnostiche e terapeutiche da attuare.

Barriera intestinale

Il sistema immunitario della mucosa, nello stabilire uno stato di tolleranza alle proteine alimentari ed ai batteri commensali, deve adattarsi ed essere in grado di discriminare tra antigeni patogeni ed antigeni innocui e rispondere di conseguenza, vale a dire proteggere il neonato dai patogeni enterici. Questo importante compito è svolto dalle cellule del tessuto linfoide associate all'intestino, l'organo immunologicamente competente più esteso del corpo². Molti studi hanno evidenziato un aumento del trasporto di macromolecole attraverso la barriera intestinale nei bambini con atopia^{3,4} che si pensa sia dovuto ad un danno della mucosa, indotto dalla reazione di ipersensibilità locale agli alimenti⁵. Studi sulla duplice permeabilità intestinale degli zuccheri (lattulosio/mannitolo) hanno dimostrato che nei neonati con atopia allattati al seno, la funzione della barriera intestinale migliora quando l'allattamento al seno viene interrotto e si prosegue con una formulazione ipoallergenica⁶.

Tolleranza orale

La mucosa intestinale consente il trasferimento delle sostanze nutritive dal lume al circolo sistemico, proteggendo dagli agenti patogeni tramite l'induzione della risposta immunitaria. Qualsiasi attenuazione della risposta immunitaria agli antigeni non nocivi ingeriti è chiamata tolleranza orale⁷. Normalmente, i linfociti linfonodali maturi diventano iporeattivi dopo la somministrazione orale di questi antigeni⁸.

Le proteine del latte, dopo l'ingestione, vengono degradate ed i loro epitopi conformazionali vengono distrutti dagli acidi gastrici e dagli enzimi digestivi lumenali, il che si traduce spesso nella distruzione degli epitopi immunogenici. Nei modelli animali, l'interruzione del processo digestivo può inibire la tolleranza al latte e portare alla ipersensibilità. L'albumina bovina serica (BSA) non trattata è immunogena quando viene somministrata nei topi per mezzo di iniezione nell'ileo, ma la somministrazione, nello stesso modo, di un digerito peptico della proteina induce tolleranza immunitaria⁹.

Gli eventi della regolazione dopo l'esposizione della mucosa all'antigene, non sono stati ben caratterizzati e restano controversi. In generale, l'acquisizione della tolleranza al latte è vista come una risposta Th1 (cellule T helper di tipo 1) anomala che da un lato può impedire dannose reazioni immunitarie della mucosa ma dall'altro può contribuire ad eventi avversi in un individuo suscettibile. Il processo inizia con il contatto degli allergeni del latte con la mucosa intestinale. Qui essi interagiscono con le cellule T e B della mucosa, direttamente o attraverso le cellule presentanti l'antigene (APC): macrofagi, cellule dendritiche, cellule microfold (cellule M).

Il riconoscimento da parte delle cellule T dell'antigene, per mezzo dei loro recettori TCR, coinvolge il complesso molecolare maggiore di istocompatibilità (MHC) (classe I e II)

dell'APCs. Le cellule T e B attivate nei follicoli linfonodali migrano prima attraverso il sistema linfatico e poi attraverso la circolazione ad uno qualsiasi degli diversi organo-bersaglio tra cui il tratto gastrointestinale, il sistema respiratorio, la cute, ed il sistema nervoso centrale, il processo è denominato "homing". Se la tolleranza non si è instaurata, le cellule T e B si attivano per contatto in un sito homing con i loro antigeni alimentari specifici e rilasciano citochine, peptidi vasoattivi ed anticorpi, dando luogo ad una reazione infiammatoria nell'organo colpito ed alle manifestazioni cliniche della ipersensibilità alimentare¹⁰. In questo contesto, le cellule dendritiche svolgono un ruolo centrale nel catturare le proteine del latte e nella migrazione verso i nodi linfatici mesenterici drenanti, dove inducono la regolazione e la differenziazione delle cellule T CD4+. I meccanismi principali con cui la tolleranza può essere mediata includono la delezione, l'anergia, la soppressione, "l'ignoranza", e l'apoptosi delle cellule T¹¹. Il bilanciamento tra la tolleranza (soppressione) e la sensibilizzazione (priming) dipende da vari fattori, quali: (a) background genetico, (b) la natura e la dose di antigene, (c) la frequenza di somministrazione, (d) l'età alla prima esposizione all'antigene, (e) lo stato immunitario dell'ospite, (f) dalla trasmissione dell'antigene attraverso il latte materno, ed altro. Nel complesso, ci sono evidenze nei roditori che basse dosi alimentari multiple sono suscettibili di indurre citochine regolatrici (ad esempio, TGF- β IL-10, IL-4) in parte secrete dalle cellule T regolatrici CD4+ CD25+. Nonostante i potenti effetti soppressivi dell'esposizione agli auto antigeni orali, osservati nei modelli sperimentali di malattie autoimmuni (tra cui la soppressione degli astanti), la loro traslazione in prove cliniche sulle malattie autoimmuni, non ha ancora prodotto gli sperati benefici risultati. Lo stesso si può dire per l'APLV¹². Negli individui normali con tolleranza, gli specifici anticorpi alimentari IgA secretori e sistemici sono generalmente assenti, indicando che la produzione di IgA della mucosa è regolata in modo simile a quello della immunità sistemica¹³. Tuttavia, la risposta IgA mucosale agli antigeni estranei rimane attiva¹⁴. Nelle indagini sulla popolazione, si sono osservate molte sensibilizzazioni allergiche in soggetti con un livello di IgA nella fascia più bassa dei valori normali¹⁵⁻¹⁷. Il significato degli anticorpi IgM, IgG, e le sottoclassi IgG (ad esempio, il ruolo delle IgG4) nell'allergia alimentare non è chiarita e resta controversa. È noto da tempo che gli anticorpi IgM e IgG specifici per il latte sono prodotti dopo una poppata singola o ripetuta di dosi relativamente elevate di proteine del latte sia in bambini sani e che allergici¹⁸. Così, l'assenza di una reazione del sistema immunitario agli antigeni del latte ("tolleranza orale"), si ritiene che coinvolga l'eliminazione o lo spegnimento (anergia) delle cellule T reattive antigene-specifiche oltre alla produzione di cellule T regolatorie (Treg), che sopprimono la risposta infiammatoria benigna agli antigeni^{19,20}.

Immunità naturale e sviluppo della tolleranza

Il sistema immunitario naturale ha la capacità di modulare la risposta immunitaria adattativa alle proteine degli alimenti. In questo processo, le cellule dendritiche (DC) svolgono un ruolo centrale²¹. Inoltre, i recettori Toll-like (TLR) intera-

giscono direttamente con le cellule immunitarie naturali. I TLR riconoscono gli antigeni alimentari, così come gli specifici marcatori di superficie dei batteri, i cosiddetti modelli molecolari patogeni associati (PAMP) ²¹. Tuttavia, l'esatto meccanismo con cui i TLR influenzano le risposte dei Treg non sono completamente conosciute. Le cellule T regolatorie sono coinvolte nel controllo della risposta immunitaria agli antigeni alimentari attraverso la produzione di citochine tollerogeniche, tra cui l'interleuchina IL-10 ed il fattore di crescita beta (TGF- β) ^{22 23}. La microflora intestinale può avere diversi effetti sulle TLR e sulle risposte immunitarie. Diversi ceppi di bifido batteri intestinali sono stati indicati per promuovere risposte immunitarie tollerogeniche. Il tipo di flora batterica gastrointestinale del neonato è fondamentale in questo contesto. Gli effetti pro biotici degli oligosaccaridi complessi del latte umano promuovono l'istaurarsi di una microflora bididogenica che, a sua volta, induce un ambiente di risposte immunitarie tollerogeniche agli alimenti. Diversi ceppi di batterici pro biotici hanno dimostrato di avere simili proprietà.

Ad esempio, il *Lactobacillus paracasei* inibisce la produzione di citochine Th1 e Th2, e stimola le cellule T CD4+ a produrre TGF- e IL-10, cioè induce una risposta tollerogena ²⁴. Sembra possibile che la recente diminuzione all'esposizione alle infezioni nella prima infanzia ed ai microrganismi ambientali innocui nell'ambiente occidentale abbia contribuito ad un aumento dei disturbi disregolatori delle cellule T e dell'autoimmunità ^{25 26}.

Tolleranza disfunzionale

Si ritiene che l'APLV si possa instaurare dal mancato sviluppo dei normali processi tollerogenici o da un loro successivo collasso. Nel caso dell'APLV IgE-mediata, una regolazione carente ed una polarizzazione delle cellule effettrici T2 helper (Th2) specifiche per il latte, possono veicolare alle cellule B un segnale per la produzione di IgE mirate contro le proteine del latte ^{27 28}. Le reazioni non IgE-mediate possono essere causate da un'infiammazione Th1-mediata ²⁹. Un'attività disfunzionale delle cellule Treg è stata identificata come causa in entrambi i meccanismi di allergia ³⁰. Inoltre, l'induzione della tolleranza in bambini che hanno superato la loro APLV ha dimostrato l'associazione con lo sviluppo di cellule Treg ^{31 32}. Attualmente molte ricerche sono focalizzate sulla manipolazione dell'attività delle cellule dendritiche (cellule specializzate presentanti l'antigene ed importanti nella programmazione delle risposte immunitarie) per indurre le cellule Treg e/o per correggere gli squilibri Th1/Th2, al fine di promuovere la tolleranza agli alimenti allergenici.

Esposizione all'allergene e sensibilizzazione

Gli eventi successivi all'esposizione nell'intestino agli allergeni sono complessi. La digestione ³³ e la manipolazione in cucina ^{34 35}, modificano leggermente l'allergenicità delle proteine bovine. Le proteine che non vengono digerite e trasformate nel lume intestinale entreranno in contatto con l'epitelio della mucosa e con il sistema immunitario in vari modi. Nell'intestino, le cellule dendritiche possono testare gli

antigeni, estendendo le loro ramificazioni attraverso l'epitelio e nel lume. Le cellule M nelle placche di Peyer possono assorbire gli antigeni particolati e recapitarli alle cellule dendritiche sottoepiteliali. Gli antigeni solubili possono probabilmente attraversare l'epitelio attraverso percorsi transcellulari o paracellulari ed incontrare le cellule T od i macrofagi della lamina propria. Le proteine alimentari che sfuggono alla proteolisi, nell'intestino possono essere assorbite dalle cellule dell'epitelio intestinale. Le cellule epiteliali possono fungere da APC non professionali e sono in grado di presentare l'antigene ai linfociti T attivati. Gli allergeni alimentari (così come i microrganismi e gli antigeni particolati non vitali) raggiungono le cellule T CD4+ e CD8+ nelle placche del Peyer, attivando così la risposta immunitaria ³⁶.

Gli iniziali incontri gastrointestinale, con dosi relativamente elevate di proteine solubili, quasi sempre inducono tolleranza ³⁷. I dati ottenuti da modelli sui roditori, suggeriscono che l'effetto di esposizione agli allergeni del latte sull'ospite dipendono da molti fattori, tra cui:

- natura e dose dell'antigene;
- efficienza della digestione;
- immaturità dell'ospite;
- velocità dell'assorbimento delle proteine del latte;
- elaborazione dell'antigene nell'intestino;
- l'ambiente immunosoppressivo delle placche del Peyer ³⁸.

Tutti questi fattori possono favorire l'induzione di tolleranza periferica alle proteine alimentari, piuttosto che ipersensibilità sistemica. In questo contesto, la presenza nell'intestino della flora commensale può ridurre la produzione delle IgE specifiche nel siero del latte durante la risposta immunitaria primaria, inoltre, la produzione di IgE persiste più a lungo nei topi germ-free ³⁹. Al contrario, l'assenza di flora intestinale aumenta in modo significativo la risposta immunitaria specifica nel latte dei topi. Ciò solleva la possibilità della prevenzione e trattamento dell'allergia al latte attraverso la manipolazione della flora gastrointestinale.

Allergia al latte

Un effetto della tolleranza disfunzionale, nella "allergia al latte" è l'induzione di sintomi o segni oggettivamente riproducibili ed avviati dall'esposizione al latte vaccino da una dose tollerata dalle persone normali ⁴⁰. Il termine è appropriato quando nell'APLV si siano dimostrati gli specifici meccanismi immunologici (vedi "definizioni" nel capitolo introduttivo). L'allergia al latte può essere o mediata da anticorpi o cellulo-mediata, talvolta entrambi i meccanismi possono essere coinvolti. Se le IgE sono coinvolte nella reazione, è appropriato il termine "allergia alimentare atopica". Se sono prevalentemente coinvolti meccanismi immunologici diversi dalle IgE, dovrebbe essere usato il termine "allergia alimentare non IgE-mediata". Tutte le altre reazioni devono essere considerate come ipersensibilità non-allergiche agli alimenti ⁴¹.

Una reattività immuno-mediata potenziata si può manifestare attraverso qualsiasi altro meccanismo, o dalla combinazione dei quattro tipi fondamentali di reazioni immunologiche delineate da Gell e Coombs:

- Ipersensibilità di Tipo I o IgE-mediata; comporta la comparsa immediata di sintomi quali orticaria, angioedema e/o altre reazioni anafilattiche.
- Reazioni di Tipo II (citotossiche); l'antigene si lega alla superficie cellulare e la presenza degli anticorpi (IgG, IgM o IgA) distrugge la membrana cellulare portando a morte la cellula.
- Reazioni di Tipo III (Tipo Arthus), gli immunocomplessi antigene-anticorpo-complemento (IgG, IgM, IgA e IgE) vengono intrappolati nei piccoli vasi o nei glomeruli renali.
- Reazioni di Tipo IV (ritardate); sono mediate dai linfociti T attivati.

Le reazioni di Tipo I sono le meglio spiegate e sono spesso indicate come le più comuni e classiche reazioni allergiche. Gli altri tre diversi tipi, descritti collettivamente come allergie non IgE-mediate, sono più difficili da indagare e quindi sono meno chiaramente comprese. Nello stesso individuo possono essere attivate diversi tipi di risposte immunitarie, anche se le reazioni IgE-mediate sono, solitamente, le più riscontrate.

CMA IgE-mediata (ipersensibilità immediata)

L'allergia IgE-mediata è il meccanismo allergico meglio compreso e, rispetto alle reazioni non IgE-mediate, è di diagnosi relativamente facile. Dal momento che l'insorgenza dei sintomi è rapida e si manifestano entro pochi minuti fino ad un'ora dall'esposizione agli allergeni, l'allergia IgE-mediata è spesso definita come "ipersensibilità immediata" ⁴². Essa si manifesta in due fasi. La prima, di "sensibilizzazione", si verifica quando il sistema immunitario viene programmato in modo anomalo per produrre anticorpi IgE contro le proteine del latte. Questi anticorpi aderiscono alla superficie dei mastociti e dei basofili, innescando un meccanismo allergene-specifico. La successiva esposizione alle proteine del latte comporta "l'attivazione". Quando le IgE associate alle cellule incontrano gli epitopi allergenici sulle proteine del latte innescano il rapido rilascio dei potenti mediatori infiammatori. L'esordio acuto all'allergia IgE-mediata alle CM può interessare diversi organi bersaglio: la pelle (orticaria, angioedema), il tratto respiratorio (rinite/rinorrea, asma/respiro sibilante, laringoedema/stridore), il tratto gastrointestinale (sindrome allergica orale, nausea, vomito, dolore, flatulenza e diarrea) e/o il sistema cardiovascolare ^{43 44} (shock anafilattico). Si possono verificare reazioni anafilattiche al latte vaccino fatali ma, sono fortunatamente rare ⁴⁵. Dal momento che la reazione alle proteine del latte vaccino può verificarsi al contatto con le labbra o la bocca, è improbabile che le strategie per ridurre l'allergenicità, migliorando la digeribilità delle proteine a livello intestinale siano efficaci per tutti gli individui allergici. Per identificare gli individui con APLV IgE-mediata, si possono utilizzare semplici procedure diagnostiche, come lo skin-prick test (SPT) o la determinazione nel siero delle IgE specifiche (immuno-PAC), anche se questi test possono produrre risultati falso-positivi ⁴⁶. L'eliminazione dell'alimento ed il test challenge a volte sono necessari per confermare l'allergia al latte, ma il test orale in doppio cieco, controllato con placebo (DBPCFC) rimane il gold standard per la diagnosi. L'APLV IgE-mediata può verificarsi nei neonati alla prima esposizione post-natale al cibo ⁴⁷. Le

reazioni IgE-mediate rappresentano circa la metà dei casi di APLV nei bambini piccoli ⁴⁸, ma sono rare negli adulti. Contrariamente agli adulti, l'APLV atopica in età pediatrica (spesso una parte della "marcia allergica") si risolve in oltre l'85% dei casi ^{51 52}.

L'APLV non IgE-mediata (ipersensibilità ritardata)

Una parte significativa dei bambini e la maggior parte degli adulti con APLV, non ha in circolo anticorpi IgE latte-specifici e presentano risultati negativi nei test cutanei e nelle determinazioni delle IgE sieriche ^{53 54} (immuno-PAC). Queste reazioni non IgE-mediate tendono ad essere ritardate, e la comparsa dei sintomi si verifica da 1 ora a diversi giorni dopo l'ingestione del latte. Quindi, sono spesso indicate come "ipersensibilità ritardata". Come nel caso delle reazioni IgE-mediate, si può manifestare una serie di sintomi, che sono più comunemente gastrointestinali o cutanei ⁵⁵. I sintomi gastrointestinali, quali nausea, gonfiore, disturbi intestinali e diarrea, possono imitare molti sintomi di intolleranza al lattosio e possono portare ad una diagnosi errata. L'anafilassi non è una caratteristica dei meccanismi non IgE mediati. Le reazioni IgE-mediate e non IgE-mediate non si escludono a vicenda e le reazioni al latte possono comportare una combinazione di meccanismi immunologici.

Gli esatti meccanismi immunologici dell'APLV non-IgE-mediata rimangono poco chiari. È stata suggerita una serie di meccanismi, comprese le reazioni cellule Th1- mediate (Th1) ⁵⁶⁻⁶³. La formazione dei complessi immuni, che porta alla attivazione del complemento ^{64 65}, o l'interazione delle celluleT/mastociti/neurone può indurre cambiamenti funzionali nell'attività e nella motilità della muscolatura liscia intestinale ^{1 66 67}.

Un quadro, necessariamente incompleto, di tali meccanismi, indica che le cellule T attraverso la secrezione di citochine come IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, e GM-CSF, attivano gli eosinofili, i mastociti, i basofili ed i macrofagi. I macrofagi, attivati dagli allergeni proteici delle CM e dalle citochine, sono in grado di secernere a loro volta sia mediatori vasoattivi (PAF, leucotrieni) che citochine (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α) che sono in grado di aumentare la flogosi cellulare. Questo coinvolge le cellule epiteliali, che rilasciano citochine (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF), chemochine (RANTES, MCP-3, MCP-4, eotassina) e altri mediatori (leucotrieni, PG, 15-HETE, endotelina-1). Siffatto meccanismo sortisce in una infiammazione cellulare cronica (a livello gastrointestinale, cutaneo e respiratorio) ed alla infine, nei sintomi dell'APLV. Quando il processo infiammatorio è localizzato a livello gastrointestinale, la flogosi immunitaria può contribuire a mantenere l'iper-permeabilità epiteliale e potenzialmente, una maggiore esposizione alle CM antigeniche. Ciò coinvolge, nella mediazione della tolleranza orale, il TNF- α e l'IFN- γ , gli antagonisti del TGF- β e la IL-10 ⁶⁸. È stato dimostrato che il processo della secrezione del TNF- α , che si manifesta con sintomi digestivi o cutanei, è differente nei bambini con APLV e l'utilizzo della secrezione di TNF- α , in risposta agli antigeni del latte vaccino, è stato proposto come test predittivo di recidiva in bambini con APLV sottoposti provocazione orale ⁶⁹. Inoltre, la sensibilizzazione alle CMP dei linfociti Th1 e

Th2 è stata dimostrata anche a livello sistemico in condizioni estranee allo spettro dell'APLV come nel caso della enterocolite necrotizzante neonatale⁷⁰. Dalla discrepanza tra una maggiore frequenza, durante l'infanzia, di un naturale ripristino dell'APLV non-IgE-mediata rispetto all'APLV IgE-mediata⁷¹⁻⁷³, e la predominanza dell'APLV non-IgE-mediata nella popolazione adulta⁴⁹, si è ipotizzato che una APLV non-IgE mediata emerga nel corso della vita più tardivamente. Uno studio ha segnalato una crescente incidenza, con l'aumento dell'età delle allergie alimentari non IgE-mediate⁵⁰. Tuttavia, resta da dimostrare in modo conclusivo, l'emergere di una nuova popolazione APLV negli adulti. I dati epidemiologici validi sull'APLV non IgE-mediata, negli adulti e nei bambini, restano scarsi in quanto i laboriosi test DBPCFC rimangono gli unici strumenti diagnostici conclusivi per confermare questa forma di allergia. In molti casi, l'allergia alimentare gastrointestinale rimane non diagnosticata o viene classificata come sindrome dell'intestino irritabile.

Bibliografia

- 1 Crittenden RG, Bennett LE. *Cow's milk allergy: a complex disorder*. J Am Coll Nutr 2005;24(6 Suppl):582S-91S.
- 2 van Wijk F, Knippels L. *Initiating mechanisms of food allergy: oral tolerance versus allergic sensitization*. Biomed Pharmacother 2007;61:8-20.
- 3 Majamaa H, Isolauri E. *Evaluation of gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:985-90.
- 4 Pike MG, Heddle RJ, Boulton P. *Increased intestinal permeability in atopic eczema*. J Invest Dermatol 1986;86:101-4.
- 5 Strobel S, Brydon WG, Ferguson A. *Cellobiose/mannitol sugar permeability test complements biopsy histopathology in clinical investigation of the jejunum*. Gut 1984;25:1241-6.
- 6 Arvola T, Moilanen E, Vuoto R, et al. *Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:92-6.
- 7 Shah U, Walker WA. *Pathophysiology of intestinal food allergy*. Advances in Pediatrics 2002;49:299-316.
- 8 Burks AW, Laubach S, Jones SM. *Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1344-50.
- 9 Michael JG. *The role of digestive enzymes in orally induced immune tolerance*. Immunol Invest 1989;18:1049-54.
- 10 Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, et al. *IgE and non-IgE food allergy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90(6 Suppl 3):71-6.
- 11 Chehade M, Mayer L. *Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:3-12.
- 12 Strobel S. *Oral tolerance, systemic immunoregulation, and autoimmunity*. Ann NY Acad Sci 2002;958:47-58.
- 13 Strobel S, Mowat AM. *Oral tolerance and allergic responses to food proteins*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:207-13.
- 14 Mestecky J, McGhee JR. *Immunoglobulin A (IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response*. Adv Immunol 1987;40:153-245.
- 15 Ludviksson BR, Eiriksson TH, Ardal B, et al. *Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants*. J Pediatr 1992;121:23-7.
- 16 Walker-Smith J. *Cow's milk allergy: a new understanding from immunology*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90(6 Suppl 3):81-3.
- 17 Kokkonen J, Haapalahti M, Laurila K, et al. *Cow's milk protein sensitive enteropathy at school age*. J Pediatr 2001;139:797-803.
- 18 Rothberg RM, Farr RS. *Anti-bovine serum albumin and antialpha lactalbumin in the serum of children and adults*. Pediatrics 1965;35:571-8.
- 19 Schmidt-Weber CB, Blaser K. *T-cell tolerance in allergic response*. Allergy 2002;57:762-8.
- 20 Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. *CD4 regulatory T cells in autoimmunity and allergy*. Curr Opin Immunol 2002;14:771-8.
- 21 Duez C, Gosset P, Tonnel AB. *Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma*. Eur J Dermatol 2006;16:12-6.
- 22 Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. *New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: probiotics - A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAM) Research Group report*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:31-7.
- 23 Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. *Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells*. J Exp Med 2004;199:1567-75.
- 24 von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. *Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10*. Clin Diagn Lab Immunol 2001;8:695-701.
- 25 Romagnani S. *The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both?* Immunology 2004;112:352-63.
- 26 Rook GA, Brunet LR. *Microbes, immunoregulation, and the gut*. Gut 2005;54:317-20.
- 27 Beyer K, Castro R, Birnbaum A, et al. *Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a Th2 cytokine profile*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:707-13.
- 28 Schade RP, Tiemessen MM, Knol EF, et al. *The cow's milk protein-specific T cell response in infancy and childhood*. Clin Exp Allergy 2003;33:725-30.
- 29 Tiemessen MM, van Hoffen E, Knulst AC, et al. *CD4₊CD25₊ regulatory T cells are not functionally impaired in adult patients with IgE-mediated cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:934-6.
- 30 Perez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, et al. *Reduced transforming growth factor-beta1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy*. Eur J Immunol 2003;33:2307-15.
- 31 Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. *Allergen-responsive CD4₊CD25₊ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy*. J Exp Med 2004;199:1679-88.
- 32 Tiemessen MM, Van leperen-Van Dijk AG, et al. *Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: key role for IL-10*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:932-9.
- 33 Fiocchi A, Restani P, Riva E, et al. *Meat allergy: II - Effects of food processing and enzymatic digestion on the allergenicity of bovine and ovine meats*. J Am Coll Nutr 1995;14:245-50.
- 34 Fiocchi A, Restani P, Riva E, et al. *Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin*. Allergy 1998;53:798-802.
- 35 Fiocchi A, Bouygue GR, Sarratud T, et al. *Clinical tolerance of processed foods*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93(Suppl 5)38-46.
- 36 Kelsall BL, Strober W. *Host defenses at mucosal surfaces*. In: Rich RR, ed. *Clinical Immunology*. St Louis, MO: Mosby 1996.
- 37 Strobel S, Mowat AM. *Immune responses to dietary antigens: oral tolerance*. Immunol Today 1998;19:173-81.
- 38 Kellermann S-A, McEvoy LM. *The Peyer's patch microenvironment suppresses T cell responses to chemokines and other stimuli*. J Immunol 2001;167:682-90.
- 39 Hazebrouck S, Przybylski-Nicaise L, et al. *Allergic sensitization to bovine beta-lactoglobulin: comparison between germ-free and conventional BALB/c mice*. Int Arch Allergy Immunol 2009;148:65-72.
- 40 Johansson SG, Bieber T, Dahl R. *Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-6.
- 41 Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, et al. *Controversial aspects of adverse reactions to food*. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. Allergy 1999;54:27-45.
- 42 Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th ed. New York: Mosby 2001.

- 43 Sicherer SH. *Food allergy*. Lancet 2002;9334:701-10.
- 44 Hill DJ, Hosking CS, Zhie CY, et al. *The frequency of food allergy in Australia and Asia*. Environ Toxicol Pharmacol 1997;4:101-10.
- 45 Eigenmann PA. *Anaphylaxis to cow's milk and beef meat proteins*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(Suppl 1):61-4.
- 46 Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, et al. *Accuracy of skin prick tests in IgE-mediated adverse reactions to bovine proteins*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(Suppl 1):26-32.
- 47 van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. *Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food*. Arch Dis Child 1983;58:253-6.
- 48 Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, et al. *Cow's milk allergy in infancy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:217-25.
- 49 Woods RK, Thien F, Raven J, et al. *Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:183-9.
- 50 Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, et al. *Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study*. Allergy 2004;59:338-45.
- 51 Thong BY, Hourihane JO. *Monitoring of IgE-mediated food allergy in childhood*. Acta Paediatrica 2004;93:759-64.
- 52 Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. *Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:166-73.
- 53 Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M. *Current perspectives on milk hypersensitivity*. Trends Food Sci Technol 1999;10:229-33.
- 54 Pelto L, Impivaara O, Salminen S, et al. *Milk hypersensitivity in young adults*. Eur J Clin Nutr 1999;53:620-4.
- 55 Sampson HA. *Food allergy. Part 2: diagnosis and management*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:981-9.
- 56 Augustin MT, Karttunen TJ, Kokkonen J. *TIA1 and mast cell tryptase in food allergy of children: increase of intraepithelial lymphocytes expressing TIA1 associates with allergy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:11-8.
- 57 Veres G, Helin T, Arato A, et al. *Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 and mucosal adhesion molecule alpha4beta7 integrin in small intestinal mucosa of adult patients with food allergy*. Clin Immunol 2001;99:353-9.
- 58 Beyer K, Castro R, Birnbaum A, et al. *Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a Th2 cytokine profile*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:707-13.
- 59 Osterlund P, Smedberg T, Schröder J, et al. *Expression of intercellular adhesion molecules on circulating lymphocytes in relation to different manifestations of cow's milk allergy*. Clin Exp Allergy 2003;33:1368-73.
- 60 Osterlund P, von Willebrand M, Andersson LC, et al. *T-cell signal transduction in children with cow's milk allergy - increased MAP kinase activation in patients with acute symptoms of cow's milk allergy*. Pediatr Allergy Immunol 2003;14:163-8.
- 61 Walker-Smith J. *Cow's milk allergy: a new understanding from immunology*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:81-3.
- 62 Yuan Q, Furuta GT. *Insights into milk protein allergy: Microenvironment matters*. Gastroenterol 2003;124:259-61.
- 63 Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen R, et al. *Serum granzymes and CD30 are increased in children's milk protein sensitive enteropathy and celiac disease*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:157-62.
- 64 Matthews TS, Soothill JF. *Complement activation after milk feeding in children with cow's milk allergy*. Lancet 1970;2:893-5.
- 65 Lee LA, Burks W. *Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies*. Annu Rev Nutr 2006;26:539-65.
- 66 Eigenmann PA. *Mechanisms of food allergy*. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:5-11.
- 67 Murch S. *Allergy and dysmotility-causal or coincidental links?* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:S14-S16.
- 68 Torrente F, Murch S. *Food allergic enteropathy*. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli Vergani G, et al., eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc, 2008, pp. 329-337.
- 69 Benlounes N, Candalh C, Matarazzo P, et al. *The time-course of milk antigen-induced TNF- α secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:863-9.
- 70 Chuang SL, Hayes PJ, Ogundipe, et al. *Cow's milk protein-specific T-helper type I/II cytokine responses in infants with necrotizing enterocolitis*. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:45-52.
- 71 Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, et al. *Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:869-75.
- 72 Wood RA. *The natural history of food allergy*. Pediatrics 2003;111:1631-7.
- 73 Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. *Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity*. J Pediatr 2004;144:218-22.

Storia clinica e sintomatologia dell'APLV

Riassunto

Gli individui con allergia al latte vaccino (APLV) possono presentare una grande varietà di sintomi. Di conseguenza, la conoscenza dei vari sintomi dell'allergia al latte vaccino ed una dettagliata storia medica sono essenziali per il Clinico per arrivare alla diagnosi corretta. Con l'acquisizione della storia medica, sono importanti per determinare la quantità e la struttura delle proteine del latte ingerito, la tipologia dei sintomi e la tempistica del loro sviluppo, il periodo di tempo fino alla risoluzione, e se i sintomi si sono verificati in precedenza. Le reazioni avverse al latte vaccino possono essere dovute alle IgE e/o a reazioni non IgE-mediate o a reazioni non immunologiche come il deficit primario e secondario di lattasi. Altre condizioni, ad esempio, la sindrome del colon irritabile o l'enterocolite post-infettiva, possono essere aggravate dall'ingestione di latte e quindi devono essere differenziate dalle reazioni allergiche al latte vaccino.

Le reazioni allergiche (immuno-mediate) al latte vaccino possono essere classificate come "immediate" (generalmente IgE-mediate) o "ad esordio tardivo" (tipicamente non-IgE o cellulose-mediate). Le reazioni immediate al latte vaccino possono presentarsi come reazioni sistemiche generalizzate (anafilassi), o reazioni gastrointestinali, cutanee, e/o respiratorie IgE-mediate. I pazienti che presentano i sintomi di reazioni IgE-mediate avranno tipicamente test cutanei positivi e/o nel siero anticorpi IgE contro il latte. L'APLV è spesso la prima allergia alimentare che si manifesta in un bambino piccolo e spesso precede lo sviluppo di altre allergie alimentari, specialmente verso uova ed arachidi.

APLV immediata

La forma più grave di APLV è l'anafilassi indotta dal latte vaccino. L'anafilassi è una grave reazione allergica sistemica o generalizzata che è potenzialmente pericolosa per la vita. I sintomi comprendono tipicamente i classici sintomi allergici della cute e coinvolgono uno o più organi bersaglio, quali il tratto gastrointestinale, le vie respiratorie, e/o il sistema cardiovascolare. L'anafilassi indotta dal latte può anche essere provocata dall'esercizio fisico in pazienti predisposti (anafilassi cibo-dipendente indotta da esercizio fisico) con una APLV precedentemente "risolta" od in seguito a desensibilizzazione per via orale, e può verificarsi in forma prolungata e bifasica. In diverse serie di anafilassi, l'APLV rappresenta l'11-28% delle reazioni, tra cui fino a 11% di reazioni fatali. Le reazioni possono provocare i sintomi ga-

strointestinali dalla bocca al basso intestino. Dopo l'ingestione di latte, i sintomi immediati similmente alla sindrome allergica orale, si possono manifestare come: gonfiore al labbro, prurito orale, gonfiore della lingua e sensazione di oppressione alla gola. I sintomi immediati che coinvolgono lo stomaco e le prime vie intestinali comprendono: nausea, vomito e dolori addominali con coliche; mentre i sintomi che si verificano nel basso tratto intestinale includono dolore addominale, diarrea e feci saltuariamente striate di sangue. Nei bambini, le reazioni cutanee causate dall'APLV, sono le più comuni e più frequentemente provocano orticaria. Inoltre, i sintomi cutanei possono includere anche eruzioni maculopapulari generalizzate, rossore ed angioedema. I sintomi possono essere causati dalla ingestione o dal contatto delle proteine del latte sulla cute. I sintomi respiratori causati dall'APLV si verificano raramente in modo isolato, a livello delle vie aeree superiori, ad esempio, prurito e congestione nasale, rinorrea e starnuti, si verificano in circa il 70% dei bambini sottoposti al test challenge orale per il latte. I sintomi del tratto respiratorio inferiore, ad esempio sibili, dispnea e senso di costrizione toracica, sono meno comuni, ma sono più gravi e sono in gran parte responsabili dei modesti esiti nelle reazioni quasi fatali e fatali. Fino al 60% dei bambini con allergia al latte e dermatite atopica svilupperà allergie respiratorie ed asma. I sintomi di asma e rinite si possono manifestare anche secondariamente all'inalazione di latte in polvere o di vapori di latte bollente.

APLV tardiva

I sintomi dell'APLV ad esordio tardivo non sono IgE-mediate e di solito si manifestano da una a diverse ore o dopo alcuni giorni dall'ingestione di latte vaccino. Non ci sono test di laboratorio affidabili per diagnosticare una APLV ad esordio tardivo ed i test per gli anticorpi IgE sono negativi.

La maggior parte dei sintomi che coinvolgono una APLV ad insorgenza tardiva sono localizzati nel tratto gastrointestinale, ma possono anche manifestarsi sintomi che coinvolgono la cute e le vie respiratorie. I sintomi cutanei più spesso presenti sono forme di eczema causate dall'ingestione o dal contatto con latte vaccino. La dermatite atopica può coinvolgere sia meccanismi IgE-mediate che non IgE-mediate. Fino ad un terzo dei bambini affetti da dermatite atopica moderata o grave presenta allergie alimentari e l'APLV è la seconda allergia alimentare più comune in questa popolazione. Una diagnosi appropriata e l'eliminazione dei prodotti lattiero-

caseari dalla dieta dei bambini colpiti porta spesso ad un miglioramento della sintomatologia eczematosa. I sintomi gastrointestinali dell'APLV si possono presentare come una serie di disturbi diversi: spasmo crico-faringeo; sintomi simili alla malattia da reflusso gastroesofageo o da esofagite eosinofila allergica (EoE); stenosi del piloro; sindrome enterocolitica indotta dalle proteine del latte od enteropatia da gastroenterite e proctocolite; stipsi e sindrome del colon irritabile. I sintomi gastrointestinali dell'APLV coinvolgono spesso nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, ed in molte malattie croniche, malassorbimento e ritardo della crescita o perdita di peso. Alcuni pazienti che lamentavano spasmo crico-faringeo e stenosi pilorica sono risultati positivi per l'APLV ed hanno risposto alla rimozione del latte vaccino dalla dieta. L'esofagite eosinofila allergica (EoE) negli ultimi dieci anni è diventata più frequente ed è caratterizzata da disfagia, dolore addominale e toracico, occlusione alimentare e rifiuto del cibo, e nei casi più gravi, ritardo della crescita o perdita di peso, che non rispondono alla terapia anti-reflusso. Molti pazienti con EoE hanno anticorpi IgE contro alcuni alimenti ed allergeni ambientali, ma si pensa che l'infiammazione dell'esofago possa essere in gran parte secondaria ad un meccanismo non IgE-mediato. L'APLV è una delle cause più comuni della sindrome enterocolitica (FPIES) indotta dalle proteine alimentari. Si tratta di una forma di allergia non IgE-mediata, che si sviluppa da una a tre ore dopo l'assunzione delle proteine del latte, con vomito ripetuto, ipotonia, pallore ed a volte ipotensione e diarrea. La FPIES si verifica frequentemente con la prima introduzione del latte vaccino nella dieta, ma non è stata riportata in neonati esclusivamente allattati al seno. La remissione di solito si sviluppa entro i primi anni di vita. La sindrome enteropatica, indotta dal latte vaccino, è una rara malattia che si presenta tipicamente con diarrea, ritardo della crescita, e vari gradi di vomito ed, occasionalmente, ipoproteinemia e feci striate di sangue. Mentre la maggior parte dei bambini con questa sindrome risponde alle formulazioni a base di latte vaccino ampiamente idrolizzato, alcuni di essi per risolvere la sintomatologia richiedono formulazioni a base di aminoacidi. In genere questa sindrome si risolve nei primi anni di vita. La proctocolite indotta dal latte vaccino è una malattia relativamente benigna con conseguente basso grado di sanguinamento rettale (di solito solo macchie di sangue) e, occasionalmente, diarrea lieve in un bambino altrimenti sano. La maggioranza dei bambini con questo disturbo è allattata al seno e spesso i sintomi si risolvono quando il latte viene eliminato dalla dieta materna. Come altre allergie ad esordio gastrointestinale tardivo, questo disturbo si risolve generalmente nei primi anni di vita. Coliche e stitichezza grave sono stati associati con una APLV non IgE-mediata, rispondono all'eliminazione del latte dalla dieta e si risolvono in genere nel primo anno o due di vita. La sindrome di Heiner è una forma molto rara di emosiderosi polmonare secondaria all'APLV. I bambini presentano tipicamente infiltrati polmonari ricorrenti associati con tosse cronica, tachipnea, sibili, rantoli, febbre ricorrente e ritardo nella crescita. Nel siero si trovano anticorpi precipitanti il latte ed i sintomi generalmente si risolvono con l'eliminazione di latte ed i prodotti lattiero-caseari. In sintesi, l'APLV si può presentare

con una varietà di sintomi diversi che riflettono una molteplicità di disturbi allergici. Tuttavia, un'anamnesi dettagliata ed esami di laboratorio appropriati di solito consentono al clinico di porre una diagnosi corretta.

Introduzione

A seguito dell'ingestione di latte può manifestarsi un ampio spettro di reazioni avverse, pertanto la storia clinica è essenziale per giungere alla diagnosi in un paziente con sospetta APLV. Le reazioni avverse al latte vaccino possono essere classificate sulla base di meccanismi immunologici e non immunologici, entrambi possono indurre analoghe presentazioni cliniche. Le reazioni immunologiche comprendono reazioni IgE e non-IgE-mediate. Ci sono anche condizioni, come la sindrome del colon irritabile o la malattia infiammatoria intestinale, nelle quali alcuni sintomi possono indurre il sospetto di reazioni al latte, mentre non esserci alcun collegamento coerente. È importante differenziare queste condizioni, in quanto la storia clinica non può sempre essere fatta valere per collegare i sintomi con l'assunzione del cibo. In particolare, i pazienti con disturbi psicologici possono attribuire le reazioni avverse al latte ingerito. Il Medico deve anche tenere in considerazione che nei pazienti adulti l'allergia al latte vaccino non è un evento frequente, mentre l'intolleranza al latte vaccino è molto diffusa e che pertanto l'allergia al latte può non essere la causa dei disturbi segnalati.

Reazioni allergiche immediate

I pazienti con APLV possono manifestare eritema, angioedema, orticaria o vomito entro pochi minuti dall'ingestione anche di piccole quantità di latte¹⁻³. Alcuni bambini possono sviluppare orticaria subito dopo il contatto^{4,5}, o asma dopo l'inalazione di vapori di latte bollente⁶. Normalmente, si impiegano test di sensibilizzazione (test cutaneo positivo od anticorpi IgE allergene-specifici, test di quantificazione degli anticorpi contro il latte vaccino). I lattanti con allergia alle

Tab. I. Quadri clinici associati con reazioni al latte vaccino IgE-mediate⁷.

I. Reazioni sistemiche IgE-mediate (anafilassi)
A. Reazioni a comparsa immediata
B. Reazioni a comparsa tardiva
II. Reazioni gastrointestinali IgE-mediate
A. Sindrome allergica orale
B. Allergia immediata gastrointestinale
III. Reazioni respiratorie IgE-mediate
A. Asma e rinite secondarie all'ingestione del latte
B. Asma e rinite secondarie all'inalazione del latte (p.e. asma occupazionale)
IV. Reazioni cutanee IgE-mediate
A. Reazioni a comparsa immediata
1. Orticaria acuta o angioedema
2. Orticaria da contatto
B. Reazioni a comparsa tardiva
Dermatite atopica

proteine del latte vaccino hanno spesso altre allergie alimentari, in particolare per uova e/o arachidi e prodotti che li contengono (Tab. I).

Anafilassi

La manifestazione più grave dell'APLV immediata è l'anafilassi. Attualmente è definita come "una grave reazione allergica sistemica o generalizzata"⁸; questa condizione potenzialmente minacciante la vita aggiunge molto al peso del vivere con un'allergia al latte. I criteri diagnostici comprendono: improvvisa comparsa di sintomi coinvolgenti la cute, le mucose, od entrambe, con almeno un sintomo respiratorio come dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia, caduta della pressione sanguigna, sintomi di disfunzione d'organo (ipotonia, sincope, ecc.), sintomi gastrointestinali (coliche, vomito) e shock⁹. Questo avviene quasi immediatamente (entro pochi minuti e fino a due ore) dopo l'ingestione di latte vaccino o di prodotti lattiero-caseari ed è clinicamente simile all'anafilassi da alimenti diversi dalle CM¹⁰. Una reazione anafilattica può comprendere:

- a. sintomi cutanei, da vampate localizzate ad orticaria generalizzata, tra cui prurito palmo-plantare, periorale e periorbitale¹¹⁻¹³;
- b. sintomi respiratori, che vanno dai sintomi nasali all'asma¹⁴ fino al 79% dei casi¹⁵ con mortalità¹⁶ associata;
- c. sintomi gastrointestinali, inclusa la sindrome allergica orale, nausea, dolori addominali, vomito o diarrea. È stato osservato che questi sintomi possono essere predittivi di progressione verso l'anafilassi grave¹⁷;
- d. sintomi cardiovascolari, riportati dal 17 al 21% delle reazioni allergiche anafilattiche alimentari^{9 10 14}. Caduta della pressione sanguigna fino al collasso cardiocircolatorio, sincope, incontinenza⁸;
- e. sintomi neurologici che includono tremori, confusione mentale, sincope e convulsioni.

L'anafilassi può presentarsi con un esordio bifasico lento^{18 19}; è stata identificata una forma di anafilassi cibo-dipendente indotta da esercizio^{20 21} (FDEIA). In bambini con precedenti di allergia al latte, è stata riscontrata anche una FDEIA, sia dopo il conseguimento della tolleranza o successiva a protocolli di desensibilizzazione per via orale²³. Tra i bambini con anafilassi grave che richiede più di una dose di adrenalina²⁴, la frequenza di episodi anafilattici, causati dal latte, varia negli studi in letteratura dal 10,9% a 11²⁵, 14²⁶, 22¹⁴ e 28%⁹.

In Inghilterra in 10 anni, l'ingestione di latte è stata la causa di anafilassi mortale registrata in quattro casi, ed è stata coinvolta nel 10,9% degli incidenti mortali od in episodi anafilattici quasi fatali²⁷. Il latte è uno dei principali allergeni per cui viene prescritta l'adrenalina²⁸. Il latte vaccino è stato finora oggetto di avvisi sulle etichette sia in Europa che negli Stati Uniti²⁹, ma è stata segnalata anche la possibilità di anafilassi dopo l'ingestione di latte come ingrediente di preparati farmaceutici, come nelle preparazioni di ferro³⁰ e probiotici^{31 32}, che possono contenere latte vaccino. È rilevante segnalare che anche i lattini di capra o di pecora possono essere implicati nelle reazioni anafilattiche^{33 34}.

