

RIAP



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

news congressuali
Allergy School EAACI - SIAIP

epidemiologia
Il fumo di tabacco e i primi 1000 giorni

dermatologia
Dermatite atopica, sovrainfezioni e vitamina D: c'è una correlazione?

allergologia
Latte di capra: proprietà nutrizionali e nuove prospettive di utilizzo

pneumologia
Spirometria

letto e commentato
**World Allergy Organization-McMaster University Guidelines
for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics**

due 2015 ■ anno XXIX

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico

Salvatore Barberi

Comitato di Redazione

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli,
Diego Peroni, Caterina Rizzo

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Roberto Bernardini

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere

Giovanni Battista Pajno

Consiglieri

Giuseppe Baviera, Mauro Calvani,
Gian Luigi Marseglia, Annarosa Soresina

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Luigi Calzone, Nunzia Maiello

Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300

info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager

Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi

Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica

Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

due 2015 ■ anno XXIX

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

editoriale

Giampaolo Ricci 1

news congressuali

Allergy School EAACI - SIAIP, Taormina 5- 7 Marzo 2015 2

epidemiologia

Il fumo di tabacco e i primi 1000 giorni

Elvira Verduci, Salvatore Barberi, Benedetta Mariani, Marta Brambilla,
Carlotta Lassandro, Giuseppe Banderali 4

dermatologia

Dermatite atopica, sovrainfezioni e vitamina D: c'è una correlazione?

Cecilia Benetti, Laura Colavita, Federica De Marchi, Pasquale Comberiatì, Diego Peroni..... 12

allergologia

Latte di capra: proprietà nutrizionali e nuove prospettive di utilizzo

Elvira Verduci, Carlotta Lassandro, Benedetta Mariani, Francesca Moretti,
Enza D'Auria, Giuseppe Banderali 20

pneumologia

Spirometria

Stefania Arasi, Giovanni Battista