Reazioni gastrointestinali

Sindrome Allergica Orale. La sindrome allergica orale è ben descritta negli adulti, soprattutto dopo l'assunzione di frutta fresca o verdura, ma è meno rilevante nei pazienti pediatrici. In questa fascia di età, il gonfiore delle labbra è un effetto collaterale comunemente osservato nelle procedure dei test con gli alimenti³⁵.

Allergia Gastrointestinale Immediata. Il vomito dopo l'assunzione del latte, è stato descritto in bambini con APLV, sia isolatamente che come parte di una reazione allergica/anafilattica. La diarrea è di solito osservata tra i sintomi ritardati, ma può anche essere immediata. Sintomi isolati gastrointestinali IgE-mediati sono rari nel primo mese di vita e dopo i dodici mesi³⁶. Sono state descritte feci sanguinolente, in neonati dopo l'alimentazione con formulazioni ed entro le prime 24 ore di vita, che sono state attribuite ad una reazione alle proteine del latte vaccino³⁷⁻³⁹ IgE-mediata. Inoltre, sono stati descritti tre casi di allergia al latte vaccino, non IgE-mediata, in neonati allattati artificialmente durante il secondo giorno di vita⁴⁰. Questi sintomi, che compaiono precocemente nella vita, suggeriscono la sensibilizzazione *in utero*.

L'APLV nella Sindrome dell'Intestino Corto. Nei casi di massiccia resezione intestinale nei bambini o neonati con patologie congenite od acquisite, l'alimentazione parenterale tramite catetere venoso centrale è vitale. Uno studio ha dimostrato che APLV si sviluppa in oltre il 50% di questi pazienti⁴¹.

Reazioni respiratorie IgE-mediate

Asma e rinite secondarie all'ingestione di latte vaccino. Anche se raramente, si possono manifestare, sintomi respiratori isolati che sono di particolare importanza per i pazienti con APLV⁴² in quanto associati a gravi manifestazioni cliniche⁴³. È stato riportato che l'asma peggiora la prognosi nei bambini affetti da anafilassi, e che l'asma nell'allergia al latte è di particolare gravità⁴⁴. Nel corso dei test alimentari, la rinite è presente in circa il 70% dei casi e l'asma fino ad un massimo dell'8%⁴⁵⁻⁴⁸. I bambini con sintomi associati all'APLV possono successivamente sviluppare allergia respiratoria⁴⁹.

Asma e Rinite secondarie ad inalazione di proteine del latte. I casi documentati di asma professionale dovuta all'inalazione di proteine del latte sono rari. Essi possono essere osservati negli operatori sanitari, a causa dell'esposizione occulta a caseina, contenuta in una polvere commerciale dermatologica ampiamente utilizzata nel trattamento dei pazienti geriatrici⁵⁰. Nei bambini, l'inalazione di vapori del latte bollente è stata associata a gravi reazioni respiratorie^{51 52}. Il lattosio, comunemente presente nei prodotti farmaceutici, in genere non procura problemi clinici, a causa dell'elevata purezza del lattosio abitualmente utilizzato nei farmaci⁵³. Peraltro, anche se negli inalatori di polveri secche, la quantità di lattosio è minima ed i residui delle proteine del latte sono estremamente piccoli, tali reazioni non possono essere escluse. Un case-report documenta un caso di anafilassi causato dal lattosio contaminato da proteine del latte e respirato durante l'uso del dispositivo inalatore⁵⁴.

Reazioni cutanee IgE-mediate

Orticaria acuta o Angioedema. La maggior parte delle reazioni anafilattiche al latte vaccino comporta orticaria. Inoltre,

l'orticaria è stata riportata, a volte con gravi conseguenze, in vari contesti come l'inalazione⁵⁵ o il contatto accidentale con la cute⁵⁶. L'iniezione di farmaci contaminati con il latte è stata descritta innescare una forte risposta cutanea nei pazienti con allergia grave al latte vaccino⁵⁷.

Orticaria da contatto. I modelli di reazione che possono verificarsi a seguito del contatto con il latte variano dalla dermatite irritante da contatto alla dermatite allergica da contatto. L'ingestione di latte da parte di individui sensibili può provocare un'eruzione cutanea eczematosa generalizzata, riferibile ad una dermatite sistemica da contatto (vedi dermatite atopica). Altre reazioni alimentari da contatto comprendono l'orticaria da contatto, che si riscontra spesso nei pazienti con dermatite atopica⁵⁸.

Miscellanea

Alcune allergie alimentari, e l'APLV in particolare, sono state ipoteticamente implicate nell'epilessia⁵⁹ ma le segnalazioni sull'elevata incidenza di sensibilizzazione al latte vaccino nei bambini epilettici deve essere confermata con i test alimentari orali⁶⁰. Un altro segno associato con l'APLV IgE-mediata è l'ipogammaglobulinemia transitoria della prima infanzia, che è caratterizzata dai ridotti livelli di anticorpi IgG ed IgA con risposta anticorpale funzionale conservata⁶¹. I bambini con immunodeficienze primarie come le sindromi da iper-IgE, nel contesto di queste condizioni possono, possono presentare anche APLV^{62 63}.

Reazioni ritardate. Nella sezione sui meccanismi dell'APLV abbiamo riferito che molti bambini e molti adulti con APLV ad inizio-ritardato, non mostrano in circolo anticorpi IgE specifici contro il latte e sono negativi al prick test cutaneo ed ai test nel siero per gli anticorpi IgE specifici contro il latte^{1 2}. Tipico di questi casi è che i sintomi si sviluppano da un'ora a diversi giorni dopo l'ingestione. Come nel caso delle reazioni IgE-mediate, si può manifestare una serie di sintomi, ma la maggior parte, spesso è di tipo gastrointestinale o dermatologico (Tab. II).

Tab. II. Quadri clinici associati con reazioni miste e reazioni non IgE-mediate al latte vaccino.

I. Dermatite Atopica
A. Reazioni a comparsa immediata
B. reazioni a comparsa ritardata
II. Reazioni gastrointestinali non IgE-mediate
Sindrome da reflusso gastro-esofageo (GERD)
Spasmo crico-faringeo
Stenosi pilorica
Esofagite allergica eosinofila (EoE)
Enteropatia indotta dalle proteine del latte vaccino
Costipazione
Irritabilità grave (coliche)
Gastroenteriti e proctoliti indotte dalle protein alimentari
III. Reazioni respiratorie non IgE-mediated
Sindrome di Heiner

Dermatite Atopica (AD)

L'eczema atopico è una malattia pruriginosa infiammatoria della cute, cronica recidivante, solitamente associata a sensibilizzazione allergica. Almeno un terzo dei bambini piccoli con AD da moderata a severa soffre di allergie alimentari, che possono direttamente influenzare il corso della AD. La frequenza di APLV nella AD varia a seconda del contesto in cui è stata valutata⁶⁶. In un setting terziario è riportata allergia alimentare con DBPCFC positivo nel 33% dei bambini con AD lieve-grave⁶⁷. Negli USA⁶⁸, il latte vaccino è stato il terzo più importante alimento incriminato ed il secondo in una clinica svizzera di dermatologia pediatrica tra i bambini con l'AD⁶⁹. L'AD indotta dal latte vaccino può verificarsi anche in neonati di peso estremamente basso alla nascita⁷⁰. Nei neonati eczematosi, più è precoce l'insorgenza e maggiore la gravità dell'eczema, tanto più è elevata la frequenza di associazione con alti livelli di IgE specifiche per latte vaccino⁷¹. In due studi, la frequenza delle allergie alimentari si è rivelata essere correlata con la gravità delle lesioni cutanee^{72 73} (il 33% dei pazienti con AD moderata ed il 93% dei pazienti con AD grave aveva anche un'allergia alimentare). In una revisione di 14 studi interventistici si suggerisce che il riconoscimento di questi pazienti e l'identificazione, soprattutto tramite un test DBPCFC, dei cibi non tollerati porterà ad un netto miglioramento in termini di morbilità da AD. L'intervento dietetico, se ci si basa su test allergologici, è particolarmente efficace nei bambini sotto i 2 anni di età⁷⁴. Contrariamente alla credenza diffusa, però, una dieta con restrizione appropriata non cura la malattia, ma migliora la condizione cutanea esistente. In una casistica di pazienti seguiti da gastroenterologi, si è evidenziata una forma localizzata di eritema ombelicale e periombelicale ("ombelico rosso") associata alla intolleranza al latte⁷⁵.

Sindromi gastrointestinali

I lattanti con allergia alle proteine del latte vaccino possono presentare vomito, diarrea cronica, malassorbimento e scarsa crescita ponderale. Oltre alle allergie di tipo immediato e ben riconosciute IgE-mediate, una vasta gamma di manifestazioni tardive, come il reflusso gastroesofageo, coliche, enteropatia e stitichezza sono sempre più considerati come parte dello spettro clinico dell'allergia al latte⁷⁶. La maggior parte di queste sindromi non è IgE-mediata ma deriva da altre eziologie immunitarie. Nell'intestino, la presentazione di APLV varia, a partire dall'età neonatale⁷⁷. La risposta infiammatoria suscitata in risposta all'ingestione di latte vaccino può coinvolgere l'intero tratto gastrointestinale. Negli studi sul reflusso gastroesofageo, la metà dei pazienti ha confermato allergie alimentari con l'evidenza di alterazioni infiammatorie nello stomaco o nel duodeno⁷⁸.

Sindrome da reflusso gastroesofageo (GERD). Circa il 40% dei bambini gestiti da uno specialista in GERD mostra allergia alle proteine del latte vaccino. Questo dato aumenta al 56% nei casi gravi⁷⁹. Tali reazioni allergiche tipicamente non sono IgE-mediate^{80 81}. In questi bambini, la biopsia intestinale mostra comunemente una parziale atrofia dei villi⁸². Tra i neonati sensibilizzati al latte vaccino, il latte può causare ritardato svuotamento gastrico, che a sua volta può esacerbare la malattia da reflusso gastroesofageo e provo-

care vomito riflesso⁸³. In una serie di casi di pazienti con GERD, gestiti tramite esami clinici ed istologici con biopsia esofagea, l'APLV è stata confermata con un test alimentare orale⁷⁸. In questo studio, l'APLV non IgE-mediata è stata associata con la forma più grave della malattia da reflusso gastroesofageo, ed il 50% dei pazienti con GERD confermata dal test, mostrava un'evidenza istologica di esofagite. *Spasmo crico-faringeo*. Questo disturbo della motilità crico-faringea, è il risultato della costrizione asincrona dei muscoli faringei e/o dello sfintere esofageo superiore ed è stato associato, nei neonati con l'APLV⁸⁴.

Stenosi pilorica. Alcune segnalazioni suggeriscono un'associazione tra tale condizione e l'APLV. In un bambino di 7 settimane di età, che presentava sintomi suggestivi di stenosi pilorica, è stata trovata una massa prepilorica lobulare che causava pressoché completa ostruzione gastrica e questa è stata associata con l'APLV⁸⁵.

Esofagite eosinofila allergica (EOE). È una condizione allergica infiammatoria dell'esofago caratterizzata da difficoltà di deglutizione, occlusione alimentare, rifiuto del cibo, difficoltà di alimentazione, scarso aumento ponderale e scarsa risposta al trattamento standard anti-reflusso⁸⁶. Altre caratteristiche comuni includono vomito post-prandiale, diarrea e, occasionalmente, perdita di sangue. Nei casi più gravi, i bambini possono avere anemia da carenza di ferro, edema a causa di ipoproteinemia ed enteropatia proteino-disperdente⁸⁷. La malattia è stata descritta nei bambini, ma frequentemente è osservata anche negli adulti. È necessaria la biopsia per via endoscopica dell'esofago superiore ed inferiore, per stabilire la diagnosi che si basa sulla eosinofilia, vale a dire > 15 eosinofili per campo ad ingrandimento 40x. Nei neonati con EOE, può essere evidenziata un'ipersensibilità multipla agli alimenti. Nei bambini più grandi e negli adulti, sono implicati aeroallergeni. L'APLV può anche giocare un ruolo significativo⁸⁸: nonostante l'evidenza di un aumentato numero di eosinofili, la presenza di linfociti T o di mastociti nelle biopsie esofagee non è predittivo in modo attendibile per una APLV⁹⁰. Un'esofagite eosinofila può manifestarsi in bambini con APLV ed anche negli adulti, allergici al latte di capra o di pecora⁹¹. I meccanismi attraverso cui gli allergeni alimentari inducono esofagite eosinofila non si conoscono bene. Sembra plausibile che il rilascio dei mediatori pro-infiammatori da parte delle cellule T attivate e dagli eosinofili, possa stimolare il sistema neurovegetativo enterico, direttamente o tramite il rilascio di ormoni gastrointestinali attivi sulla motilità. Disturbi della motilità del tratto gastrointestinale superiore sono stati dimostrati nei bambini, con vomito causato dall'APLV⁹², durante i test con latte vaccino. L'indicazione della causa della esofagite è complicata dalla sovrapposizione tra esofagite acido-peptica ed esofagite allergica⁹³. La terapia può includere una dieta ipoallergenica e l'ingestione di spray steroidei⁹⁴.

Sindrome Enterocolitica indotta dalle proteine alimentari (FPIES). La FPIES rappresenta l'episodio acuto, un poco ritardato, delle manifestazioni a livello intestinale dell'allergia al latte ed è un disordine raro, che di solito si presenta con vomito ripetuto a getto, ipotonia, pallore e talvolta diarrea da 1 a 3 ore dopo l'ingestione di proteine del latte vaccino⁹⁵. I sintomi sono gravi, prolungati, più comunemente dopo l'in-

gestione di latte vaccino o di formulazioni a base di soia (il 50% dei bambini reagisce ad entrambe), sebbene gli allergeni alimentari solidi siano implicati occasionalmente. Può verificarsi una progressiva disidratazione che causa shock in circa il 20% dei casi. In genere, la FPIES si manifesta alla prima introduzione delle proteine del latte vaccino nella dieta. Non è stata riportata in neonati allattati esclusivamente al seno, fino a quando sono aggiunte alla dieta formulazioni a base di latte vaccino od il latte vaccino. Può anche essere causata da diverse proteine alimentari che possono richiedere un'attenta anamnesi differenziale. Nonostante l'esordio in tempi relativamente brevi dall'ingestione, il disturbo non è IgE-mediato. Le caratteristiche più importanti sono il ridotto aumento ponderale e l'ipalbuminemia⁹⁶. La remissione di solito si verifica entro i primi tre anni di vita.

Enteropatia indotta dalle proteine del latte. La FPIES non è sempre ad inizio immediato. Nei bambini con enteropatia allergica dovuta alle proteine del latte vaccino può manifestarsi con diarrea, ritardo della crescita, diversi gradi di vomito e, talvolta, ipoproteinemia ed anemia. Nei bambini più piccoli può svilupparsi acidosi metabolica⁹⁷. Possono essere presenti segni clinici di intolleranza secondaria al lattosio, tra cui escoriazioni perianali causate dalle feci acide⁹⁸. Le caratteristiche cliniche⁹⁹ sono riassunte nella Tabella III.

Nonostante la natura acuta della presentazione clinica, si ritiene che sia una malattia non IgE-mediata. Le proteine alimentari implicate sono il latte vaccino, ma anche il latte di soia, l'idrolizzato proteico della caseina e le proteine alimentari materne trasferite attraverso il latte materno¹⁰⁰. In aggiunta alle peculiarità cliniche osservate in precedenza, le indagini di laboratorio includono l'esame delle feci che non contengono solo il sangue ma anche neutrofili. Un'anemia lieve può evolvere in anemia associata a significativa ipoproteinemia causata da un'enteropatia proteino-disperdente, questa è confermata dall'incremento fecale della α -1-antitripsina. Si è dimostrato un aumento della permeabilità intestinale, così come un maggior numero di cellule infiammatorie nella lamina propria, un'iperplasia linfoide nodulare ed uno specifico aumento dell'infiltrazione eosinofila delle cripte. La maggior parte dei neonati con enteropatia latte-indotta risponde al ricorso di una formulazione ampiamente idrolizzata, sebbene un numero significativo di bambini richiede una formulazione a base di aminoacidi¹⁰¹. Anche se la presentazione iniziale può implicare un antigene unico, molti di questi bambini hanno intolleranza multipla agli antigeni alimentari con oltre la metà dei bambini allergici alla soia. Nei neonati allattati al seno, la presentazione clinica è spesso più benigna, con diarrea striata di sangue, anemia lieve ed ipoproteinemia in un bambino altrimenti sano ed in crescita. La maggioranza dei casi può essere gestita con l'eliminazione del latte vaccino dalla dieta materna¹⁰². Molti neonati con enteropatia cibo-indotta rispondono alla dieta di eliminazione e sono positivi al test challenge, ma mostrano determinazioni IgE specifiche e prick test cutaneo negative per il CM, confermando la natura "non-IgE" della sindrome⁹⁷.

Costipazione. La stipsi cronica è definita come il passaggio sporadico, per più di 8 settimane, di feci dure e grumose in associazione con incontinenza fecale, comportamento di attesa o di defecazione dolorosa¹⁰³. In questa condizione,

Tab. III. Enterocolite da proteine alimentari: fattori clinici.

Sintomi di esordio	Diarrea progressiva con melena Emesi, distensione addominale Enteropatia proteina-disperdente Ritardo nella crescita
Referti di laboratorio	Leucocitosi Aumento della α 1-antitripsina Anemia, ipoalbuminemia, IgE normali Metaemoglobinemia Leucocitosi periferica dopo challenge antigenico
Età di comparsa	Da 1 giorno ad 1 anno
Antigeni implicati	Frequentemente antigeni multipli Latte vaccino, soia, ovalbumina, caseina Pollo, riso, pesce (nei bambini più grandi)
Patologia	Colite infiammatoria Iperplasia linfoide nodulare Danni focali ai villi Infiltrazione eosinofila della <i>lamina propria</i>
Trattamento	80% di risposte alle formulazioni di caseina estensivamente idrolizzata 15%-20% richiede una formulazione a base di L-amino acido, specialmente durante la crescita 2%-5% richiede una nutrizione transitoria totalmente parenterale o steroidi elevata frequenza di reazioni gravi al test challenge

la rimozione delle proteine del latte vaccino dalla dieta può portare beneficio; è stata segnalata APLV nel 70% dei bambini con costipazione cronica¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Tuttavia, se la stipsi sia una manifestazione clinica dell'APLV nei neonati e nei bambini piccoli è controverso, e nella maggior parte dei casi rimane nulla più che un sospetto¹⁰⁷. Una revisione sistematica supporta l'ipotesi che una parte dei bambini, affetti da stipsi cronica funzionale, risponde bene alla rimozione delle proteine del latte vaccino dalla dieta, soprattutto se l'analisi del siero mostra anomalie dei meccanismi immunitari. Tuttavia, i dati da studi di alto livello non sono sufficienti a chiarire le correlazioni fisiologiche, immunologiche e biochimiche tra la stipsi e l'APLV¹⁰⁸. Una dimostrazione formale, convincente, del legame tra APLV e costipazione prevede il riscontro clinico all'eliminazione dalla dieta del latte e dei prodotti lattiero-caseari, oltre ai reperti endoscopici ed immunostochimici¹⁰⁹. Negli studi sui casi segnalati, il meccanismo IgE-mediato predomina nella prima infanzia, mentre le reazioni non IgE-mediate sono comuni negli adulti¹¹⁰⁻¹¹².

La costipazione indotta dalle proteine del latte vaccino è spesso associata a ragadi anali ed eosinofilia rettale. In questi bambini, il latte vaccino può provocare defecazione dolorosa, eritema perianale od eczema e ragadi anali, con possibile ritenzione fecale dolorosa, aggravando così la stipsi¹¹³. Per questo sintomo particolare, è stato riportato che la tolleranza è raggiunta in media dopo 12 mesi dalla rigorosa eliminazione del latte vaccino¹¹⁴.

Irritabilità grave (coliche). Le "coliche infantili" sono state definite come irritabilità parossistica inspiegabile, o agitazione e pianto che persistono per più di 3 ore al giorno, per più di 3 giorni alla settimana e per almeno 3 settimane¹¹⁵. Le coliche affliggono tra il 9 ed il 19% dei neonati nei primi mesi di vita, con i bambini che appaiono generalmente in buona salute, ma mostrano un comportamento sofferente¹¹⁶. An-

che se le coliche non sono una caratteristica dell'APLV IgE-mediata, alcuni studi hanno dimostrato un'alta prevalenza di coliche nei neonati con APLV¹¹⁷, ed i bambini con coliche hanno beneficiato di un trattamento con formulazioni ipoallergeniche o dall'eliminazione del latte vaccino dalla dieta materna¹¹⁸⁻¹²⁰. I neonati con coliche gravi possono trarre beneficio anche dalle formulazioni della soia, ma mostrano una ricaduta 24 ore dopo il test challenge con il latte vaccino¹²¹. Il trattamento dietetico con formulazioni a base di aminoacidi è stato descritto valido anche nelle coliche gravi¹²². D'altro canto, nella maggior parte dei casi l'eziologia è multifattoriale¹²³, e molte modalità di trattamento (alcune non fanno parte dell'armamentario dell'allergologo) possono giovare ai bambini con coliche¹²⁴. Le coliche possono essere associate alla GER ed alla esofagite, così si possono avere sovrapposizioni eziologiche complesse tra queste condizioni. La mancanza di un nesso causale identificato tra reflusso acido e coliche infantili può spiegare perché il trattamento con farmaci anti-reflusso, spesso basato su base empirica, rimane nella maggioranza dei casi senza successo. Così, nelle coliche, in alcuni casi una rapida prova per escludere le proteine del latte vaccino dalla dieta può essere di aiuto, ma l'indicazione/controindicazione per una dieta di esclusione non può essere basata solo sui test per l'allergia. È interessante sottolineare l'osservazione che i bambini con pianto grave, eccessivo e persistente, durante l'infanzia quasi invariabilmente mostrano un sonno normale. L'alimentazione ed il pianto, in caso di ricovero ospedaliero, sollevano la questione della definizione ed interpretazione della grave irritabilità, suggerendo così che i genitori possono considerare come eccessivo il piangere normale¹²⁵.

Gastroenteriti e proctocoliti indotte dalle proteine alimentari. Queste malattie dell'infanzia di solito si manifestano dal secondo mese e rappresentano la coda benigna dello spettro delle allergie al latte non-IgE-mediate¹²⁶. I neonati con proctocolite allergica, causata dall'allergia alle proteine del latte vaccino possono presentare feci relativamente normali od una lieve diarrea con basso grado di sanguinamento rettale, ed essere altrimenti sani e floridi. Se il bambino è allattato esclusivamente al seno i sintomi possono essere causati dalle proteine trasferite attraverso il latte materno (colite da latte materno). Il sanguinamento di solito si rileva come feci contenenti muco e striate di sangue, piuttosto che come un franco sanguinamento rettale. Normalmente, sono assenti altre caratteristiche sistemiche¹²⁷ (come la scarsa crescita o l'anemia). L'enterocolite allergica può manifestarsi nel periodo neonatale precoce¹²⁸ (nei neonati pre-termine, anche dopo il primo pasto) ed in ogni neonato in via di sviluppo deve essere preso in considerazione, nella diagnosi differenziale, il sanguinamento gastrointestinale¹²⁸. A volte la malattia può presentarsi con sintomi acuti che imitano la malattia di Hirschsprung¹²⁹. I risultati di laboratorio includono la ricerca di una eosinofilia nel sangue periferico, di una anemia microcitica, di livelli leggermente elevati delle IgE sieriche, di una bassa albumina serica¹³¹. La biopsia rettale, che di solito non è necessaria, nei casi più gravi o atipici può essere richiesta per confermare la diagnosi. Alla colonscopia, la mucosa rettale di un neonato con proctocolite allergica appare infiammata. Le caratteristiche patologiche

che sono fortemente a favore di una diagnosi di proctocolite allergica infantile, includono un marcato aumento locale del numero di eosinofili nella *lamina propria* (> 60/10 HPF) con una predominanza di eosinofili ed ascessi delle cripte. Dopo qualche tempo, la condizione si risolve per cui questo, solitamente, è un disturbo temporaneo della prima infanzia. La diagnosi è normalmente effettuata sulla base della risposta all'esclusione delle proteine del latte vaccino, sia dalla dieta della madre durante l'allattamento sia introducendo una formulazione di latte vaccino ampiamente idrolizzato. Dopo questo, il sanguinamento si risolve in pochi giorni, sebbene un sanguinamento persistente possa rispondere ad una formulazione di aminoacidi. La prognosi è buona e la remissione spontanea dell'allergia al latte vaccino si verifica nei primi 2 anni di vita, probabilmente in seguito alla maturazione del sistema immunitario e/o dell'apparato digerente¹³².

Sindrome polmonare cronica indotta dal latte (Sindrome di Heiner)

Il primo rapporto della sindrome di Heiner ha descritto un gruppo di sette bambini tra 6 settimane e 17 mesi. La sindrome di Heiner è caratterizzata da infiltrati polmonari ricorrenti associati con tosse cronica, febbre ricorrente, tachipnea, dispnea, rantoli, mancata crescita e storia familiare di allergia causata dall'ingestione di latte vaccino¹³³. La radiografia del torace mostra infiltrati irregolari, spesso associati con atelettasie, rinforzo della trama, densità reticolare, ispessimento pleurico, o linfadenopatia ilare. Nella descrizione originale sono riportate precipitine contro le proteine del latte vaccino. Occasionalmente è stata descritta una sindrome di Heiner¹³⁴. Uno studio più recente su bambini che hanno risposto ad una dieta di eliminazione del latte, ha messo in evidenza che i bambini con un inspiegabile infiltrato polmonare cronico devono essere valutati, per la presenza, nel loro siero, di anticorpi contro le proteine del latte vaccino¹³⁵. Anche se molto rara nella popolazione generale pediatrica, questa sindrome dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale dei disturbi polmonari pediatrici.

Miscellanea

È stata segnalata, dopo l'infanzia, l'associazione tra l'APLV ed un dolore addominale ricorrente¹³⁶. Inoltre è stato riferito che dopo la risoluzione clinica ed in assenza di IgE specifiche, i bambini con APLV possono sviluppare dolore addominale persistente. Sono state comunicate sindromi neurologiche, come l'ADHD, associate con l'allergia alimentare ed in particolare con eczema. Ma queste associazioni richiedono una cauta interpretazione ed ulteriori conferme.

Bibliografia

- 1 Sampson HA. *Update on food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.
- 2 Allen KJ, Davidson GP, Day AS, et al. *Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective*. J Paediatr Child Health 2009;45:481-6.
- 3 Larramendi CH, Marco FM, Garcia-Abujeta JL, et al. *Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient*. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:230-3.

- 4 Kawano Y, Nishida T, Yamagishi R, et al. *A case of milk allergy that presented anaphylaxis after cutaneous contact with allergen*. Allergology International 2001;50:105-7.
- 5 Codreanu F, Morisset M, Cordebar V, et al. *Risk of allergy to food protein in topical medicinal agents and cosmetics*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006;38:126-30.
- 6 Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. *Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study*. J Allergy Clin Immunol 2003;112:168-74.
- 7 American College of Allergy, Asthma, & Immunology. *Food allergy: a practice parameter*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96(3 Suppl 2):S1-68.
- 8 Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of allergy and clinical immunology*. Allergy 2007;62:857-71.
- 9 Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-7.
- 10 Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al.; Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Anaphylaxis' Study Group. *Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:813-9.
- 11 Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, et al. *Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescent enrolled in a health maintenance organization*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:536-42.
- 12 Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, et al. *Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults*. Arch Dis Child 2006;91:159-63.
- 13 Lee JM, Greenes DS. *Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics*. Pediatrics 2000;106:762-6.
- 14 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al. *Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:584-91.
- 15 Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. *Anaphylaxis in children: clinical and allergological features*. Pediatrics 1998;101:e8.
- 16 Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. *Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents*. N Engl J Med 1992;327:380-4.
- 17 Brown SGA. *Clinical features and severity grading of anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:371-6.
- 18 Stark BJ, Sullivan TJ. *Biphasic and protracted anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1986;78:76-83.
- 19 Lieberman P. *Biphasic anaphylactic reactions*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:217-26.
- 20 Du Toit G. *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:455-63.
- 21 Oyefara BI, Bahna SL. *Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis*. Allergy Asthma Proc 2007;28:64-6.
- 22 Garcia Ara C, Sanchez AV, Boyano Martinez MT, et al. *Cow's milk-dependent, exercise-induced anaphylaxis: case report of a patient with previous allergy to cow's milk*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:647-8.
- 23 Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, et al. *Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk*. Allergynot 2007;62:334-5.
- 24 Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. *Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:133-8.
- 25 Boros CA, Kay D, Gold MS. *Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children*. J Paediatr Child Health 2000;36:36-40.
- 26 Mehl A, Wahn U, Niggeman B. *Anaphylactic reactions in children - a questionnaire-based survey in Germany*. Allergy 2005;60:1440-5.
- 27 Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. *How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland*. Arch Dis Child 2002;86:236-9.
- 28 Levy Y, Segal N, Garty B, et al. *Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel*. Pediatr Allergy Immunol

- 2007;18:589-93.
- 29 Fiocchi A, Martelli A. *Dietary management of food allergy*. *Pediatr Ann* 2006;35:755-6.
- 30 Larramendi CH, Marco FM, García-Abujeta JL, et al. *Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient*. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:230-3.
- 31 Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, et al. *Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk*. *Allergy* 2006;61:507-8.
- 32 Bruni FM, Piacentini GL, Peroni DG, et al. *Cow's milk allergic children can present sensitisation to probiotics*. *Acta Paediatr* 2009;98:321-3.
- 33 Calvani M Jr, Alessandri C. *Anaphylaxis to sheep's milk cheese in a child unaffected by cow's milk protein allergy*. *Eur J Pediatr* 1998;157:17-9.
- 34 Fiocchi A, Decet E, Mirri GP, et al. *Allergy to ewe's milk can evolve into allergy to cow's milk*. *Allergy* 1999;54:401-2.
- 35 Sugii K, Tachimoto H, Syukuya A, et al. *Association between childhood oral allergy syndrome and sensitization against four major pollens (Japanese cedar, orchard grass, short ragweed, alder)*. *Are-rugi* 2006;55:1400-8.
- 36 Sprikkelman AB, Heymans HS, Van Aalderen WM. *Development of allergic disorders in children with cow's milk protein allergy or intolerance in infancy*. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1358-63.
- 37 Feiterna-Sperling C, Rammes S, Kewitz G, et al. *A case of cow's milk allergy in the neonatal period - evidence for intrauterine sensitization*. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:153-5.
- 38 Kalayci O, Akpinarli A, Yigit S, et al. *Intrauterine cow's milk sensitization*. *Allergy* 2000;55:408-9.
- 39 Hatzidaki EG, Manoura AE, Korakaki EV, et al. *Cow's milk allergy presented with bloody stools from day 1 of life*. *Eur J Pediatr* 2003;162:214-5.
- 40 Kumar D, Repucci A, Wyatt-Ashmead J, et al. *Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:195-7.
- 41 Mazon A, Solera E, Alentado N, et al. *Frequent IgE sensitization to latex, cow's milk, and egg in children with short bowel syndrome*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:180-3.
- 42 Spergel JM, Fiedler J. *Food allergy and additives: triggers in asthma*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:149-67.
- 43 James J. *Respiratory manifestations of food allergy*. *Pediatrics* 2003;111:1625-30.
- 44 Bahna SL. *Unusual presentations of food allergy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:414-20.
- 45 James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. *Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:59-64.
- 46 Bock SA. *Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease*. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:188-94.
- 47 James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, et al. *Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges*. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:597-603.
- 48 Sicherer SH. *Is food allergy causing your patient's asthma symptoms?* *J Respir Dis*. 2000;21:127-36.
- 49 Huang SW. *Follow-up of children with rhinitis and cough associated with milk allergy*. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:81-5.
- 50 Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, et al. *Occupational asthma induced by casein inhalation*. *G Ital Med Lav Ergon* 2003;25(Suppl 3):192-3.
- 51 Bahna SL. *Exquisite food allergy without eating*. *Allergy* 1994;49:129-30.
- 52 Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. *Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study*. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168-74.
- 53 Fiocchi A, Restani P, Leo G, et al. *Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy*. *Pediatrics* 2003;112:359-6.
- 54 Nowak-Węgrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. *Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:558-60.
- 55 Ramirez DA, Bahna SL. *Food hypersensitivity by inhalation*. *Clin Mol Allergy* 2009;7:4-5.
- 56 Tan BM, Sher MR, Good RA, et al. *Severe food allergies by skin contact*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:583-7.
- 57 Eda A, Sugai K, Shioya H, et al. *Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection*. *Allergol Int* 2009;58:137-9.
- 58 Killig C, Werfel T. *Contact reactions to food*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:209-14.
- 59 Pelliccia A, Lucarelli S, Frediani T. *Partial cryptogenetic epilepsy and food allergy/intolerance. A causal or a chance relationship? Reflections on three clinical cases*. *Minerva Pediatr* 1999;51:153-7.
- 60 Frediani T, Lucarelli S, Pelliccia A, et al. *Allergy and childhood epilepsy: a close relationship?* *Acta Neurol Scand* 2001;104:349-52.
- 61 Bezrodnik L, Raccio AC, Canil LM, et al. *Hypogammaglobulinemia secondary to cow-milk allergy in children under 2 years of age*. *Immunology* 2007;122:140-6.
- 62 Hernandez-Trujillo VP, Nguyen WT, Belleau JT, et al. *Cow's milk allergy in a patient with hyper-IgE syndrome*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:469-74.
- 63 Estrada-Reyes E, Hernández-Román MP, Gamboa-Marrufo JD, et al. *Hyper eosinophilia, hyper-IgE syndrome, and atopic dermatitis in a toddler with food hypersensitivity*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:131-5.
- 64 Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M. *Current perspectives on milk hypersensitivity*. *Trends Food Sci Technol* 1999;10:229-33.
- 65 Pelto L, Impivaara O, Salminen S, et al. *Milk hypersensitivity in young adults*. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:620-4.
- 66 Novembre E, Vierucci A. *Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood*. *Allergy* 2001;56(Suppl 67):105-8.
- 67 Burks AW, Mallory SB, Williams LW, et al. *Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions*. *J Pediatr* 1988;113:447-51.
- 68 Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. *Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis*. *Pediatrics* 1998;101:e8.
- 69 Eigenmann PA, Calza AM. *Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis*. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95-100.
- 70 Nitta A, Suzumura H, Tsuboi M, et al. *Cow's milk allergy with severe atopic dermatitis in a 605-g extremely low birth weight infant*. *J Pediatr* 2006;148:282.
- 71 Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, et al.; EPAAC Study Group. *Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:161-8.
- 72 Guillet G, Guillet MH. *Natural history of sensitizations in atopic dermatitis*. *Arch Dermatol* 1992;128:187-92.
- 73 García C, El-Qutob D, Martorell A, et al. *Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis*. *Allergol Immunopathol* 2007;35:15-20.
- 74 Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, et al. *Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS)*. *Allergy* 2004;59(Suppl 78):78-85.
- 75 Iacono G, Di Prima L, D'Amico D, et al. *The "red umbilicus": a diagnostic sign of cow's milk protein intolerance*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:531-4.
- 76 Fox AT, Thomson M. *Adverse reaction to cow's milk*. *Symposium: Metabolic Medicine*. *Paediatrics and Child Health* 17:7 2007;288-94.
- 77 Kubota A, Kawahara H, Okuyama H, et al. *Cow's milk protein allergy presenting with Hirschsprung's disease -mimicking symptoms*. *J Pediatr Surg* 2006;41:2056-8.
- 78 Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, et al. *Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux oesophagitis*. *J Pediatr* 2000;136:641-7.
- 79 Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, et al. *Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:383-91.

- 80 Salvatore S, Vandenplas Y. *Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link?* Pediatrics 2002;110:972-84.
- 81 Heine RG. *Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood.* Pediatr Allergy Immunol 2008;19:383-91.
- 82 Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. *Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study.* J Allergy Clin Immunol 1996;97:822-7.
- 83 Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, et al. *Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy.* J Pediatr Surg 2001;32:59-64.
- 84 Feigenberg-Inbar M, Simanovsky N, Weiss F, et al. *Crico-pharyngeal spasm associated with cow milk protein allergy in infancy.* Allergy 2007;62:87-8.
- 85 Morinville V, Bernard C, Forget S. *Foveolar hyperplasia secondary to cow's milk protein hypersensitivity presenting with clinical features of pyloric stenosis.* J Pediatr Surg. 2004;39:E29-31.
- 86 Liacouras CA, Ruchelli E. *Eosinophilic oesophagitis.* Curr Opin Pediatr 2004;16:560-6.
- 87 Liacouras CA. *Eosinophilic oesophagitis: treatment in 2005.* Curr Opin Gastroenterol 2006;22:147-52.
- 88 Blanchard C, Rothenberg ME. *Basic pathogenesis of eosinophilic oesophagitis.* Gastrointest Endosc Clin N Am 2008;18:133-43.
- 89 Nielsen RG, Fenger C, Bindslev-Jensen C, et al. *Eosinophilia in the upper gastrointestinal tract is not a characteristic feature in cow's milk sensitive gastro-oesophageal reflux disease. Measurement by two methodologies.* J Clin Pathol 2006;59:89-94.
- 90 Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, et al. *Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux oesophagitis.* J Pediatr 2000;136:641-7.
- 91 Armisen M, Vidal C, López-Rosés L, et al. *Eosinophilic oesophagitis due to allergy to sheep and goat milk proteins.* Rev Esp Enferm Dig 2008;100:53-6.
- 92 Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, et al. *Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:59-64.
- 93 Heine RG. *Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:220-5.
- 94 Assa'ad A. *Gastrointestinal eosinophil-mediated disorders and their treatment.* Curr Allergy Asthma Rep 2009;9:26-9.
- 95 Sicherer SH. *Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons.* J Allergy Clin Immunol 2005;115:149-56.
- 96 Hwang JB, Lee SH, Kang YN, et al. *Indexes of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis.* J Korean Med Sci 2007;22:993-7.
- 97 Siu LY, Tse K, Lui YS. *Severe cow's milk protein allergy in a Chinese neonate.* Hong Kong Med J 2001;7:442-4.
- 98 Savilahti E. *Food-induced malabsorption syndromes.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(Suppl):S61-S66.
- 99 Lake AM. *Dietary protein enterocolitis.* Curr Allergy Reports 2001;1:76-9.
- 100 Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. *Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome.* J Pediatr 1998;133:214-9.
- 101 Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, et al. *Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children.* J Pediatr 1998;132:1004-9.
- 102 Lake AM. *Dietary protein enterocolitis.* Immunol Allergy Clin North Am 1999;19:553-61.
- 103 Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, et al. *The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:273-5.
- 104 Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, et al. *Allergic constipation: association with infantile milk allergy.* Clin Pediatr 2001;40:399-402.
- 105 Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. *Intolerance of cows milk and chronic constipation in children.* N Engl J Med 1998;339:1100-4.
- 106 Carroccio A, Scalici C, Maresi E, et al. *Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation.* Scand J Gastroenterol 2005;40:33-42.
- 107 Carroccio A, Iacono G. *Chronic constipation and food hyper-sensitivity - an intriguing relationship.* Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1295-304.
- 108 Crowley E, Williams L, Roberts T, et al. *Evidence for a role of cow's milk consumption in chronic functional constipation in children: Systematic review of the literature from 1980 to 2006.* Nutr Dietetics 2008;65:29-35.
- 109 Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. *Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation.* J Pediatr 2004;145:606-11.
- 110 Castro M, Diamanti A, Mancini S, et al. *Diagnostic value of food specific IgE antibodies in children with immediate digestive symptoms to cow's milk.* J Pediatr 2004;145:715-6.
- 111 Daher S, Tahan S, Solé D, et al. *Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children.* Pediatr Allergy Immunol 2001;12:339-42.
- 112 Crittenden RG, Bennett LE. *Cow's milk allergy: a complex disorder.* J Am Coll Nutr 2005;24(6 Suppl):582S-91S.
- 113 Andiran F, Dayi S, Mete E. *Cow's milk consumption in constipation and anal fissure in infants and young children.* J Paediatr Child Health 2003;39:329-31.
- 114 El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, et al. *Cow's milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance.* Pediatr Allergy Immunol 2010;21(2 Pt 2):e407-12.
- 115 Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, et al. *Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health.* Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:1183-8.
- 116 Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, et al. *Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community.* Arch Dis Child 2001;84:398-403.
- 117 Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, et al. *Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings.* J Pediatr 1986;109:270-6.
- 118 Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, et al. *Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: a double-blind, randomized, placebo controlled trial.* Pediatrics 2000;106:1349-54.
- 119 Jakobsson I, Lothe L, Ley D, et al. *Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic.* Acta Paediatr 2000;89:18-21.
- 120 Hill DJ, Roy N, Heine RG, et al. *Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial.* Pediatrics 2005;116:e709-e715.
- 121 Iacono G, Carroccio A, Montalto G. *Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12:332-5.
- 122 Savino F, Cresi F, Silvestro L, et al. *Use of an amino-acid formula in the treatment of colicky breastfed infants.* Acta Paediatr 2001;90:359-60.
- 123 Corvo M, Montalti MG, Startari R, et al. *The problem of colics in infants.* Pediatr Med Chir 2005;27:55-61.
- 124 Jordan B, Heine RG, Meehan M, et al. *Effect of antireflux medication, placebo and infant mental health intervention on persistent crying: a randomised clinical trial.* J Paediatr Child Health 2006;42:49-58.
- 125 Zwart P, Vellema-Goud MG, Brand PL. *Characteristics of infants admitted to hospital for persistent colic, and comparison with healthy infants.* Acta Paediatr 2007;96:401-5.
- 126 Sicherer SH. *Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood.* Pediatrics 2003;111(6 Pt 3):1609-16.
- 127 Lake AM. *Food-induced eosinophilic proctocolitis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(Suppl):S58-S60.
- 128 Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, et al. *Allergic colitis presenting within the first hours of premature life.* Acta Paediatr 2005;94:1514-5.
- 129 Hirose R, Yamada T, Hayashida Y. *Massive bloody stools in two neonates caused by cow's milk allergy.* Pediatr Surg Int 2006;22:935-8.
- 130 Kawai M, Kubota A, Ida S, et al. *Cow's milk allergy presenting Hirschsprung's disease-mimicking symptoms.* Pediatr Surg Int 2005;21:850-2.
- 131 Odze RD, Bines J, Leichtner AM. *Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinical-pathologic biopsy study.* Hum Pathol

- 1993;24:668-74.
- ¹³² Hills SM, Milla PJ. *Colitis caused by food allergy in infants*. Arch Dis Childh 1990;65:132-40.
- ¹³³ Heiner DC, Sears JW. *Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk*. Am J Dis Child 1960;100:500-2.
- ¹³⁴ Fossati G, Perri M, Careddu G. *Pulmonary hemosiderosis induced by cow's milk proteins: a discussion of a clinical case*. Pediatr Med Chir 1992;14:203-7.
- ¹³⁵ Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, et al. *Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome)*. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:545-52.
- ¹³⁶ Kokkonen J, Tikkanen S, Karttunen TJ, et al. *A similar high level of immunoglobulin A and immunoglobulin G class milk antibodies and increment of local lymphoid tissue on the duodenal mucosa in subjects with cow's milk allergy and recurrent abdominal pains*. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:129-36.
- ¹³⁷ Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, et al. *Status of children with cow's milk allergy in infancy by 10 years of age*. Acta Paediatr 2000;89:1174-80.
- ¹³⁸ Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, et al. *Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents*. JAMA 2009;301:724-6.

La diagnosi di APLV secondo le precedenti Linee Guida

Riassunto

La diagnosi di APLV inizia con il sospetto e si conclude con un test alimentare orale (TEST DA CARICO) effettuato sotto la supervisione di uno specialista. Se i pazienti riferiscono delle reazioni al latte, un'accurata anamnesi può facilitare l'approccio diagnostico. Durante l'anamnesi, il Medico deve essere consapevole che i pazienti ed i genitori possono distorcere gli eventi accaduti. In particolare debbono essere indagati con sospetto i sintomi soggettivi indice di una manifestazione di allergia al latte: i sintomi dell'APLV sono cutanei, respiratori e gastrointestinali. Nei bambini più grandi e negli adulti un potenziale fattore confondente è l'intolleranza al lattosio. L'armamentario delle possibilità diagnostiche include:

- un periodo provvisorio di esclusione, seguito da un programma aperto di re-introduzione;
- uso di "diari dei sintomi da latte";
- test cutanei, tra cui il prick test cutaneo (SPT) ed il patch test (APT);
- la valutazione nel siero delle IgE specifiche per il cibo con uno dei molti metodi disponibili;
- test alimentare orale formale.

Risultati, la precisione ed il posizionamento diagnostico di questi metodi saranno trattati dalle sezioni GRADE di queste Linee Guida (Capitolo 7). Nelle precedenti Linee Guida e Raccomandazioni per la diagnosi dell'allergia al latte, questi metodi sono suggeriti o in sequenza o in combinazione. Alcune differenze nell'approccio diagnostico tengono conto delle esigenze e delle consuetudini locali. Le strategie decisionali nella gestione dell'APLV comprendono le modifiche ed i fattori locali (indicatori del benessere della popolazione del paese, la prevalente condizione della popolazione, i metodi di diagnosi, la disponibilità locale di formulazioni ed il loro prezzo, la disponibilità di potenziali sostituti del latte, differenze tra i vari prodotti disponibili in tutto il mondo, i rimborsi dell'assistenza sanitaria, le risorse disponibili e le diverse situazioni cliniche). Così, i documenti regionali e nazionali debbono essere programmati per permettere l'attuazione flessibile delle DRACMA, ma con un approccio, in tutto il mondo, alle strategie diagnostiche basate sull'evidenza.

Introduzione generale alla diagnosi

L'allergia alimentare in generale, e l'APLV in particolare, sono esempi unici per i quali può essere applicato un ap-

proccio sistematico. Poiché la malattia coinvolge non solo il paziente, ma tutta la famiglia ed i suoi sostegni sociali, questi possono essere protagonisti della diagnosi stessa¹. Come in ogni campo della medicina, la diagnosi parte dal sospetto. Se i pazienti riferiscono delle reazioni al latte, un'anamnesi accurata può chiarire molti aspetti della diagnosi. I seguenti elementi dell'anamnesi sono particolarmente importanti:

- età di esordio;
- natura dei sintomi;
- frequenza delle manifestazioni;
- intervallo tra l'ingestione e la comparsa dei sintomi;
- quantità di latte necessaria per provocare i sintomi;
- modalità di preparazione del latte;
- riproducibilità della reazione;
- intervallo di tempo dall'ultima reazione;
- influenza di fattori esterni sulla manifestazione (es. esercizio fisico, cambiamenti ormonali, stress emotivo);
- diario alimentare;
- massima crescita;
- dettagli preliminari sull'alimentazione (durata dell'allattamento al seno, il tipo di alimenti per lattanti, introduzione di cibi solidi nello svezzamento);
- effetto delle diete di eliminazione (soia, formule di trattamento, la dieta della madre durante l'allattamento)

interventi terapeutici².

Alcune considerazioni generali possono essere di aiuto quando si raccoglie l'anamnesi:

- La storia clinica riferita dal paziente è notoriamente imprecisa.
- L'allergia al latte è più comune nei bambini piccoli, specialmente in quelli con dermatite atopica.
- Quando un bambino con allergia al latte manifesta allergie alimentari "nuove" o "multiple", è più probabile che il bambino abbia ingerito, di "nascosto", altre fonti di latte.
- Fatta eccezione per le allergie gastrointestinali, la maggior parte dei sintomi allergici latte-indotti si sviluppa entro pochi minuti o dopo alcune ore dall'ingestione del latte.
- Le allergie vere al latte comportano generalmente segni e sintomi "classici" che coinvolgono la cute, gli apparati gastrointestinale, e/o respiratorio.
- I sintomi soggettivi o comportamentali come unica manifestazione di allergia al latte sono molto rari³.
- La confusione tra l'allergia al latte vaccino e l'intolleranza al lattosio è comune.

Tab. I. Diagnosi dell'allergia al latte nei vari paesi in accordo con le attuali raccomandazioni.

	ESPACI / ESPGHAN ¹⁷	EAACI/GA2LEN (solo eczema; allergia alimentare) ¹⁸	Nessuna Società scientifica ^{19 **}	Consensus Australiano ²⁰
Come diagnosticare l'APLV: eliminazione - re-introduzione	La diagnosi deve essere basata sulla rigorosa, ben definita eliminazione dell'alimento e la procedura del test deve stabilire una relazione causale tra l'ingestione di quel particolare alimento (o proteina dell'alimento) ed la successiva reazione clinicamente evidente	Storia della probabile allergia alimentare + IgE specifiche	<i>Nei neonati esclusivamente allattati al seno:</i> continua il LM - Dieta di eliminazione nella madre, no latte per 2 settimane fino a 4 settimane in caso di esofagite eosinofila o di colite allergica Se miglioramento re-introdurre le proteine del latte Se non miglioramento: riprendere la normale dieta nella madre <i>In neonati alimentati con formulazioni:</i> sospetto clinico → dieta di eliminazione Se miglioramento: test in aperto sotto supervisione Se non miglioramento: ulteriore periodo di eliminazione con AAF o riassume le proteine del latte	
Come diagnosticare una APLV: test cutaneo		Soltanto nel caso di moderata-grave AE persistente: SPT (APT)	<i>Nei neonati esclusivamente allattati al seno:</i> no <i>In neonati alimentati con formula:</i> considerare	Indagini immunologiche appropriate
Come diagnosticare una APLV: dosaggio IgE specifiche		Soltanto nel caso di moderata-grave AE persistente: IgE specifiche	<i>Nei neonati esclusivamente allattati al seno:</i> no <i>In neonati alimentati con formula:</i> considerare	Indagini immunologiche appropriate
Come diagnosticare una APLV: dieta di eliminazione		Dieta diagnostica di eliminazione per un periodo di qualche settimana (p.e. 4-6 settimane)	<i>Nei neonati esclusivamente allattati al seno:</i> vedi sopra <i>In neonati alimentati con formulazioni:</i> vedi sopra. In caso di rinvio (APLV grave), porre in dieta rigida di eliminazione con AAF	La diagnosi deve essere confermata dalla remissione dei sintomi a seguito della rimozione delle proteine
Come diagnosticare una APLV: test		Primo gradino di una test da carico in fase stabile della malattia*	<i>Nei neonati esclusivamente allattati al seno:</i> no <i>In neonati alimentati con formulazioni:</i> non in fase diagnostica (l'eliminazione/re-introduzione sono considerate diagnostiche) Risultati della provocazione a 9-12 mesi dopo almeno 6 mesi di eliminazione La decisione sulla provocazione sarà demandata allo specialista in caso di rinvio (APLV grave)	Se la diagnosi rimane incerta, dovrebbe essere verificata una ulteriore conferma della ricaduta a seguito della provocazione con le proteine del latte

* Valutazione del grado dell'eczema prima del test da carico

- Eseguire prima un test di provocazione alimentare orale
- Valutazione dei sintomi non-eczematosi durante la titolazione e nelle due ore seguenti
- Valutazione del grado dell'eczema per almeno 16-24 ore dopo test da carico
- In caso di reazione negativa: ripetere il test con l'assunzione media giornaliera di cibo per alcuni giorni
- Valutazione giornaliera del grado dell'eczema durante il test fino ad una settimana. Almeno un test da carico in aperto
- Passaggio successivo del test da carico

** Linee Guida supportate da una Azienda destinate ai Pediatri di base e/o ai Medici di base. Consigli validi per l'APLV da lieve a moderata. In caso di sospetto di APLV grave consultare uno specialista.

Se l'anamnesi non esclude la possibilità di APLV, in particolare nelle manifestazioni ritardate, nell'approccio diagnostico iniziale vi è la possibilità, per certo un periodo, di un tentativo di eliminare il latte, seguito dalla re-introduzione in aperto. Quando l'eliminazione coincide con periodi senza sintomi, una re-introduzione in aperto può essere utile per individuare l'alimento responsabile (se sono previsti sintomi gravi, la procedura dovrebbe essere fatta sotto controllo ed in una struttura medica). Nei bambini con eczema, la re-introduzione dell'alimento eliminato dovrebbe essere praticata con cautela in quanto si possono verificare reazioni immediate dopo un periodo di dieta di eliminazione. Questa eliminazione – la sequenza di ripristino tuttavia non elimina il bisogno di formali test alimentari – può dare qualche indicazione sulla possibilità di APLV⁴. Un altro strumento possibile in questa fase è l'uso di "diari sui sintomi da latte", vale a dire cronologia, registrazioni accurate di tutti gli alimenti/bevande ingeriti con la rilevazione dei sintomi sviluppati. I risultati di queste procedure danno spesso risultati confusi, a causa della soggettività dei pazienti ed il non rispetto scrupoloso delle istruzioni. Pertanto, questa fase diagnostica che richiede molto tempo è afflitta da difficoltà intrinseche, non è eseguita frequentemente. In generale, a livello specialistico, subito dopo l'anamnesi si esegue la valutazione della sensibilizzazione.

Ci sono diversi metodi per valutare la sensibilizzazione al latte:

- test cutanei, compreso il prick test immediato (SPT), ed il patch test (APT);
- misurazione delle IgE specifiche nel siero contro gli alimenti utilizzando uno dei vari metodi disponibili.

Nella sezione GRADE di queste Linee Guida saranno presentate le prestazioni, la precisione ed il posizionamento diagnostico di questi metodi. I test di sensibilizzazione sono in grado di confermare o smentire la presenza di IgE specifiche contro il latte od una delle sue proteine, ma utilizzati da soli non possono confermare la diagnosi di APLV. Questo perché un certo numero di pazienti sensibilizzati non reagisce all'ingestione di CM ed un certo numero di bambini, non sensibilizzati effettivamente soffre di APLV. Non è sorprendente che la determinazione delle IgE specifiche non abbia un'accuratezza diagnostica del 100%, data l'eterogeneità dei meccanismi alla base dell'APLV. Il metodo classico per la diagnosi di APLV consiste nell'eliminazione, nella provocazione e nella re-eliminazione, utilizzando per la fase di provocazione un test alimentare in doppio cieco, controllato con placebo⁵ (DBPCFC). Questa metodologia è considerata il gold-standard, in quanto fino al 70% dei risultati positivi, ottenuti con la provocazione in aperto può, dare un risultato falso positivo se non confermato da un successivo test DBPCFC⁶. Tuttavia, nei bambini più piccoli, un test alimentare in aperto è generalmente considerato una prova sufficiente dell'APLV, a condizione che i sintomi oggettivi siano dimostrati nel corso di una provocazione. I sintomi soggettivi (prurito alla gola, rifiuto del cibo, nausea, mal di testa, ecc) sono più difficili da interpretare e possono richiedere un test DBPCFC per ulteriori chiarimenti diagnostici. Così, dato che, anche nei paesi sviluppati, questa complessa procedu-

ra viene eseguita solo in alcuni siti specializzati⁷, l'APLV può essere erroneamente diagnosticata in un gran numero di bambini. Questo può esporre le varie popolazioni ad una serie di conseguenze:

1. L'epidemiologia dell'APLV non è completamente definita e quindi sono necessarie indagini per chiarirne la reale incidenza utilizzando il test DBPCFC su larga scala⁸.
2. Un numero elevato di bambini è sovra trattato con le diete di eliminazione non necessarie, con conseguenze cliniche, sociali e finanziarie⁹.
3. Il numero di diagnosi per falsi positivi influenza la valutazione della storia naturale della malattia, che ne comporta una sovrastima¹⁰.

Per queste ragioni, negli ultimi anni si è eseguita una serie di tentativi per semplificare e standardizzare la procedura diagnostica. Questi saranno presentati nella sezione GRADE.

Esiste una serie di Linee Guida e Raccomandazioni per la prevenzione dell'allergia al latte¹⁴ e anche pochi documenti sulle allergie alimentari in generale^{5,6}. In ogni caso, vi è scarsità di documenti sugli aspetti diagnostici delle allergie alimentari ed in particolare nell'allergia al latte dei bambini⁷⁻¹⁰ (Tab. I). Ci sono state prese di posizione nazionali e sono state prodotte Linee Guida in Germania^{21,22}, Olanda²³, Finlandia²⁴, Australia²⁰ ed Argentina²⁵, tenendo conto delle esigenze e punti di vista generali e locali. Le decisioni strategiche nella gestione dell'APLV cambiano localmente mutando le situazioni (indicatori del benessere della popolazione nel paese, la prevalente condizione della popolazione, i metodi di diagnosi, la disponibilità locale di formulazioni ed il loro prezzo, la disponibilità di sostituti del latte potenzialmente diversi rispetto a quelli disponibili in tutto il mondo, i rimborsi dei sistemi sanitari). Pertanto, questi documenti sono non solo possibili, ma necessari. Questo Comitato speciale desidera che siano prodotti localmente i documenti di attuazione delle DRACMA con il fine di stabilire in tutto il mondo un approccio flessibile, ma basato sull'evidenza, delle strategie di trattamento.

Bibliografia

- 1 Arroll B, Pert H, Guyatt G. *Milk allergy and bottles over the back fence: two single patient trials*. *Cases Journal* 2008;1:77-8.
- 2 Bahna SL. *Diagnosis of food allergy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:S77-S80.
- 3 Sampson HA. *Food allergy. Part 2: diagnosis and management*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.
- 4 Bock SA. *Diagnostic evaluation*. *Pediatrics* 2003;111:1638-44.
- 5 Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al.; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Work Group report: oral food challenge testing*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6 Suppl):S365-83.
- 6 Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. *Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study*. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:356-63.
- 7 Martelli A, Bouygue GR, Fiocchi A, et al. *Oral food challenges in children in Italy*. *Allergy* 2005;60:907-11.
- 8 Keil T, McBride D, Grimshaw K, et al. *The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods*. *Allergy* 2010;65:482-90.
- 9 Sinagra JL, Bordignon V, Ferraro C, et al. *Unnecessary milk elimination diets in children with atopic dermatitis*. *Pediatr Dermatol* 2007;24:1-6.

- ¹⁰ Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. *The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:1172-7.
- ¹¹ Muraro A. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity.* Pediatr Allergy Immunol 2004;15:103-11.
- ¹² Muraro A. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases.* Pediatr Allergy Immunol 2004;15:196-205.
- ¹³ Muraro A. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations.* Pediatr Allergy Immunol. 2004;15:291-307.
- ¹⁴ Prescott SL. *The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children.* Med J Aust 2005;182:464-7.
- ¹⁵ Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, et al. *Food allergy: a practice parameter.* Annals Allergy Asthma Immunol 2006;96(3 Suppl 2):S1-68.
- ¹⁶ Brujinzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, et al. *Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee.* Allergy 1995;50:623-35.
- ¹⁷ Høst A. *Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition.* Arch Dis Child 1999;81:80-4.
- ¹⁸ Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. *Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN.* Allergy 2007;62:723-8.
- ¹⁹ Vandenas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants.* Arch Dis Child 2007;92:902-8.
- ²⁰ Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al.; Australian consensus panel. *Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion.* Med J Aust 2008;188:109-12.
- ²¹ Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko B, et al. *Positionspapier. Das Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie.* Padiatrische Allergologie 2005;4:14-8.
- ²² Kirchlechner V, Dehlink E, Szepfalusi Z. *Cow's milk allergy: guidelines for the diagnostic evaluation.* Klin Padiatr 2007;219:201-5.
- ²³ Kneepkens CMF, Van Drongelen KI, Aarsen C. *Landelijke standard voedselallergie bij zuigelingen [National standard for food allergy in infants].* 5th ed. Den Haag: Voedingscentrum 2005, p. 80.
- ²⁴ Finnish Paediatric Society. *Food allergy in children.* Duodecim 2004;120:1524-38.
- ²⁵ Orsía M, Fernández A, Follett FR, et al. *Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca.* Arch Argent Pediatr 2009;107:459-70.

La dieta di eliminazione nel percorso diagnostico dell'APLV

Riassunto

Nella stragrande maggioranza dei casi, una fase di eliminazione del latte è un passo verso la diagnosi primaria dell'APLV. Se la dieta di eliminazione comporta un netto miglioramento dei sintomi senza ricorrere ai farmaci, supporta la diagnosi fino alla conferma che è ottenuta con il test di provocazione. Supportare la richiesta di correlazione tra il latte vaccino ed i sintomi, migliorando gli stessi quando sono rilevanti per la condizione, ed in generale ridurre al minimo i fattori confondenti, al fine di eseguire un test diagnostico dovrebbero essere tra gli obiettivi al momento di pianificare una dieta di eliminazione. La durata dell'eliminazione dovrebbe essere almeno quanto il più lungo intervallo libero da sintomi sperimentato dal paziente. Può essere un paio di settimane nei casi di sintomi gastrointestinali cronici o gravi od eczemi atopici. Più rigoroso è il grado di eliminazione, maggiore è la probabilità che sia utile al processo decisionale. Oltre ad evitare l'ingestione, un tema decisamente sensibile può essere l'evitare l'esposizione della cute per contatto o per inalazione, in particolare con il vapore del latte. Nei bambini con sintomi gravi o con sospetto di più alimenti non permessi (dall'anamnesi, dai test cutanei o dalle determinazioni delle sIgE), la dieta può essere inizialmente molto limitata fino al miglioramento dei sintomi ed al raggiungimento della diagnosi definitiva. Fino a quando non viene eseguito un test diagnostico, una formula ipoallergenica (formulazioni di aminoacidi ampiamente idrolizzati o formulazioni elementari) può essere l'unica dieta somministrata. In caso di bambini allattati esclusivamente al seno, il processo di eliminazione può essere applicato alla dieta materna. In pratica, dovrebbe essere usata cautela per tutte le diete di eliminazione per il trattamento o la diagnosi includendo l'evitamento totale l'ingestione accidentale, il contatto o l'inalazione dell'alimento/i incriminato/i. Il medico deve anche rendere i pazienti consapevoli delle possibili reazioni crociate (ad esempio, con latte di bufala, di capra o latte di pecora), assicurando l'adeguatezza nutrizionale e promuovere l'adesione attraverso l'informazione.

In generale il trattamento dell'APLV è dietetico e consiste nell'eliminare dalla dieta tutti i latticini per evitare l'esposizione all'allergene/i implicato/i¹. Per questo motivo, un periodo di eliminazione dei prodotti caseari è anche parte del percorso diagnostico dei pazienti indagati per APLV. Nei

pazienti con una storia di sintomi potenzialmente letali, in particolare se respiratori o che coinvolgono diversi apparati, il sospetto di contatto con le proteine del latte vaccino da solo ne giustifica la rimozione. Tuttavia, poiché lo spettro di manifestazioni dell'APLV è così ampio che la maggior parte dei pazienti nel corso delle terapie primarie si presenta con disturbi vaghi, per precauzione, nella maggior parte dei pazienti con sospetta APLV dovrebbe essere prescritta una dieta di eliminazione al fine di:

- suffragare il sospetto diagnostico;
- rimuovere l'effetto confondente dell'assunzione continua dell'allergene sospetto;
- migliorare la fattibilità del prick test (SPT) riducendo l'infiammazione (in particolare nella dermatite atopica);
- anticipare la fase del test alimentare orale riducendo l'effetto/i confondente/i.

Nessuno studio ha affrontato, fino ad ora, la questione della durata ottimale della fase di eliminazione diagnostica ma sembra ragionevole che questa fase debba essere più breve per l'APLV immediata e più lunga per le sindromi ritardate. In alcuni casi, come nell'esofagite allergica eosinofila e nella gastroenterite allergica eosinofila, saranno necessarie diverse settimane di dieta elementare per stabilizzare i pazienti prima di effettuare il test alimentare. Nel complesso, le modalità di applicazione per una dieta di eliminazione diagnostica sono le stesse di quelle per il trattamento. In particolare, il Medico deve aver cura di mettere il paziente in condizione di raggiungere, tramite una dieta di eliminazione, i seguenti obiettivi clinici:

- protezione dall'ingestione accidentale di proteine del latte vaccino;
- protezione dall'inalazione o dal contatto con la cute con latte vaccino;
- prevenzione della reattività crociata con altre proteine del latte (latte di bufala, di capra o pecora);
- adeguatezza nutrizionale, soprattutto nei bambini, quando sono prescritti periodi prolungati di eliminazione;
- istruzioni chiare al paziente per favorirne il rispetto.

Nella maggior parte delle fasce di età, compresi i bambini allattati al seno e quelli maggiori di due anni, può non essere necessario prevedere un sostituto per il latte vaccino. Anche le madri debbono seguire una dieta senza latte, con gli adeguati supplementi di calcio. Ai bambini non allattati al seno ed ai bambini piccoli sarà prescritta una formulazione sostitutiva. Al fine di ottimizzare il potere diagnostico della dieta di eliminazione e considerando i costi, dovrebbe essere proposto per

questi bambini un sostituto meno allergizzante e l'adesione a questo schema. In questi bambini deve essere considerata l'eliminazione delle carni, a meno che siano trasformate tecnologicamente². I latticini e le carni contengono le normali proteine allergeniche³ e fino al 20% dei bambini può essere allergico alla carne bovina⁴. Una dieta di eliminazione deve essere continuata per almeno due settimane e fino a diverse settimane in caso di reazioni ritardate^{5,6}. Se la dieta di eliminazione non riesce a migliorare i sintomi, la madre che allatta e/o il bambino debbono riprendere la dieta normale e deve essere considerata la possibilità di essere inviati da uno specialista diverso (dermatologo, gastroenterologo, ecc.), a seconda del tipo e della gravità dei sintomi. Se il quadro clinico migliora sostanzialmente o i problemi clinici scompaiono durante la dieta di eliminazione, il bambino deve essere inviato da un allergologo specialista per eventuali ulteriori valutazioni diagnostiche.

Bibliografia

- ¹ Nowak-Węgrzyn A. *Food allergy to proteins*. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2007;59:17-31.
- ² Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. *Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:234-7.
- ³ Fiocchi A, Restani P, Riva E. *Beef allergy in children*. Nutrition 2000;16:454-57.
- ⁴ Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. *Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:293-300.
- ⁵ Bahna SL. *Food challenge procedures in research and in clinical practice*. Pediatr Allergy Immunol 1995;(6 Suppl 8):49-53.
- ⁶ Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants*. Arch Dis Child 2007;92:902-8.

Linee Guida per la diagnosi di APLV

La diagnosi di allergia al latte vaccino (APLV) inizia con un sospetto e si conclude con un challenge con l'alimento, test di provocazione orale (TPO), effettuato sotto la supervisione di uno specialista. Considerati tutti i limiti collegati all'esclusione dell'alimento, alla sua reintroduzione ed alla compilazione di un diario dei "sintomi latte derivati" l'allergologo dispone di una grande varietà di test diagnostici, tra cui ritroviamo i prick test (SPT), la valutazione delle IgE specifiche per PLV nel siero (utilizzando uno dei diversi metodi disponibili), e il TPO. In questa sezione si riporteranno le Linee Guida per l'utilizzo di tali prove nella valutazione dei pazienti con sospetto di APLV. Dall'analisi della letteratura, l'uso di test di sensibilizzazione è chiaramente dipendente dal contesto clinico e dalla probabilità pre-test della malattia.

Quindi, per gli obiettivi del presente documento, verranno definite le condizioni per un alto, medio e basso sospetto di malattia.

Sono state individuate sei domande rilevanti dal pannello, e per la loro valutazione sono stati esaminati 3. 877 articoli.

Domanda 1

I prick test devono essere usati per la diagnosi di APLV IgE-mediate nei pazienti con sospetto di APLV?

Popolazione: pazienti con sospetto di APLV

Intervento: skin prick test

Confronto: test di provocazione orale

Risultati:

TP: il bambino verrà sottoposto ad un challenge per il latte vaccino che risulterà positivo con un rischio di anafilassi, anche se in un ambiente controllato; per la famiglia un notevole carico di ansia e di tempo; l'esclusione del latte e l'uso di latte speciale in formula. Alcuni bambini con alta probabilità pre-test di malattia e/o ad alto rischio di shock anafilattico durante il challenge non verranno sottoposti al challenge stesso, e verranno trattati con le stesse modalità terapeutiche di quei bambini che sono stati sottoposti a challenge alimentare. TN: il bambino assumerà latte vaccino a casa senza reazioni; questo comporterà nessuna esclusione del latte, nessun carico di tempo per la famiglia e una diminuzione dell'uso delle risorse (nessun challenge test, nessun latte in formula); ansia nel bambino e della famiglia che può dipendere dalla famiglia stessa; necessità di cercare altre spiegazioni per i sintomi. FP: il paziente verrà e sottoposto ad un challenge alimentare

e risulterà negativo; inutile carico di tempo e di ansia per la famiglia; tempo e risorse sprecate per il challenge. Alcuni bambini con alta probabilità pre-test di APLV che non venissero sottoposti al challenge e che fossero inutilmente trattati con una dieta di eliminazione del latte vaccino e del latte in formula potrebbero riportare deficit nutrizionali (per esempio, ritardo di crescita, rachitismo, deficit di vitamina D o di calcio); stress per la famiglia ed un'inutile prescrizione di adrenalina autoiniezzabile possono essere un costo non necessario; un ritardo nella diagnosi della vera causa dei sintomi.

FN: al bambino verrà permessa l'assunzione del latte vaccino a casa e presenterà una reazione allergica (anche una possibile reazione anafilattica); un alto livello di ansia dei genitori e riluttanza ad introdurre alimenti in futuro, con una possibile dieta di esclusione di molti alimenti. La vera causa dei sintomi (cioè l'APLV) non sarà riconosciuta, portando a indagini e trattamenti inutili.

Risultati non conclusivi: (sia controllo negativo/positivo oppure controllo positivo/negativo): il bambino dovrebbe ripetere gli SPT, fatto che potrebbe essere stressante sia per il bambino sia per i genitori; il tempo speso da un infermiere e ripetuti appuntamenti clinici avrebbero un'implicazione nell'organizzazione delle risorse; in alternativa al bambino potrebbero essere misurate le IgEo essere sottoposto ad un challenge alimentare.

Complicanze di un test: Gli SPT possono causare disagio o esacerbazione dell'eczema che a sua volta può causare angoscia e ansia nei genitori; il challenge alimentare può provocare anafilassi ed esacerbazione di altri sintomi.

Utilizzo delle risorse (costi): Gli SPT aggiungono un maggior tempo negli appuntamenti clinici, anche se il challenge alimentare ha maggiori conseguenze sulle risorse economiche.

*TP - veri positivi (essere correttamente classificati come affetti da APLV);
TN - veri negativi (essere correttamente classificati come non affetti da APLV);*

*FP - falsi positivi (essere classificati in modo errato come affetti da APLV);
FN - falsi negativi (in modo erroneo classificati come non affetti da APLV);*

questi risultati sono sempre determinati in comparazione con uno standard di riferimento (in questo caso il challenge al latte vaccino).

Sintesi dei risultati

Non abbiamo trovato nessuna review sistematica esistente sulla diagnosi di APLV effettuata mediante i prick test. Tuttavia, abbiamo trovato 25 studi sul ruolo dei prick tests rispet-

to al challenge orale in pazienti con sospetto di APLV ¹⁻²⁵. Tranne uno studio che ha usato un valore-soglia di 4 mm ⁷, tutti gli altri hanno usato un cut-off ≥ 3 mm per il diametro medio del pomfo. Quattro studi hanno incluso pazienti con sospetta APLV IgE-mediate ^{1 6 10 16}, sette hanno incluso solo pazienti con eczema atopico ^{4 9 11 19 21 22 24} e i restanti studi hanno incluso popolazioni miste di pazienti con varie condizioni in cui è stata indagata l'APLV. Utilizzando i criteri metodologici suggeriti dal questionario QUADAS, abbiamo trovato che in molti studi lo spettro dei pazienti non era rappresentativo dei pazienti che avrebbero ricevuto il test nella pratica. Nella maggior parte degli studi i risultati di uno standard di riferimento sono stati molto probabilmente interpretati in base alla conoscenza dei risultati del test cutaneo o viceversa. Nessuno degli studi ha riportato test con risultati non interpretabili o dubbi. Uno studio ha segnalato l'8% di challenge non conclusivi, ma non ha riportato nessun test cutaneo inconclusivo ²³. La sensibilità combinata in questi studi era 0,67 (95% CI: 0,64-0,70) e la specificità era 0,74 (95% CI: 0,72-0,77). L'accuratezza dei prick test è risultata simile quando sono stati esclusi gli studi in pazienti con eczema atopico (16 studi; sensibilità 0,71, 95% CI: 0,68-0,75 e specificità 0,73, 95% CI: 0,70-0,76).

In 4 studi dove sono stati esplicitamente arruolati pazienti con sospetto di reazione immediata al latte, la sensibilità sembrava leggermente aumentata (0,77, 95% CI: 0,68-0,84) al costo di una minore specificità (0,61, 95% CI: 0,52-0,70). Abbiamo anche analizzato l'influenza dell'età del bambino sulla accuratezza dei prick test per la diagnosi di APLV. Nei bambini con sospetto di APLV di età media inferiore ai 12 mesi, la sensibilità dei test cutanei era inferiore (0,55, 95% CI: 0,49-0,61 [4 studi]) rispetto ai bambini di età superiore ai 12 mesi (0,81, 95% CI: 0,77-0,85 [11 studi]). L'età non sembrava influenzare il valore della specificità (0,75, 95% CI: 0,69-0,80 vs. 0,72, 95% CI: 0,68-0,76). La qualità complessiva dell'evidenza per i diversi outcomes era molto bassa.

Vantaggi e svantaggi

Nei pazienti con una bassa probabilità pre-test di APLV (~ 10%) basata sull'anamnesi e sui sintomi riferiti, un risultato negativo del prick test (< 3mm di diametro) può essere utile per evitare un gravoso e costoso challenge alimentare al latte vaccino in circa il 50% dei pazienti testati. Tuttavia, quando si utilizzano gli SPT invece di un challenge ci si può aspettare che circa il 2% di bambini di età superiore ai 12 mesi ed oltre il 4% di bambini di età sotto i 12 mesi possa essere erroneamente classificato come non affetto da APLV, quando in realtà essi sono allergici al latte vaccino (falsi negativi: si veda profilo di evidenza, domanda 1). Questi bambini saranno probabilmente mandati a casa con dieta libera e avranno una reazione allergica al latte vaccino a casa. Il risultato falso negativo può anche portare a indagini inutili e possibili cure per altre cause, mentre la vera causa (cioè, l'APLV) è stata mancata.

Nei pazienti con media probabilità pre-test di APLV (~ 40%, tasso medio di test di provocazione alimentare positivo negli studi presi in considerazione), basata sull'anamnesi e sui sintomi riferiti, i prick test classificheranno erroneamente il

15-28% dei pazienti come allergici al latte vaccino (mentre in realtà non lo sono; risultati falsi positivi) e potrebbe essere eseguito un challenge alimentare indipendentemente. In questi pazienti ci si potrebbe anche aspettare l'8-18% di risultati falsi negativi che per alcuni bambini potrebbe comportare l'esecuzione di un test di provocazione alimentare, ma per altri comporterebbe essere rimandati a casa a dieta libera rischiando una reazione allergica (anche anafilattica) al latte vaccino. In questi pazienti è improbabile che i prick test siano utili come singolo test per poi evitare il test di provocazione alimentare.

Nei pazienti con alta probabilità pre-test di APLV (~ 80%) basati sull'anamnesi (ad es., una reazione anafilattica in passato) eseguire i test cutanei può contribuire a evitare il rischio e l'onere del test di provocazione alimentare in circa il 50% dei pazienti testati. Tuttavia, se il prick test è utilizzato e il challenge non viene fatto, ci si può aspettare il 5-6% di risultati falsi positivi. Questi bambini sarebbero inutilmente trattati con una dieta di eliminazione del latte vaccino e/o formula che potrebbe portare ad un deficit nutrizionale, ci sarebbe un inutile stress per la famiglia, un inutile uso di misure di prevenzione (ad esempio, portare sempre con il bambino l'adrenalina autoiniezzabile) e potrebbe essere ritardata una corretta diagnosi della causa reale dei sintomi.

Altre considerazioni

In contesti in cui i test di provocazione alimentare sono eseguiti in ogni caso (a causa della bassa soglia per la diagnosi e dell'alta soglia per il trattamento), l'uso di skin prick test è ridondante, data la limitata sensibilità e specificità del test cutaneo rispetto al challenge alimentare per via orale.

Conclusioni

In contesti in cui il test di provocazione orale è effettuato sistematicamente e le soglie di valutazione del medico per la diagnosi ed il trattamento sono tali per cui l'esclusione e la conferma dell'APLV devono essere sempre comprovate da un challenge alimentare, non vi è necessità di eseguire i test cutanei. In situazioni nelle quali i medici seguono un approccio più prudente, i prick test possono aiutare ad evitare un challenge alimentare orale in pazienti selezionati. In pazienti con alta probabilità pre-test di APLV IgE-mediate, uno SPT positivo con cut off ≥ 3 mm può aiutare ad evitare il TPO nel 49-70% dei pazienti, ma il vantaggio è controbilanciato da un rischio del 5-6% di classificare erroneamente un paziente come allergico alle PLV.

Nei pazienti con una bassa probabilità pre-test di APLV, prick test cutanei negativi con un cut off ≥ 3 mm possono permettere di evitare il challenge alimentare orale nel 67-72%; con un rischio del 2-4% di risultati falsi negativi.

Nei pazienti con una media probabilità pre-test di APLV è improbabile che il test cutaneo con cut off ≥ 3 mm usato come unico test diagnostico possa ridurre la necessità del TPO. Pertanto, nei pazienti con alta o bassa probabilità pre-test di APLV il beneficio netto di utilizzare i prick test invece del challenge alimentare orale con latte vaccino è incerto.

Nei pazienti con media probabilità pre-test di APLV il beneficio è improbabile.

Raccomandazioni

Raccomandazione 1.1

In ambienti dove il test da carico è considerato un requisito per fare una diagnosi di APLV IgE-mediata, si consiglia di utilizzare l'OFC come unico test, senza eseguire un prick test come test di triage o di conferma diagnostica (raccomandazione forte | evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato all'evitare il consumo di risorse ed il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero classificati erroneamente da un prick test da solo. Essa assegna un valore minore alle reazioni anafilattiche in ambiente controllato, gestibili da personale esperto quando il test da carico viene eseguito. Questa raccomandazione assegna anche un alto valore ad evitare eventuali trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero erroneamente classificati da un prick test come allergici al latte vaccino.

Nota

Si tratta di una raccomandazione applicabile in ambienti di pratica clinica. In contesti di ricerca ci possono essere motivi validi per eseguire prick test, anche se viene eseguito un challenge con latte vaccino.

Raccomandazione 1.2

In ambienti dove il test da carico non è considerato un requisito per far diagnosi in tutti i pazienti con APLV IgE-mediata, in pazienti con alta probabilità pre-test di APLV suggeriamo di utilizzare un prick test, con un valore di cut-off di ≥ 3 mm, come test di triage per evitare l'OFC in caso di prick test positivo (raccomandazione debole/evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato all'evitamento di oneri, dell'uso di risorse e di molto probabili reazioni anafilattiche durante l'OFC (evita ~ il 50-70% dei tests da carico). Essa assegna un valore più basso al trattamento non necessario di circa uno su 20 pazienti erroneamente classificati come allergici al latte vaccino (5-6% di falsi positivi al test cutaneo).

Nota

Un'alta probabilità pre-test di CMA (~ 80%) può essere stimata sulla base della storia e rappresenterebbe, per esempio, pazienti che hanno avuto una reazione anafilattica in passato.

Raccomandazione 1.3

In ambienti dove il test da carico non è considerato un requisito per far diagnosi in tutti i pazienti con sospetto di APLV IgE-mediata, in pazienti con media probabilità pre-test di APLV si consiglia di utilizzare un OFC come unico test, senza eseguire un prick test né per screening né per diagnosi (raccomandazione forte/evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore elevato da una parte ad evitare il consumo di risorse ed il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero classificati erroneamente come non allergici da un prick test da solo. Essa assegna un valore più basso alle reazioni anafilattiche

che possono avvenire durante l'OFC in ambiente controllato, che possono essere gestite da personale esperto durante la procedura. Questa raccomandazione assegna anche un alto valore ad evitare eventuali trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero erroneamente classificati come allergici da un prick test positivo.

Nota

Una probabilità pre-test di APLV media (~ 40%) può essere stimata sulla base della storia e dei sintomi; il pannello ritiene che questa situazione sia la più comune.

Raccomandazione 1.4

In ambienti dove il test da carico non è considerato un requisito per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con bassa probabilità pre-test di CMA si consiglia di utilizzare un prick test con un valore di cut-off di ≥ 3 mm come test di triage per evitare l'OFC in quelli nei quali il risultato sia negativo (raccomandazione debole/evidenza di bassa qualità).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare oneri ed utilizzo delle risorse con un OFC (~ 70% degli OFC viene evitato). Essa assegna un valore inferiore ad evitare una reazione allergica (possibilmente lieve) in circa 1 su 25-50 pazienti erroneamente classificati come non allergici al latte, che in realtà lo sarebbero (2-4% di falsi negativi).

Nota

Una bassa probabilità pre-test di APLV (~ 10%) può essere stimata sulla base della storia e comprenderebbe, ad esempio, i pazienti con sintomi gastrointestinali inspiegabili (es. quelli con reflusso gastroesofageo).

Domanda 2

Il dosaggio delle IgE specifiche in vitro deve essere utilizzato per la diagnosi di APLV IgE-mediata in pazienti con sospetta APLV?

Popolazione: pazienti con sospetta APLV

Intervento: Dosaggio in vitro di IgE specifiche per latte vaccino

Confronto: test di provocazione orale

Risultati:

TP: il bambino verrà sottoposto ad un challenge per il latte vaccino che risulterà positivo con un rischio di anafilassi, anche se in un ambiente controllato; per la famiglia un notevole carico di ansia e di tempo; l'esclusione del latte e l'uso di latte speciale in formula. Alcuni bambini con alta probabilità pre-test di malattia e/o ad alto rischio di shock anafilattico durante il challenge non verranno sottoposti al challenge stesso, e verranno trattati con le stesse modalità terapeutiche di quei bambini che sono stati sottoposti a challenge alimentare.

TN: il bambino assumerà latte vaccino a casa senza reazioni; questo comporterà nessuna esclusione del latte, nessun carico di tempo per la famiglia e una diminuzione dell'uso delle risorse (nessun challenge test, nessun latte in formula); ansia nel bambino e della famiglia che può

dipendere dalla famiglia stessa; necessità di cercare altre spiegazioni per i sintomi.

FP: il paziente verrà sottoposto ad un challenge alimentare che risulterà negativo; inutile carico di tempo e di ansia per la famiglia; tempo e risorse sprecate per il challenge. Alcuni bambini con alta probabilità pre-test di APLV che non venissero sottoposti al challenge e che fossero inutilmente trattati con una dieta di eliminazione del latte vaccino e del latte in formula potrebbero riportare deficit nutrizionali (per esempio, ritardo di crescita, rachitismo, deficit di vitamina D o di calcio); stress per la famiglia ed un'inutile prescrizione di adrenalina autoiniezzabile possono essere un costo non necessario; un ritardo nella diagnosi della vera causa dei sintomi.

FN: al bambino verrà permessa l'assunzione del latte vaccino a casa e presenterà una reazione allergica (anche una possibile reazione anafilattica); un alto livello di ansia dei genitori e riluttanza ad introdurre alimenti in futuro, con una possibile dieta di esclusione di molti alimenti. La vera causa dei sintomi (cioè l'APLV) non sarà riconosciuta, portando a indagini e trattamenti inutili.

Risultati non conclusivi: (sia controllo negativo/positivo oppure controllo positivo/negativo): il bambino dovrebbe ripetere gli SPT, fatto che potrebbe essere stressante sia per il bambino sia per i genitori; il tempo speso da un infermiere e ripetuti appuntamenti clinici avrebbero un'implicazione nell'organizzazione delle risorse; in alternativa al bambino potrebbero essere misurate le IgE o essere sottoposto ad un challenge alimentare.

Risultati non conclusivi: il bambino dovrebbe ripetere gli esami del sangue per testare le IgE nel siero, questo potrebbe essere stressante per il bambino e genitori; aumento del costo perché si ripeterebbero i test, in alternativa il bambino potrebbe essere sottoposto ad un challenge alimentare.

Complicanze di un test: può causare disagio rifare l'esame del sangue e i sanguinamenti possono causare stress ed ansia nei genitori; un challenge alimentare può provocare anafilassi ed esacerbazione di altri sintomi.

Utilizzo delle risorse (costo): il dosaggio delle IgE specifiche è un test costoso e richiede tempo per il prelievo, ma non aggiunge tempo alla consultazione medica.

*TP - veri positivi (essere correttamente classificati come affetti da APLV);
TN - veri negativi (essere correttamente classificati come non affetti da APLV);*

*FP - falsi positivi (essere classificati in modo errato come affetti da APLV);
FN - falsi negativi (in modo erroneo classificati come non affetti da APLV);*

questi risultati sono sempre determinati in comparazione con uno standard di riferimento (in questo caso il challenge al latte vaccino).

Sintesi dei risultati

Non abbiamo trovato nessuna review sistematica sulla diagnosi di APLV eseguita mediante la valutazione delle IgE specifiche per PLV nel siero. Abbiamo trovato 25 studi che hanno esaminato il ruolo delle IgE specifiche del latte vaccino rispetto al challenge alimentare orale in pazienti con sospetto di APLV ^{1 2 4 6-8 10 12 17-22 26-36}.

In diciassette studi è stata utilizzata la tecnica del CAP-RAST o FEIA di cui 13 hanno utilizzato un cut-off $\geq 0,35$ UI/L ^{2 4 6 8 18 19 21 22 28 30 31 32 35}, due studi hanno usato un cut-

off $\geq 0,7$ UI/L ^{10 33} e due non hanno segnalato nessuna soglia di cut-off ^{12 34}. Cinque studi hanno utilizzato una tecnica Phadebas RAST ^{7 21 26 27 29}, uno studio ha valutato mediante PRIST RAST ³⁶ ed uno ha valutato mediante Allercoat EST ¹ e Magic Lite ¹⁷. Utilizzando i criteri di qualità metodologica suggerita dal questionario QUADAS, abbiamo rilevato che in molti studi lo spettro dei pazienti non è rappresentativo dei pazienti che riceveranno il test nella pratica (cioè, con sospetta APLV IgE-mediata). Nella maggior parte degli studi i risultati di uno standard di riferimento sono stati molto probabilmente interpretati con la conoscenza dei risultati delle IgE specifiche per PLV o dei prick test o viceversa. Nessuno degli studi ha riportato test con risultati non interpretabili e/o incerti.

Uno studio ha segnalato l'8% di challenge non conclusivi, ma non ha riportato nessun numero di prick tests non interpretabili ²³. Abbiamo utilizzato studi che hanno usato uniCAP o CAP-System FEIA per dare corpo a questa raccomandazione, in quanto queste tecniche sono attualmente le più comunemente usate. Le altre tecniche sono usate meno frequentemente, perché si sono evolute in tecniche più nuove o perché gli studi in cui sono state utilizzate hanno incluso pochi pazienti rendendo le stime di accuratezza del test non affidabili.

La sensibilità combinata negli studi con CAP-RAST e FEIA, con uncut-off di $\geq 0,35$ UI/L è stata di 0,72 (95%: CI 0,69-0,75) e la specificità è stata dello 0,57 (95% CI: 0,54-0,60). La sensibilità della determinazione delle IgE specifiche per PLV è stata inferiore quando sono stati esclusi gli studi dei pazienti con eczema atopico (8 studi; sensibilità 0,62, 95% CI: 0,58-0,67), con piccolo cambiamento nella specificità (0,62, 95% CI: 0,57-0,66).

Abbiamo anche analizzato l'influenza dell'età del bambino sull'accuratezza della determinazione delle IgE specifiche per PLV per la diagnosi di APLV. Nei bambini con sospetto di APLV, di età media inferiore ai 12 mesi, la sensibilità delle IgE specifiche per PLV era maggiore (0,77, 95% CI: 0,71-0,83 [2 studi]) che nei bambini di età superiore a 12 mesi (0,52, 95% CI: 0,45-0,58 [6 studi]) con una differenza inversa nella specificità (0,52, 95% CI: 0,45-0,59 nei bambini < 12 mesi vs. 0,71 95% CI: 0,64-0,77 nei bambini > 12 mesi). La sensibilità combinata negli studi di CAP RAST FEIA che hanno utilizzato un cut-off di $\geq 0,7$ UI/L è stata di 0,58 (95% CI: 0,52-0,65) e la specificità è stata di 0,76 (95% CI: 0,70-0,81) (vedi profilo di evidenza 4 per la domanda 2) ^{6 10 20 33}. Due studi hanno anche valutato l'accuratezza della determinazione delle IgE specifiche per PLV con una soglia di 2,5 UI/L ⁶, 3,5 UI/L ²⁰ e 5,0 UI/L ⁶. La sensibilità nello studio di CAP-RAST e FEIA che ha utilizzato un cut-off di $\geq 2,5$ UI/L è stata di 0,48 (95% CI: 0,35-0,60) e la specificità era 0,94 (95%: CI 0,88-0,98) (cfr. profilo di evidenza 5 per la domanda 2).

La sensibilità nello studio di CAP-RAST e FEIA che ha utilizzato un cut-off di $\geq 3,5$ UI/L è stata di 0,25 (95% CI: 0,17-0,33) e la specificità è stata di 0,98 (95% CI: 0,94-1,00) (vedi profilo 6 per la domanda 2) ²⁰. Un ulteriore aumento del cut-off a 5,0 UI/L non ha migliorato l'accuratezza (sensibilità: 0,30 [95% CI: 0,19-0,42], specificità: 0,99 [95% CI: 0,94-1,00]) ⁶. La qualità complessiva dell'evidenza per i diversi outcomes era molto bassa.

Vantaggi e svantaggi

Nei pazienti con bassa probabilità pre-test di APLV (circa il 10%) sulla base dell'anamnesi e dei sintomi presentati un risultato negativo della misurazione delle IgE specifiche per il latte vaccino (cioè, < 0,35 UI/L) può aiutare ad evitare un gravoso e costoso challenge alimentare con latte vaccino in circa il 49-69% dei pazienti testati. Tuttavia, quando si usa la misura delle IgE con un cut-off del valore $\geq 0,35$ UI/L al posto di un challenge alimentare ci si può aspettare che circa il 2% di bambini con meno di 12 mesi e quasi il 5% di bambini di età superiore a 12 mesi vengano erroneamente classificati come non affetti da APLV mentre in realtà sono allergici al latte vaccino (2-5% di risultati falsi negativi; vedi profilo di evidenza della domanda 2). Questi bambini saranno probabilmente rimandati a casa con dieta libera e avranno una reazione allergica al latte vaccino a casa.

Un risultato falso negativo può anche portare a indagini inutili e possibili cure per altre cause, mentre la vera causa (cioè, l'APLV) rimane misconosciuta.

Nei pazienti con media probabilità pre-test di APLV (~ 40%; tasso medio di test di provocazione alimentare positivi negli studi presi in considerazione) sulla base dell'anamnesi e dei sintomi presentati, la determinazione delle IgE specifiche per PLV nel siero con un cut off $\geq 0,35$ UI/L classificherebbe erroneamente il 17-29% di pazienti allergici al latte vaccino (mentre in realtà non sarebbero allergici; risultati falsi positivi), e ciò condurrebbe con la massima probabilità ad eseguire un test di provocazione alimentare in ogni caso.

In questi pazienti ci si potrebbe anche aspettare il 9-19% di risultati falsi negativi risultato che in alcuni bambini porterebbe probabilmente all'esecuzione di un test di provocazione alimentare orale inutile, ma in altri bambini porterebbe a consentire una dieta libera a casa dove potrebbero avere una reazione allergica (anche anafilattica) al latte vaccino. Ciò rende improbabile che la determinazione delle IgE specifiche per PLV con un cut-off $\geq 0,35$ UI/L possa essere utile come singolo test che permetta di evitare un challenge alimentare in questi pazienti. Tuttavia, la misura delle IgE specifiche per PLV con un cut off di 2,5 UI/L nei pazienti con media probabilità pre-test di APLV potrebbe aiutare ad evitare un test di provocazione alimentare orale nel 20% dei pazienti testati con un rischio associato del 3% di avere pazienti erroneamente classificati come affetti da APLV. In questi pazienti, con una probabilità media iniziale di APLV, utilizzando una soglia di 3,5 UI/L si può evitare un challenge alimentare nel 10% dei pazienti testati e aspettandosi l'1% di risultati falsi positivi.

Tuttavia, le suddette stime di accuratezza del test con cut-off di 2,5 e 3,5 UI/L si basano ognuna su un unico studio, effettuato su bambini con meno di 12 mesi. Il pannello ha considerato questi dati non abbastanza affidabili per produrre raccomandazioni basate su queste soglie.

In pazienti con alta probabilità pre-test di APLV (circa 80%) sulla base dell'anamnesi (ad esempio, una reazione anafilattica in anamnesi) la determinazione di IgE specifiche per PLV nel siero può contribuire ad evitare il rischio e l'onere di un test di provocazione alimentare orale in circa il 47-70% dei pazienti testati. Tuttavia, se viene usato un cut-off $\geq 0,35$ UI/L di IgE specifiche al latte ed il challenge non viene ese-

guito, ci si può aspettare il 6% di risultati falsi positivi nei bambini di età superiore ai 12 mesi e quasi il 10% di risultati falsi positivi nei bambini di età inferiore ai 12 mesi. Questi bambini sarebbero trattati inutilmente con una dieta di eliminazione e/o formula che potrebbe portare ad un deficit nutrizionale, questo comporterebbe un inutile stress per la famiglia, l'uso di inutili misure di prevenzione (ad esempio, portare sempre con sé l'adrenalina autoiniezzabile) e potrebbe ritardare una corretta diagnosi della causa reale dei sintomi.

In pazienti con alta probabilità pre-test di APLV la misurazione delle IgE specifiche per PLV con un cut off di 0,7 UI/L può aiutare ad evitare il challenge alimentare nel 50% dei pazienti esaminati, con rischio associato del 5% di classificare erroneamente un paziente come affetto da APLV.

In questi pazienti, utilizzando una soglia di 2,5 UI/L si può evitare il challenge alimentare orale in circa il 40% dei pazienti testati e ci si può aspettare l'1% di risultati falsi positivi. Portando il livello del cut off a 3,5 UI/L si può evitare il challenge alimentare orale nel 20% dei pazienti testati e ci possiamo aspettare lo 0,4% di risultati falsi positivi. Tuttavia, come indicato in precedenza, le stime di accuratezza delle prove con cut-off di 2,5 e di 3,5 UI/L si basano ciascuna su un unico studio e sono state effettuate in bambini di età inferiore ai 12 mesi. Il pannello ha considerato questi dati non abbastanza affidabili per produrre raccomandazioni basate su queste soglie.

Altre considerazioni

L'uso della determinazione delle IgE specifiche per PLV è ridondante in contesti in cui il challenge alimentare orale viene sempre eseguito data la limitata sensibilità e specificità della determinazione delle IgE rispetto al challenge alimentare.

Conclusioni

Nei pazienti con sospetto di APLV il beneficio netto di dosare le IgE specifiche per PLV anziché eseguire il challenge alimentare orale al latte vaccino è incerto.

La qualità dell'evidenza a supporto è molto bassa. In situazioni in cui la provocazione alimentare orale è effettuata sistematicamente e le soglie di valutazione del medico per la diagnosi ed il trattamento sono tali per cui l'esclusione e la conferma dell'APLV devono essere sempre comprovate da un challenge alimentare, non vi è necessità di eseguire la determinazione delle IgE specifiche per PLV. In contesti in cui i medici seguono un approccio più prudente, il dosaggio della concentrazione di IgE specifiche per PLV può aiutare ad evitare un challenge alimentare orale in alcuni pazienti selezionati.

Nei pazienti con bassa probabilità pre-test di APLV un risultato negativo delle IgE specifiche per PLV con una soglia $\geq 0,35$ UI/L può consentire di evitare il challenge alimentare orale nel 49-69% dei pazienti testati con un rischio associato del 2-5% di risultati falsi negativi.

Nei pazienti con media probabilità pre-test di APLV improbabile che la determinazione delle IgE specifiche per PLV con una soglia $\geq 0,35$ UI/L come singolo test diagnostico riduca possa ridurre la necessità di eseguire un challenge alimentare orale.

Nei pazienti con elevata probabilità pre-test di APLV un risultato positivo di IgE specifiche per PLV con una soglia $\geq 0,35$ UI/L può aiutare ad evitare il test di provocazione alimentare orale nel 47-70% di pazienti testati (quelli che sono risultati positivi) con un rischio associato del 6-10% di risultati falsi positivi.

Raccomandazioni

Raccomandazione 2.1

In ambienti dove il test da carico è considerato un requisito per fare una diagnosi di APLV IgE-mediata, si consiglia di utilizzare l'OFC come unico test, senza eseguire un dosaggio di IgE specifiche come test di triage o di conferma diagnostica (raccomandazione forte/evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare il consumo di risorse ed il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero classificati erroneamente come non allergici da un dosaggio di IgE specifiche da solo. Essa assegna un valore minore alle reazioni anafilattiche in ambiente controllato, gestibili da personale esperto quando il test da carico viene eseguito. Questa raccomandazione assegna anche un alto valore all'evitare eventuali trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero erroneamente classificati allergici al latte vaccino da un dosaggio positivo di IgE specifiche.

Nota

Si tratta di una raccomandazione valevole in ambienti di pratica clinica. In contesti di ricerca ci possono essere motivi validi per dosare le IgE specifiche anche se viene eseguito un challenge con latte vaccino.

Raccomandazione 2.2

In ambienti dove il test da carico non è considerato un requisito per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con alta probabilità pre-test di APLV si consiglia di utilizzare un dosaggio di IgE specifiche, con un valore di cut-off di 0,7 UI/L come test di triage per evitare l'OFC in caso di test positivo (raccomandazione debole/evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare gli oneri, l'uso di risorse e le reazioni anafilattiche assai probabili durante l'OFC (che potrebbe essere evitato in ~ il 50% dei pazienti che dimostrano un dosaggio di IgE specifiche positivo). Essa assegna un valore più basso al trattamento non necessario di circa uno su 20 pazienti erroneamente classificati come allergici al latte vaccino (5% di falsi positivi al test).

Nota

un'alta probabilità pre-test di CMA (~ 80%) può essere stimata sulla base della storia e rappresenterebbe, per esempio, pazienti che hanno avuto una reazione anafilattica in passato.

Raccomandazione 2.3

Se il test da carico non è considerato un requisito per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con media probabilità pre-test di APLV si consiglia di utilizzare un OFC come unico test, senza misurare le IgE specifiche né come scree-

ning né diagnosi come test aggiuntivo (raccomandazione condizionale/evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore elevato all'evitare il consumo di risorse, e ad evitare le reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero classificati erroneamente come non allergici da un dosaggio di IgE specifiche da solo. Essa assegna un valore più basso alle reazioni anafilattiche che possono avvenire durante l'OFC in ambiente controllato, che possono essere gestite da personale esperto durante la procedura. Questa raccomandazione assegna anche un alto valore ad evitare eventuali trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero erroneamente classificati come allergici da un dosaggio di IgE specifiche positivo.

Nota

In pratica, una probabilità pre-test di APLV media (~ 40%) può essere stimata sulla base della storia e dei sintomi; il pannello ritiene che questa situazione sia la più comune. Se si utilizzano valori di cut-off più alti (ad esempio 2,5 UI/L) si potrebbero evitare un numero maggiore di diete inutili, ma le prove a disposizione sono troppo deboli per sostenere qualsiasi raccomandazione in tal senso.

Raccomandazione 2.4

In ambienti dove il test da carico non è considerato un requisito per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con bassa probabilità pre-test di CMA si consiglia di utilizzare un dosaggio di IgE specifiche con un valore di cut-off di 0,35 UI/L come test di triage per evitare l'OFC qualora il risultato sia negativo (raccomandazione debole/evidenza di bassa qualità).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare oneri ed utilizzo delle risorse con un OFC (~ 50-70% degli OFC viene evitato). Essa assegna un valore inferiore ad evitare una reazione allergica (in ogni caso probabilmente lieve) in circa 1 su 20-50 pazienti erroneamente classificati come non allergici al latte, che in realtà lo sarebbero (2-5% di falsi negativi).

Nota

Una bassa probabilità pre-test di APLV (~ 10%) può essere stimata sulla base della storia e comprenderebbe, ad esempio, i pazienti con sintomi gastrointestinali inspiegabili (es. quelli con reflusso gastroesofageo).

Domanda 3

Il dosaggio delle IgE specifiche in vitro deve essere utilizzato per la diagnosi di APLV nei pazienti con sospetto di APLV ed un risultato positivo dei test cutanei?

Popolazione: pazienti con sospetto di APLV con test cutanei positivi

Intervento: determinazione delle IgE specifiche in vitro.

Confronto: challenge alimentare

Risultati:

TP: il bambino sarà sottoposto ad un test di provocazione alimentare orale che risulterà positivo, con rischio di anafilassi, anche se in ambiente controllato; dispendio

notevole di tempo ed ansia per la famiglia; l'esclusione del latte vaccino e del latte in formula; alcuni bambini con alta probabilità pre-test (in base all'anamnesi, la presentazione clinica e al risultato positivo degli SPT), potrebbero essere trattati senza eseguire un challenge alimentare con conseguenze identiche a quelle dei pazienti sottoposti a challenge alimentare.

TN: il bambino sarà sottoposto ad un test di provocazione alimentare orale che risulterà negativo; dispensio notevole di tempo ed ansia per la famiglia.

FP: il bambino sarà sottoposto ad un test di provocazione alimentare orale che risulterà negativo; carico dispendio notevole ed inutile di tempo ed ansia per la famiglia; spreco di tempo e mezzi anche per l'esecuzione del test.

FN: il bambino sarà sottoposto ad un test di provocazione alimentare orale che risulterà positivo con rischio di anafilassi, anche se in ambiente controllato; dispendio notevole di tempo ed ansia per la famiglia; esclusione del latte e l'uso di formule speciali.

Risultati inconcludenti: dosaggio ripetuto della sIgE che può causare disagio per il prelievo, che può creare situazioni di stress e d'ansia ai genitori.

Complicanze di un test: l'esame del sangue può causare disagio e i sanguinamenti possono causare stress ed ansia ai genitori; il challenge alimentare può provocare anafilassi ed esacerbazione di altri sintomi.

L'utilizzo delle risorse (costo): Il dosaggio delle IgE specifiche è un test costoso e richiede tempo per il prelievo, ma non aggiunge perdita di tempo alla consultazione medica.

TP - veri positivi (essere correttamente classificati come affetti da APLV);
TN - veri negativi (essere correttamente classificati come non affetti da APLV);

FP - falsi positivi (essere classificati in modo errato come affetti da APLV);
FN - falsi negativi (in modo erroneo classificati come non affetti da APLV);

questi risultati sono sempre determinati in comparazione con uno standard di riferimento (in questo caso il challenge al latte vaccino).

Outcomes della domanda 3	
Esito	Importanza
TP	7
TN	6
FP	6
FN	7
Risultati inconcludenti	4
Complicazioni del test	4
Costo	4

Sintesi dei risultati

Non abbiamo trovato nessuna review sistematica sulla diagnosi di APLV attraverso l'utilizzo di IgE specifiche in vitro o degli SPT. Abbiamo trovato 15 studi che hanno esaminato il ruolo del dosaggio delle IgE specifiche e degli SPT per il latte in confronto al challenge alimentare orale da solo in pazienti sospettati di APLV^{2 4 6-8 10 12 17-22 31}.

Solo 3 di questi studi hanno riportato l' utilizzo di prick test e del dosaggio delle IgE insieme^{8 17 21}. Tutti hanno usato un cut-off di 3mm per i prick test. I tre studi hanno utilizzato

metodi di dosaggio delle IgE specifiche per PLV differenti. Uno studio non ha riportato risultati negativi, tutti i pazienti avevano risultati positivi, veri o falsi, degli SPT e delle IgE specifiche combinate e 4 risultati erano discordanti⁸.

La sensibilità e specificità combinate dei restanti 2 studi effettuati, che comprendevano 36 pazienti, è stato di 0,71 (95% CI: 0,29-0,96) e 0,93 (95% CI: 0,77-0,99). Risultati discordanti tra i test cutanei e le IgE specifiche per PLV sono stati osservati nel 28% dei pazienti. Utilizzando i criteri di qualità metodologica suggeriti dal questionario QUADAS abbiamo scoperto che uno studio ha arruolato solo pazienti con eczema atopico, ed i criteri di elezione non sono stati descritti, in tutti gli altri studi i risultati dei test sono stati molto probabilmente interpretati conoscendo il risultato delle altre prove. La qualità complessiva dell'evidenza per tutti gli outcomes era molto bassa.

Vantaggi e svantaggi

Nei pazienti con bassa probabilità pre-test di APLV (circa 10%) sulla base dell'anamnesi e dei sintomi presentati, con un test cutaneo positivo, il dosaggio delle IgE specifiche per PLV è poco probabile che sia di aiuto. Potrebbe contribuire ad evitare un test di provocazione alimentare orale solo nel 10% dei pazienti esaminati (quelli con risultati positivi di entrambi i test), con un rischio associato del 5% di risultati falsi positivi (vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, p. 153: profilo di evidenza della domanda numero 3 in appendice 2: diagnosi di APLV).

Nei pazienti con media probabilità pre-test di APLV (circa 40%, percentuale media di test di provocazione alimentare positivi negli studi inclusi) sulla base dell'anamnesi e dei sintomi presentati, che hanno un risultato positivo ai test cutanei, il dosaggio delle IgE specifiche per PLV nel siero può aiutare ad evitare un challenge alimentare al latte vaccino in circa il 22% dei pazienti testati (quelli con risultati positivi di entrambi i test). Tuttavia, quando ci si affida ad un risultato positivo di entrambi i test, test cutanei e dosaggio delle IgE specifiche per PLV, invece di eseguire un test di provocazione alimentare orale, ci si potrà ancora aspettare circa il 3% di pazienti erroneamente classificati come affetti da APLV quando in realtà non sono allergici al latte vaccino. In pazienti con alta probabilità pre-test di APLV, (circa 80%) sulla base dell'anamnesi (ad esempio, una reazione anafilattica in passato), i risultati positivi di entrambi i test, cutaneo e dosaggio delle IgE specifiche per PLV possono aiutare ad evitare un pesante e costoso test di provocazione alimentare al latte vaccino in circa il 42% dei pazienti testati (quelli con risultati positivi di entrambi i test).

Tuttavia, quando ci si affida ad un risultato positivo sia per i test cutanei sia per i dosaggi delle IgE specifiche per PLV invece di un test di provocazione alimentare orale ci si può ancora aspettare circa l'1% dei pazienti erroneamente classificati come affetti da APLV quando in realtà non sarebbero allergici al latte vaccino. Un risultato negativo di IgE specifiche per PLV in paziente con un prick test positivo portare porta probabilmente all'esecuzione di un test di provocazione alimentare orale in ogni caso (28% dei test sono stati discordanti).

Conclusioni

Nei pazienti con bassa probabilità iniziale di APLV, che hanno un risultato positivo ai test cutanei, non vi è un reale beneficio nel dosare le IgE specifiche per PLV invece di eseguire un challenge alimentare.

Nei pazienti con media e alta probabilità iniziale di APLV, che hanno un risultato positivo ai test cutanei, è incerto il vantaggio di dosare le IgE specifiche per PLV anziché eseguire il challenge alimentare orale con latte vaccino. Invece, i risultati positivi di entrambi i test, cutanei e IgE specifiche per PLV, possono aiutare ad evitare un challenge alimentare nel 22% dei pazienti con una media probabilità iniziale di APLV e nel 42% di quelli con un'alta probabilità iniziale di APLV.

Tuttavia, questo vantaggio è controbilanciato dal rischio di classificare erroneamente un paziente come affetto da APLV (3% di pazienti con media probabilità iniziale di APLV e l'1% di quelli con elevata probabilità iniziale di APLV). Nei pazienti con sospetto di APLV, che hanno un risultato positivo ai test cutanei, un risultato negativo di IgE specifiche per PLV portare porta probabilmente all'esecuzione del challenge alimentare in ogni caso.

Raccomandazioni

Raccomandazione 3.1

In pazienti con una bassa probabilità iniziale di APLV IgE-mediata ed un risultato positivo dello skin prick test (≥ 3 mm), si consiglia di utilizzare l'OFC piuttosto che eseguire un dosaggio delle IgE specifiche con cut-off $\geq 0,35$ IU/L (raccomandazione condizionale/evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero classificati erroneamente da un dosaggio di IgE specifiche da solo. Essa assegna un valore minore alle reazioni anafilattiche in ambiente controllato, gestibili da personale esperto quando il test da carico viene eseguito.

Raccomandazione 3.2

In pazienti con una probabilità iniziale di APLV IgE-mediata media o alta ed un risultato positivo di skin prick test (≥ 3 mm), si consiglia di eseguire un dosaggio di IgE specifiche con cut-off $\geq 0,35$ IU/L evitando di fare un OFC qualora il risultato di questo dosaggio sia positivo (raccomandazione condizionale/evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione pone un valore relativamente elevato ad evitare l'uso di risorse e l'onere di un OFC (~ 20% dei challenges sarebbero evitati in pazienti con probabilità iniziale di APLV media, e ~ 40% in quelli con alta probabilità iniziale). Da notare che una media probabilità pre-test di CMA (~ 40%) può essere stimata sulla base della storia e dei sintomi di presentazione, e rappresenta la maggioranza delle situazioni cliniche; un'alta probabilità può essere stimata sulla base della storia (per esempio, pazienti che hanno avuto una reazione anafilattica in passato).

Domanda 4

Il dosaggio delle IgE specifiche in vitro deve essere utilizzato nella diagnosi di APLV nei pazienti con sospetta APLV ed un risultato negativo del prick test?

Popolazione: pazienti con sospetto di allergia al latte vaccino (APLV) con un prick test negativo Intervento: IgE specifiche in vitro

Confronto: challenge alimentare

Risultati:

TP: il bambino sarà sottoposto ad un challenge alimentare orale, che risulterà positivo con rischio di anafilassi, anche se in ambiente controllato; dispendio notevole di tempo e di ansia per la famiglia; esclusione del latte vaccino o in formula.

TN: il bambino introdurrà il latte vaccino a casa senza reazione, nessuna esclusione di latte nella dieta, niente spreco di tempo per la famiglia e un risparmio nell'uso delle risorse (nessun challenge test, né latte in formula), l'ansia nel bambino e nella famiglia può dipendere dalla famiglia; ricerca di altre spiegazioni per i sintomi.

FP: il bambino sarà sottoposto ad un challenge alimentare orale che risulterà negativo; carico dispendio notevole ed inutile di tempo e d'ansia per la famiglia; spreco di tempo e risorse per effettuare il challenge alimentare.

Alcuni bambini con elevata probabilità pre-test di APLV possono potrebbero non essere sottoposti ad un test di provocazione alimentare orale ed essere inutilmente trattati con una dieta di eliminazione e/o una formula che può portare a deficit nutrizionali (per esempio, ritardo di crescita, rachitismo, carenza di vitamina D o di calcio); inoltre stress per la famiglia e inutile prescrizione di adrenalina autoiniezzabile che può essere costoso e ritardo nella diagnosi della vera causa dei sintomi.

FN: il bambino sarà rimandato a casa e avrà una reazione allergica (che potrà essere anafilattica) al latte vaccino; spiccata ansia dei genitori e riluttanza ad introdurre in futuro nuovi alimenti; dieta di esclusione di molti alimenti. La vera causa dei sintomi (cioè, l'APLV non sarà riconosciuta e porterà ad ulteriori indagini e a trattamenti inutili.

Risultati inconcludenti: dosaggio ripetuto di sIgE che può causare disagio nell'eseguire il prelievo, sanguinamento stress ed ansia nei genitori.

Complicanze del test: può causare disagio nell'eseguire il prelievo ematico, sanguinamenti che possono causare stress e l'ansia dei genitori; il challenge alimentare può provocare anafilassi ed esacerbazione di altri sintomi.

Utilizzo delle risorse (costo): il dosaggio delle IgE specifiche è un test costoso e richiede tempo per il prelievo, ma non aggiunge tempo alla consultazione medica.

TP - veri positivi (essere correttamente classificati come affetti da APLV);
TN - veri negativi (essere correttamente classificati come non affetti da APLV);

FP - falsi positivi (essere classificati in modo errato come affetti da APLV);
FN - falsi negativi (in modo erroneo classificati come non affetti da APLV);

questi risultati sono sempre determinati in comparazione con uno standard di riferimento (in questo caso il challenge al latte vaccino).

Outcomes della domanda 4	
Esito	Importanza
TP	7
TN	5
FP	5
FN	7
Risultati inconcludenti	4
Complicazioni del test	4
Costo	4

Sintesi dei risultati (simile alla domanda 3)

Non abbiamo trovato nessuna review sistematica sulla diagnosi di APLV attraverso l'utilizzo di IgE specifiche in vitro o degli SPT. Abbiamo trovato 15 studi che hanno esaminato il ruolo del dosaggio delle IgE specifiche e degli SPT per il latte in confronto al challenge alimentare orale da solo in pazienti sospettati di APLV^{1 2 4 6-8 10 12 17-22 31}.

Solo 3 di questi studi hanno riportato l' utilizzo di prick test e del dosaggio delle IgE insieme^{8 17 21}. Tutti hanno usato un cut-off di 3mm per i prick test. I tre studi hanno utilizzato metodi di dosaggio delle IgE specifiche per PLV differenti. Uno studio non ha riportato risultati negativi, tutti i pazienti avevano risultati positivi, veri o falsi, degli SPT e delle IgE specifiche combinate e 4 risultati erano discordanti⁸.

La sensibilità e specificità combinate dei restanti 2 studi effettuati, che comprendevano 36 pazienti, è stato di 0,71 (95% CI: 0,29-0,96) e 0,93 (95% CI: 0,77-0,99). Risultati discordanti tra i test cutanei e le IgE specifiche per PLV sono stati osservati nel 28% dei pazienti. Utilizzando i criteri di qualità metodologica suggeriti dal questionario QUADAS abbiamo scoperto che uno studio ha arruolato solo pazienti con eczema atopico, ed i criteri di elezione non sono stati descritti, in tutti gli altri studi i risultati dei test sono stati molto probabilmente interpretati conoscendo il risultato delle altre prove. La qualità complessiva dell'evidenza per tutti gli outcomes era molto bassa.

Vantaggi e svantaggi

Nei pazienti con bassa probabilità iniziale di APLV (circa 10%) sulla base dei sintomi e dell'anamnesi, che hanno un test cutaneo con risultato negativo (cioè di diametro < 3mm), il dosaggio delle IgE specifiche per PLV con un valore soglia di 0,35 UI/L può aiutare ad evitare un challenge alimentare al latte vaccino in circa il 62% dei pazienti. Tuttavia, nonostante il risultato negativo di entrambi i test, prick test e dosaggio di IgE specifiche per PLV, ci si può aspettare ancora il 2% di pazienti erroneamente classificati come non affetti da APLV mentre lo sono effettivamente (risultati falsi negativi; vedere profilo delle prove, domanda 3). Questi bambini saranno probabilmente mandati a casa e avranno una reazione allergica al latte vaccino a casa. Un risultato falso negativo può anche portare ad indagini inutili e possibili trattamenti dei sintomi per altre cause mentre la causa reale (cioè, APLV) rimane misconosciuta. Nei pazienti con media ed alta probabilità pre-test di APLV (circa 40%) sulla base dell'anamnesi e dei sintomi, e che hanno un risultato negativo dei test cutanei (cioè, diametro < 3 mm), il dosaggio nel siero delle IgE specifiche per PLV con un valore riferimento

soglia di 0,35 UI/L è di improbabile beneficio. Nei pazienti con una probabilità media iniziale di APLV si potrebbe evitare un challenge alimentare al latte vaccino in circa il 47% dei pazienti con un rischio di circa l'8% di risultati falsi negativi. Nei pazienti con un'alta probabilità iniziale di APLV si potrebbe evitare un challenge alimentare al latte vaccino in circa il 30% dei pazienti, ma il rischio di classificare erroneamente un paziente come non affetto da APLV sarebbe elevato (circa 17% di falsi negativi). Un risultato positivo di IgE specifiche per PLV nel paziente con esito negativo al test cutaneo portare porterebbe probabilmente in ogni caso all'esecuzione di un test di provocazione orale alimentare.

Conclusioni

Nei pazienti con bassa probabilità iniziale di APLV, che hanno un risultato negativo del test cutaneo, il reale beneficio dell'esecuzione del dosaggio delle IgE specifiche per PLV invece di eseguire un challenge alimentare orale al latte vaccino è incerto. I risultati negativi sia dei prick test sia delle IgE specifiche per PLV possono aiutare ad evitare un challenge alimentare orale in circa il 60% dei pazienti. Tuttavia, questo beneficio è controbilanciato da un rischio di circa il 2% di classificare erroneamente un paziente come non affetto da APLV. Nei pazienti con media o alta probabilità iniziale di APLV, che hanno un risultato negativo dei test cutanei, è improbabile ottenere un reale vantaggio facendo il dosaggio le IgE specifiche per PLV anziché eseguire un challenge alimentare orale. Nei pazienti con sospetto di APLV, che hanno test cutanei negativi, un risultato positivo delle IgE specifiche per PLV porterà probabilmente all'esecuzione di un test di provocazione alimentare orale.

Raccomandazioni

Raccomandazione 4.1

In pazienti con una bassa probabilità iniziale di APLV IgE-mediata ed un risultato negativo di skin prick test, raccomandiamo una misurazione delle IgE specifiche come test di triage per evitare il challenge in pazienti in cui il risultato delle IgE specifiche per il latte risultasse negativo (raccomandazione forte | evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto ad evitare l'onere e l'impiego di risorse di un test da carico orale (si evitano circa il 60% dei tests). Assegna un valore minore all'evitare una reazione allergia (probabilmente lieve) in circa 1:50 pazienti misclassificati come non allergici da un test falso negativo.

Nota

Una bassa probabilità pre-test di APLV (~ 10%) può essere stimata sulla base della storia e rappresenterebbe, ad esempio, i pazienti con sintomi gastrointestinali inspiegabili (es. quelli con reflusso gastroesofageo).

Raccomandazione 4.2

In pazienti con una probabilità iniziale media di APLV IgE-mediata ed un risultato negativo allo skin prick test, raccomandiamo un challenge piuttosto che la misurazione delle IgE specifiche (raccomandazione condizionale/evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto ad evitare l'uso di risorse ed il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero erroneamente classificati come sani dal test cutaneo e dal dosaggio delle IgE specifiche. Assegna un valore più basso alle reazioni anafilattiche che possono avvenire durante l'OFC in ambiente controllato, che possono essere gestite da personale esperto durante la procedura.

Nota

Una probabilità media pre-test di CMA (~ 40%) può essere stimata sulla base della storia e dei sintomi di presentazione, e rappresenta la maggioranza delle situazioni cliniche.

Raccomandazione 4.3

In pazienti con un'alta probabilità iniziale di APLV IgE-mediata ed un risultato negativo di skin prick test, raccomandiamo un challenge orale piuttosto che la misurazione delle IgE specifiche (raccomandazione forte/evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto ad evitare il consumo di risorse ed il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in una grande proporzione di pazienti che sarebbero erroneamente classificati come non affetti da APLV in base allo skin prick test ed al dosaggio delle IgE specifiche per il latte. Assegna un valore inferiore alle reazioni anafilattiche in ambiente controllato, che possono essere gestite da personale esperto durante la procedura.

Nota

Un'alta probabilità pre-test di CMA (~ 80%) può essere stimata sulla base della storia e rappresenterebbe, per esempio, pazienti che hanno avuto una reazione anafilattica in passato.

Domanda 5

Nei pazienti con sospetto di APLV i microarrays per allergeni o la diagnostica molecolare devono essere usati per la diagnosi?

Popolazione: pazienti con sospetto di APLV

Intervento: microarrays per allergeni o component resolved diagnostics

Confronto: challenge alimentare

Risultati:

TP: il bambino sarà sottoposto ad un test di provocazione alimentare orale, che risulterà positivo con rischio di anafilassi, anche se in ambiente controllato; dispendio notevole di tempo e d'ansia per la famiglia; esclusione del latte e l'utilizzo di latte in formula.

TN: il bambino riceverà il latte vaccino a casa senza reazione; nessuna esclusione di latte, nessun dispendio di tempo per la famiglia; ridotto uso di risorse (nessun test di provocazione, nessuna formula); l'ansia del bambino e della famiglia può dipendere dalla famiglia; ricerca di altre spiegazione per i sintomi.

FP: il bambino sarà sottoposto ad un test di provocazione alimentare orale che risulterà essere negativo; dispendio inutile di tempo e di ansia per la famiglia; spreco di tempo e delle

risorse impiegate per eseguire il challenge alimentare orale. FN: al bambino sarà consentito tornare a casa e avrà una reazione allergica (anche anafilattica) al latte vaccino a casa; forte ansia dei genitori e riluttanza ad introdurre alimenti in futuro; possibile dieta di esclusione di molti alimenti. La vera causa dei sintomi (cioè, APLV) non sarà diagnosticata il che porterà ad indagini e trattamenti inutili. Risultati non conclusivi: il bambino viene sottoposto al test cutaneo e dal risultato di questo test dipendono i test successivi e le cure (vedi domanda 1).

Complicanze del test: può causare disagio per il prelievo ematico e per il sanguinamento che possono causare stress e ansia dei genitori; un challenge alimentare può provocare anafilassi ed esacerbazione di altri sintomi.

Utilizzo delle risorse (costo): un test molto costoso, ma non aggiunge tempo alla consultazione medica.

TP - veri positivi (essere correttamente classificati come affetti da APLV); TN - veri negativi (essere correttamente classificati come non affetti da APLV);

FP - falsi positivi (essere classificati in modo errato come affetti da APLV); FN - falsi negativi (in modo erroneo classificati come non affetti da APLV);

questi risultati sono sempre determinati in comparazione con uno standard di riferimento (in questo caso il challenge al latte vaccino).

Sintesi dei risultati

Non abbiamo trovato nessuna review sistematica sui microarrays o allergenici sulla diagnostica molecolare per la diagnosi di APLV. Abbiamo trovato 4 studi che hanno esaminato il ruolo delle IgE specifiche per PLV misurate con microarrays^{18 37-39}. Due di questi studi non hanno utilizzato un riferimento standard^{37 38} e uno non ha riportato alcun dato di accuratezza dei test³⁹. Questi 3 studi hanno utilizzato un chip allergenico fatto in casa. Uno studio ha usato un microarray disponibile in commercio, che tuttavia è stato specificamente modificato per lo scopo di questo studio¹⁸. Questo studio ha anche esaminato il ruolo dei diagnostici allergenici molecolari rispetto al test di provocazione alimentare orale nei pazienti sospettati di APLV utilizzando un microarray. Non abbiamo trovato nessuno studio per condotto con microarray disponibili commercialmente e non modificati, utilizzati per la diagnosi di APLV, in confronto con il TPO. Nello studio in cui è stato utilizzato un microarray nei bambini con sospetto di APLV IgE-mediata la sensibilità stimata è stata di 0,60 (95% CI: 0,43-0,74) con specificità di 0,84 (95% CI: 0,69-0,93).

Conclusioni: Domanda 5

L'efficacia clinica dell'utilizzo di microarray allergenici nella diagnosi dell'APLV è al momento sconosciuta.

Raccomandazioni

Raccomandazione 5.1

Suggeriamo di utilizzare i dosaggi con microarrays solo nel contesto di studi ben disegnati e ben eseguiti, volti a valutare l'accuratezza dei kits commercialmente disponibili rispetto al test da carico orale con latte in pazienti con sospetta APLV.

Raccomandazione 5.2

Suggeriamo di eseguire ulteriori studi ben disegnati ed eseguiti per valutare la diagnostica molecolare rispetto al test da carico orale con latte in pazienti con sospetta APLV.

Bibliografia

- 1 Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, et al. *Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double-blind, placebo-controlled food challenges*. Clin Exp Allergy 1996;26:254-61.
- 2 Berni Canani R, Ruotolo S, Auricchio L, et al. *Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms*. Allergy 2007;62:738-43.
- 3 Calvani M, Alessandri C, Frediani T, et al. *Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenge*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:583-8.
- 4 Cudowska B, Kaczmarek M. *Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome*. Roczniki Akademii Medycznej W Białymstoku 2005;50:261-7.
- 5 Davidson GP, Hill DJ, Townley RR. *Gastrointestinal milk allergy in childhood: a rational approach*. Med J Aust 1976;1:945-7.
- 6 Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, az-Pena JM, et al. *Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant*. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:185-90.
- 7 Hill DJ, Duke AM, Hosking CS, et al. *Clinical manifestations of cows' milk allergy in childhood. II. The diagnostic value of skin tests and RAST*. Clin Allergy 1988;18:481-90.
- 8 Kearney S, Israel H, Ververeli K, et al. *The food challenge risk index: Predicting positive open food challenges to milk, egg, and peanuts in children*. Pediatric Asthma, Allergy and Immunol 2005;18:68-76.
- 9 Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. *Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants*. Allergy 1997;52:755-9.
- 10 Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, et al. *Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy*. Ann Allergy, Asthma, Immunol 2005;94:553-60.
- 11 Kim TE, Park SW, Noh G, et al. *Comparison of skin prick test results between crude allergen extracts from foods and commercial allergen extracts in atopic dermatitis by double-blind placebo-controlled food challenge for milk, egg, and soybean*. Yonsei Med J 2002;43:613-20.
- 12 Majamaa H, Moisiö P, Holm K, et al. *Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE*. Allergy 1999;54:346-51.
- 13 May CD, Remigio L, Bock SA. *Usefulness of measurement of antibodies in serum in diagnosis of sensitivity to cow milk and soy proteins in early childhood*. Allergy 1980;35:301-10.
- 14 Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. *The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:923-9.
- 15 Nielsen RG, Bindslev-Jensen C., Kruse-Andersen S, et al. *Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure*. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2004;39:383-91.
- 16 Norgaard A, Bindslev-Jensen C. *Egg and milk allergy in adults. Diagnosis and characterization*. Allergy 1992;47:503-9.
- 17 Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. *The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2004;51:556-62.
- 18 Ott H, Baron JM, Heise R, et al. *Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy [see comment]*. Allergy 2008;63:1521-8.
- 19 Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, et al. *Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:548-53.
- 20 Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. *Diagnostic value of skin prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy*. Clin Exp Allergy 2001;31:423-9.
- 21 Sampson HA, Albergo R. *Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 1984;74: 26-33.
- 22 Sampson HA, Ho DG. *Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:444-51.
- 23 Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. *Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children [see comment]*. Clin Exp Allergy 2000;30:1540-6.
- 24 Stromberg L. *Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome*. Acta Paediatrica 2002;91:1044-9.
- 25 Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, et al. *The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges*. Clin Exp Allergy 2005;35:1220-6.
- 26 Björkstén B, Ahlstedt S, Björkstén F, et al. *Immunoglobulin E and immunoglobulin G4 antibodies to cow's milk in children with cow's milk allergy*. Allergy 1983;38:119-24.
- 27 Bonifazi E, Garofalo L, Monterisi A, et al. *Food allergy in atopic dermatitis: experimental observations*. Acta Dermato-Venereologica 1978;58:349-52.
- 28 Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. *Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis*. Clin Exp Allergy 2004;34:817-24.
- 29 Cantani A, Arcese G, Serra A, et al. *Results of skin tests, RAST, and food challenges in children with atopic dermatitis associated with food allergy*. Padiatrie und Padologie 1995;30:113-7.
- 30 Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. *The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges [see comment]*. Clin Exp Allergy 2005;35:268-73.
- 31 Cudowska B, Kaczmarek M. *Atopowe testy płatkowe w diagnostyce alergii na mleko krowie i niemowląt i małych dzieci [Atopy patch test for diagnosing cow's milk allergy in infants and young children]*. Alergia Astma Immunologia 2005;10:133-8.
- 32 de Boissieu D, Waguët JC, Dupont C. *The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms [see comment]*. J Pediatr 2003;142:203-5.
- 33 Krogulska A, Wasowska-Krolikowska K, Dynowski J. *Przydatność atopowych testów płatkowych z alergenami pokarmowymi w diagnostyce alergii pokarmowej u dzieci z atopowym zapaleniem skóry [Usefulness of atopy patch tests with food allergens in diagnosis of food allergy in children with dermatitis atopical]*. Przegląd Pediatryczny 2007;37:245-9.
- 34 Norgaard A, Bindslev-Jensen C, Skov PS, et al. *Specific serum IgE in the diagnosis of egg and milk allergy in adults*. Allergy 1995;50:636-47.
- 35 Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, et al. *The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome [see comment]*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:144-9.
- 36 Tainio VM, Savilahti E. *Value of immunologic tests in cow milk allergy*. Allergy 1990;45:189-96.
- 37 Gaudin JC, Rabesona H, Choiset Y, et al. *Assessment of the immunoglobulin E-mediated immune response to milk-specific proteins in allergic patients using microarrays*. Clin Exp Allergy 2008;38:686-93.
- 38 Kim TE, Park SW, Cho NY, et al. *Quantitative measurement of serum allergen-specific IgE on protein chip*. Exp Molec Med 2002;34:152-8.
- 39 Noh G, Ahn HS, Cho NY, et al. *The clinical significance of food specific IgE/IgG4 in food specific atopic dermatitis*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:63-70.

Test alimentare orale nella diagnosi dell'APLV

Riassunto

Il test alimentare orale (OFC) è considerato il test standard di riferimento per la diagnosi dell'APLV. È garantito nelle seguenti situazioni:

- conferma del sospetto di APLV;
- follow-up periodico della condizione ed il monitoraggio della risoluzione dell'APLV;
- valutazione della tolleranza nei neonati allattati al seno SPT-positivi sospetti per APLV, che ancora non hanno ingerito proteine del latte vaccino;
- valutazione della tolleranza degli alimenti cross-reattivi (manzo, latte di giumenta, latte d'asina...);
- valutazione della reattività alle CM in persone con più restrizioni dietetiche, di solito a causa di sintomi soggettivi;
- esclusione di possibili reazioni immediate al latte in condizioni croniche come la dermatite atopica o l'esofagite eosinofila allergica;
- valutazione della soglia di tolleranza alle proteine del latte vaccino.

Un test alimentare in doppio cieco, controllato contro placebo (DBPCFC) è il metodo di scelta per la ricerca e in caso di reazioni ritardate. Se un test in aperto ha esito incerto, è necessario un DBPCFC. In tutte le altre situazioni, i test possono essere eseguiti in aperto. Tranne quando si tratta di reazione allergica ritardata (diarrea cronica, colite, proctocolite allergica, reflusso gastroesofageo) senza IgE specifiche per il latte, un test da carico con latte deve essere eseguito in ambiente ospedaliero. In ambiente extraospedaliero possono essere eseguiti tests a basso rischio in pazienti collaboranti. Comunque tutte le procedure comportano un certo rischio e sono indaginose, in termini di tempo e di denaro. L'OFC è essenziale per la pianificazione dei regimi di eliminazione, per ridurre il rischio di esposizione accidentale e per convalidare gli sforzi per evitare il latte. Un OFC negativo amplia le opzioni dietetiche e, quindi, l'alimentazione e la qualità di vita del paziente. È anche conveniente e riduce l'uso di formule speciali.

Introduzione

La diagnosi di APLV può essere ottenuta con certezza solo dopo l'osservazione diretta degli eventi clinici successivi all'ingestione del latte. In effetti, i comuni test per identificare la sensibilizzazione alle CM (a livello cutaneo o con determinazioni delle IgE specifiche) non hanno una precisione

assoluta¹. Spesso, possono risultare falsamente positivi nei bambini che tollerano il latte, od al contrario possono essere negativi anche in presenza di una APLV ritardata, non IgE-mediata. Il test alimentare orale (OFC) ed in particolare un test in doppio cieco contro placebo (DBPCFC) secondo la letteratura, è considerato oggi, il "gold standard" per la diagnosi delle allergie alimentari^{2,3}, in grado di minimizzare le false diagnosi positive. Questa specifica diagnosi eviterà inutili e potenzialmente dannose restrizioni dietetiche quando non è presente il sospetto di APLV. Purtroppo, nel mondo, non tutti i bambini possono avvalersi dei OFC nella valutazione dell'allergia al latte^{4,5}. Le risorse per la pianificazione e la realizzazione del OFC sono disponibili attraverso molte società scientifiche^{6,8} ed organizzazioni laiche⁹.

Definizioni

OFC

OFC in vivo con latte vaccino sono test diagnostici effettuati per confermare definitivamente il sospetto preliminare di APLV. Un OFC può essere effettuato in tre modi diversi:

- in aperto, dove ognuno è consapevole del fatto che in quel giorno al bambino viene somministrato il latte;
- in cieco singolo, in cui il pediatra è a conoscenza del contenuto, ma non il bambino ed i genitori;
- in doppio cieco vs placebo (DBPCFC) quando né il pediatra, né il bambino od i genitori sanno che il quel giorno viene somministrato latte.

OFC positivo/negativo

Un OFC che induce una reazione clinica è definito come "positivo" o come "test fallito", mentre un OFC senza reazione clinica è definito come "negativo" o come "test passato". Ai fini del presente documento, gli Autori hanno scelto di utilizzare le terminologie "positivo" e "negativo". Un test positivo darà indicazioni sulla dose tollerata, e se del caso, consentirà la programmazione di diete di eliminazione con l'esclusione totale o parziale delle proteine del latte.

Reazioni immediate e ritardate dopo un OFC

Secondo la maggior parte degli Autori, le reazioni allergiche sono definite come immediate quando si verificano entro 2 ore dalla somministrazione della dose di latte; ritardate, quando compaiono dopo più di 2 ore^{10,11}, (vedi anche mec-

canismi). Alcuni Autori hanno valutato le reazioni ritardate che si verificano fino ai giorni 7¹², 9¹³ o 14¹⁴. Nell'ambito di tali periodi, tuttavia, la diagnosi di reazione ritardata può essere difficile perché quando il bambino torna a casa, più fattori ambientali (infezioni, fattori dietetici, emotivi, contatti occasionali, sport o attività fisica) possa pregiudicare l'interpretazione diagnostica. Spesso, i sintomi immediati e differiti sono presenti contemporaneamente nello stesso bambino¹⁵.

Indicazioni per un OFC

Il lavoro del Gruppo AAAAI⁶ ha recentemente rivalutato le indicazioni per eseguire un OFC, aggiungendone alcune non contenute nei precedenti documenti compreso quello dell'EAACI. In particolare per il latte vaccino, questo panel concorda sul fatto che per un test diagnostico si dovrebbero seguire le seguenti indicazioni:

- Diagnosi iniziale di APLV dopo una reazione acuta.
- Valutazione della soglia di tolleranza alle proteine del latte.
- Follow-up periodico della condizione ed il monitoraggio della risoluzione dell'APLV.
- Valutazione della tolleranza, nei neonati allattati al seno SPT-positivi, che non hanno ancora assunto direttamente le proteine del latte.
- Esclusione di possibili reazioni immediate al latte in condizioni croniche, come la dermatite atopica o l'esofagite eosinofila allergica.
- Valutazione della reattività alle proteine del latte in persone con più restrizioni dietetiche, di solito a causa di sintomi soggettivi.
- Valutazione della tolleranza agli alimenti cross-reattivi (manzo, latte equino, ecc.).
- Valutazione degli effetti della trasformazione degli alimenti sulla tollerabilità alimentare, ad esempio, la tollerabilità alle carni bovine cucinate.

L'OFC è un test complesso, che richiede diverse ore sia per il pediatra, il suo/sua staff e la famiglia, e non è senza rischi per il paziente. Data la frequenza del sospetto di APLV, le indicazioni per l'esecuzione di un test alimentare orale devono essere ponderate con attenzione. Inoltre, sebbene sia da anni considerato il gold standard nella diagnosi di APLV, ci sono ancora molte questioni controverse su quali bambini debbono sottoporsi all'OFC, e su quale sia il modo migliore per eseguire lo studio.

Test in aperto

Questa è la procedura più semplice, richiede meno impegno per il pediatra, per i pazienti e per le loro famiglie ed inoltre riduce i costi per le strutture sanitarie. Dopo un approfondito esame fisico, la base per una valutazione comparativa prima e dopo il test, le proteine del latte sono somministrate, in aperto, a dosi crescenti fino alla dose suscettibile di evocare sintomi. L'osservazione clinica sarà effettuata, per circa 2 ore dopo l'ultima dose di latte per le reazioni immediate e, dopo la dimissione, dovrebbe essere programmato un appuntamento nella struttura per l'osservazione delle reazioni ritardate. Data la sua semplicità, il test in aperto può essere considerato una scelta ragionevole, prima di valutare una reazione avversa al latte. Tuttavia, è stato dimostrato anche

nei bambini che sono positivi fino alla metà del test in aperto, non sono confermati con il DBPCFC¹.

Test in cieco singolo

In singolo cieco è una procedura nella quale il Pediatra è a conoscenza dell'alimento che viene somministrato al bambino in quel momento. E meno utilizzato del test in aperto o del test DBPCFC, poiché comporta in linea di principio le stesse difficoltà del test DBPCFC, ma è un poco meno affidabile in quanto introduce l'errore del rischio di interpretazioni soggettive da parte dell'osservatore. L'OFC in singolo cieco può essere eseguito con o senza placebo, a seconda del giudizio del Medico di possibili sintomi soggettivi e dello stato ansioso del paziente⁶. In caso di reazioni immediate, si compone di 2 sessioni, una con le CM ed una con placebo, si completa in un giorno con almeno un intervallo di 2 ore che separano le due sessioni, od in giorni distinti. Se sono valutati due alimenti nello stesso giorno, la loro sequenza non è rivelata al bambino. Dobbiamo sottolineare che questa opzione è valida solo quando possono essere esclusi a priori i sintomi ritardati. Per i pazienti che hanno riportato dei sintomi ritardati, le sessioni dell'OFC in cieco devono essere separate da diversi giorni o settimane^{16,17}. Nei pazienti sospettati di avere una risposta psicologica, il verum potrebbe essere testato per primo. In questo caso, un test negativo farebbe risparmiare il secondo giorno della procedura. Se si sviluppano sintomi, le CM debbono essere testate nuovamente, per la riproducibilità, con un test DBPCFC^{3,7}. Dopo un test in cieco negativo, le CM dovrebbero essere somministrate in aperto: questa raccomandazione si basa sulla possibilità di individuare, nei bambini con reazioni ritardate alle CM, una reazione in aperto alla alimentazione¹⁸.

Test in doppio cieco controllato contro placebo (DBPCFC)

Un test DBPCFC è la somministrazione per via orale, di solito in giorni diversi, di placebo e quantità crescenti di latte. Fu introdotto per la prima volta nel 1973 da May nella valutazione delle reazioni allergiche agli alimenti nei bambini con asma bronchiale¹⁹. Il DBPCFC è ora il test d'elezione per la diagnosi dell'APLV. In questa procedura, solo il personale che ha preparato il test è a conoscenza dell'alimento offerto, al momento: CM (verum) o placebo. Questo personale, non è in contatto né con il bambino o con la famiglia né con il Medico, è ed l'unico a preparare i pasti e, in linea di principio, a decidere la randomizzazione. Il codice di randomizzazione è preparato in buste chiuse. Uno dei problemi principali nella preparazione del placebo è quello di evitare possibilmente alimenti sensibilizzanti. In generale, per i test con il latte l'uso di miscele di aminoacidi rende il test al riparo da interpretazioni errate. Se è utilizzato un altro placebo, l'assenza di sensibilizzazione dovrebbe essere testata con lo SPT. Al fine di migliorare il mascheramento dell'aspetto e del sapore, è necessario che la quantità di placebo nel verum sia circa la metà del latte vaccino. Al termine dei test, il codice viene aperto, ed i risultati sono discussi con il paziente o con i genitori. Le reazioni al placebo non sono frequenti, ma possibili²⁰.

Tab. I. In aperto od in cieco? Indicazioni generali.

DBPCFC	È il metodo di scelta dei protocolli scientifici
	È il metodo di scelta per le reazioni ritardate con sviluppo cronico di sintomi
	Obbligatorio per i sintomi soggettivi
	Dopo un OFC incerto
Test in aperto per il latte	Per la valutazione dei sintomi immediati nell'APLV IgE-mediata
	Quando è elevata la probabilità di un OFC negativo (in questo caso considerare un test SBPCFC utilizzando per primo il placebo)
	Un test DBPCFC negativo dovrebbe essere seguito da un OFC in aperto

In aperto od in cieco? Indicazioni generali

La scelta della procedura deve essere effettuata secondo le indicazioni delle Tabella I (indicazioni generali) e della Tabella II (indicazioni in base alla storia clinica). In generale, i test non dovrebbero essere eseguiti, quando un test cutaneo risulta negativo, quando non si rilevano nel siero IgE specifiche contro il latte, e quando nessuna storia di sintomi con-

vincenti per una APLV immediata rende molto improbabile la condizione. In questi casi, può essere tentata a casa l'introduzione graduale del latte. Per quei pazienti che hanno una storia convincente di reazioni allergiche immediate al latte (entro 2 ore) o che presentano una storia di anafilassi, anche nel contesto di test di laboratorio e di test cutanei negativi, è necessario, sotto la supervisione di un medico, un OFC per confermare o confutare l'allergia all'alimento sospetto.

Valutazione preliminare di sensibilizzazione alle CM

Nelle DRACMA, vengono enunciate specifiche raccomandazioni per la valutazione dell'allergia utilizzando SPT, APT e/o specifiche determinazioni delle IgE. Qualunque sia la prova eseguita, è opportuno ricordare che in base ai livelli serici delle IgE CM-specifiche ed alle dimensioni dei pomfi SPT, non si può prevedere la gravità delle reazioni cliniche^{3,27}. Queste Linee Guida sono in costante evoluzione e devono essere frequentemente aggiornate, in base a nuove prove, per poter decidere quando effettuare un OFC sulla base dei risultati delle determinazioni delle IgE seriche CM-specifiche e del test SPT.

Dieta diagnostica di eliminazione

Una prova di dieta di eliminazione può essere utile per determinare se una sindrome con sintomi frequenti o cronici è sensibile alle manipolazioni alimentari. Le prove di diete

Tab. II. In aperto od in cieco? Indicazioni secondo la storia clinica.

Situazione clinica	Indicazioni	Tipo di test	Dove farlo
Anafilassi da APLV ²¹	Non indicata alla diagnosi. Controllo ogni 12 mesi per la valutazione di tolleranza eventualmente raggiunta	Aperto	Ospedale
Reazioni allergiche immediate, importanti e generalizzate che si manifestano in un singolo organo (quali orticaria, angioedema, vomito o sintomi respiratori) (entro 2 ore dall'ingestione) con test IgE positivo contro le CM ²²	Non indicato alla diagnosi. Controllare ogni 9-12 m in base all'età, per la valutazione di tolleranza eventualmente raggiunta	Aperto	Ospedale
Storia clinica di enterocoliti da proteine alimentari del latte vaccino con almeno un precedente episodio sia in presenza che in assenza di IgE-specifiche per l'APLV ⁶	Non indicato alla diagnosi. Controllare ogni 18-24 m in base all'età, per la valutazione di tolleranza eventualmente raggiunta	Aperto	Ospedale
Dermatite atopica (AD) da moderata a severa, resistente all'idonea terapia applicata per un tempo ragionevole, in presenza di anticorpi IgE contro le CM. AD di ogni entità, altrimenti associata con l'occorrenza di altre possibili sintomi allergici (rinite, asma, diarrea, vomito, ecc.) sia in presenza che in assenza di IgE specifiche contro il latte ²³	Indicato	DBPCFC	Ospedale
Situazione clinica non suggestiva per/o di risposta clinica ritardata (p.e. Dermatite Atopica) quando il paziente o la sua famiglia sono convinti dell'esistenza di APLV e quindi sono inclini ad interpretare ogni segno clinico correlato all'ingestione del latte vaccino ²⁴	Indicato	DBPCFC	Ospedale
Prima assunzione di latte vaccino in bambini sensibilizzati alle CM	Indicato	Aperto	Ospedale
Reintroduzione del latte vaccino, escluso dalla dieta per diversi mesi, con una semplice rilevazione di IgE specifiche in assenza di una suggestiva storia clinica ²⁵	Indicato	Aperto	Ospedale
Sintomi clinici soggettivi (nausea, dolore addominale, prurito orale, ecc.) dopo ingestione di CM ^{7,26}	Indicato	DBPCFC	Ospedale
Quadro clinico di reazione allergica ritardata (diarrea cronica, colite, proctocolite allergica, reflusso gastroesofageo) senza IgE specifiche per CM ⁶	Indicato	Aperto	Domicilio

di eliminazione sono procedure diagnostiche e terapeutiche che possono essere utilizzati nei bambini con presunta APLV^{28 29} (vedi Capitolo diete di eliminazione diagnostiche).

Valutazione clinica

Per poter fare un OFC, il paziente deve essere in buona salute, senza episodi intercorrenti di febbre, vomito, diarrea, rinite stagionale e/o asma³⁰. La dermatite atopica deve essersi stabilizzata nelle settimane precedenti l'OFC, e non deve essere soggetta a variazioni significative che renderebbero difficile l'interpretazione del test. Un aumento di 10 punti dello SCORAD post-test è considerato la soglia minima per definire un peggioramento significativo della dermatite atopica³¹. Il bambino deve interrompere le terapie antistaminiche abbastanza a lungo per ottenere una normale reattività cutanea all'istamina³², almeno per 72 ore prima dell'OFC¹¹.

Benefici dell'OFC

I vantaggi di un OFC positivo includono la diagnosi definitiva di APLV dimostrando la necessità di evitare rigorosamente il latte vaccino, la riduzione del rischio di esposizione accidentale, la minore ansia per l'ignoto e la convalida degli sforzi dei pazienti e delle loro famiglie per evitare l'alimento. Esso consente una prescrizione accurata della dieta di eliminazione. Un OFC positivo può indurre la paura delle reazioni, dando luogo ad un più attento monitoraggio dell'eliminazione. I vantaggi di un OFC negativo includono l'espansione della dieta ed il miglioramento della nutrizione del paziente e della sua qualità della vita. Questo può fare risparmiare spese sanitarie inutili e ridurre l'uso di formulazioni speciali.

Limitazioni dell'OFC

Le procedure di challenge sono rischiose e costose in termini di lavoro e di tempo. Prima di eseguire un test, debbono essere discussi con il paziente e la sua famiglia i dettagli procedurali, i rischi ed i benefici³. Le reazioni sistemiche immediate possono essere gravi. Sono imprevedibili sulla base della sensibilizzazione, ma può essere trovata un'associazione tra la storia clinica dei sintomi gravi ed i sintomi dopo l'OFC^{33 34}. Allo stesso modo, è stato suggerito un certo numero di fattori di rischio per le reazioni più gravi: asma grave od instabile, reazioni progressivamente più gravi a seguito di piccole quantità di latte vaccino o di un trattamento con antagonisti β -adrenergici⁶.

Per ridurre al minimo tali rischi, durante i test con le CM dovrebbe essere mantenuto un accesso venoso, in particolare quando sembra possibile una grave reazione sistemica. In Europa è stato raccomandato che per i bambini piccoli l'accesso endovenoso dovrebbe essere applicato solo in casi selezionati⁷. Tali raccomandazioni tengono conto del fatto che le morti da anafilassi sono descritte più frequentemente dopo l'età di 5 anni. Alla luce di queste considerazioni, è essenziale che il test sia condotto sotto l'osservazione di un team con competenze specifiche nella allergia pediatrica e che sia fornito di tutte le attrezzature ed i farmaci per il trattamento d'emergenza³⁵. L'OFC è meglio standardizzato per le reazioni IgE-mediate che per le reazioni non IgE-mediate; in

quest'ultimo caso, l'osservazione deve essere prolungata per un congruo periodo di tempo. Pertanto, viene generalmente prescritta una dieta di eliminazione diagnostica e generalmente vengono effettuati test di sensibilizzazione, prima del test DBPCFC. In funzione del contesto clinico, il corretto percorso per l'APLV utilizza il DBPCFC e vari altri test diagnostici a seconda del contesto clinico. Il percorso corretto è oggetto di questa setta Linea Guida (vedi Capitolo 9).

L'OFC in bambini con precedenti reazioni anafilattiche

Una reazione anafilattica recente controindica il OFC per il latte vaccino tranne che nei seguenti casi:

- quando la reazione grave si è verificata subito dopo l'assunzione simultanea di molti alimenti nello stesso tempo: tipico esempio è l'introduzione del primo pasto solido, comprendenti le proteine del latte (e molti altri allergeni alimentari putativi) in bambini allattati al seno;
- per la valutazione della tolleranza al latte vaccino dopo un ragionevole periodo dalla reazione anafilattica precedente.

In questi casi, è obbligatorio l'ambiente ospedaliero con la disponibilità della terapia intensiva.

Impostazione dell'OFC

I test comportano, generalmente, un alto carico di lavoro e comportano qualche rischio per il paziente. Chi esegue tali test su bambini ed adulti con sospetta allergia alle CM, deve avere le conoscenze e le attrezzature idonee per riconoscere i sintomi dell'allergia e per il trattamento delle reazioni anafilattiche³⁶. Il primo passo è quello di verificare se il test può essere eseguito a casa o ha bisogno di essere eseguito sotto diretto controllo medico. Ci sono molte questioni specifiche che devono essere considerate per questa particolare decisione. In generale, ogni volta che c'è una possibilità, anche a distanza di tempo per una reazione acuta e/o grave, il controllo medico è obbligatorio. La decisione per un test da eseguire sotto supervisione medica, include ma non solo, una storia di precedenti reazioni significative e/o test positivi per le IgE contro il latte³. L'impostazione ideale del test è in ambiente ospedaliero, vuoi a livello di ricovero vuoi a livello ambulatoriale³⁷. Quando vi è un rischio molto elevato per una reazione grave ma è richiesto l'OFC, preferibilmente deve essere eseguito in un reparto di terapia intensiva. I test a basso rischio, in pazienti collaboranti, possono essere appropriatamente eseguiti anche in studi medici.

Tempi e dosi possono variare in base alla storia clinica. Per un sospetto di FPIES, il challenge dovrebbe essere somministrato con accesso per via endovenosa e con prolungata osservazione. Per le reazioni immediate, un tempo di osservazione limitato è in grado di assicurare un'adeguata accuratezza diagnostica. Nelle forme ritardate, saranno necessari periodi di osservazione più lunghi. Tests in pazienti con componente da sforzo devono essere eseguiti con le attrezzature idonee³⁸.

Preparazione del test. Veicoli e mascheramento

Le evidenze indicano che la processazione, il riscaldamento e presumibilmente l'essiccamento, non ha alcun effetto sulla

Tab. III. OFC per il latte: dettagli metodologici.

Autore	Dose	Intervallo	Placebo	Metodo	Tempo di reazione
Bock SA ⁵⁰ Sicherer SH ³ Sicherer SH ⁵¹ Rancé F ⁵²	100 ml totali di latte fresco. 8-10 g di polvere sono approssimativamente equivalenti a 100 ml di latte scremato	Tempi di 10-15 minuti di intervallo per circa 90 minuti, seguiti da un normale pasto di latte poche ore dopo	Non specificato		
Chapman JA ⁸	7 dosi crescenti p.e. 1%, 4%, 10%, 20%, 20%, 20%, e 25% del totale.	?			
Niggemann B ¹¹	7 dosi: 0,1; 0,3; 1, 3, 10, 30, 100 ml	Ogni 20 minuti	Neocate SHS, Liverpool, United Kingdom		
Sporik R ⁵³	Giorno 1: una goccia tra le labbra: 0,5, 2,5, 5, 10, 20, and 30 mL. Giorno 2: 30, 60 e 120 mL Giorno 3: volume normale di latte, p.e. più di 450 mL al giorno	Ad intervalli di 30 minute	Aperto	Test aperto con CM	I & D (fino a 1 settimana)
Saarinen KM ⁵⁴	Fino a 160 mL iniziando con gocce di CM poste sul lato volare del polso, le guancie e le labbra; seguite da una formula di CM per via orale in quantità di 1,10,50 e 100 mL. Il giorno successivo, i bambini asintomatici continuano a ricevere la formula a casa	30 ± 60 min	Aperto con pazienti in day-hospital	Test aperto con CMF	I & D (fino a 5 giorni)
Majamaa H ⁵⁵	Fino a 186 mL Il primo giorno dosi crescenti di placebo o formula test (1,5,10,50 e 100 mL) Durata del test: 1 settimana. Test iniziato in ospedale e continuato a casa	Le dosi di latte sono somministrate approssimativamente ad intervalli di 30 min fino al raggiungimento della quantità adeguata per l'età.	Neocate (SHS Int. Ltd., Liverpool, U. K.)	Test DBPCFC in aperto con CMF	I & D (fino a 7 giorni)
Roehr CC ⁴⁶	Fino a 143 mL Dosi successive (0,1,0,3,1,0,3,0,10,0,30,0 e 100 mL) di latte fresco pastorizzato contenente il 3.5% di grassi, latte di soia e grano in polvere (Kroner, sono somministrate in totale 10 g di proteine del grano)	Intervallo tra le dosi: 20 min	Neocate; SHS, Liverpool, United Kingdom	Test DBPCFC con CM	I: 2 ore. D: 48 ore
Eigenmann PA ⁵⁶	Fino a 10 g di polvere (77 mL di formula ricostituita). L'alimento è somministrato in porzioni graduali fino ad un totale corrispondente a 10g di alimento disidratato	Intervallo tra le dosi: 60 ± 80 min	Non specificato	Test con CM disidratate (sia in aperto che DBPC)	Non specificato
Klemola T ⁴⁵	Non specificato	Non specificato	Formulazioni estensivamente idrolizzate Formulazioni di soia Formulazioni di aminoacidi		I: entro 2 ore D: entro 5 giorni
Bahna SL ¹⁴	Se storia di rischio elevato: una goccia di CM: acqua – 1:100, quindi una goccia di CM non diluite, quindi 10 gocce, 10 mL, 100 mL	Ogni ora	Non specificato		

allergenicità del latte vaccino ³⁹. Così, in diverse cliniche, sono stati utilizzati come materiali per i test il latte intero liquido, il latte magro in polvere ed il latte artificiale ⁴⁰. Per il placebo, è importante ricordare che il latte vaccino idrolizzato (eHF) – che è sicuro per la stragrande maggioranza dei neonati allergici al latte vaccino – è in grado di determinare reazioni allergiche occasionali nei bambini allergici ⁴¹⁻⁴⁴.

In generale, eHF o formule di soia sono utilizzati come placebo ⁴⁵, mentre le formule a base di aminoacidi sono più utilizzate in contesti di ricerca clinica ⁴⁶⁻⁴⁷. Quando i test sono eseguiti con latte vaccino disidratato in capsule, si usa come placebo il lattosio. Tuttavia, la “capsula” non è la presentazione ideale perché evita la fase orale mentre il lattosio è stato associato a reattività nei bambini allergici alle proteine del latte ⁴⁸⁻⁴⁹.

Procedura per il test

In assenza di studi comparativi tra i diversi protocolli per l'esecuzione dei test, non esiste un consenso universale sui tempi e sulle dosi per la somministrazione del test per il latte. I documenti pubblicati su questo argomento ⁶⁻⁷ riportano alcuni esempi di procedure, ed il suggerimento su come individuare le dosi ed i tempi, sulla base della storia clinica, resta valida ⁵⁷⁻⁵⁸. La dose iniziale suggerita ⁷ è di 0,1 mL, ma può variare a seconda del rischio di reazione ed il tipo di allergia al latte ⁶ (IgE rispetto a non-IgE-mediata). Alcuni ricercatori hanno suggerito il test labiale con le CM come un sicuro punto di partenza per i test orali. Questa procedura inizia con l'immissione una goccia di latte sul labbro inferiore per 2 minuti ed con l'osservazioni delle reazioni locali o sistemiche nei successivi 30 minuti ⁵⁹.

Sulla base di queste osservazioni, questo panel consiglia i seguenti test per il latte nell'APLV IgE-mediata:

1. la dose totale deve essere calcolata in base alla porzione massima assunta od in base al peso del paziente ⁶;
2. in caso di test negativo, utilizzare lo stesso tipo di latte che il paziente consumerà tutti i giorni;
3. in caso di test positivo scegliere il placebo meno allergenico possibile, con preferenza per il tipo di latte che il paziente assumerà tutti i giorni;
4. iniziare con una dose chiaramente inferiore alla soglia prevista, per esempio, la quantità alla quale in precedenza il paziente ha reagito 5. in generale, una goccia/o una dose di 0,1 mL è adatta per iniziare, ma nei casi ad alto rischio, può essere utilizzata una goccia di CM diluita 1:100 con acqua;
6. somministrare una dose ogni 20-30 minuti, questo minimizza il rischio di gravi reazioni allergiche e consente una precisa identificazione della minima dose provocativa;
7. aumentare le dosi con modalità logaritmica, per esempio: 0,1, 0,2, 0,5, 1,5, 4,5, 15, 40, 150 mL (totale ⁶⁰ 212 mL); oppure 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 10, 30, e 100 mL (totale ⁶¹ 145 mL) oppure 1, 3, 10, 30, 100 mL (totale 144 mL ¹¹⁻⁴⁶);
8. per ridurre al minimo le possibilità di identificazione, diluire il verum con placebo 50:50 quando si somministrano le CM;
9. somministrare una sequenza placebo in dosi uguali in un giorno separato;

10. interrompere la procedura alla comparsa dei primi sintomi oggettivi o se dopo il test non si sviluppa alcun sintomo;

11. prendere in considerazione solo le reazioni che si verificano entro due-tre ore dalla sospensione della procedura;

12. completare una procedura negativa con la somministrazione in aperto di CM.

Per le reazioni ritardate, valgono le stesse regole, tranne:

- regola 4: iniziare con una dose di 0,1 mL;
- regola 5 non si applica;
- regola 6: in questo caso gli intervalli devono essere calcolati sulla base della storia clinica;
- regola 11: considerare le reazioni che si verificano entro 24-48 ore dall'interruzione della procedura.

Interpretazione del test

Un OFC con il latte deve essere interrotto alla comparsa dei primi sintomi oggettivi ⁶². Ugualmente, lievi segni oggettivi, come una cute con alcuni ponfi, in assenza di sintomi gastrointestinali o respiratori, non può essere diagnostica di APLV che può essere contraddetta da un successivo test DBPCFC ⁶³⁻⁶⁴. Per questo motivo, durante il OFC deve essere accuratamente evitato il contatto del latte con la cute. I sintomi soggettivi includono prurito, nausea o disfgia, sensazione di ostruzione delle vie respiratorie, dispnea, cambiamento nel comportamento, prostrazione, mal di testa, o il rifiuto di latte.

I sintomi obiettivi includono:

- orticaria generalizzata;
- rash eritematoso con prurito ed escoriazione;
- vomito o dolore addominale;
- congestione nasale;
- starnuti ripetuti;
- rinorrea acquosa;
- rino-congiuntiviti;
- cambiamenti nel tono di voce;
- stridore;
- laringospasmo;
- stridore inspiratorio;
- tosse e/o dispnea;
- pallore anomalo;
- modifiche del comportamento ⁶²;
- aumento della frequenza cardiaca di almeno il 20% (questo può manifestarsi per l'ansia);
- diminuzione della pressione arteriosa di oltre il 20%;
- collasso;
- anafilassi.

Talvolta i sintomi soggettivi possono essere forieri di un'incipiente reazione allergica ⁶. Se il bambino è in grado di ingerire latte senza alcuna reazione, il test può essere considerato negativo per le reazioni immediate, ma sono necessarie almeno 24-48 h per escludere la possibilità di reazioni ritardate.

Interpretazione dei dati di laboratorio per il OFC

I tentativi di utilizzare gli studi di laboratorio per convalidare i risultati dei OFC hanno una lunga storia. Nei bambini, la triptasi serica e la 1-metilistamina urinaria sono state considerate come parametri per il monitoraggio dei test orali per il latte, ma mancano le loro caratteristiche di precisio-

ne⁶⁵. La diminuzione nel sangue periferico degli eosinofili e gli aumenti della proteina cationica serica degli eosinofili (ECP), da 8 a 24 ore dopo un test positivo, sono stati suggeriti come indicatori di un test alimentare positivo⁶⁶, ma questi risultati non sono stati confermati⁶⁷. Nei bambini, i valori di FENO non sono predittivi e non sono correlati con il verificarsi di una reazione positiva durante i test con il latte vaccino, suggerendo che una reazione positiva, non può derivare dall'attivazione eosinofila⁶⁸. I neonati con eczema atopico e APLV mostrano un marcato aumento sistemico della IL-4 pro-allergenica in risposta al contatto intestinale con l'antigene^{69,70}. Mentre un test orale negativo con il latte vaccino è associato con un aumento sia dell'ECP che del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α). I neonati con manifestazioni allergiche intestinali ritardate dimostrano un aumento di TNF- α fecale⁷¹. Queste osservazioni, tuttavia, sono di scarsa utilità per il giudizio diagnostico.

Interpretazione delle reazioni ritardate

È stato proposto un protocollo con un test DBPCFC in due stadi, per chiarire una APLV di tipo ritardato in pazienti con sintomi gastrointestinali, prevalentemente da 2 ore e fino a 6 giorni dopo l'esposizione al latte. Questa procedura è in grado di differenziare una APLV immediata IgE-dipendente, da una APLV ritardata IgE-indipendente⁷².

In una sindrome da enterocolite non IgE-mediata, indotta da proteine alimentari, in cui vi è un basso rischio di reazioni immediate nella prima ora e con sintomi che iniziano di solito entro 1-4 ore dopo l'ingestione del latte, l'intera dose del test può essere somministrata gradualmente in un periodo di 45 minuti suddivisa in tre porzioni più piccole^{6,73}.

Dopo il test...

La "remissione" di un test negativo si conclude con la reintroduzione in aperto del latte vaccino e del latticini. Ciò rappresenta per il paziente un importante passo verso una vita personale e sociale "normale". Tuttavia, molti pazienti autonomamente non ingeriscono questi alimenti e applicano una dieta di eliminazione "non ufficiale". I motivi includono timori di persistenza dell'APLV, prurito ricorrente od eruzioni cutanee non specifiche, dopo l'ingestione di latte⁷⁴. Dopo un test negativo, tuttavia, un paziente con APLV non dovrebbe essere perso al controllo medico, al fine di prevenire tali spiacevoli eliminazioni, e per ri-valutare eventuali disturbi secondari (ad esempio, gastrointestinali) associati con l'APLV.

Bibliografia

- 1 Venter C. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:356-63.
- 2 Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an official procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.
- 3 Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
- 4 Kaila M, Vanto T, Valovirta E, et al. Diagnosis of food allergy in Finland: survey of pediatric practices. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:246-9.
- 5 Martelli A, Bouygue GR, Isoardi P, et al. Oral food challenges in children in Italy. *Allergy* 2005;60:907-11.

- 6 Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al.; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6 Suppl):S365-83.
- 7 Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
- 8 Chapman JA, Bernstein IL, Lee RI, et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(3 Suppl 2):S1-S68.
- 9 Mofidi S, Bock SA, eds. A health professional's guide to food challenges. Fairfax (VA): Food Allergy and Anaphylaxis Network 2004.
- 10 Johansson SGO, Hourriane JO'B, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001;56:813-24.
- 11 Niggemann B, Reibel S, Roehr C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053-8.
- 12 Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:862-7.
- 13 Hill DJ, Firer MA, Ball G, et al. Natural history of cow's milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:124-31.
- 14 Bahna SL. Blind food challenge testing with wide-open eyes. *Ann Allergy* 1994;72:235-8.
- 15 Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-6.
- 16 Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, et al. Milk-responsive atopic dermatitis is associated with a casein-specific lymphocyte response in adolescent and adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1 pt 1):124-33.
- 17 Rautava S, Isolauri E. Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:529-35.
- 18 Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582-6.
- 19 May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58:500-15.
- 20 Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, et al. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
- 21 Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 483-523.
- 22 Lieberman P, Decker W, Camargo CA Jr, et al. SAFE: a multidisciplinary approach to anaphylaxis education in the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:519-23.
- 23 Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-6.
- 24 Venter C. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:356-63.
- 25 Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, et al. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
- 26 Bock SA, Sampson HA, Atkins F. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.
- 27 Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, et al. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144-9.
- 28 Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-82.
- 29 Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reac-

- tions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
- 30 Niggemann B, Beyer K. *Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:399-404.
- 31 Niggemann B, Reibel S, Wahn U. *The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis*. *Allergy* 2000;55:281-5.
- 32 Bock SA. *In vivo diagnosis: Skin testing and oral challenge procedures*. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. *Food allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 2nd Edition. Cambridge MA: Blackwell Science 1997, p. 161.
- 33 Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, et al. *Relation of initial food reactions to observed reactions on challenges*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:217-24.
- 34 Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. *Dose-response in double-blind, placebo controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582-6.
- 35 Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, et al. *Risks of oral food challenges*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164-8.
- 36 Bock SA. *Diagnostic evaluation*. *Pediatrics* 2003;111:1638-44.
- 37 Wutrich B. *Ambulatory oral provocation testing*. *Hautarzt* 1995;46:352-3.
- 38 Fiocchi A, Mirri GP, Santini I, et al. *Exercise-induced anaphylaxis following food-contaminant ingestion at Double-Blinded, Placebo-Controlled, Food-Exercise Challenge*. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:424-5.
- 39 Høst A, Samuelsson EG. *Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison*. *Allergy* 1988;43:113-8.
- 40 Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C. *Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:24-30.
- 41 Saylor JD, Bahna SL. *Anaphylaxis to casein hydrolysate formula*. *J Pediatr* 1991;118:71-4.
- 42 Rosenthal E, Schlesinger Y, Birnbaum, et al. *Intolerance to casein hydrolysate formula*. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:958-60.
- 43 De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. *Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula*. *J Pediatr* 1997;131:744-7.
- 44 Nilsson C, Oman H, Hallden G, et al. *A case of allergy to cow's milk hydrolysate*. *Allergy* 1999;54:1322-6.
- 45 Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, et al. *Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years*. *J Pediatr* 2002;140:219-24.
- 46 Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, et al. *Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-53.
- 47 Kaila M, Isolauri E. *Diagnosis of cow's milk allergy: open or blinded?* *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:714-5.
- 48 Fiocchi A, Restani P, Leo G, et al. *Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy*. *Pediatrics* 2003;112:359-6.
- 49 Nowak-Węgrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. *Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:558-60.
- 50 Bock SA, Sampson HA, Atkins F. *Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual*. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.
- 51 Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. *Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582-6.
- 52 Rance F, Kanny G, Dutau G, et al. *Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens*. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:33-8.
- 53 Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. *Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children*. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
- 54 Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. *Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy*. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-9.
- 55 Majamaa H, Moisiö P, Holm K, et al. *Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE*. *Allergy* 1999;54:346-51.
- 56 Eigenmann PA, Calza AM. *Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis*. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95-100.
- 57 Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al.; SFAIC and SP2A Workgroup on OFC in Children. *Oral food challenge in children: an expert review*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35-49.
- 58 Bahna SL. *Diagnosis of food allergy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:S77-S80.
- 59 Rance F, Dutau G. *Labial food challenge in children with food allergy*. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:41-4.
- 60 Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, et al. *Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single blind placebo-controlled oral challenges*. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1046-51.
- 61 Fiocchi A, Terracciano L Bouygue GR, et al. *Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:166-73.
- 62 Niggemann B. *When is a food challenge positive?* *Allergy* 2010;65:2-6.
- 63 Niggemann B, Beyer K. *Pitfalls in double blind placebo controlled food challenge*. *Allergy* 2007;62:729-32.
- 64 Williams LW, Bock SA. *Skin testing and food challenges in allergy*. *CI Rev Allergy Clin Immunol* 1999;17:323-38.
- 65 Beyer K, Niggemann B, Schulze S, et al. *Serum tryptase and urinary 1-methylhistamine as parameters for monitoring oral food challenges in children*. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:348-51.
- 66 Niggemann B, Beyer K, Wahn U. *The role of eosinophils and eosinophil cationic protein in monitoring oral challenge tests in children with food-sensitive atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:963-71.
- 67 Beyer K, Lorenz H, Wahn U, et al. *Changes in blood leukocyte distribution during double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis and suspected food allergy*. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:110-5.
- 68 Gabriele C, de Benedictis FM, de Jongste JC. *Exhaled nitric oxide measurements in the first 2 years of life: methodological issues, clinical and epidemiological applications*. *Ital J Pediatr* 2009;35:21-3.
- 69 Sutas Y, Kekki M, Isolauri E. *Late onset reactions to oral food challenge are linked to low serum interleukin-10 concentrations in patients with atopic dermatitis and food allergy*. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1121-8.
- 70 Rautava S, Isolauri E. *Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:529-35.
- 71 Kapel N, Matarazzo P, Haouchine D, et al. *Fecal tumor necrosis factor alpha, eosinophil cationic protein and IgE levels in infants with cow's milk allergy and gastrointestinal manifestations*. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:29-32.
- 72 Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, et al. *Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double-blind, placebo-controlled food challenges*. *Clin Exp Allergy* 1996;26:254-61.
- 73 Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, et al. *Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis*. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:40-5.
- 74 Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. *Continuing food-avoidance diets after negative food challenges*. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:601-5.

La storia naturale dell'APLV

Riassunto

Spesso l'allergia al latte vaccino non persiste in età adulta. La nostra conoscenza della sua storia naturale soffre di un'epidemiologia frammentaria sul rischio e sui fattori prognostici. L'APLV è spesso il primo passo della marcia allergica. È in grado di svilupparsi fino dal periodo neonatale con un picco durante il primo anno di vita e tende ad attenuarsi durante l'infanzia. Nel 1990, uno studio danese su coorti neonatali ha rilevato che più del 50% dei bambini ad 1 anno di età manifestava una APLV. Studi successivi hanno riportato una durata più lunga dell'APLV con tolleranza in via di sviluppo nel 51% dei casi entro due anni dalla diagnosi. Studi dedicati indicano che l'80% dei pazienti è in grado di sviluppare tolleranza entro i 3-4 anni. In diversi studi, i bambini con reazioni ritardate sono diventati tolleranti più velocemente rispetto a quelli con reazioni immediate. In studi retrospettivi, la durata dell'APLV si differenzia in contesti diversi. In una popolazione di bambini allattati al seno, con proctite allergica latte vaccino-indotta, la tolleranza si è sviluppata tra i 6 ed i 23 mesi. In questo momento, una storia naturale generale sull'APLV non può essere scritta a causa delle suddette condizioni delineate di mancanza di uniformità. Lo stato delle IgE, la genetica, il metodo di valutazione, i criteri di selezione, la frequenza di re-test e le modalità di segnalazione e degli schemi degli studi variano. I bambini con sintomi respiratori all'esordio, con sensibilizzazione multipla agli alimenti e con sensibilizzazione agli allergeni inalati manifestano un rischio più elevato per una durata della malattia più lunga. L'inizio dell'APLV è correlato all'esposizione agli antigeni. Una dieta di eliminazione del latte vaccino, una volta considerata come l'unico trattamento per l'APLV, è stata recentemente contestata da teorie contrarie, sulla base di studi nell'uomo e negli animali.

Una storia familiare di progressione verso l'asma atopica, la rinite, l'eczema, sintomi respiratori precoci associati alla cute e/o con sintomi gastrointestinali, o con gravi sintomi sono considerati fattori di rischio per una APLV persistente. Un pomfo con diametro maggiorato al test SPT per il latte fresco, correla significativamente con la persistenza di una APLV. I livelli di IgE specifiche, in particolare contro la caseina, nonché il legame di anticorpi contro altri allergeni inalati od ingeriti, sono stati collegati ad una maggiore durata dell'APLV. Nondimeno, in una popolazione di bambini con storia familiare di atopia o di sensibilità verso il cibo e gli allergeni inalati durante il primo anno di vita erano

predittivi di malattia atopica all'età di sei anni. Anche una bassa dose di alimenti in grado di rendere positivo un test alimentare orale, correla con la durata dell'APLV. Bassi livelli di IgE specifiche per il latte sono correlati con una più precoce insorgenza di tolleranza ed una riduzione, in 12 mesi, del 99% della concentrazione delle IgE specifiche si traduce in una probabilità di raggiungere il 94% di tolleranza alle proteine del latte vaccino entro tale termine. È stato proposto che la tolleranza alle proteine del latte vaccino sia correlata con concentrazioni ridotte di epitopi della caseina IgE ed IgG leganti, ed è stato ipotizzato un coinvolgimento delle strutture terziarie o lineari degli epitopi della caseina. Inoltre, in pazienti atopici, il mantenimento della tolleranza è associata a concentrazioni persistentemente elevate dei livelli degli anticorpi IgG4 specifici per il latte.

Introduzione

Pediatrati ed Allergologi spesso devono affrontare i genitori che sono consapevoli del fatto che allergia al latte vaccino non è una condizione permanente e quindi sono desiderosi di sapere quanto tempo durerà l'APLV. Gli adulti ai quali è stata diagnosticata una APLV sono pochi, ma la gravità della malattia è spesso più preoccupante. Rispondere a queste legittime domande implica una conoscenza pratica dell'APLV in entrambi i gruppi di età, indipendentemente dalla prevenzione e degli effetti del trattamento. Tuttavia, lo stato attuale delle nostre conoscenze sulla storia naturale dell'APLV è frenato da una epidemiologia frammentaria in termini di rischio e di fattori prognostici, ad onta della nostra vasta letteratura clinica.

Quando si sviluppa l'APLV?

L'allergia alimentare segue il trend epidemiologico della malattia allergica in generale ¹. Comunemente, i sintomi dell'APLV si manifestano nei primi due mesi di vita ^{2,4}. Secondo uno studio multicentrico giapponese, la prevalenza dell'APLV fra i neonati estremamente prematuri e di basso peso è compresa tra lo 0,21% e lo 0,35% ⁵. I picchi di prevalenza dell'APLV durante i primi 12 mesi di vita tendono a ridursi con l'età in un lasso di tempo che sembra differire da altre allergie alimentari ⁶⁻¹⁰. Analogamente, l'allergia all'uovo segue più o meno un modello simile, con una durata media di circa 3 anni ^{11 12}; nelle allergie ai pesci ed alle noci la durata della malattia non è prevedibile, e ci sono se-

gnalazioni di reazioni ricorrenti anche dopo che è stata documentata la tolleranza¹³⁻¹⁵. Studi trasversali indicano che l'infanzia è il periodo durante il quale l'allergia al latte si sviluppa più frequentemente e suggeriscono che la maggior parte dei pazienti pediatrici sarà "troppo grande" per sviluppare una APLV¹⁶. I sintomi clinici dell'APLV seguono uno schema generale correlato con l'età, ed i neonati allergici al latte vaccino, spesso sviluppano un quadro di sintomi allergici in evoluzione, la cosiddetta "marcia allergica". Questa tipica sequenza inizia con una sensibilizzazione precoce agli allergeni alimentari e progredisce a dermatite atopica e può continuare con la sensibilizzazione agli allergeni inalati ed all'asma. Fino a poco tempo, è sembrata fornire un modello clinico utile per descrivere la sequenza delle manifestazioni del fenotipo atopico. Mentre, è ancora un paradigma utile per la ricerca e la comprensione della storia naturale delle allergie, alcune scoperte hanno cominciato a mettere in dubbio che la transizione delle manifestazioni allergiche da un organo ad un altro sia realmente sequenziale in termini di tempi oppure sia invece dipendente da meccanismi patogenetici diversi.

Diversi studi hanno effettivamente dimostrato che popolazioni differenti non sempre mostrano la stessa successione dei sintomi allergici. Il MAS Study⁷ ha riferito che un sottogruppo di bambini con dermatite atopica precoce o più grave, avevano una maggiore prevalenza di broncospasmo ad insorgenza precoce rispetto a quelli con AD lieve o moderata, (46,3% contro il 32,1%, $p = 0,001$). Questi bambini avevano un caratteristico e distinto pattern di sensibilizzazione, dall'età oltre i sette anni la loro funzione respiratoria è risultata maggiormente ridotta, in modo significativo, rispetto a quella degli altri bambini. Queste osservazioni suggeriscono la possibilità che possa essere coinvolto un diverso fenotipo, nel quale la marcia allergica non si manifesta, dal momento che l'AD e l'asma possono coesistere fino dalla prima espressione di malattia atopica. Allo stesso modo, in una coorte di bambini inglesi, i fenotipi atopici sono stati suddivisi in diversi gruppi: nessuna atopica (68%); atopica precoce (4,3%), atopica tardiva (11,2%) ed atopica cronica (16,5%), sulla base di prick test eseguiti all'età di 4 e 10 anni¹⁷. Anche questo suggerisce che, almeno nel gruppo con atopica cronica, l'intero processo può essere compensato abbastanza presto (come suggerito dai livelli elevati di IgE riscontrati nel sangue del cordone ombelicale in pazienti delle coorti neonatali) e che possa persistere nel tempo, e che la cute e le vie aeree sono obiettivi simultanei. È possibile, quindi, che bambini "cronicamente atopici" e con APLV sviluppino un decorso clinico, naturalmente distinto, in linea con un fenotipo ancora da definire.

Quanto dura l'APLV?

Il lasso medio di tempo, dalla diagnosi alla risoluzione di un'allergia al latte vaccino, è la migliore misura (anche se approssimativa) della durata della malattia (da quanto si può dedurre dagli studi prospettici). Le coorti neonatali per la popolazione generale e gli studi clinici su pazienti selezionati sono le nostre migliori fonti di dati per questo scopo. I risultati ottenuti da questi due diverse fonti sono utili al fine

di descrivere la storia naturale dell'APLV. Nei pazienti dei centri di riferimento, o che sono stati sottoposti ad una qualche forma di trattamento come le misure di prevenzione, o le diete speciali o sono sotto terapia/e, gli studi su coorti neonatali sono costosi da realizzare e di conseguenza sono rari. Nelle prime coorti neonatali, si è stimato che l'APLV svolga il suo corso entro un anno¹⁸. In queste popolazioni i bambini erano cresciuti esenti da allergia dall'età di 1, 2, 3, 5, 10 e 15 anni rispettivamente nel 56%, 77%, 87%, 92% e 97% dei casi¹⁹. Ulteriori studi su coorti neonatali hanno riportato una durata della malattia più lunga con lo sviluppo di tolleranza nel 44% dei casi a 1,6 anni e nel 51% dei casi entro i 2 anni successivi alla diagnosi. Gli studi di riferimento indicano che nella maggior parte dei casi (80%) la tolleranza è raggiunta entro 3 o 4 anni²⁰⁻²² ma i risultati variano a seconda del metodo di follow-up. Metodologicamente parlando, il test alimentare orale per valutare sia la malattia all'esordio che lo sviluppo della tolleranza durante il follow-up, fornisce informazioni gold-standard. In uno studio finlandese, si è riscontrato che i bambini con reazioni ritardate sviluppano la tolleranza prima di quelli con reazioni immediate (64%, 92%, e 96% rispetto al 31%, 53% e 63%, alla fine dello studio dopo 2, 3 e 4 anni, rispettivamente²³. Diversi studi riportano che tra i pazienti allergici con sintomi clinici, il 15% dei bambini con APLV IgE-mediata rimane ancora allergico dopo 8,6 anni considerando che tutti i bambini con malattia non IgE-mediata sviluppano tolleranza più precocemente, in media dopo 5,0 anni^{19 23 24}. In Italia, in una coorte di pazienti pediatrici inviati ad un centro terzo per un test DBPCFC per il latte vaccino, la durata mediana dell'APLV è stata di 23 mesi mentre il 23% dei bambini ha acquisito la tolleranza 13 mesi dopo la diagnosi ed il 75% dopo 43 mesi²². In studi retrospettivi condotti in centri di riferimento, la durata dell'APLV differisce in base all'impostazione. In una popolazione di bambini, minori di 3 mesi di età, con APLV associata a proctite allergica, ed allattati al seno, la tolleranza è stata raggiunta tra i 6 ed i 23 mesi²⁵. In uno studio israeliano, meno della metà dei bambini con diagnosi di APLV IgE-mediata la superò durante i primi nove anni di vita²⁶. Uno studio americano ha riportato una durata dell'APLV molto più lunga di quella riscontrata negli studi prospettici, mostrando tolleranza in solo il 54% dei bambini dopo un periodo mediano di osservazione di 54 mesi, oltre al dato che l'80% dei bambini non tollerava il latte fino ai 16 anni di età²⁷. Gli autori ammettono tuttavia che alcuni problemi potrebbero portare ad una sovrastima della durata della malattia. Tra questi, si dovrebbe considerare il fatto che bambini ritenuti ancora allergici al latte, in realtà avrebbero superato la loro allergia, ma non sono stati sottoposti al test alimentare orale.

La storia naturale dell'APLV sembra variare in base alla diagnosi con OFC in aperto o DBPCFC, al livello delle IgE specifiche, al metodo di valutazione (condizioni sperimentali in aperto *versus* cieco) ed alla frequenza dei ri-test durante il follow-up. Pertanto la nostra comprensione della storia naturale dell'APLV rimane piena di variabili procedurali e richiede ulteriori studi prospettici su grandi coorti non selezionate. Generalizzare da questi studi è ulteriormente complicato dall'adozione di diversi criteri di selezione della

popolazione^{21 23 28}. A volte non è riportata neppure l'età di insorgenza dei sintomi²⁴. Nel loro insieme, le diverse modalità di definizione clinica, nonché il disegno retrospettivo di molti di questi studi, ci permettono al massimo di generare ipotesi sulla storia naturale dell'APLV^{26 27}. Un'influenza forse assai importante sugli esiti dell'APLV e per la quale vi è una scarsità di dati è la genetica. Bambini nei quali i sintomi respiratori si sviluppano fin dall'esordio, con sensibilizzazione a più alimenti e con un'iniziale sensibilizzazione ai comuni allergeni respiratori, mostrano una più lunga durata della malattia²². Questi risultati, che conseguono alle conclusioni di precedenti studi epidemiologici^{7 17}, suggeriscono che l'influenza dei fenotipi allergici al di là dei fattori ambientali diretti, giochi un ruolo nel destino dell'APLV. Presi nel loro insieme, questi studi lasciano intendere che il modello di marcia allergica è applicabile solo in determinati fenotipi piuttosto che a tutti gli individui atopici: nel caso dell'APLV, ci possono essere più fenotipi diversi che, se identificati, potrebbero meritare una strategia terapeutica personalizzata per le diverse popolazioni di pazienti atopici.

Quali fattori possono modificare il corso dell'APLV?

L'esordio dell'APLV è legato all'esposizione agli antigeni, con un ruolo sempre più riconosciuto di co-stimolazione molecolare a livello delle cellule delle mucose che presentano l'antigene^{29 30} (vedi Capitolo 5). L'allergia al latte è il risultato dell'esposizione ripetuta a un trigger proteico del latte e l'esclusione di questo alimento, una volta identificato, può prevenire le reazioni. Tuttavia, l'esclusione totale di alimenti così importanti ed ubiqui come il latte è difficile da ottenere e le esposizioni minori non intenzionali ripetute tramite la cute, le mucose respiratorie o gastrointestinali, potrebbero essere associate a sensibilizzazione; viceversa assumere grandi quantità di allergene per via orale potrebbe indurre tolleranza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che, in determinate circostanze, la tolleranza si può sviluppare attraverso l'apoptosi mediante esposizione ad elevati carichi di antigene³¹. Diversi studi hanno dimostrato che la tendenza delle cellule T a diventare tolleranti può essere stimolata dall'ingestione di quantità minime dell'allergene incriminato^{32 33}. La vasta gamma di allergeni che può essere introdotta con la dieta, è un fattore di rischio evidente per lo sviluppo precoce di un'allergia quando il sistema immunitario è ancora funzionalmente immaturo, ma non si può ancora stabilire se il contatto precoce con un potenziale antigene sia in grado di modulare la risposta dell'organismo verso l'iper-reattività o la tolleranza. Allo stesso modo, l'impatto nello sviluppo di allergie o di APLV con l'introduzione precoce o ritardata di cibi solidi rimane inconcludente³⁴. Ci sono prove che l'esposizione a dosi minime di latte nel periodo neonatale aumenta la probabilità di diventare sensibili al latte più avanti nell'adolescenza^{24 35}, e che l'esposizione a quantità minime di proteine del latte vaccino è associata con il rischio di maggiore durata dell'APLV.

Quali fattori predicono la durata dell'APLV?

Una storia familiare di malattia atopica, la progressione clinica dell'asma, della rinite e dell'eczema³⁷, l'esordio dei sinto-

mi cutanei e respiratori (asma e rinite) e/o sintomi gastrointestinali, sono considerati come fattori di rischio per la persistenza od il rallentamento della risoluzione dell'APLV^{22 27} tramite il coinvolgimento di diversi altri organi bersaglio. Anche la presenza di sintomi importanti al momento della diagnosi sta con una peggiore prognosi sulla durata della malattia^{22 38-40}. In uno studio di coorte pediatrica, il diametro del pomfo allo SPT con latte fresco è risultato significativamente correlato con il mancato raggiungimento della tolleranza²², anche se questo non è stato osservato in tutti gli studi. In tutti i pazienti con APLV e SPT negativo ad un anno di vita, la tolleranza si sviluppa entro il terzo anno. Invece il 25% dei bambini di un anno con prick test positivo al tre anni era ancora allergico. Una co-sensibilizzazione valutata sulla cute e la presenza di IgE specifiche in particolare per manzo, uova, grano e soia sono elementi predittivi per una più lunga durata. Così lo sono la co-sensibilizzazione ai comuni allergeni inalanti e la presenza di alti livelli di anticorpi IgE per latte vaccino riscontrati al momento della diagnosi e durante il corso della malattia. È stato riportato che la riduzione dei livelli di IgE specifiche per il latte è correlata con lo sviluppo di tolleranza²³ e che un 99% di riduzione della concentrazione delle IgE specifiche per il latte oltre i 12 mesi si traduce nel 94% di possibilità di raggiungere la tolleranza alle proteine del latte vaccino nello stesso arco di tempo²⁸. Corrispondentemente, il tempo necessario per raggiungere la tolleranza alle proteine del latte vaccino può essere stimato dalla diminuzione dei livelli delle IgE specifiche²⁸. Tuttavia, altri studi⁴¹ concludono che questa prevedibilità vale solo per quei pazienti con dermatite atopica, mentre i livelli degli anticorpi IgE specifici per il latte possono essere utili nel momento della prima diagnosi, ma non possono essere attendibilmente utilizzati per predire la tolleranza nella popolazione generale allergica al latte. Anche la dose provocante all'OFC è stata correlata con la durata dell'APLV. In uno studio di coorte, minore è la dose di latte vaccino sufficiente per innescare una reazione positiva al momento della diagnosi, più a lungo sembra durare la malattia²². I livelli di anticorpi IgE specifici per il latte vaccino variano nel tempo ed anche questo dato è stato correlato con la durata dell'APLV^{21 27 28}. Anche per lo SPT si deve prendere in considerazione l'associazione tra il raggiungimento della tolleranza e le concentrazioni anticorpali per il latte (specialmente della caseina) e per altri alimenti (come la carne bovina, la soia, le uova ed il grano^{22 27}) od allergeni inalanti²². A prescindere dalla storia familiare, esiste una correlazione significativa tra i livelli iniziali delle IgE specifiche per gli allergeni più comuni ed un ritardo nella realizzazione della tolleranza alle proteine del latte vaccino. Tuttavia, in una popolazione di bambini con storia familiare di atopia, la sensibilità verso il comune cibo e gli allergeni inalati durante il primo anno di vita è significativa e predittiva per lo sviluppo di malattie atopiche all'età di sei anni⁴². Indipendentemente dall'età del paziente, i sintomi allergici legati all'ingestione di proteine del latte vaccino, alla sensibilizzazione all' α -1 caseina⁴³, alla β -caseina ed alla kappa-caseina sono stati associati con un'allergia persistente al latte. Diversi studi hanno suggerito che i pazienti allergici latte e che generano anticorpi IgE contro un gran numero di epitopi sequenziali manifestano allergie più persistenti rispetto

a quelli che generano anticorpi principalmente per epitopi conformazionali. Non è noto se nella tolleranza alle proteine del latte vaccino correlata con concentrazioni ridotte di epitopi delle cellule T della caseina in entrambe le allergie, IgE^{44,45} o non IgE-mediate, possano essere coinvolte – anche se con un coinvolgimento diverso – le strutture terziarie o le strutture lineari degli epitopi della caseina⁴⁶. Tuttavia, nei pazienti atopici il mantenimento della tolleranza è noto per essere associato con concentrazioni persistentemente elevate di anticorpi IgG4 specifici per il latte. Sulla base di queste osservazioni, resta da vedere se i pazienti con APLV possono essere sottoposti a screening per questi anticorpi IgE specifici per gli epitopi del latte, con un risultato positivo che indichi allergia persistente, nonostante l'età, e se questi parametri hanno un significato clinico nei diversi sottogruppi di pazienti in parallelo con il crescere delle conoscenze sulla storia naturale della malattia.

Bibliografia

- 1 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- 2 de Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, et al. *Multiple food allergy - a possible diagnosis in breastfed infants*. *Acta Paediatr* 1997;86:1042-6.
- 3 Järvinen K-M, Mäkinen-Kiljunen S, Suomalainen H. *Cow's milk challenge via human milk evokes immune responses in suckling infants with cow's milk allergy*. *J Pediatr* 1999;135:506-12.
- 4 Järvinen K-M, Suomalainen H. *Development of cow's milk allergy in breast-fed infants*. *Clin Exp Allergy* 2001;31:978-87.
- 5 Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. *Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates*. *Pediatr Int* 2009;51:544-7.
- 6 Lau S, Nickel R, Niggemann B, et al. *The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS)*. *Paed Res Rev* 2002;3:265-72.
- 7 Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al.; Multicenter Allergy Study Group. *The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
- 8 Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. *Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present*. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
- 9 Wickman M. *Experience with quantitative IgE antibody analysis in relation to allergic disease within the BAMSE birth cohort – towards an improved diagnostic process*. *Allergy* 2004;59:S78:30-1.
- 10 Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. *The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults*. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:567-73.
- 11 Ford RPK, Taylor B. *Natural history of egg hypersensitivity*. *Arch Dis Child* 1982;57:649-52.
- 12 Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, et al. *Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304-9.
- 13 Busse PJ, Nowak-Wegrzyn AH, Noone SA, et al. *Recurrent peanut allergy*. *N Engl J Med* 2002;347:1535-6.
- 14 Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. *The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence*. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183-9.
- 15 De Frutos C, Zapatero L, Rodriguez A, et al. *Re-sensitization to fish after a temporary tolerance. Case report*. *Allergy* 2003;58:1067-8.
- 16 Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, et al. *Food allergy in children and potential allergy medicine users in Europe. A randomised telephone survey of children in 10 European nations*. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:290-5.
- 17 Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. *Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease*. *Allergy* 2005;60:1280-6.
- 18 Høst A. *Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects*. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:1-36.
- 19 Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. *Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood*. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;3:23-8.
- 20 Hill DJ, Firer MA, Ball G, et al. *Natural history of cow's milk allergy in children: immunological outcome over 2 years*. *Clin Exp Allergy* 1993;23:124-31.
- 21 García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, et al. *Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants*. *Clin Exp Allergy* 2004;34:866-70.
- 22 Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. *Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:166-73.
- 23 Vanto T, Hellepila S, Juntunen-Backman K, et al. *Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow milk hypersensitivity*. *J Pediatr* 2004;144:218-22.
- 24 Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, et al. *Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-75.
- 25 Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, et al. *Hemorrhagic colitis in exclusively breast-fed infants*. *Arch Pediatr* 2003;10:772-5.
- 26 Levy Y, Segal N, Garty B, et al. *Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel*. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:589-93.
- 27 Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. *The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
- 28 Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. *Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
- 29 Nagler-Anderson C. *Tolerance and immunity in the intestinal immune system*. *Crit Rev Immunol* 2000;20:103-20.
- 30 Mayer L, Sperber K, Chan L. *Oral tolerance to protein antigens*. *Allergy* 2001;56:12-5.
- 31 Chen Y, Inobe J, Marks R. *Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance*. *Nature* 1995;376:177-80.
- 32 Weiner HL, Friedman F, Miller A. *Oral tolerance: immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens*. *Annu Rev Immunol* 1994;12:809-37.
- 33 Faria AM, Weiner HL. *Oral tolerance*. *Immunol Rev* 2005;206:232-59.
- 34 Immune Tolerance Network. *About the LEAP Study*. Available at: http://www.leapstudy.com/study_about.html. Accessed December 1, 2009.
- 35 Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, et al. *Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-61.
- 36 Terracciano L, Bouygue GR, Sarratud T, et al. *Impact of dietary regimen on the duration of cow's milk allergy. A random allocation study*. *Clin Experim Allergy* 2010;40:637-42.
- 37 Notarbartolo A, Carroccio A. *Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease*. *Clin Exp Allergy* 1998;28:817-23.
- 38 Bock SA. *The natural history of food sensitivity*. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:173-7.
- 39 Sampson HA, Scanlon SM. *Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis*. *J Pediatr* 1989;115:23-7.
- 40 James JM, Sampson HA. *Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy*. *J Pediatr* 1992;121:371-7.
- 41 Niggemann B, Celik-Bilgili S, Ziegert M, et al. *Specific IgE lev-*

- els do not indicate persistence or transience of food allergy in children with atopic dermatitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14:98-103.
- ⁴² Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, et al. for the GINIplus Study Group. *Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI Study.* *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19:180-7.
- ⁴³ Chatchatee P, Jarvinen K-M, Bardina L, et al. *Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on α s1-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy.* *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.
- ⁴⁴ Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, et al. *Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy.* *Clin Exp Allergy* 2001;31:1599-606.
- ⁴⁵ Järvinen KM, Beyer K, Vila L, et al. *B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy.* *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:293-7.
- ⁴⁶ Sletten GB, Halvorsen R, Egaas E, et al. *Casein-specific immunoglobulins in cow's milk allergic patient subgroups reveal a shift to IgA dominance in tolerant patients.* *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:71-80.
- ⁴⁷ Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJ, et al. *Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4.* *Clin Exp Allergy* 2007;37:1103-10

Trattamento dell'APLV secondo le Linee Guida precedenti

Il principio fondamentale nel trattamento dell'APLV è l'eliminazione dalla dieta delle proteine del latte vaccino. Durante l'allattamento e nei bambini sopra i due anni di età, una formula sostitutiva può non essere necessaria. Nei neonati non allattati al seno e nei bambini sotto i due anni, la sostituzione con una formula sostitutiva è obbligatoria.

In questo caso, la scelta della formula deve valutare una serie di considerazioni (Capitolo 12).

I seguenti fattori devono essere considerati per il trattamento dell'APLV:

1. La dieta di eliminazione deve essere efficace e completa. Alcuni bambini possono tollerare alcuni prodotti da forno.
2. Devono anche essere evitate inalazioni e contatto con la pelle.
3. Secondo il diritto dei consumatori dovrebbe esserci nella legislatura un'adeguata etichettatura che indichi gli ingredienti dei prodotti.
4. L'allergia alla carne bovina implica nella maggior parte dei casi allergia al latte vaccino, ma il contrario non è generalmente vero.
5. Tutte le diete di eliminazione devono essere nutrizionalmente sicure soprattutto nel primo e nel secondo semestre di vita.
6. La compliance della dieta deve essere attentamente monitorata per tutto il trattamento.
7. Devono essere effettuati controlli periodici attraverso challenge diagnostici per evitare che diete di eliminazione alimentare siano prolungate inutilmente.

La Tabella I riassume le raccomandazioni formulate dalle società scientifiche internazionali così come, diversi consensus document sul trattamento dell'APLV.

In quanto allergia alimentare, l'APLV non fa eccezione alla regola generale che "la gestione si basa principalmente sull'evitare l'esposizione ai cibi sospetti o accertati" ¹. Pertanto, il principio chiave nel trattamento dell'APLV, indipendentemente dal tipo clinico, è l'eliminazione alimentare delle proteine del latte vaccino. Nei neonati allattati al seno, e nei bambini sopra i 2 anni di età, può non essere necessaria una formula sostitutiva. Nei neonati non allattati al seno e nei bambini sotto i 2 anni di età, la sostituzione con una formula sostitutiva è obbligatoria. In questo caso, la scelta della formula deve tenere conto di una serie di considerazioni (vedi valutazione GRADE).

In pratica, in tutti i casi i fattori da considerare sono i seguenti:

1. Per evitare effetti indesiderati di sintomi persistenti, la dieta di eliminazione deve essere efficace e completa. Quindi per informare le scelte dei genitori, le liste di alimenti accettabili e gli eventuali sostituti adeguati devono essere fornite con l'aiuto di un dietista ².
2. Le proteine del latte possono essere presenti in forme inalanti o da contatto, entrambe in grado di scatenare reazioni gravi ³⁻⁵, tali esposizioni devono essere monitorate per evitare il contatto accidentale.
3. Le proteine del latte possono essere accidentalmente ingerite in preparazioni alimentari; pertanto sono necessarie in tutto il mondo norme a garanzia che l'etichettatura sia chiaramente dettagliata nei prodotti alimentari trasformati o confezionati.
4. Poiché una reazione crociata tra proteine del latte e carne bovina non è la regola, l'eliminazione delle altre proteine bovine dovrebbe essere valutata caso per caso: mentre praticamente tutti i bambini allergici alla carne bovina sono allergici al latte ⁶, il contrario non è vero ⁷.
5. Particolare attenzione deve essere rivolta alla prescrizione di una dieta nutrizionalmente sicura. Un ridotto apporto di energie, grassi e proteine è stato riportato nei bambini APLV in dieta priva di latte vaccino ⁸. A dimostrazione che non si tratta solo di una affermazione teorica, casi di grave malnutrizione sono stati segnalati in bambini trattati con l'eliminazione del latte per motivi diversi ⁹⁻¹¹. Così, la dieta di eliminazione del latte vaccino deve essere formalmente valutata per la sua adeguatezza nutrizionale per quanto riguarda proteine, energia, calcio, vitamina D e altri contenuti di micronutrienti.
6. Deve essere trovata una buona qualità di fonti proteiche alternative, sia dal punto di vista allergologico che nutrizionale. Particolare attenzione deve essere rivolta alla valutazione della sicurezza dei dati nutrizionali dei sostituti del latte in periodi particolari come il primo ¹² e il secondo anno di vita ¹³.
7. La compliance, con l'apporto di consigli dietetici, deve essere verificata per tutta la fase terapeutica. In alcuni contesti culturali, la piena compliance durante le diete di eliminazione non è sempre fattibile per il latte ¹⁴, e su questa osservazione si sono basate strategie alternative utilizzate in bambini con grave APLV non in grado di evitare le esposizioni accidentali ¹⁵.
8. Quando il challenge diagnostico indica che il bambino tollera piccole dosi, evitare completamente l'assunzione del latte potrebbe non essere sempre necessario.

Tab. 1. Trattamento dell'allergia al latte secondo le attuali raccomandazioni in diversi paesi.

	ESPACI/ESPGHAN 1999 ¹⁹	AAP 2000 ²⁰	Nessuna Società scientifica 2007 ^{21*}	Consensus Australiano 2008 ²²
Bambini allattati al seno	Esclusivamente per i bambini allattati al seno, dovrebbe essere provata una rigorosa eliminazione dalla dieta materna delle proteine responsabili	L'eliminazione del latte vaccino dalla dieta materna può portare alla risoluzione dei sintomi allergici nel neonato allattato. Se i sintomi non migliorano o le madri non sono in grado di seguire un regime dietetico molto rigoroso, per alleviare i sintomi possono essere utilizzate formule sostitutive	I bambini allattati al seno con documentata allergia al latte vaccino dovrebbero essere trattati con una dieta priva di latte vaccino. Continuare l'allattamento al seno ma evitare le proteine del latte vaccino nella dieta materna (più supplemento di calcio)	L'allattamento al seno può essere continuato e le raccomandazioni sono di evitare l'assunzione materna di proteine del latte vaccino
Bambini alimentati con latti in formula	L'eliminazione degli allergeni è piuttosto semplice nei bambini alimentati esclusivamente con latti in formula	eHF (Formula altamente idrolizzata) o SF (Formula di Soia)	Da lieve a moderata allergia al latte vaccino: eHF Quando: • il bambino rifiuta di bere eHF, ma accetta il latte formulato a base di aminoacidi (AAF) • i sintomi non migliorano dopo 2-4 settimane con eHF • il rapporto costo-beneficio favorisce AAF AAF Grave allergia al latte vaccino Ricorrere ad uno specialista pediatra. Nel frattempo, dovrebbe essere iniziata una dieta di eliminazione con AAF	
Formula parzialmente idrolizzata (pHF)	Da non usare per il trattamento dell'allergia al latte vaccino	Non è destinata ad essere utilizzata per il trattamento dell'allergia al latte vaccino		pHF (conosciuto come ipoallergenico - HA) non ha impiego nel trattamento dell'allergia al latte vaccino
Formula altamente idrolizzata (eHF)	Le proteine altamente idrolizzate sono raccomandate per il trattamento dei bambini con allergia al latte vaccino	Almeno il 90% dei bambini con allergia al latte vaccino tollera formule altamente idrolizzate	Alcune eHF a base di siero e caseina hanno soddisfatto i criteri per essere considerate una formula terapeutica: tollerata da almeno il 90% dei bambini con allergia al latte vaccino (con una confidenza del 95%)	Adatta per il trattamento dell'allergia al latte vaccino
Formula di soia (SF)	Le formule con proteine isolate di soia non sono raccomandate per il trattamento iniziale dell'allergia alimentare nei bambini	Sebbene le formule di soia siano non ipoallergeniche, possono essere utilizzate dai bambini con sintomi di allergia al latte associati ad Ig E, in particolare dopo i 6 mesi di età	<ul style="list-style-type: none"> • Sono non ipoallergeniche • Significativamente meno costose, meglio accettate di eHF e AAF, ma • Alto rischio di allergia alla soia soprattutto nei primi 6 mesi • Alta concentrazione di fitati, alluminio e fitoestrogeni (isoflavoni), possibili effetti indesiderati 	Adatta al trattamento dell'allergia al latte vaccino
Altri latti	I bambini con allergia al latte vaccino non dovrebbero essere alimentati con preparazioni a base di latte non modificato di altre specie (come latte di capra o di pecora) perché vi è un alto rischio di cross-reattività	Il latte di capra e di altri animali o le formule contenenti una gran quantità di proteine animali intatte non sono sostituiti adeguati del latte materno o dei latti formulati a base di latte vaccino	L'utilizzo di proteine di mammiferi immo-dificate, compreso il latte di mucca, di pecora, di bufala, di cavallo o di capra non modificato, o il latte di soia o di riso non modificati, non sono raccomandati nei bambini	Non vi è spazio per latti di altri mammiferi (come il latte di capra) nel trattamento dell'allergia al latte vaccino
Formula di soia idrolizzata (HSF)	Le proteine altamente idrolizzate sono raccomandate per il trattamento di bambini con allergia alle proteine del latte vaccino (non specificato se anche HSF)		L'eHFS a base di un'altra fonte proteica ha soddisfatto i criteri per essere considerato una formula terapeutica: tollerata da almeno il 90% dei bambini con allergia al latte vaccino (con una confidenza del 95%) (HSF non espressamente citato)	
Formula di riso idrolizzata (HRF)	Non esisteva al momento della stesura delle raccomandazioni	Non esisteva al momento della stesura delle raccomandazioni	L'eHFS a base di un'altra fonte proteica ha soddisfatto i criteri per essere considerato una formula terapeutica: tollerata da almeno il 90% dei bambini con allergia al latte vaccino (con una confidenza del 95%) (HRF non espressamente citato)	Al momento della stesura delle raccomandazioni, non disponibile in Australia

Tab. I. (continua).

	ESPACI/ESPGHAN 1999 ¹⁹	AAP 2000 ²⁰	Nessuna Società scientifica 2007 ^{21*}	Consensus Australiano 2008 ²²
Formula a base di aminoacidi (AAF)	È considerata non allergenica. I pazienti altamente sensibili (per esempio, pazienti reattivi a eHF) possono avere necessità di un prodotto dietetico a base di aminoacidi	Tollerata	AAF ha soddisfatto i criteri per essere considerata una formula terapeutica: tollerata da almeno il 90% dei bambini con allergia al latte vaccino (con una confidenza del 95%)	Adatta al trattamento dell'allergia al latte vaccino
Differenziazione delle raccomandazioni in base al fenotipo	No, soltanto tra Ig-E mediato e non Ig E mediato, ma le raccomandazioni non differiscono	I bambini con sintomi di allergia associati ad Ig E, possono beneficiare del latte di soia, dopo i 6 mesi di età (eHF prima dei 6 mesi) Sindromi non Ig E associate come enterocoliti, proctocoliti, sindrome di malassorbimento o esofagiti, eHF		Età inferiore a 6 mesi: eHF per ipersensibilità immediata (non-anafilattica), FPIES, eczema atopico, sintomi gastrointestinali e proctocolite indotta da proteine alimentari Età superiore a 6 mesi: SF per reazioni di ipersensibilità immediata, sintomi gastrointestinali o dermatite atopica in assenza di ritardo di crescita AAF di prima scelta nell'anafilassi e nell'esofagite eosinofila
Formula da somministrare durante la fase diagnostica di eliminazione			Allergia al latte vaccino lieve-moderata: eHF o AAF Allergia al latte vaccino grave: AAF	
Anafilassi	eHF	SF (nessuna indicazione specifica per anafilassi, solo per allergia al latte vaccino mediata da Ig E)		AAF
Reazioni gastrointestinali immediate	eHF	SF di prima scelta, eHF di seconda		eHF età inferiore a 6 mesi, AAF superiore a 6 mesi
Reazioni respiratorie Ig E mediate	eHF	SF di prima scelta, eHF di seconda		eHF età inferiore a 6 mesi, AAF superiore a 6 mesi
Reazioni cutanee Ig E mediate	eHF	SF di prima scelta, eHF di seconda		eHF età inferiore a 6 mesi, AAF superiore a 6 mesi
Dermatite atopica	eHF	SF di prima scelta, eHF di seconda scelta? nessuna raccomandazione specifica		eHF età inferiore a 6 mesi, AAF superiore a 6 mesi
Reazioni gastrointestinali ritardate	eHF	eHF: "nei bambini con reazioni avverse alle proteine alimentari e enteropatia con malassorbimento, l'utilizzo di un latte formulato con allergenicità altamente ridotta (formula altamente idrolizzata o miscela di aminoacidi), senza lattosio e con trigliceridi a media catena, può essere utile fino a che non è ristabilita la funzione di assorbimento della mucosa"		eHF età inferiore a 6 mesi, AAF superiore a 6 mesi. AAF nell'esofagite eosinofila
Sindrome di Heiner	eHF	eHF? nessuna raccomandazione specifica		eHF? AAF? nessuna raccomandazione specifica
Follow-up	Risomministrazioni controllate dovrebbero essere eseguite ad intervalli regolari per evitare una prolungata dieta di eliminazione non necessaria			

*Le linee guida supportate dalle Società sono intese per pediatri generici e/o medici generici. Le raccomandazioni sono valide per allergia al latte vaccino da lieve a moderata. In caso di sospetta allergia al latte vaccino grave, rivolgersi allo specialista.

È stato riportato che diete con limitate quantità di latte, molto riscaldato, non inducono reazioni allergiche gravi¹⁶. Tale approccio potrebbe fornire un sostanziale miglioramento della qualità della vita degli individui allergici al latte¹⁷, ma gli studi sui prodotti caseari da forno sono ancora nelle fasi iniziali ed è prematuro suggerire questa come una raccomandazione generale.

9. Come la storia naturale dimostra, molti bambini con APLV modificano la loro condizione allergica, quindi una periodica rivalutazione della tolleranza al LV attraverso challenge diagnostici è obbligatoria per evitare che i bambini con questa condizione continuino una dieta di eliminazione inutile.

La Tabella I riporta le raccomandazioni finora rilasciate da documenti ufficiali delle società scientifiche internazionali¹⁸⁻²⁰, e consensi largamente diffusi sul trattamento dell'APLV²¹⁻²². Questi non sono i soli documenti del settore. Documenti programmatici nazionali e Linee Guida sono state prodotte in Germania²³⁻²⁴, Olanda²⁵, Finlandia²⁶, e Argentina²⁷, riflettendo le esigenze e le visioni generali e locali. Visto che le strategie decisionali nella gestione dell'APLV includono problemi correlati alle situazioni locali (indicatori del benessere umano per il paese, prevalenza della malattia in una determinata popolazione, metodi di diagnosi, disponibilità locale di formule, ed il loro prezzo, disponibilità dei potenziali sostituti del latte che differiscono dai prodotti disponibili a livello mondiale, rimborsi dai servizi sanitari), questi documenti non solo sono possibili, ma necessari. Questo comitato speciale incoraggia la produzione di documenti locali durante la fase di implementazione del DRACMA per favorire un approccio flessibile ma evidence-based di strategie di trattamento in tutto il mondo.

Bibliografia

- 1 American College of Allergy, Asthma, & Immunology. *Food allergy: a practice parameter*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96 (3 Suppl 2):S1-68.
- 2 Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, et al. *Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS)*. Allergy 2004;59(Suppl 78):78-85.
- 3 Tan BM, Sher MR, Good RA, et al. *Severe food allergies by skin contact*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:583-6.
- 4 Roberts G, Lack G. *Relevance of inhalational exposure to food allergens*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:211-5.
- 5 Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, et al. *Anaphylaxis to rice by inhalation*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:193-5.
- 6 Fiocchi A, Travaini M, Sala M, et al. *Allergy to cow's milk in beef allergic children*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:64.
- 7 Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. *Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:293-300.
- 8 Henriksen C, Eggesbø M, Halvorsen R, et al. *Nutrient intake among*

two-year-old children on cows' milk-restricted diets. Acta Paediatr 2000;89:272-8.

- 9 Novembre E, Leo G, Cianferoni A, et al. *Severe hypoproteinemia in infant with AD*. Allergy 2003;58:88-9.
- 10 Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, et al. *Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives*. Pediatrics 2001;107:E46.
- 11 Nguyen J, Cazassus F, Atallah A, et al. *Kwashiorkor after an exclusion diet for eczema*. Presse Med 2001;30:1496-7.
- 12 Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, et al. *Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy*. J Pediatr 1995;127:550-7.
- 13 Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, et al. *Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:599-606.
- 14 Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CMA, et al. *Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention*. Eur J Clin Nutr 2006;60:1384-90.
- 15 Longo G, Barbi E, Berti I, et al. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk induced reactions*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:343-7.
- 16 Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. *Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:342-7.
- 17 Skripak JM, Wood RA. *Mammalian milk allergy: avoidance strategies and oral desensitization*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:259-64.
- 18 Hydrolysed cow's milk formulae. *Allergenicity and use in treatment and prevention*. An ESPACI position paper. European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:101-11.
- 19 Høst A. *Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy*. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999;81:80-4.
- 20 American Academy of Pediatrics. *Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas*. Pediatrics 2000;106(2 Pt 1):346-9.
- 21 Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants*. Arch Dis Child 2007;92:902-8.
- 22 Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al.; Australian consensus panel. *Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion*. Med J Aust 2008;188:109-12.
- 23 Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko B, et al. *Positionspapier. Das Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie*. Pädiatrische Allergologie 2005;4:14-8.
- 24 Kirchlechner V, Dehlink E, Szepfalusi Z. *Cow's milk allergy: guidelines for the diagnostic evaluation*. Klin Padiatr 2007;219:201-5.
- 25 Kneepkens CMF, Van Drongelen KI, Aarsen C. *Landelijke standard voedselallergie bij zuigelingen [National standard for food allergy in infants]*. 5th ed. Den Haag: Voedingscentrum 2005, p. 80.
- 26 Finnish Paediatric Society. *Food allergy in children*. Duodecim 2004;120:1524-38.
- 27 Orsia M, Fernández A, Follett FR, et al. *Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca*. Arch Argent Pediatr 2009;107:459-70.

Quando è possibile eliminare le proteine del latte dalla dieta senza sostituire il latte vaccino?

Riassunto

Il modo più semplice per affrontare l'APLV è di evitare l'assunzione delle proteine del latte vaccino. Una dieta a base di latte è necessaria fino all'età di due anni. Prima dei due anni, è necessario un sostituto del latte di adeguato valore nutrizionale.

- Per i neonati allattati al seno: alle madri sarà consigliato di continuare l'allattamento al seno evitando latte e derivati. La madre richiederà supplementi di calcio durante la dieta priva di latte.

- Per i neonati non allattati al seno: i sostituti disponibili includono vari tipi di idrolisato spinto di proteine del latte vaccino (eHF) basati su sieroproteine o caseina, formule di soia, idrolizzati di soia e riso e formule a base di aminoacidi. Il valore di queste formule è sottoposto a valutazione GRADE nel Capitolo 13.

In ogni caso, la dieta del bambino allergico al latte deve essere basata su liste di alimenti tollerati e sui possibili sostituti, adeguati al contesto nazionale e all'ambiente clinico in cui il paziente si trova.

Il pannello DRACMA auspica che tutti gli interventi dietetici e le strategie di esclusione dell'alimento siano rivalutate con i pazienti e le loro famiglie annualmente, idealmente attraverso un challenge alimentare svolto sotto controllo medico (vedere la sezione Diagnosi). Sintomi significativi che si presentassero dopo ingestione accidentale dell'alimento possono essere considerati equivalenti di un challenge alimentare positivo e la procedura del follow-up potrà essere riprogrammata di conseguenza.

Introduzione

I neonati allattati esclusivamente al seno e bambini di più di due anni non avranno bisogno di sostituire il latte vaccino, se sarà fornito un adeguato apporto di calcio (600-800 mg/die). Dal punto di vista di questi pazienti, l'esclusione del latte significa non poter condividere alcuni alimenti con i loro coetanei non allergici, fatto che limita la loro qualità di vita; dalla prospettiva del medico, le preoccupazioni educazionali principali riguardano l'educazione e la recettività del paziente e dei genitori ad osservare scrupolosamente l'esclusione dell'alimento dalla dieta, incoraggiando la compliance.

I presupposti per un risultato positivo, in una fase di esclusione alimentare, dipendono da una spiegazione completa di tutti questi fattori con tutte le parti coinvolte.

Prescrivere una dieta efficace

Una strategia di successo di esclusione alimentare, programmata con la famiglia dei pazienti, si basa sull'evitare in assoluto il contatto con proteine del latte vaccino. Per i neonati allattati al seno, questo comporta il consigliare alle madri di continuare l'allattamento al seno, evitando del tutto il latte e derivati¹. Anche le piccole quantità di proteine del latte presenti nel latte materno possono provocare durante l'allattamento reazioni allergiche nei bambini sensibilizzati². Pertanto la mamma nutrice dovrà seguire una dieta priva di latte, integrata con calcio (1000 mg/die divisi in diverse dosi).

Per i neonati non allattati al seno dovrà essere proposta una formula sostitutiva. Le attuali Linee Guida definiscono formula terapeutica una formula tollerata almeno al 90% (con il 95% CI) dei lattanti con allergia alle proteine del latte vaccino³. Questi criteri sono soddisfatti da alcune formule di siero di latte vaccino idrolizzato spinto e/o formule di caseina, idrolizzati di soia e riso, e da formule a base di aminoacidi (AAF). Al fine di massimizzare il risultato diagnostico della fase di eliminazione dovrebbe essere proposto il sostituto meno allergenico. I bambini possono reagire ai residui allergenici nell'eHF (formule idrolizzate estese), con un rischio di fallimento fino al 10% nei bambini con APLV⁴. I residui allergenici nell'eHF sono responsabili del fallimento della terapia in questa fase⁵, tali formule sono solite dare manifestazioni principalmente gastrointestinali rispetto all'AAF^{6,7}. Tuttavia, reazioni immediate sono state riportate anche in occasione di trattamenti con eHF⁸. In questi casi, i medici dovrebbero considerare sia formule idrolizzate di riso (HRF) sia formule a base di aminoacidi (AAF), la cui sicurezza è ben documentata^{9,10}, e che forniscono un'adeguata nutrizione^{8,11} promuovendo l'aumento di peso e favorendo la crescita.

Pianificare un regime dietetico di esclusione di tutte le proteine del latte vaccino dalla dieta e da tutti i cibi preconfezionati, richiede collaborazione tra società scientifiche, medici di base ed operatori sanitari che va oltre le procedure di ufficio. In particolare per gli alimenti per l'infanzia, occorre creare liste di alimenti consentiti e di sostituti adeguati al contesto nazionale e all'ambiente clinico in cui i pazienti si trovano; queste liste, redatte da varie fonti, vanno poi adattate alle esigenze del singolo paziente¹². Un dietista può essere di aiuto in questa fase. Per i bambini e gli adolescenti, che sono i maggiori consumatori di prodotti alimentari industrialmente preconfezionati, riconoscere i segnali di pericolo

può essere più difficile che nella popolazione adulta. Una contaminazione accidentale con il latte è difficile da evitare ed antieconomica rispetto all'eliminazione costante dalla catena alimentare. Inoltre per i neonati e i bambini deve essere trovata un'alternativa di fonti proteiche di buona qualità, che sia anche gradevole. Ad ulteriormente complicare il problema, l'inalazione, l'ingestione o il contatto cutaneo di allergeni del latte può innescare reazioni gravi ^{13 14}.

Prevenzione dell'esposizione accidentale

Nel tentativo di soddisfare i bisogni alimentari dei pazienti allergici, sono state create norme a garanzia del fatto che l'etichettatura sia chiara per le principali categorie di allergeni alimentari e dettagliata per prodotti alimentari trasformati o confezionati. Dal 2005 (in seguito alla revisione di una direttiva sull'etichettatura pubblicata nel settembre 2001 dalla Unione Europea), 12 prodotti alimentari, compreso il latte vaccino, sono tenuti ad essere segnalati sull'etichetta di tutti i prodotti alimentari trasformati o confezionati. Una legislazione simile è in vigore negli Stati Uniti, dove la Food Allergen Labelling e la Consumer Protection Act prevedono che tutti i prodotti contenenti latte debbano avere una dichiarazione degli ingredienti. Così, allergeni in precedenza nascosti non indicati sull'etichettatura, perché si trovano in ingredienti/additivi esenti da specifica indicazione (ad esempio colori, aromi, etc), ora devono essere dichiarati specificatamente. Tuttavia, su entrambi i lati dell'Atlantico, questi sforzi di regolamentazione hanno sollevato la preoccupazione di un'eccessiva etichettatura, che potrebbe limitare ulteriormente la gamma di scelte potenzialmente sicure per il consumatore allergico. Il concetto di soglia, in base al quale l'eliminazione dovrebbe essere oggettivamente fondata, è sfuggente e, il problema della dose scatenante, sia per la diagnosi sia per situazioni di vita reale, rischia di fare affidamento sui fattori individuali intrinseci ed estrinseci ¹⁵. La legislazione vigente non impone la divulgazione di potenziali contaminanti, ma molti produttori includono un "può contenere...", avvertimento di contaminazione ipotetico durante la preparazione dell'alimento stesso, per scongiurare controversie legali. Anche nel caso di contaminanti, certe eliminazioni dovrebbe essere evitate se si vuole mantenere una vasta gamma di opzioni alimentari, soprattutto tenendo conto dei consumatori allergici al latte vaccino. Un esempio calzante è il lattosio, che nei libri di testo ¹⁶, nelle reviews ¹⁷, e su "position papers" ^{18 19} è dato come una possibile causa di reazioni avverse nei bambini con allergia al latte vaccino. La letteratura non segnala un solo caso di una reazione avversa all'ingestione di lattosio tra i bambini con APLV; uno studio prospettico sull'allergenicità del lattosio derivato dal latte vaccino, indagine compiuta sia livello sierologico che con DBPCFC, non riporta tali reazioni ²⁰. Quindi, anche se l'ingestione di lattosio può di per sé comportare rischi di contaminazione con proteine di latte vaccino (come si vede da incidenti dopo l'inalazione di farmaci contenenti lattosio ²¹, la totale eliminazione del lattosio dalla dieta dei bambini con APLV non è giustificata. Alcuni dei prodotti destinati ad essere utilizzati nei bambini allergici al latte vaccino possono contenere lattosio.

Consapevolezza di alimenti cross-reattivi

Mentre la necessità di evitare il contatto casuale è abbastanza facile da capire, non è lo stesso per il fenomeno della cross-reattività, in cui alimenti apparentemente non correlati all'allergia, usati dalla famiglia per abitudini culturali, interferiscono con la dieta di esclusione terapeutica. Allergie alimentari multiple sono effettivamente rare nella popolazione generale e challenge alimentari confermano l'allergia a non più di uno o due alimenti, mentre, più o meno una dozzina di alimenti sono responsabili di ipersensibilità ²³. Ne consegue che raramente sono necessarie diete di eliminazione di molti alimenti, così come sono da evitare strategie di eliminazione sulla base di presunte reazioni crociate tra diverse proteine ²⁴. Nel contesto dell'APLV, un caso esemplare è il manzo, così come i latticini anche la carne contiene proteine antigeniche comuni ²⁵ e la cross-reattività potrebbe essere presunta per le similitudini biochimiche delle proteine bovine ²⁶. A livello nutrizionale ed economico, i prodotti caseari e le carni bovine sono fonti di proteine importanti nella dieta occidentale (negli Stati Uniti vengono consumati 30 kg di carne a persona ogni anno ²⁷), ma l'allergia al latte vaccino è più frequente dell'ipersensibilità alla carne bovina ²⁸. Mentre quasi tutti i bambini allergici alla carne bovina sono allergici al latte ²⁹, il trattamento industriale, più della cottura domestica, può modificare la reattività allergica di questa carne nei bambini sensibilizzati al manzo ³⁰, quindi il consumo di carne bovina industrialmente liofilizzata od omogeneizzata rappresenta una alternativa semplice e ragionevolmente sicura rispetto alla carne del macellaio cotta a casa. Quindi, l'esclusione totale del manzo nei bambini allergici al latte vaccino non è giustificata.

In questa fase, durante il work-up diagnostico di APLV potrebbe aver senso la valutazione di una eventuale sensibilizzazione crociata da parte di un allergologo.

Prescrivere una dieta nutrizionalmente adeguata

Formulare la dieta dei neonati e dei bambini allergici al latte vaccino richiede un'attenta valutazione di tutti gli aspetti e di tutti i requisiti nutritivi sulla base strettamente individuale del paziente. Vi è da tempo consenso nella letteratura alimentare che "dieta estesa [di eliminazione] deve essere usata come strumento diagnostico solo per un breve periodo di tempo" ³¹ e che "è fondamentale fornire una dieta equilibrata che contenga proteine sufficienti, calorie, oligoelementi e vitamine". Questo è particolarmente rilevante per i bambini con allergia al latte vaccino, poiché il loro fabbisogno nutrizionale richiede un equilibrato rapporto calorico-proteico, un'adeguata composizione di aminoacidi e un adeguato apporto di calcio. Ignorare questi principi può portare a diete inadeguate, a volte con effetti drammatici. Per quanto riguarda i sostituti del latte vaccino, vi sono studi che dimostrano la loro sicurezza alimentare già nel primo ³⁵ e nel secondo ³⁶ semestre di vita, che fanno parte dell'evidenza alla base del consensus nel trattamento dell'APLV.

Rispetto delle misure di prevenzione

Uno studio olandese su bambini che avevano seguito una dieta di esclusione fin dalla nascita per la prevenzione primaria dell'APLV mette in discussione la reale fattibilità di imporre l'assoluta compliance della dieta³⁷. Le principali lezioni da trarre da tale studio per le diete diagnostiche comprendono la difficoltà di esecuzione e la necessità di studi epidemiologici e clinici sull'interruzione della compliance nel contesto dell'allergia al latte vaccino.

Valutazione periodica dell'APLV

In considerazione del fatto che attualmente manca un indice prognostico per l'APLV, la remissione dell'APLV dev'essere periodicamente riesaminata (cfr. Capitolo 12). È consenso di questo pannello indicare che tutti gli interventi dietetici e le strategie di prevenzione dovrebbero essere rivalutate con i pazienti e le loro famiglie su base annua.

In pratica, questa rivalutazione assume la forma di un challenge alimentare sotto controllo medico (vedere la sezione Diagnosi). I challenge possono essere effettuati anche prima dell'anno se è stata segnalata un'ingestione accidentale di latte vaccino senza sintomi. Sintomi significativi dopo un'ingestione accidentale dell'alimento possono essere considerati equivalenti ad un challenge alimentare positivo e la procedura del follow-up potrà essere riprogrammata di conseguenza.

Bibliografia

- 1 Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants*. Arch Dis Child 2007;92:902-8.
- 2 Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T. *Breast-feeding of allergic infants*. J Pediatr 1999;134:27-32.
- 3 American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. *Hypoallergenic infant formulas*. Pediatrics 2000;106:346-9.
- 4 de Boissieu D, Dupont C. *Allergy to extensively hydrolysed cows' milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula*. J Pediatr 2002;141:271-3.
- 5 Terracciano L, Isoardi P, Arrigoni S, et al. *Milk, soy and rice hydrolysates*. Ann Allergy, Asthma & Immunology 2002;89:86-90.
- 6 Giampietro PG, Kjellman NIM, Oldaeus G. *Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula*. Pediatr Allergy Immunol 2001;12:83-6.
- 7 Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB. *Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cows' milk and multiple food hypersensitivities*. J Pediatr 2001;138:688-93.
- 8 Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, et al. *Allergenicity of milk proteins hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy*. Eur J Pediatr 1993;152:760-2.
- 9 Vanderhoof JA. *Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with DHA and ARA*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47 (Suppl 2):S60-1.
- 10 Fiocchi A, Travaini M, D'Auria E, et al. *Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy*. Clin Exp Allergy 2003;33:1576-80.
- 11 Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, et al. *Growth of infants with ige-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:599-606.
- 12 Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, et al. *Food allergy: a practice parameter*. Annals Allergy Asthma Immunol 2006;96(S3):1-68.
- 13 Tan BM, Sher MR, Good RA, et al. *Severe food allergies by skin contact*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:583-6.

- 14 Roberts G, Lack G. *Relevance of inhalational exposure to food allergens*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:211-5.
- 15 Hourihane JO'B. *The threshold concept in food safety and its applicability to food allergy*. Allergy 2001;36(Suppl 67):86-90.
- 16 Barnes Koerner C, Sampson HA. *Diets and Nutrition*. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge, MA: Blackwell Science 1991, pp. 332-354.
- 17 Taylor SL, Hefle SL. *Ingredient and labeling issues associated with allergenic foods*. Allergy 2001;56(Suppl 67):S64-S69.
- 18 Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. *Infant formulas and soy protein-based formulas: current data*. Arch Pediatr 2001;8:1226-33.
- 19 Host A, Koletzko B, Dreborg S. *Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy*. Arch Dis Child 1999;81:80-4.
- 20 Fiocchi A, Restani P, Leo G, et al. *Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy*. Pediatrics 2003;112:359-6.
- 21 Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. *Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:558-60.
- 22 Fiocchi A, Restani P, Leo G, et al. *Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy*. Pediatrics 2003;112:359-6.
- 23 Bock SA. *In vivo diagnosis: skin testing and oral challenge procedures*. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 2nd Edition. Cambridge, MA: Blackwell Science 1997, p. 161.
- 24 Giovannini M, Fiocchi A, Agostoni C, et al. *Nutrition in infancy and childhood*. In: Wuthrich B, Ortolani C, eds. *Highlights in Food Allergy - Monogr Allergy 32*. Basel: Karger 1996, pp. 25-29.
- 25 Fiocchi A, Restani P, Riva E. *Beef allergy in children*. Nutrition 2000;16:454-57.
- 26 Hirayama K, Akashi S, Furuya M, et al. *Confirmation and revision of the primary structure of bovine-serum albumin by esims and frit-FAB LC-MS*. Biochem Biophys Res Commun 1990;173:639-46.
- 27 Ayuso R, Lehrer SB, Tanaka L, et al. *IgE antibody response to vertebrate meat proteins including tropomyosin*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:399-405.
- 28 Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. *Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:293-300.
- 29 Fiocchi A, Travaini M, Sala M, et al. *Allergy to cow's milk in beef-allergic children*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:64.
- 30 Fiocchi A, Restani P, Riva E, et al. *Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin*. Allergy 1998;53:798-802.
- 31 Crawford LV. *Allergy diets*. In: Bierman CW, Pearlman DS, eds. *Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence*. Philadelphia: Saunders Co 1980, pp. 394-400.
- 32 Reinhardt MC. *Food allergy: pathogenesis, manifestations, diagnosis, and management*. In: Businco L, ed. *Advances in Pediatric Allergy*. Amsterdam: Excerpta Medica, Elsevier Science Publishers 1983, pp. 155-194.
- 33 Black RE. *Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health*. Am J Clin Nutr 2002;76:675-80.
- 34 Nguyen J, Cazassus F, Atallah A, et al. *Kwashiorkor after an exclusion diet for eczema*. Presse Med 2001;30:1496-7.
- 35 Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, et al. *Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy*. J Pediatr 1995;127:550-7.
- 36 Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, et al. *Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:599-606.
- 37 Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CMA, et al. *Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention*. Eur J Clin Nutr 2006;60:1384-90.

Linee Guida per la scelta di latte in formula sostitutivo

Introduzione

Il trattamento dell'allergia al latte vaccino (APLV) comporta un rischio a livello nutrizionale, poiché il latte è un alimento base, in particolare per i bambini al di sotto dei 2 anni di età. Quando è necessario un latte in formula sostitutivo, l'allergologo può avvalersi di diversi tipi di formula:

1. Formula di aminoacidi (AAF).
2. Idrolizzato estensivo di proteine del latte vaccino (eHF).
3. Formula di soia (SF).
4. Idrolizzato estensivo di riso (RHF).
5. Idrolizzato di soia (SHF).
6. Latte di altri mammiferi.

Dopo una valutazione della letteratura, il pannello DRACMA ha deciso di affidare agli specialisti GRADE l'analisi dei lattini formulati da 1 a 4.

Per l'SHF ed il latte di altri mammiferi, è stato deciso di non intraprendere analisi simili data l'esiguità delle informazioni. DRACMA si occuperà del latte di altri mammiferi nel Capitolo 15.

Questo Capitolo riporterà le Linee Guida per l'uso di AAF, eHF, SF, e RHF come formula di sostituzione nei lattanti con accertata allergia al latte vaccino.

Dopo la valutazione completa di studi randomizzati, 1.579 dei quali sono stati esaminati (Fig. 1), il pannello ha chiesto al gruppo GRADE di analizzare anche gli studi osservazionali.

Per questa analisi, gli studi valutati sono stati 2.954 (Fig. 2). Questa indagine supplementare non ha portato ad una modifica delle raccomandazioni.

Domanda 7

La formula di aminoacidi, l'idrolizzato estensivo di latte vaccino, la formula di caseina, la formula di soia o la formula di riso devono essere usati nei bambini con APLV IgE-mediata?

Popolazione: bambini con APLV

Interventi (opzioni di gestione):

1. formula a base di aminoacidi;
2. idrolizzato estensivo di siero di latte vaccino o di caseina;
3. formula di soia;
4. idrolizzato estensivo di riso.

Outcomes d'interesse	Importanza
Segni severi di APLV (edema laringeo severo, asma severo, anafilassi)	9
Reazione allergica alle proteine della formula	7
Segni moderati di APLV (edema laringeo lieve, asma lieve)	7
Scarsa crescita	7
Enteropatia, enterocolite, proctocolite	7
Deficit di proteine e lipidi	7
Deficit di ferro, calcio, vitamina D, altri minerals & vitamine	7
Peso/altezza	7
Segni e sintomi lievi (eritema, orticaria, angioedema, prurito, vomito, diarrea, rinite, congiuntivite)	7
Qualità di vita del bambino	6
Durata dell'APLV	6
Cattivo sapore (rifiuto del bambino)	6
Qualità di vita dei famigliari	6
Valori antropometrici	6
Utilizzo di risorse (visite in H, costi ecc...)	5
Cross-reattività con il latte vaccino	5
Sensibilizzazione secondaria alle protein presenti nella formula	5
Eccessivo incremento di peso	5
Spessore della plica cutanea	5
Fastidio per i genitori :	5
Maturazione sessuale (Sviluppo di tratti secondary e terziari)	4

Sintesi dei risultati

Reviews sistematiche

Una review sistematica ha valutato l'efficacia della formula a base di aminoacidi nell'alleviare i sintomi da allergia al latte vaccino ¹. Non abbiamo potuto usare la review per compilare le raccomandazioni in quanto la review non ha valutato la qualità metodologica degli studi presi in considerazione, non ha combinato i risultati dei singoli studi, ed ha incluso studi fatti su bambini senza un'APLV confermata ^{2 3}.

Abbiamo valutato tutti gli studi identificati in questa review e usato quelli che rispondevano ai nostri criteri predefiniti (vedi descrizione di tutti gli studi di seguito).

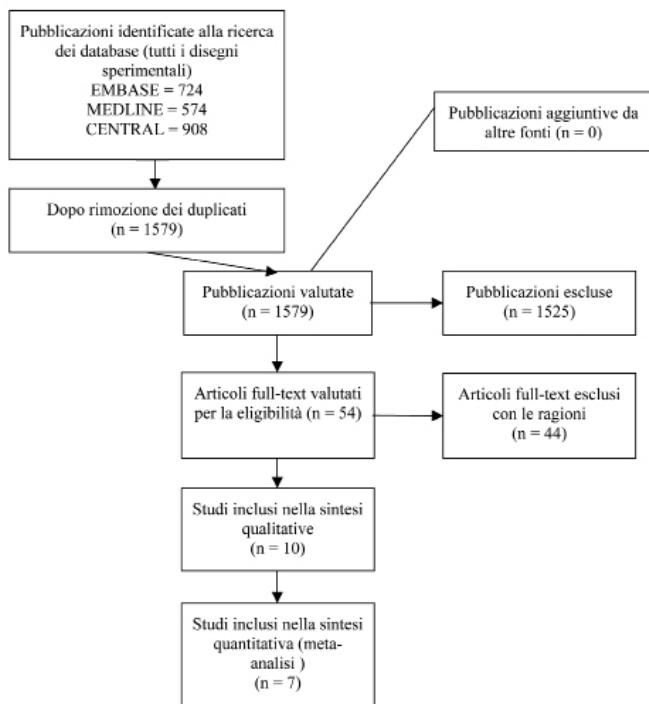


Fig. 1. Diagramma PRISMA, trials randomizzati. La formula di aminoacidi, l'idrolizzato estensivo di latte vaccino, la formula di caseina, la formula di soia o la formula di riso devono essere usati nei bambini con APLV IgE-mediata?

Abbiamo identificato un ulteriore studio randomizzato di confronto tra AAF ed eHF⁴ comparso dopo che la review di Hill e colleghi era già stata pubblicata. Non abbiamo individuato alcuna review sistematica che abbia valutato i relativi vantaggi e svantaggi dell' utilizzo dell'idrolizzato estensivo rispetto alla formula di soia o alla formula di riso o che paragoni la formula di soia con la formula di riso nei bambini con APLV.

Studi singoli

Complessivamente abbiamo individuato 3 studi randomizzati che hanno messo a confronto una formula a base di aminoacidi con un idrolizzato estensivo di latte^{4,6}.

Tutti gli studi hanno utilizzato Neocate (SHS International) una formula a base di aminoacidi e tre diversi idrolizzati di siero di latte: Peptidi-Nutteli (Valio)^{5,6}, Alfaré (Nestlé)⁶ ed Althera (Nestlé)⁴.

Tutti gli studi avevano limiti metodologici, nessuno ha riportato un metodo di randomizzazione, né l'occultamento della sequenza di assegnazione, e solo uno ha riportato cecità (in realtà non era in cieco, e sono stati riportati solamente i risultati delle analisi dei pazienti sottoposti a trattamento - per protocol analysis). Gli studi non hanno misurato o riportato molti outcomes interessanti (vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, profilo di evidenza, Appendice 3, pp.154-159). Abbiamo anche individuato due studi randomizzati, a breve termine su challenges alimentari che hanno comparato la formula di aminoacidi all'idrolizzato estensivo di caseina^{7,8} e alla formula di soia⁷.

Sampson e colleghi hanno arruolato 28 bambini (di età compresa tra 11 mesi a 12 anni) con APLV confermata e allergie ad altri diversi alimenti⁸. I bambini sono stati sottoposti a TPO con formula di aminoacidi (Neocate) e con idrolizzato estensivo di caseina (Nutramigen). Non ci sono state reazioni durante il challenge con la formula di aminoacidi e un bambino ha reagito all'idrolizzato estensivo con vomito, eritema, rinite, edema della laringe e broncospasmo.

Caffarelli e colleghi hanno arruolato venti bambini (di età compresa tra 11 mesi e 9 anni) con APLV confermata, alimentati con formula di soia presentato che non presentavano sintomi⁷. Questo studio soffre di forti limitazioni, con il 20% dei bambini che non è stato sottoposto a TPO con idrolizzato estensivo ed il 50% che non è stato sottoposto al TPO con formula di aminoacidi.

Due bambini sottoposti a challenge con formula di aminoacidi hanno sviluppato un eczema ritardato, un bambino sottoposto a challenge con idrolizzato estensivo di caseina ha presentato diarrea immediata, e 3 bambini sottoposti a challenge con idrolizzato estensivo di sieroproteine hanno sviluppato sintomi allergici: vomito e diarrea (uno), orticaria (uno), e eczema ritardato (uno). Nessuno studio che ha usato la formula di aminoacidi ha riportato edema laringeo, asma grave, anafilassi, enteropatia, o entero /proctocolite. Nessun studio ha misurato il deficit di proteine e di nutrienti e la qualità della vita di bambini e genitori.

Non abbiamo individuato nessuno studio che abbia comparato la formula a base di aminoacidi con la formula di soia o di idrolizzato di riso. Abbiamo identificato due studi che hanno confrontato l'idrolizzato estensivo di proteine del latte vaccino con la formula di soia^{9,10}. Gli idrolizzati estensivi utilizzati erano il Nutramigen (MeadJohnson)⁹ e il Peptidi-Tutteli (Valio)¹⁰ e le formule di soia erano Isomil-2 (Ross Abbott)⁹ e Soija Tutteli (Valio)¹⁰. Tutti gli studi avevano limitazioni metodologiche, nessuno ha riportato un metodo di randomizzazione, l'occultamento della sequenza di assegnazione, erano nessuno era in cieco. In uno studio sono state riportate solo le analisi in base al trattamento ricevuto - per protocol analysis⁹.

Negli studi molti degli outcomes di interesse non si sono verificati (vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, profilo di evidenza, Tabella A3-3 in Appendice 3, pp. 157-158). Solo uno studio randomizzato ha confrontato l'idrolizzato estensivo con la formula di riso⁹. In uno studio è stato usato l'idrolizzato estensivo di riso Risolac (Heinz) (vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, profilo di evidenza, Tabella A3-2 in Appendice 3, p. 156). Abbiamo trovato due studi randomizzati che hanno messo a confronto la formula di soia con la formula di riso pubblicati dallo stesso gruppo di ricercatori, uno era il suddetto studio di Agostoni et al.⁹ e l'altro era uno studio condotto da D'Auria et al.¹¹ (vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, profilo prove, Tabella A3-4 in Appendice 3, p. 159). Poiché le informazioni provenienti da studi clinici randomizzati erano scarse, abbiamo cercato studi osservazionali, con un gruppo di controllo indipendente che abbiano confrontato le diverse formule nei bambini con allergia al latte vaccino.

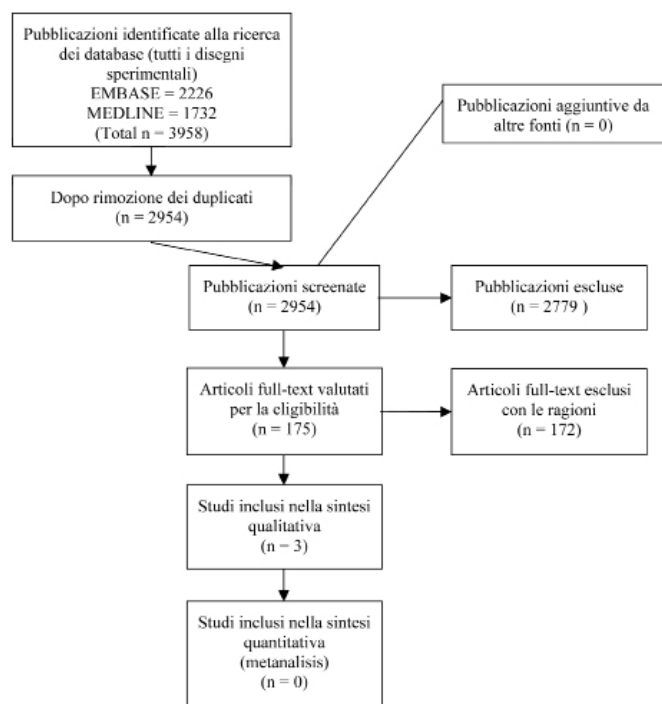


Fig. 2. Diagramma PRISMA, studi osservazionali. La formula di aminoacidi, l'idrolizzato estensivo di latte vaccino, la formula di caseina, la formula di soia o la formula di riso devono essere usati nei bambini con APLV IgE-mediata?

Abbiamo identificato cinque studi osservazionali¹²⁻¹⁶, due dei quali hanno messo a confronto solo diverse formule di latte idrolizzato estensivo^{12,15}.

Uno studio descriveva 51 bambini con reazioni allergiche immediate alle proteine del latte vaccino nei quali erano state utilizzate formule idrolizzate spinto estensive di latte vaccino, formula di soia o di aminoacidi¹³. Le formule erano state selezionate dal medico e i criteri di selezione non erano descritti. Sono state osservate reazioni allergiche alla formula scelta in 3 degli 8 bambini che hanno ricevuto la formula di latte di idrolizzato estensivo, e in nessuno dei bambini che ha ricevuto soia (29 bambini) o formula di aminoacidi (6 bambini).

Un altro studio ha descritto una coorte di 25 bambini "sensibilizzati alle proteine del latte vaccino" (gli autori non hanno segnalato i criteri di diagnosi) che ha ricevuto o formula di soia o idrolizzato estensivo di caseina per 12 mesi¹⁴. Gli autori hanno misurato la statura, la massa corporea e la circonferenza del braccio e non hanno trovato alcuna differenza tra i gruppi.

Il terzo studio ha descritto 58 bambini affetti da eczema atopico e APLV, che hanno ricevuto una formula di idrolizzato di riso, formula di soia o una formula di idrolizzato estensivo di caseina¹⁶. La scelta della formula è stata segnalata come "basata sui test allergometrici, sulle caratteristiche cliniche all'inizio della dieta e sull'età". Gli autori hanno misurato il peso dei bambini e hanno osservato che non vi era alcuna differenza nello z-score del peso per età tra i gruppi.

Formula di Aminoacidi versus Idrolizzato estensivo di siero proteine o di caseina

(vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, Tabella A3-1 in Appendice 3, pp. 154-155.)

Vantaggi

Nei bambini con eczema atopico l'idrolizzato estensivo di siero di latte ha avuto un impatto simile sulla gravità dell'eczema rispetto alla formula di aminoacidi (differenza media nel punteggio SCORAD: 1,39, 95% CI: 1,08-3,86). La crescita, misurata in relazione al peso e altezza, era simile in entrambi i gruppi, anche se i risultati erano imprecisi (vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, profilo di evidenza, Tabella A3-1 in Appendice 3, pp. 154-155.).

Svantaggi

Si è osservato vomito in un minor numero di bambini trattati con idrolizzato estensivo di siero proteine rispetto alla formula di aminoacidi (rischio relativo: 0,12 [95% CI: 0,02-0,88]; differenza di rischio: 235 in meno per 1000 [da 32 in meno a 261 in meno]), tuttavia, questa stima si basa solo su 9 eventi. Uno studio ha stimato il costo del trattamento. L'uso della formula di idrolizzato estensivo di siero è risultato associato ad un costo diretto di 149 € per bambino e la formula di aminoacidi a 318 € al mese per bambino (differenza: 169 € in meno per ogni bambino al mese). Tuttavia, questa stima non può che servire come guida approssimata per decisioni in contesti differenti. I costi diretti stimati in ciascun paese e giurisdizione sono probabilmente non applicabili in contesti diversi. I costi diretti possono essere stimati considerando che i bambini nello studio (età media 8 mesi) hanno consumato circa 600 ml (\pm 200) di latte di formula al giorno.

Conclusioni

Nei bambini con APLV, il beneficio netto della sostituzione del latte vaccino con formula di aminoacidi rispetto all'idrolizzato estensivo di siero è incerto. La maggior parte dei parametri di interesse non sono stati misurati negli studi clinici e le stime dei risultati misurati sono molto imprecise. Il costo diretto della formula di aminoacidi è superiore a quello dell'idrolizzato estensivo di latte. Non ci sono informazioni su studi clinici controllati circa i relativi vantaggi e svantaggi dell'usare la formula di aminoacidi rispetto alla soia o alla formula di riso¹. Eventuali future ricerche in questo campo avranno un impatto importante su questo tipo di raccomandazione.

Idrolizzato estensivo di sieroproteine o di caseina versus formula di soia

Vantaggi

La crescita, misurata in base allo z-score di peso ed altezza per l'età, era simile in entrambi i gruppi, anche se c'era una tendenza verso maggior crescita nel gruppo trattato con idrolizzato estensivo in confronto con la formula di soia. (z-score dell'altezza per l'età - differenza media: 0,27, 95%

CI: 0,19-0,73; z-score del peso per l'età, differenza media: 0,23 SD, 95% CI: 0,01-0,45). Tuttavia, i risultati erano ancora una volta imprecisi e non è sicuro fino a che punto tali misure della crescita del bambino si riferiscano a risultati che possono essere importanti per i pazienti.

Svantaggi

Meno bambini con APLV hanno avuto una reazione allergica alla formula di idrolizzato estensivo rispetto alla formula di soia (rischio relativo: 0,18; 95% CI: 0,05-0,71) e hanno sviluppato una sensibilizzazione secondaria confermata dalla presenza di IgE specifiche nel siero (rischio relativo: 0,14, CI 95%: 0,03-0,76). Tuttavia, pochi sono gli eventi avvenuti in entrambi i gruppi, perciò i risultati sono imprecisi. In questi studi, non è stata valutata la qualità della vita dei pazienti ma i medici hanno registrato l'"accettazione" della formula⁹. Tutti i 37 bambini che hanno ricevuto la formula di soia l'hanno accettata bene, ma 4 su 35 di quelli trattati con formula di idrolizzato estensivo l'hanno accettata malvolentieri (rischio relativo: 0,89; 95% CI: 0,75-1,02).

Conclusioni

Il beneficio clinico netto di sostituire il latte vaccino con una formula di idrolizzato estensivo rispetto alla formula di soia risulta incerto. La maggior parte dei risultati di interesse non sono stati misurati nelle sperimentazioni cliniche e le stime dei risultati misurati sono molto imprecise. Future ulteriori ricerche, se fatte, avranno un impatto importante su queste raccomandazioni.

Idrolizzato estensivo di siero o di caseina versus idrolizzato estensivo di riso

(vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, Tabella A3-2 in Appendice 3, p. 156).

Vantaggi

La crescita, misurata come Z-score per altezza e peso, è risultata simile nel gruppo trattato con la formula di idrolizzato estensivo di caseina rispetto alla formula di idrolizzato di riso (z-score per altezza, differenza media: 0,33; 95% CI: 0,13 - 0,79 maggiore; z-score per il peso; differenza media: 0,04; 95% CI: 0,45- 0,53). I risultati sono stati imprecisi e non è certo fino a che punto queste misure di crescita del bambino si riferiscano a risultati che sono importanti per i pazienti.

Svantaggi

Nessuna reazione allergica alla formula di idrolizzato estensivo o alla formula di riso è stata riportata in questo studio⁹. L'accettazione della formula di idrolizzato estensivo di siero di latte e dell'idrolizzato di riso è stata simile (vantaggio relativo: RR 1.06; 95% CI: 0,86 -1,32), ma i risultati sono stati molto imprecisi non escludendo benefici o danni apprezzabili. Formule di idrolizzato di riso non sono ora disponibili in molti paesi.

Conclusioni

Nei pazienti a cui è stato sostituito il latte vaccino con la formula di idrolizzato estensivo rispetto alla formula di riso il

beneficio clinico netto è incerto.

È disponibile solo uno studio randomizzato relativamente piccolo, che non ha riportato molti outcomes di interesse e in cui le stime dei risultati che sono stati misurati sono molto imprecise. Future ulteriori ricerche, se fatte, avranno un importante impatto su questo tipo di raccomandazione.

Formula di soia versus formula di idrolizzato estensivo di riso

(vedi http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf, Tabella A3-4 in Appendice 3, p. 159)

Vantaggi

Non sono registrate differenze evidenti tra gli z-score di altezza e peso per età tra bambini alimentati con formula di soia e bambini alimentati formula di riso (z-score per altezza, differenza media: 0,33, 95% CI: 0,13-0,79; z-score per peso, differenza media: 0,04, 95%CI: 0,53-0,45). In uno studio che ha arruolato bambini con eczema atopico la gravità dell'eczema è stata simile in entrambi i gruppi all'inizio e alla fine dello studio, ma 11/16 bambini avevano punteggio SCORAD basale < 20^{9,11}.

Svantaggi

Un numero inferiore di bambini con APLV ha avuto una reazione allergica alla formula di idrolizzato di riso rispetto alla formula di soia (0/43 contro 5/44; rischio relativo: 0,08; 95% CI: 0,00 -1,52). Tuttavia, si sono verificati pochissimi eventi di reazioni allergiche, perciò i risultati sono imprecisi.

Conclusioni

Il reale beneficio clinico nei pazienti in cui è stato sostituito il latte vaccino con la formula di soia rispetto alla formula di idrolizzato estensivo di riso rimane ignoto. La maggior parte dei parametri di interesse non sono stati misurati e le stime dei risultati misurati sono molto imprecise. Il pannello DRACMA ha ritenuto che qualsiasi raccomandazione non sia giustificata fino a quando ulteriori ricerche non verranno fatte confrontando gli effetti dell'utilizzo di una formula di soia rispetto ad una formula di idrolizzato di riso.

Sintesi riepilogativa per la ricerca

Vi è la necessità di studi randomizzati progettati ed eseguiti rigorosamente che mettano a confronto differenti tipi di formule utilizzate a lungo termine (in confronto a un challenge a singola dose) in pazienti con allergia al latte vaccino, che permetterebbero di misurare e riportare correttamente¹⁷⁻¹⁸ risultati importanti ed effetti avversi per il paziente.

Raccomandazioni cliniche. Domanda 7

Raccomandazione 7.1

In bambini affetti da APLV IgE mediata con alto rischio di reazione anafilattica (pregressa storia di anafilassi) si suggerisce l'uso di formule a base di aminoacidi a meno che non stiano già utilizzando formule altamente idrolizzate (raccomandazione condizionale/evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto al rischio di una reazione anafilattica ed un valore relativamente basso al costo delle formule a base di aminoacidi in contesti nei quali il costo della formula a base di aminoacidi sia alto.

Nota

In ambienti controllati si può considerare appropriato un pasto di prova con formula altamente idrolizzata.

Raccomandazione 7.2

In bambini affetti da APLV IgE mediata con basso rischio di reazione anafilattica (non storia precedente di anafilassi o attualmente in terapia con idrolisato estensivo di proteine del latte) si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate piuttosto che di miscele di aminoacidi (raccomandazione condizionale/ qualità dell'evidenza molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto ad evitare il costo diretto delle formule a base di aminoacidi in situazioni dove il loro costo è elevato. In situazioni in cui il costo degli aminoacidi è basso, ambedue le scelte sono egualmente ragionevoli.

Commento del Panel

Ogni nuova formula di idrolisati deve essere testata in studi clinici prima di essere usata. Se si introduce una nuova formula si deve accuratamente monitorare l'evenienza di una qualsiasi forma di reazione dopo la prima somministrazione.

Raccomandazione 7.3

In bambini con allergia IgE-mediata alle proteine del latte si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate di proteine del latte piuttosto che formule di soia (raccomandazione condizionale/qualità dell'evidenza molto bassa)

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto all'evitare reazioni avverse alle proteine della soia ed un valore relativamente basso alla minore accettazione ed al costo superiore dell'idrolisato. In situazioni in cui l'importanza relativa dei costi non sia un problema la scelta alternativa può essere ragionevolmente equivalente.

Nota

La soia non dovrebbe essere usata prima dei sei mesi per rischi nutrizionali.

Raccomandazione 7.4

In bambini con allergia IgE mediata alle proteine del latte si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate di proteine del latte piuttosto che formule altamente idrolizzate di riso (raccomandazione condizionale/ qualità dell'evidenza molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto all'ampia disponibilità nel mondo degli idrolisati estensivi in confronto all'idrolisato di riso.

Raccomandazione 7.5

Si suggerisce che si eseguano trials randomizzati, correttamente progettati ed eseguiti per comparare la soia e gli idrolisati di riso nei pazienti affetti da APLV.

Commenti

Vi è una modesta evidenza che l'uso di idrolisati estensivi di riso sia vantaggiosa rispetto alla soia, ma queste osservazioni devono essere confermate da ulteriori ricerche.

Bibliografia

- Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. *The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review.* Clin Exp Allergy 2007;37:808-22.
- Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, et al. *Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:386-94.
- McLeish CM, MacDonald A, Booth IW. *Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cows' milk.* Arch Dis Child 1995;73:211-5.
- Niggemann B, von BA, Bollrath C, et al. *Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2008;19:348-54.
- Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, et al. *Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy.* J Pediatr 1995;127:550-7.
- Niggemann B, Binder C, Dupont C, et al. *Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis.* Pediatr Allergy Immunol 2001;12:78-82.
- Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, et al. *Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy.* Clin Exp Allergy 2002;32:74-9.
- Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. *Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk.* Pediatrics 1992;90:463-5.
- Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, et al. *Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period.* Pediatr Allergy Immunol 2007;18:599-606.
- Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, et al. *Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years.* J Pediatr 2002;140:219-24.
- D'Auria E, Sala M, Lodi F, et al. *Nutritional value of a rice-hydrolysate formula in infants with cows' milk protein allergy: a randomized pilot study.* J Intl Med Res 2003;31:215-22.
- Kaczmarek M, Wasilewska J, Lasota M. *Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula in infants and young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy.* Roczniki Akademii Medycznej W Białymstoku, 2005;50:274-8.
- Mehr SS, Kemp AS. *Feeding choice for children with immediate allergic reactions to cows milk protein.* M J Australia 2008;189:178-9.
- Palczewska I, Szilagyi-Pagowska I, Wawrzyniak M, et al. *[Somatic development assessment of children with food allergy treated with milk free diet]. [Polish] Medycyna Wieku Rozwojowego 2002;6:233-43.*
- Plebani A, Albertini A, Scotta S, et al. *IgE antibodies to hydrolysates of cow milk proteins in children with cow milk allergy.* Ann Allergy 1990;64:279-80.
- Savino F, Castagno E, Monti G, et al. *Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a rice-hydrolysate formula during the first two years of life.* Acta Paediatr Suppl 2005;94:115-9.
- Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, et al. *Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement.* Ann Intern Med 2006;144:364-7.
- Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al. *Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement.* Ann Intern Med 2004;141:781-8.
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Hypoallergenic infant formulas.* Pediatrics 2000;106:346-9.

Latte di animali diversi come sostituti del latte vaccino

Riassunto

I latti di capra, pecora, cavalla, asino o di cammella o formule a base di agnello o di pollo, se disponibili, sono stati proposti come sostituti nella gestione dell'APLV nei neonati e nei bambini. Il valore nutritivo di un sostituto del latte deve essere preso in considerazione sotto i due anni di vita quando si rende necessaria la sostituzione. Così come la composizione del latte umano è diversa sia nei rapporti dei componenti sia nella struttura dagli altri latti, la composizione di alimenti per lattanti dovrebbe servire a soddisfare le particolari esigenze nutrizionali e promuovere la crescita e lo sviluppo normale dei neonati per i quali sono destinati. Questo è valido anche per altri tipi di latte, che attualmente non soddisfano il fabbisogno nutrizionale di tutti i neonati. Il pannello DRACMA ha esaminato la letteratura per quanto riguarda la tolleranza del latte dei mammiferi alla luce delle esistenti cross-reattività tra le proteine dei vari latti.

per ciascun latte considerato in questo capitolo sono state espresse le seguenti domande cliniche:

- È tollerato dai bambini con APLV?
- Quanti bambini con APLV reagiscono immediatamente dopo l'ingestione?
- Quanti bambini con APLV presentano una reazione ritardata dopo l'ingestione?
- Cosa succede ai bambini con allergie alimentari multiple?
- È nutrizionalmente sicuro?
- È conveniente?
- È appetibile?

La maggior parte di queste domande non hanno attualmente alcuna risposta per i singoli latti. Si è concluso che la mancanza di adeguati preparati per la nutrizione infantile limita l'uso dei latti alternativi prima del terzo anno di vita, quando la maggior parte bambini hanno superato la loro allergia, e, dove persiste, un sostituto di latte vaccino non è più necessario. In particolare, vi è un consenso sul fatto che:

- Nel mondo sviluppato, latti di altre specie possono essere considerati solo nell'impossibilità di utilizzare un'altra formula (eHF, SF, HRF, HSF, AAF) per un valido motivo clinico.
- L'opzione di latte di altre specie piuttosto che una formula deve essere valutata in rapporto all'allergia, alle considerazioni cliniche e nutrizionali ed alle caratteristiche individuali.
- I latti di capra, di pecora e di bufala non devono essere utilizzati per il trattamento dell'APLV, in quanto possono esporre i pazienti a gravi reazioni.

4. Il latte di cammella può essere considerato un valido sostituto per i bambini dopo i due anni.

5. I latti equini possono essere considerati validi sostituti, in particolare – ma non esclusivamente – per i bambini con APLV ad esordio ritardato.

Introduzione

Latti provenienti da animali diversi (capra pecora, cavalla, asino o cammello) o formule a base di agnello o di pollo sono stati ampiamente commercializzati come sostituti per il latte vaccino nella gestione del APLV nei neonati e nei bambini. La fonte sostitutiva riflette la cultura locale, la disponibilità e i costi, ma un censimento completo dei sostituti per i bambini con APLV attualmente manca. Come descritto nella sezione allergeni del latte vaccino, la cross-reattività tra proteine di mammiferi è in parte spiegata dalla tassonomia delle specie bovina (Tab. I), con similitudini e differenze:

- La composizione del latte umano differisce dagli altri latti sia per i rapporti tra i componenti sia per la struttura.
- Il contenuto in proteine del latte umano è inferiore a quello dei ruminanti: mucca, bufala, yak, cammello, capra, pecora, renne, ma è più vicino a quello di asina e al latte di giumenta¹.
- Il latte umano, di cammello e di dromedario non contengono beta-lattoglobulina (BLG), uno dei principali allergeni del latte vaccino².
- La BLG è una delle proteine principali del siero del latte di vacca, bufala, pecora, capra, asina e giumenta.
- La proporzione di caseina nella frazione proteica totale è inferiore nel latte materno, le proteine del siero sono superiori a quelle di mucca, bufala e latte di pecora e più simili a quello d'asina e giumenta.
- Il rapporto caseina: proteine del siero di latte è molto simile tra i diversi bovidi (oscillando tra 70:30 e 80:20).
- Il latte di giumenta e asina ha un minore contenuto di proteine totali (simile al latte umano) e un basso rapporto caseina/sieroproteine.
- Vi è sostanziale omologia tra le frazioni proteiche dei latti vaccino, di pecora o capra.
- C'è meno somiglianza strutturale tra latte umano e il latte di suini, equini e camelidi³.

La Tabella I mostra la percentuale di omologia tra le singole proteine del latte vaccino e quelle provenienti da altre specie animali, uomo compreso. I dati sono stati ottenuti dal sito

Tab. I. Tassonomia dei mammiferi: la composizione delle proteine del latte e omologie ⁵.

	Mucca	Bufalo	Pecora	Capra	Maiale	Dromedario	Cavallo	Asino	Uomo
Classe	Mammalia	Mammalia	Mammalia	Mammalia	Mammalia	Mammalia	Mammalia	Mammalia	Mammalia
Superordine	Laurasiatheria	Laurasiatheria	Laurasiatheria	Laurasiatheria	Laurasiatheria	Laurasiatheria	Laurasiatheria	Laurasiatheria	Euarchontoglires
Ordine	Artiodactyla	Artiodactyla	Artiodactyla	Artiodactyla	Artiodactyla	Artiodactyla	Perissodactyla	Perissodactyla	Primates
Famiglia	Bovidae	Bovidae	Bovidae	Bovidae	Suidae	Camelidae	Equidae	Equidae	Hominidae
Sottofamiglia	Bovinae	Bovinae	Caprinae	Caprinae	Suinae				Hominidae
Genere	<i>Bos</i>	<i>Bubalus</i>	<i>Ovis</i>	<i>Capra</i>	<i>Sus</i>	<i>Camelus</i>	<i>Equus</i>	<i>Equus</i>	<i>Homo</i>
Specie	<i>B. domesticus</i>	<i>B. bubalis</i>	<i>O. aries</i>	<i>C. aegagrus</i>	<i>S. domestic</i>	<i>C. dromedarius</i>	<i>E.f. caballus</i>	<i>E. asinus</i>	<i>H. sapiens</i>
Proteine (g %)	3,2	4,5	4,9	4,3	4,8	3,6	2,14	2,2	1,25
Caseina (%)	80	82	84	84	58	74	56	58	40
Sieroproteine (percent)	20	18	16	16	42	26	44	42	60
Omologia									
Alphas1-Caseina	100	95,3	88,3	87,9	47,2	44,2	43,3	31,9
Alphas2-Caseina	100	95,0	89,2	88,3	62,8	58,3	60,0
Beta-Caseina	100	97,8	92,0	91,1	67,0	69,2	60,5	56,5
k-Caseina	100	92,6	84,9	84,9	54,3	58,4	57,4	53,2
Alpha-Lattoalbumina	100	99,3	97,2	95,1	74,6	69,7	72,4 (A), 69,1 (B/C)	71,5	73,9
Beta-lattoglobulina	100	96,7	93,9	94,4	63,9	assente	59,4 (1)	56,9 (1), 51,6 (2)	assente
Siero albumina	100	92,4	71,2	79,9	74,5	74,1	76,6
Media	100	96,1	91,1	87,6	64,2	60,0	62,4	62,8	58,4

Expasy, utilizzando lo strumento di allineamento SIM per le sequenze proteiche ⁴.

L'uso di lattici eterospecifici nella gestione dell'APLV nei bambini è stato ampiamente discusso. Mentre non vi è stata alcuna dimostrazione significativa dell'efficacia di questo approccio dietetico, è stato suggerito che alcuni tipi di latte possono dare beneficio ai pazienti. Questo tipo di ricerca è stato valutato dal gruppo di esperti, utilizzando una strategia di ricerca simile a quella descritta nel metodo GRADE di sostituti del latte e sostanzialmente volto alla seguenti domande per ogni latte:

- È tollerato dai bambini con APLV?
- Quanti bambini con APLV reagiscono immediatamente dopo l'ingestione?
- Quanti bambini con APLV presentano una reazione ritardata dopo l'ingestione?
- Cosa succede ai bambini con allergie alimentari multiple?
- È nutrizionalmente sicuro?
- È conveniente?
- È appetibile?

La maggior parte di queste domande non hanno attualmente alcuna risposta per i singoli lattici poiché i dati disponibili in questo campo sono davvero pochi.

Latte di capra e di pecora

L'alternativa più frequentemente suggerita al latte di mucca è quello di capra, anche se la prova della sua tollerabilità è riportata solo da pochi studi clinici. Il latte di capra è molto diffuso nei paesi mediterranei e medio-orientali, in Australia,

Nuova Zelanda e Taiwan ⁶. Analogamente quello vaccino, il latte di capra non è adatto per l'alimentazione dei bambini se non modificato ed arricchito per soddisfare le normative del latte artificiale. In Australia e Nuova Zelanda, dove gli aspetti economici della prescrizione sono stati presi in esame, il latte di capra è disponibile ad un costo che è simile a quello delle formule di soia, mentre entrambi sono in genere dal 20 al 50 per cento più costosi delle formule vaccino standard. In Nuova Zelanda, l'uso di latte di capra supera ora l'utilizzo di formule a base di soia e comprende circa il cinque per cento del latte in polvere acquistato.

È stato ipotizzato che il latte di capra potrebbe essere meno allergizzante del latte vaccino a causa del suo minor contenuto di alfa-caseina ⁷. L'Alfa-caseina può fungere da vettore per altri allergeni del latte vaccino come la BLG, che è strettamente legata alle micelle di caseina e quindi più difficili da digerire. Il minore contenuto di alfa-caseina del latte di capra potrebbe consentire una migliore digestione della BLG e di altri allergeni ⁸. In un modello murino di allergia alimentare, il latte di capra dato come prima fonte di proteine dopo lo svezzamento è stato trovato meno immunogenico del latte vaccino nei cuccioli in cui induce una risposta parziale Th2 più debole ⁹.

Uno studio clinico del 1997 in Francia, ha riscontrato che molti bambini con allergia al latte vaccino tollerano il latte di capra per periodi che vanno da otto giorni a un anno ¹⁰, ma diversi studi hanno dato dimostrato che i soggetti con alti livelli di IgE specifiche per latte vaccino non tollerano latte di capra e di pecora ⁶⁻¹¹. Poiché il 95 per cento dei bambini con APLV reagisce al latte di capra, al fine di prevenire gravi

Tab. II. Il contenuto proteico dei diversi latti (in g/100ml).

Latte	Totale	Albumine	Caseine
Umano	1,03	0,4	0,4
Asina	2,0	0,7	0,6
Giumenta	2,2	1,2	0,3
Mucca	3,3	2,5	0,2
Capra	3,7	3,1	0,6
Pecora	5,3	4,5	1,7

reazioni allergiche è stato suggerito di inserire un caveat specifico sulla mancanza di sicurezza del latte di capra per i bambini con APLV in etichetta delle confezioni⁶. Tale ragionevole suggerimento non è ancora stato accolto nemmeno in parti del mondo in cui vi è una normativa sull'etichettatura. In uno studio condotto su bambini con dermatite atopica e APLV IgE-mediata con reazione ritardata, esclusi i bambini con allergia della soia, è stato riferito che il latte di capra è tollerato dalla gran parte di questi pazienti¹².

È possibile sviluppare reazioni allergiche anche gravi al latte ovino o caprino, ma non a quello bovino¹³⁻¹⁸. La cross-reattività tra latte di capra e di pecora è comunque incontrovertibile¹⁹, e l'allergia al latte di pecora può anche evolvere in allergia al latte vaccino²⁰.

Da un punto di vista nutrizionale, la letteratura è alquanto silente. Una delle principali preoccupazioni è il contenuto proteico, che è superiore nel latte di capra e di pecora rispetto al latte umano (Tab. II). Ciò potrebbe determinare un eccessivo carico renale di soluti²¹. Il latte di capra manca di vitamine B12 e B9 e ne deve perciò essere arricchito²². I dati di uno studio malgascio riferiscono che tra i bambini malnutriti di età compresa tra 1-5 anni alimentati con formulazioni ad alta energia di latte a base di capra o vaccino l'aumento di peso non differisce tra i due gruppi²³. Allo stesso modo, uno studio neozelandese mostra che una crescita adeguata viene ottenuta già nel primo semestre in bambini nutriti con latte di capra⁴.

Non sono disponibili dati sulla appetibilità di latte di capra, ma è ragionevole pensare che sia meglio di quella di eHF, HSF e HRF. Anche i costi variano, visto che non esiste un mercato globale per il latte di capra.

Latte di cammella

In molte parti del mondo (Africa nord-orientale², Medio Oriente²⁴, penisola Arabica e Cina²⁵), i latti di cammello e dromedario vengono utilizzati come sostituti del latte materno per i neonati allattati artificialmente. Il latte di cammella contiene solo il 2 per cento di grassi, costituiti principalmente da acidi grassi polinsaturi, ed è ricco di oligoelementi²⁶. La sua composizione proteica lo indica come possibile alternativa al latte vaccino per i soggetti allergici a causa della bassa omologia di sequenza della sua frazione proteica con quella di latte vaccino e della sua mancanza di BLG²⁷.

Tolleranza al latte di cammella è stata aneddoticamente riportata in casi limitati di bambini affetti da grave APLV, non confermata dal challenge, con sintomi immediati e ritardati²⁸.

Non esistono dati comparativi sull'appetibilità del latte di cammella, ma è ragionevole aspettarsi che il gusto sia mi-

gliore di eHF, HSF e HRF. Nelle grandi aree geografiche del mondo, il latte di cammella è utilizzato per la produzione di prodotti caseari e da forno, così come è un ingrediente di prodotti alimentari pre-confezionati e vi è un mercato per il latte di cammello e dromedario.

Latte di giumenta e asina

Il latte di giumenta e asina hanno una composizione più vicina al latte umano rispetto al latte vaccino^{29,30}. Il loro basso contenuto di proteine (1,3-2,8 g/100 ml) non comporta il rischio di un eccessivo carico renale di soluti. La frazione proteica è ricca di sieroproteine (35-50%). Il loro rapporto Ca/P di 1,7 è vicino al valore ottimale per l'assorbimento e il metabolismo del calcio³¹.

Il latte di giumenta contiene anche grandi quantità di acidi linoleico e linolenico. A causa delle differenze tra le sequenze di aminoacidi delle proteine bovine ed equine, gli epitopi rilevanti per il legame con le IgE del latte vaccino sono diversi o del tutto carenti e la reattività crociata tra latte equino e bovino è bassa (vedi Capitolo 4). Questo spiega perché l'uso del latte di giumenta si è dimostrato utile per alcuni pazienti. In un gruppo di 25 bambini con grave APLV IgE-mediata, solo uno è risultato positivo al DBPCFC con latte di giumenta³². Così, sebbene le opportune modifiche nella composizione chimica e controlli igienici siano necessari, i latti equini sono una possibile alternativa al latte vaccino nell'APLV.

Il latte d'asina è simile al latte di giumenta nella composizione ed è facilmente disponibile in alcuni paesi del Mediterraneo. Studi sulla sua allergenicità e tollerabilità tra i pazienti con sintomi gastrointestinali hanno concluso che questo è un possibile sostituto del latte vaccino nel management della dieta in questi esordi ritardati, IgE o non-IgE mediati^{33,34}. In una coorte di bambini APLV con sintomi eterogenei, è stato riportato l'82,6 per cento di tolleranza al latte equino³⁵. In questo studio, il 21,2 per cento dei bambini con APLV immediata ha reagito al latte d'asina. Pertanto, il rischio di potenziale di cross-reattività tra proteine del latte di mucca e d'asina è tutt'altro che teorico, suggerendo che maggiori studi in vivo ed in vitro sono necessari prima di raccomandare questo latte per questa indicazione³⁶. In una popolazione di bambini con dermatite atopica e APLV lieve, la maggior parte dei quali tollerava latte di capra, anche il latte d'asina è tollerato dall'88 per cento dei bambini, (esclusi quelli con sintomi immediati)¹².

Latte di scrofa, yak e renna

Il latte di queste tre specie è consumato solo localmente, e la letteratura sul tema non è medica. Tuttavia, uno studio israeliano ha suggerito allergia ad artiodattili e ruminanti come bovini, ovini e caprini dovuta ad "epitopi kosher". I pazienti allergici al latte vaccino sono risultati positivi al test cutaneo con la capra, bufala e latte di cervo, ma solo un quinto è risultato positivo al latte di scrofa e il 25 per cento al latte di cammella³⁷. Curiosamente, sebbene la renna sia anche considerato un ruminante vi è solo una parziale cross-reattività esistente tra la BLG vaccina e di renna³⁸.

Conclusioni

A parere del gruppo di esperti DRACMA, la qualità e i metodi degli studi in corso per l'uso di lattini eterospecifici per il regime alimentare dell'APLV non giustifica una valutazione GRADE. Finora, la mancanza di formulazioni nutrizionalmente adatte per l'alimentazione dei bambini limita l'uso dei lattini alternativi prima del secondo anno di vita, quando la maggior parte dei bambini ha superato la loro allergia, e quando persiste, sostituire il latte vaccino non è più un problema. Tuttavia, vi è stato consenso sul fatto che:

- a. Nel mondo sviluppato, lattini di altre specie non possono mai costituire il trattamento di scelta per l'APLV. Essi possono essere prese in considerazione solo nell'impossibilità di utilizzare un'altra formula (eHF, SF, HRF, HSF, AAF) per un valido motivo clinico.
- b. L'uso di lattini alternativi rimane un'opzione per convenienza, considerazioni religiose o economiche fornite dai genitori.
- c. L'opzione di un latte alternativo piuttosto che una formula dovrebbe essere sempre soppesata tra l'allergia, lo stato clinico e nutrizionale e le aspettative su base individuale. La considerazione generica che un latte alternativo sia un "cibo salutare" non dovrebbe essere approvata dai medici.
- d. I lattini di capra e di pecora non devono essere utilizzati per il trattamento dell'APLV, in quanto possono esporre i pazienti a gravi reazioni.
- e. Il latte di cammella può essere considerato un valido sostituto per i bambini dopo due anni.
- f. I lattini equini possono essere considerati validi sostituti al CM, in particolare – ma non esclusivamente – per i bambini con APLV ad esordio ritardato.

Poiché la loro disponibilità è limitata e non sono utilizzati nell'industria alimentare, probabilmente non è conveniente adattarli per l'alimentazione infantile. Tuttavia, data la qualità delle proteine, prodotti commerciali opportunamente elaborati sono una possibile fonte di proteine adatta a bambini con APLV.

Bibliografia

- 1 El-Agamy EI. *The challenge of cow milk protein allergy*. Small Ruminant Research 2007;68:64-72.
- 2 El-Agamy EI, Nawar MA. *Nutritive and immunological values of camel milk: a comparative study with milk of other species*. In: *Second International Camelid Conference: Agro-economics of Camelid Farming*. Almaty, Kazakhstan, 8-12 September 2000, pp. 33-45.
- 3 Spitzauer S. *Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self?* Int Arch Allergy Immunol 1999;120:259-69.
- 4 Swiss Institute of Bioinformatics. *ExpASY Proteomics Server, binary alignment (SIM + LANVIEW)*. <http://www.expasy.org/>, accessed July 20th, 2009.
- 5 Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, et al. *Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events*. Anal Bioanal Chem 2009;395:47-56.
- 6 Grant C, Rotherham B, Sharpe S, et al. *Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula*. J Paediatr Child Health 2005;41:564-8.
- 7 Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, et al. *Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1191-4.
- 8 Bevilacqua C, Martin P, Chándal C, et al. *Goat's milk of defective alphas1-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs*. J Dairy Res 2001;68:217-27.
- 9 Lara-Villoslada F, Olivares M, Jiménez J, et al. *Goat milk is less immunogenic than cow milk in a murine model of atopy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:354-60.
- 10 Freund G. *Proceeding of the meeting Interest nutritionnel et diététique du lait de chèvre*. Niort, France, November 7, 1996, INRA Paris France.
- 11 Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, et al. *Goat's milk allergy*. Allergol Immunopathol (Madr) 2007;35:113-6.
- 12 Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, et al. *Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:594-8.
- 13 Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, et al. *Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk*. Allergy 2006;61:1358-65.
- 14 Bidat E, Rancé F, Baranès T, et al. *Goat's milk and sheep's milk allergies in children in the absence of cow's milk allergy*. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003;43:273-7.
- 15 Alvarez MJ, Lombardero M. *IgE-mediated anaphylaxis to sheep's and goat's milk*. Allergy 2002;57:1091-2.
- 16 Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, et al. *Goat's milk allergy*. Allergol Immunopathol (Madr) 2007;35:113-6.
- 17 Pessler F, Nejat M. *Anaphylactic reaction to goat's milk in a cow's milk-allergic infant*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:183-5.
- 18 Calvani M Jr, Alessandri C. *Anaphylaxis to sheep's milk cheese in a child unaffected by cow's milk protein allergy*. Eur J Pediatr 1998;157:17-9.
- 19 Martins P, Borrego LM, Pires G, et al. *Sheep and goat's milk allergy – a case study*. Allergy 2005;60:129-30.
- 20 Fiocchi A, Decet E, Mirri GP, et al. *Allergy to ewe's milk can evolve into allergy to cow's milk*. Allergy 1999;54:401-2.
- 21 Muraro MA, Giampietro PG, Galli E. *Soy formulas and non bovine milk*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(6 Suppl 1):97-101.
- 22 McDonald A. *Which formula in cow's milk protein intolerance? The dietitian's dilemma*. Eur J of Clin Nutr 1995;49:S56-63.
- 23 Razafindrakoto O, Ravelomanana N, Rasolofo A. *Goat's milk as a substitute for cow's milk in undernourished children: A randomized double-blind clinical trial*. Pediatrics 1994;94:65-9.
- 24 Shabo Y, Barzel R, Margoulis M, et al. *Camel milk for food allergies in children*. Isr Med Assoc J 2005;7:796-8.
- 25 Zhao XX. *Milk production of Chinese Bactrian camel (Camelus bactrianus)*. In: *Proceedings of the Workshop on Dromedaries and Camels, Milking Animals*. Nouakchott Mauritania, 24–26 October 1994, pp. 101-105.
- 26 Al-Awadi FM, Srikumar TS. *Trace elements and their distribution in protein fractions of camel milk in comparison to other commonly consumed milks*. J Dairy Res 2001;68:463-9.
- 27 Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. *Cross reactivity between milk proteins from different animal species*. Clin Exper Allergy 1999;29:997-1004.
- 28 Shabo Y, Barzel R, Margoulis M, et al. *Camel milk for food allergies in children*. Isr Med Assoc J 2005;7:796-8.
- 29 Docena G, Rozenfeld P, Fernández R, et al. *Evaluation of the residual antigenicity and allergenicity of cow's milk substitutes by in vitro tests*. Allergy 2002;57:83-91.
- 30 Pagliarini F, Solaroli G, Peri C. *Chemical and physical characteristics mare's milk*. Ital J Food Sci 1993;5:323-32.
- 31 Solaroli G, Pagliarini E, Peri C. *Composition and nutritional quality of mare's milk*. Ital J Food Sci 1993;5:3-10.
- 32 Businco L, Giampietro PG, Lucenti P. *Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1031-4.
- 33 Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. *Use of ass's milk in multiple food allergy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:177-81.
- 34 Carroccio A, Cavataio F, Montalto G. *Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment*. Clin Exp Allergy 2000;30:1597-603.
- 35 Monti G, Bertino E, Muratore MC, et al. *Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo*

- and *in vitro* study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:258-64.
- ³⁶ Alessandri C, Mari A. *Efficacy of donkey's milk in treating cow's milk allergic children: major concerns.* *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:625-6.
- ³⁷ Katz Y, Goldberg MR, Zadik-Mnuhin G, et al. *Cross-sensitization between milk proteins: reactivity to a „kosher“ epitope?* *Isr Med Assoc J* 2008;10:85-8.
- ³⁸ Suutari TJ, Valkonen KH, Karttunen TJ, et al. *IgE cross reactivity between reindeer and bovine milk beta-lactoglobulins in cow's milk allergic patients.* *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:296-302.

Considerazioni nutrizionali nel trattamento dell'APLV

Sintesi

In molti capitoli precedenti è stato riportato che la terapia con la dieta per la gestione a lungo termine dell'APLV presenta di rischi nutrizionali. In questo capitolo tali rischi sono rivalutati attraverso i pochi studi clinici che affrontano tale questione.

Il rischio maggiore è il rachitismo. Scarsa crescita è stata trovata in bambini con APLV, probabilmente collegata all'efficacia nutrizionale delle formule sostitutive. Alcuni aspetti nutrizionali degli idrolisati di latte vaccino e – in misura minore – delle formule di soia nel primo semestre sono stati valutati in studi di prevenzione, dove i primi sono stati trovati associati con una crescita normale.

Pochi dati sono disponibili per le formule di aminoacidi e nessun dato per gli idrolisati di riso durante i primi mesi, ma il loro uso dal secondo semestre in poi sembra nutrizionalmente giustificato.

La modulazione dietetica dei fattori nutrizionali attraverso pre-, pro-, e preparati sim-biotici e acidi grassi polinsaturi (PUFA) rappresenta una nuova ipotesi di ricerca e una sfida per nutrizionisti e allergologi pediatrici. La modulazione del sistema immunitario utilizzando alimenti funzionali è una ipotesi di ricerca promettente nel tentativo di indurre un ambiente immunitario tollerogenico.

Alcuni studi hanno suggerito un effetto positivo degli interventi di probiotici sulla dermatite atopica, ma le metaanalisi non sono riuscite a confermarlo.

Un'altra area di potenziale interesse nutrizionale è l'uso di rimedi tradizionali a base di erbe cinesi.

Introduzione

L'uso della terapia dietetica per la gestione a lungo termine dell'APLV presenta rischi nutrizionali.

I parametri di crescita e biochimici dei bambini con APLV debbono essere il più possibile vicini agli standard di riferimento. Purtroppo, pochissimi studi affrontano questo problema clinico. Vi è anche un interesse per la modulazione dei fattori nutrizionali nella dieta attraverso l'uso di preparati pre-, pro-, simbiotici e acidi grassi polinsaturi (PUFA) che rappresentano una nuova ipotesi di ricerca sia per i nutrizionisti che gli allergologi pediatrici.

Fabbisogni nutrizionali

I bambini con APLV possono presentare rachitismo da carenza di vitamina D a seguito della dieta di esclusione^{1,2}, e

l'intero equilibrio nutrizionale di questi bambini è in gioco. Scarsa crescita è stata riscontrata in bambini con dermatite atopica nei primi anni³ e nei bambini con APLV a 6 mesi⁴. Tra le cause di limitazione della crescita è stata valutata la qualità nutritiva delle formule sostitutive⁵.

Le formule progettate per la nutrizione infantile in cui il latte umano non sia disponibile devono "ottenere un accettabile tasso di crescita, normali indici nutrizionali e profilo di aminoacidi rispetto ad uno standard di riferimento basato su dati metabolici dei neonati allattati al seno"⁶. Le indagini circa l'adeguatezza nutrizionale delle formule speciali usate per il trattamento dell'APLV sono note da molto tempo⁷.

Studi precedenti hanno indicato valori più bassi dell'indice di massa corporea e una iperazotemia in lattanti alimentati con formule estesamente idrolizzate (eHF), con differenze di aminoacidogrammi plasmatici che mostrano maggior rapporto aminoacidi essenziali (AA)/totale AA negli allattati con formule di soia (SF) ed eHF rispetto ai neonati allattati al seno. È inoltre stato segnalato un minor rapporto AA a catena ramificata/AA essenziali⁸. Più di recente, gli studi clinici nei bambini con APLV alimentati con differenti formule (eHF o SF) fino a 48 mesi di età⁹ hanno indicato che, in generale, l'adeguatezza nutrizionale è garantita da queste formule. Le differenze di aumento degli indici di crescita standard (peso per età, lunghezza per età, e z-score peso/lunghezza) nei neonati con APLV suggeriscono che i lattanti alimentati con formule idrolizzate (eHF, HRF) mostrano una tendenza verso un maggiore incremento di z-score del peso per età rispetto ai bambini nutriti con SF nel periodo tra i 6 a 12 mesi¹⁰. Non solo l'apporto totale, ma la qualità delle proteine sembra essere importante sia per il trattamento sintomatico che per la crescita. Tuttavia, mancano studi nutrizionali sull'uso di idrolisati di latte vaccino o di riso nei primi mesi, quando il seno o la formula rappresentano l'unica fonte alimentare¹¹, ma il loro uso è garantito dal secondo semestre in poi. In questa età, forse per una ridotta la risposta infiammatoria locale, l'assorbimento delle sostanze nutritive da altri alimenti solidi è influenzato positivamente. Questo è solo un esempio degli effetti potenzialmente complessi delle formule sostitutive nella nutrizione dei bambini con APLV.

La Tabella I riporta i parametri più rilevanti nutrizionali e deve essere valutata nelle formule individuali da parte del pediatra durante la pianificazione di una dieta speciale per il trattamento APLV.

Tab. I. Parametri nutrizionali da valutare nelle formule individuali da parte del pediatra durante la pianificazione di una dieta speciale in APLV.

Etichettatura indicazioni	<i>e.g., "trattamento dell'APLV in bambini con sintomi gastrointestinali"</i>
Età da cui il prodotto può essere usato	
Risorse proteiche	<i>e.g. siero, caseina, soia, riso</i>
Processi tecnologici delle risorse proteiche	<i>idrolisi, cottura</i>
Risorse di carboidrati	
Risorse lipidiche	
Formulazione	<i>Polvere o liquido</i>
Proteine	<i>g/L</i>
Aminoacidi	<i>Alanina, Arginina, Tirosina, Valina....</i>
AA essenziali / AA totali	%
Peso molecolare dei peptidi (Daltons) /100 proteine totali	<i>< 1000, 1000-2000,... > 10000</i>
AA liberi/100 proteine totali	
Carboidrati	<i>g/L</i>
Glucosio, Galattosio, Fruttosio	
Saccarosio, Lattosio, Maltosio	
Oligosaccaridi	
Frutto-Oligosaccaridi (FOS)	
Galatto-Oligosaccharidi (GOS)	
Mannan-Oligosaccharides (MOS)	
Inulina	
Maltodestrina	
Mannoso	
Amido	
Fibra alimenatre totale	
Lipidi	<i>mg/L</i>
Grassi saturi	
Grassi monoinsaturi	
Grassi polinsaturi	
Trigliceridi a catena media	
Acidi grassi trans totali	
Acido linolenico coniugato	
Acido erucico	
Omega -3 acidi grassi totali	
Acido alpha linolenico	
Acido Eicosatrienoico (ETE)	
Acido Eicosatetraenoico (ETA)	
Acido Eicosapentaenoico (EPA)	
Acido Docosapentaenoico (DPA),	
Acido Docosahexaenoico (DHA)	
Omega-6 acidi grassi totali	
Acido Linoleico	
Acido Gamma – Linolenico	
Acido Arachidoinico	
Fosfolipidi totali	
Profilo acidi grassi	

Tab. I. (continua).

Vitamin	
A	IU/L
B1 (tiamina)	mcg/L
B2 (riboflavina)	mcg/L
B3 (niacina)	mcg/L
B5 (pantotenico acido)	mcg/L
B6	mcg/L
B9 (acido folico)	mcg/L
B12	mcg/L
C	mg/L
D	IU/L
E	IU/L
H (biotina)	mcg/L
K	mcg/L
Colina	mg/L
Betaina	mcg/L
Altre vitamine	
Minerali	
Calcio	mg/L
Fosforo	mg/L
Magnesio	mg/L
Ferro	mg/L
Zinco	mg/L
Rame	mcg/L
Manganese	mcg/L
Iodio	mcg/L
Selenio	mcg/L
Sodio	mg/L
Potassio	mg/L
Cloro	mg/L
Molibdeno	mcg/L
Cromo	mcg/L
Fluoro	mcg/L
Altri minerali	
Nucleotidi	
cytidine	
5'-monophosphate	
uridine	
5'-monophosphate	
adenosine	
5'-monophosphate	
guanosine	
5'-monophosphate	
inosine	
5'-monophosphate	
Altri nutrient	
Taurina	
Carnitina	
Inositolo	
Istidina	

Tab. I. (continua).

Nutrienti naturali		Genere, specie	CFU/g polvere
Probiotici			
Lactoferrina			
Altri			
Informazioni caloriche			
Da carboidrati	Kcalories/L		
Da grassi	%		
Da protein	%		
Da fibre	%		
Osmolarità			
Potenziale carico renale di soluti	mOsm/L		
Osmolarità	mOsm/kg acqua		
Osmolarità	mOsm/L		

Prebiotici, probiotici e simbiotici per il trattamento dell'APLV. La modulazione del sistema immunitario utilizzando alimenti funzionali è un'ipotesi di ricerca promettente nel tentativo di indurre un ambiente immunitario tollerogenico.

Poter favorire la risposta immunitaria verso un fenotipo più polarizzato TH1/Treg nei bambini con APLV resta una possibilità clinica per il futuro, quando sapremo di più sui meccanismi di induzione della tolleranza orale. Anche se è opinione diffusa che l'intervento dovrebbe iniziare il più presto possibile nella vita, abbiamo in letteratura diversi studi sul trattamento della dermatite atopica nei bambini sopra i 2 anni che suggeriscono che ancora a quell'età il sistema immunitario è suscettibile di manipolazione attraverso alimenti funzionali¹²⁻¹⁴.

Al contrario, molti altri studi ed alcune metanalisi non hanno dimostrato effetti di un intervento con probiotici sulla dermatite atopica¹⁵⁻¹⁶. Al momento, possiamo solo concludere, con una revisione delle prove, che "più RCT devono essere realizzati per chiarire se i probiotici sono utili per il trattamento della AD"¹⁷.

Trattare l'APLV attraverso acidi grassi polinsaturi (PUFA)

Gli studi clinici concentratisi sugli effetti dell'acido gamma-linolenico e di acidi grassi polinsaturi n-3 a catena lunga in pazienti affetti da eczema atopico non hanno soddisfatto le aspettative¹⁸. Gli acidi grassi essenziali (EFA) promuovono il rinnovamento del film idrolipidico protettivo della pelle. Un metabolismo alterato degli EFA è stato associato con la patogenesi della dermatite atopica (AD). Ridotti livelli di acido gamma-linolenico (18:3 n-6) e di acido di-omo-gamma-linolenico (20:03 n-6) sono stati trovati nei fosfolipidi plasmatici e di membrana degli eritrociti di pazienti affetti da AD, avvalorando l'ipotesi di un deficit di attività delta-6 desaturasi. L'20:03 n-6 è il diretto precursore della prostaglandina (PGE1) e compete probabilmente con PGE2, un potente mediatore infiammatorio derivato dall'acido arachidonico. Sia PGE1 che PGE2 possono anche essere coinvolti in meccanismi più complessi delle regolazione delle cellule T.

In questo contesto, il trattamento con acido gamma-linolenico, tentato con qualche successo¹⁹, è stato ampiamente discusso²⁰. Più di recente, sulla base di nuovi studi sulle possibili proprietà curative di integratori a base di PUFA nella malattia allergica²¹, la questione è diventata di nuovo di attualità. Questo pannello è del parere che l'utilizzo di PUFA per il trattamento di APLV potrebbe essere tentato, in alcuni casi ben definiti, ma che sono necessari maggiori e comprensivi studi clinici e pre-clinici per una raccomandazione diffusa.

Medicina erboristica cinese

La medicina complementare e alternativa ha suscitato interesse nel campo del trattamento dell'asma allergico. Sono anche state prodotte prove scientifiche per il trattamento delle allergie alimentari sono anche state prodotte²²⁻²³. Gli studi sono in fase pre-clinica²⁴⁻²⁶.

Due formule diverse sono state testate:

- una formula a base di erbe FA (FAHF) -1;
- una a base di FAHF-2, un mix di 9-11 erbe diverse.

Si tratta di rimedi tradizionali per disturbi gastrointestinali come diarrea e vomito, e pertanto se ne propone l'efficacia nelle allergie alimentari. La sicurezza di questi composti è stata valutata in uno studio clinico di fase I nell'uomo²⁷.

Bibliografia

- 1 Levy Y, Davidovits M. *Nutritional rickets in children with cows' milk allergy: calcium deficiency or vitamin D deficiency?* *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:553.
- 2 Fox AT, Du Toit G, Lang A, et al. *Food allergy as a risk factor for nutritional rickets.* *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:566-9
- 3 Patel L, Clayton PE, Addison GM, et al. *Linear growth in prepubertal children with atopic dermatitis.* *Arch Dis Child* 1998;79:169-72.
- 4 Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, et al. *Growth of infants with ige-mediated cow's milk allergy fed different formulae in the complementary feeding period.* *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:599-606.
- 5 Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, et al. *Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children.* *J Pediatr* 1998;132:1004-9.
- 6 Atkinson SA. *Feeding the normal term infant: human milk and formula.* In: Sinclair JC, Bracken MB. *Effective Care of the Newborn Infant.* Oxford: Oxford University Press 1992, pp. 79-92.
- 7 Vandenplas Y, Hauser B, Blecker U, et al. *The nutritional value of a whey hydrolysate formula compared with a whey-predominant formula in healthy infants.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:92-6.
- 8 Giovannini M, Agostoni C, Fiocchi A, et al. *Antigen-reduced infant formulae versus human milk: growth and metabolic parameters in the first 6 months of life.* *J Am Coll Nutr* 1994;13:357-63.
- 9 Seppo L, Korpela R, Lonnerdal B. *A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula.* *Am J Clin Nutr* 2005;82:140-5.
- 10 Agostoni C, Grandi F, Scaglioni S, et al. *Growth pattern of breast-fed and nonbreastfed infants with atopic dermatitis in the first year of life.* *Pediatrics* 2000;106:73.
- 11 Vandenplas Y, Hauser B, Blecker U. *The nutritional value of a whey hydrolysate formula compared with a whey-predominant formula in healthy infants.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:92-6.
- 12 Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, et al. *Probiotics in the management of atopic eczema.* *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10.
- 13 Rosenfeldt V. *Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis.* *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.
- 14 Passeron T. *Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years.* *Allergy* 2006;61:431-7.

- ¹⁵ Sisteck D. *Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children?* Clin Exp Allergy 2006;36:629-33.
- ¹⁶ Brouwer ML. *No effects of probiotics on atopic dermatitis syndrome in infancy: a randomized placebo-controlled trial.* Clin Exp Allergy 2006;36:899-906.
- ¹⁷ Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. *Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials.* Am J Clin Dermatol 2008;9:93-103.
- ¹⁸ Horrobin DF. *Fatty acid metabolism in health and disease: the role of delta-6 desaturase.* Am J Clin Nutr 1993;52:732S-735S.
- ¹⁹ Wright S, Burton JL. *Oral evening-primrose-seed oil improves atopic eczema.* Lancet 1982;2(8308):1120-2.
- ²⁰ Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. *Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis.* Lancet 1993;341:1557-60.
- ²¹ Calder PC. *Fatty acids and lymphocyte functions.* Br J Nutr 2002; 47(Suppl 2):S60-1.
- ²² Li XM, Brown L. *Efficacy and mechanisms of action of traditional Chinese medicines for treating asthma and allergy.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:297-306.
- ²³ Li XM. *Traditional Chinese herbal remedies for asthma and food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:25-31.
- ²⁴ Li XM. *Food Allergy Herbal Formula-1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:639-46.
- ²⁵ Srivastava KD, Kattan JD, Zou ZM, et al. *The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy.* J Allergy Clin Immunol 2005; 115:171-8.
- ²⁶ Qu C. *Induction of tolerance after establishment of peanut allergy by the food allergy herbal formula-2 is associated with up-regulation of interferon-gamma.* Clin Exp Allergy 2007;37:846-55.
- ²⁷ Chehade M. *IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:264-8.

Scelta della formula sostitutiva appropriata nelle diverse presentazioni cliniche

Le raccomandazioni GRADE per la scelta appropriata del latte in formula sostitutivo del latte materno, quando non disponibile (7.1 – 7.5) si prestano ad essere individualizzate caso per caso, e la loro applicazione è individuale. Pertanto è fuori dalla portata di questo documento dare una raccomandazione basata sulle evidenze circa la diversa scelta di formule sostitutive appropriate in ogni diversa presentazione clinica di APLV.

Tuttavia, per motivi di chiarezza, il pannello di esperti ha deciso di inserire una indicazione preferenziale per specifiche condizioni cliniche. Questi suggerimenti riflettono, ma non sono esclusivamente basati, le raccomandazioni GRADE. Queste raccomandazioni si applicano solo alla APLV IgE-mediata

In generale le formule eHF sono raccomandate da DRACMA come formule di prima scelta per la APLV. Questa raccomandazione si basa sull'efficacia e sui costi (in situazioni dove il costo delle formule di aminoacidi è basso, le AAF possono

essere proposte come prima scelta allo stesso livello delle eHF, raccomandazione 7.1)

Il pannello di esperti ha trovato prove convincenti di una diversa scelta nell'anafilassi, dove evitare possibili reazioni anafilattiche è obbligatorio (7.1), mentre l'esofagite allergica eosinofila e la *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome* (FPIES) in letteratura sono considerate una indicazione assoluta all'uso di AAF.

Queste presentazioni sono severe, ma la prevalenza generale è sconosciuta e non esiste alcuna prova in assoluto per produrre una raccomandazione GRADE. Tuttavia, di fronte a tali condizioni, il medico non può ignorare la letteratura esistente. Un'altra considerazione dovrebbe essere espressa per l'uso di HRFs. Per quanto i loro costi e l'efficacia siano stati comparati con eHF nella letteratura esistente, la raccomandazione 7.4 è basata sulla disponibilità locale. Pertanto, se disponibili, queste formule possono essere considerate valide alternative alla eHF in particolare quando si auspica

Tab. I.

Presentazioni cliniche	I scelta	II scelta	III scelta
Anafilassi	AAF ⁺	eHF ^{#§}	SF
Allergia gastrointestinale acuta	eHF ^{§*}	AAF [^] /SF [°]	
Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)	AAF	eHF [*]	
Asma e rinite	eHF ^{§*}	AAF [^] /SF [°]	
Orticaria o angioedema acuta	eHF ^{§*}	AAF [^] /SF [°]	
Dermatite atopica	eHF ^{§*}	AAF [^] /SF [°]	
Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)	eHF [†]	AAF	
Esofagite allergica eosinofila	AAF		
Enteropatia indotta dalle proteine del latte di mucca	eHF ^{§*}	AAF	
Stipsi	eHF [†]	AAF	latte di asina [*]
Coliche	eHF [†]	AAF	
Gastroenterite e proctocolite indotta dalle protein del latte di mucca	eHF [†]	AAF	
Malattia polmonare cronica indotta dalle protein del latte(Heiner's syndrome) **	AAF [^]	SF	eHF

* raccomandazione 7.1

† raccomandazione 7.2

* se AAF rifiutato

§ soggetto alla disponibilità locale, HRF può essere considerate invece degli eHF (7.4)

soggetto a SPT negative con la formula (panel raccomandazione)

^ AAF se un valore relativamente elevato è posto ad evitare la sensibilizzazione da SF e/o un basso valore al dispendio di risorse.

° SF se un valore relativamente basso è posto ad evitare la sensibilizzazione da SF e/o un alto valore al dispendio di risorse.

? soggetto a disponibilità locale

** questa proposta attribuisce un alto valore ad evitare l'esposizione anche a residui antigeni delle proteine del latte vaccino

† basata sulla relazione di un caso (Capitolo 15)

* considerato che più del 50% di questi bambini sono allergici alla soia, una attenta valutazione clinica è necessaria (raccomandazione del pannello)

un evitamento totale degli allergeni del latte, in quanto le formule di soia sono gravate dal rischio di sensibilizzazione (raccomandazione 7.3) e gli AAF sono più costosi (7.1). Poiché la letteratura sulla HRF è scarsa, è stata formulata una raccomandazione per la produzione di studi di con-

fronto tra HRFs e formule di soia (raccomandazione 7.5) In questo contesto, le seguenti indicazioni potranno essere considerate in linea di principio. Esse saranno soggette a variazioni locali sulla base della disponibilità, del costo, e delle preferenze del paziente.

Raccomandazioni GRADE sull'immunoterapia per l'APLV

Nei pazienti con allergia al latte vaccino deve essere utilizzata l'immunoterapia per via orale?

Popolazione: pazienti con allergia al latte vaccino (APLV) Intervento: immunoterapia (induzione specifica alla tolleranza per via orale) e dieta di eliminazione

Confronto: cura abituale e dieta di eliminazione

Criteri considerati per l'immunoterapia orale:	
	Importanza
Segni severi di APLV (edema laringeo severo, asma severo, anafilassi)	8
Reazione allergica alle PLV durante la SOTI	7
Durata dell'APLV	7
Segni e sintomi cronici (eczema)	7
Qualità di vita del bambino	7
Segni moderati di APLV (edema laringeo lieve, asma lieve)	6
Qualità di vita dei familiari	6
Utilizzo di risorse (visite in H, costi ecc...)	6
Segni lievi (eritema, orticaria, angioedema, prurito, vomito, diarrea, rinite e congiuntivite).	4

Sintesi dei risultati

Non abbiamo trovato nessuna review sistematica sull'immunoterapia per APLV. Abbiamo trovato tre studi randomizzati¹⁻³ e tre osservazionali⁴⁻⁶ che hanno esaminato l'induzione specifica alla tolleranza al latte vaccino in bambini con allergia al latte vaccino.

Due studi randomizzati^{1,3} hanno incluso bambini (età media 9 anni, range 5-17) con APLV confermata da un test di provocazione alimentare in doppio cieco contro placebo.

Uno studio ha utilizzato l'immunoterapia per os con latte intero per 12 mesi, in bambini con una storia di almeno una grave reazione allergica e livelli di IgE specifiche per il latte superiori a 85 kUA/L (valutata con Phadia CAP System FEIA), che non erano in grado di tollerare più di 0,8 ml di latte durante il challenge¹. L'altro studio ha utilizzato per 6 mesi un preparato liofilizzato di latte in polvere scremato in bambini con una storia di allergia al latte IgE-mediata (senza una storia di anafilassi con di ricovero ospedaliero, intubazione, o asma grave), con prick-positivo per le proteine del latte o con livelli di IgE specifiche al latte superiori a 0,35 kU/L (Phadia CAP System FEIA), e che non erano in

grado di tollerare più di 75 ml di latte al challenge³.

Abbiamo usato le informazioni di questi studi per preparare tabelle di evidenza per l'immunoterapia in pazienti con APLV. Il terzo studio incluso includeva bambini di età media 2,2 anni (range compreso tra 1-6,5 anni), di cui il 90% aveva eczema atopico e che erano in grado di tollerare almeno 60 ml di latte; la diagnosi era stata definita in base ai risultati dei challenge, dei prick test o dei valori nel siero delle IgE specifiche per il latte².

Non abbiamo combinato i risultati di questo studio con i risultati degli altri due studi perché in questo terzo studio la diagnosi di APLV nei bambini arruolati non era certa. Tre studi osservazionali segnalati dallo stesso gruppo di investigatori hanno usato l'immunoterapia orale per il latte in bambini dai 3 ai 14 anni con APLV confermata da un challenge in cieco contro placebo⁴⁻⁶. Nessuno studio ha valutato la qualità di vita dei bambini o dei loro genitori.

Vantaggi

Due studi randomizzati hanno dimostrato che la probabilità di tollerare almeno 150 ml di latte e consumare latticini e qualsiasi prodotto contenente latte è stata 17 volte superiore (95% CI: 2,4-23,2) nei bambini trattati con immunoterapia rispetto al placebo o senza immunoterapia^{1,3}. Anche la probabilità di raggiungere una tolleranza parziale (tra 5 e 150 ml di latte) è stata superiore con l'immunoterapia (vantaggio relativo: 20,7; 95% CI: 2,9-147,0).

Questi risultati erano simili anche negli studi osservazionali (il beneficio relativo di realizzare la piena tolleranza era di 8,7; 95% CI : 1,9-40,6)⁴⁻⁶. Uno studio su bambini con dermatite atopica che inizialmente erano stati in grado di tollerare fino a 60 ml di latte, ha mostrato un effetto molto modesto dell'immunoterapia (vantaggio relativo di raggiungere la piena tolleranza: 1,44; 95% CI: 0,98 -2,11)².

Svantaggi

I sintomi locali tipici sono stati le reazioni avverse più frequenti dell'immunoterapia, e si sono verificati durante la somministrazione nel 16% delle dosi (rate ratio: 4,5; 95% CI: 3,9 -5,2). Il prurito alle labbra e/o alla bocca è stato 800 volte più frequente nei bambini trattati con immunoterapia che nei bambini che non l'hanno ricevuta (rate ratio: 880,1; 95% CI: 54,6-14, 85,8).

Altre reazioni avverse sono state anche più frequenti nei bambini che hanno ricevuto immunoterapia incluso il periodo post-

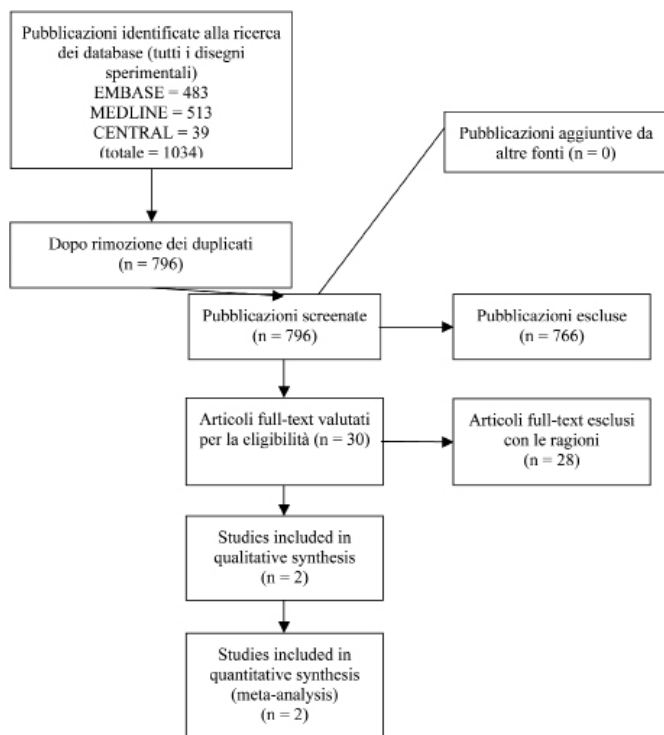


Fig. 1. Diagramma PRISMA, immunoterapia. La formula di aminoacidi, l'idrolizzato spinto di latte vaccino, la formula di caseina, la formula di soia o la formula di riso possono essere usati nei bambini con APLV IgE-mediata?

somministrazione: orticaria periorale (rate ratio: 9,9; 95% CI: 4,3-22,9), eritema o orticaria generalizzata (rate ratio: 16,8; 95% CI: 4,5-63,4), dolore addominale e/o vomito (rate ratio: 25,8; 95% CI: 5,9 -113,3), rinocongiuntivite (rate ratio: 15,5; 95% CI: 3,7-64,7), lieve laringospasmo (rate ratio: 40,9; 95% CI: 2,5-671,8), lieve broncospasmo (rate ratio: 11,0; 95% CI: 0,97-124,0), la necessità di glucocorticosteroidi per via orale (rate ratio: 50,9; 95% CI: 7,0 -368,7), la necessità di adrenalina nebulizzata (rate ratio: 62,8; 95% CI: 3,8 -1032,8), e la necessità di adrenalina per via intramuscolare (rate ratio: 6,4; 95% CI: 1,2-34,1). Raramente si verificano reazioni gravi, che possono tuttavia costituire un problema serio in quanto possono verificarsi a casa. L'immunoterapia per APLV richiede una compliance a lungo termine e un notevole dedizione da parte della famiglia del bambino, la disponibilità di medici di supporto 24 ore al giorno, e risorse per curare immediatamente gli effetti avversi.

Altre considerazioni

Il meccanismo immunologico dell'immunoterapia per APLV non è noto. Non è stato stabilito se questa è una vera induzione alla tolleranza con un effetto a lunga durata sulla

produzione delle IgE o se si tratta di una desensibilizzazione con una riduzione temporanea dei livelli di IgE specifiche al latte (simile al tollerare gli antibiotici o l'aspirina). Sono necessarie osservazioni a lungo termine per chiarire questo punto e valutare la sicurezza dell'immunoterapia per APLV.

Conclusioni

Il beneficio clinico netto dell'immunoterapia orale per l'APLV è molto incerto. Un grande beneficio potenziale sembra controbilanciato da reazioni avverse gravi e frequenti. Vi è la necessità di studi clinici randomizzati sull'immunoterapia, progettati ed eseguiti rigorosamente nei bambini e negli adulti con allergia al latte vaccino, che misurino e riportino appropriatamente^{7,8} i risultati importanti per il paziente, e gli effetti negativi. Ulteriori future ricerche, se fatte, avranno un importante impatto su questa raccomandazione.

Raccomandazione clinica

In pazienti con APLV IgE-mediata, si raccomanda utilizzare che i medici non somministrino immunoterapia orale con latte vaccino, salvo che nel contesto di ricerca clinica formale (raccomandazione forte | evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze sottostanti

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare effetti collaterali gravi dovuti alla immunoterapia orale, ed un valore relativamente minore all'aumento della probabilità di desensibilizzazione al latte vaccino.

Bibliografia

- 1 Longo G, Barbi E, Berti I, et al. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:343-7.
- 2 Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. *Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy.* Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39:12-9.
- 3 Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154-60.
- 4 Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, et al. *Oral desensitisation in cow milk allergy: immunological findings.* Int J Immunopathol Pharmacol 2002;5:53-8.
- 5 Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. *Oral specific desensitization in food-allergic children.* Digestive Diseases & Sciences 2007;52:1662-72.
- 6 Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. *Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization.* Hepato-Gastroenterol 1998;45:52-8.
- 7 Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, et al. *Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement.* Ann Intern Med 2006;144:364-7.
- 8 Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al. *Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement.* Ann Intern Med 2004;141:781-8.

Bisogni insoddisfatti. Raccomandazioni per la ricerca. Implementazione del DRACMA

È parere di questo pannello che la ricerca su formule e strumenti diagnostici stia entrando in una nuova fase con l'avvento di iniziative internazionali volte a promuovere la crescita di ricerca traslazionale volte a portare alla portata del pediatra e del medico pratico i benefici di dieci anni di ricerca sull'APLV sintetizzati nel presente documento. Tuttavia molto lavoro resta ancora da fare e molti approcci multidisciplinari attendono l'esplorazione di una ricerca interdisciplinare in campo internazionale. Questo capitolo presenta a grandi linee alcune delle questioni rilevanti per la discussione futura.

Il pannello ritiene che le seguenti aree siano importanti per lo sviluppo della ricerca in APLV:

Epidemiologia

- Valutazione di frequenza dell'APLV auto-riferita, di quella sintomatica, e di quella confermata dal medico e dei loro trends temporali a livello mondiale, con metodica riproducibile nel tempo simile a quella dello studio internazionale su asma e allergie nei bambini (ISAAC).
- Nuovi studi sulla prevalenza di APLV percepita (rilevanti per l'industria alimentare, per il livello terziario di cura e per altre parti interessate) vs quella confermata al challenge (rilevante per i pazienti e per i medici).
- Studi sulla prevalenza dell'APLV confermata al challenge in sud Europa, Stati Uniti, Medio Oriente, regioni asiatiche, africane e australiane. Questi studi, basati su schemi di challenge condivisi, dovrebbero mirare a chiarire i trends geografici dell'APLV.
- Studi su coorti di nascita effettuati al di fuori del contesto europeo.
- Studi basati su schemi di challenge condivisi espressamente dedicati alla prevalenza di APLV non IgE-mediata.
- Studi ripetuti cross-sezionali o su coorti di nascita volti a chiarire i trends temporali dell'APLV.
- Studi sulla prevalenza dell'APLV in età adulta.

Genetica

L'associazione familiare di malattie allergiche alimentari e respiratorie suggerisce che ci sia una base genetica comune, ma studi specifici di genetica dell'APLV restano largamente *terra incognita*. In particolare sono necessari studi su:

- Genotipi della malattia, largamente sconosciuti.
- Prevalenze di geni di suscettibilità e loro distribuzione tra le popolazioni.

- Basi genetiche della variabilità di risposte immunologiche individuali alle proteine del latte.

Allergeni

- Valore diagnostico e prognostico della sensibilizzazione a ciascun allergene specifico del latte (specie Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Bos d 7).
- Caratteristiche di sensibilizzazione verso singoli epitopi, e relativo valore diagnostico e prognostico.
- Studi molecolari di cross-reattività.

Meccanismi

- Sviluppo di modelli animali di APLV.
- Basi immunologiche della risposta immune innata ed adattiva agli allergeni del latte.
- Ruolo dei T regolatori CD4⁺ CD25⁺ nel contesto dell'APLV.
- Possibile utilità immunoterapeutica di manipolazioni sui T regolatori CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺.
- Ruolo dell'esposizione agli allergeni del latte nello sviluppo di APLV.
- Ruolo dell'esposizione agli allergeni del latte nello sviluppo di tolleranza.

Presentazioni cliniche

- Identificazione di profili individuali (fenotipi di malattia) nell'APLV.
- APLV in età adulta.
- Studi sulla qualità di vita dei bambini con APLV.
- Co-morbidità dell'APLV e malattie associate.
- Ruolo/impatto/interazioni nelle malattie associate quali coliche infantili, RGE, stipsi, ecc.
- Ruolo/impatto/interazioni in altre condizioni infiammatorie come la malattia infiammatoria intestinale.

Diagnosi

- Accuratezza diagnostica dell'atopy patch test nell'APLV non-IgE mediata.
- Proteomica (component-resolved diagnosis e microarray) e loro valore nell'APLV.
- markers diagnostici di APLV non-IgE-mediata.
- Studi comparativi tra diversi protocolli di challenge.
- Valutazione delle conseguenze economiche di un challenge positivo o negativo.
- Studi sul rischio di challenge diagnostici in contesto non ospedaliero.

- Studi sulle soglie di sensibilità alle proteine bovine.

Storia naturale

- Valutazioni prospettiche della tolleranza al latte attraverso challenges alimentari periodici.
- Storia naturale dell'APLV non-IgE-mediata.
- Storia naturale dei diversi fenotipi di APLV, incluso lo studio dei fattori di rischio per una più lunga durata della malattia.

Formule

- Studi comparativi di eHF vs. HRF.
- Studi comparativi di formule di soia vs. HRF.
- Studi sulle miscele di aminoacidi.
- Studi sue HF.
- Studi comparativi su miscele di aminoacidi vs. formula di soia od HRF.
- HRF nell'APLV non IgE-mediata.

- Studi di crescita ed indici nutrizionali in bambini sotto i 6 mesi alimentati con formule vegetali.
- Studi comparative di palatabilità ed accettabilità delle diverse formule.
- Studi sui lattii eterospecifici.
- Analisi proteomica dettagliata per una miglior definizione di ipoallergenicità.
- Impatto del regime dietetico sulla durata dell'APLV.
- Studi epidemiologici e clinici sulla compliance alla prescrizione dietetica.

Induzione di tolleranza

- Strategie per favorire lo sviluppo di tolleranza nei bambini con APLV.
- Identificazione di fenotipi di APLV più responsive alla immunoterapia.
- Effetti della supplementazione con probiotici nel trattamento dell'APLV.
- Immunoterapia (anti-IgE) per l'APLV.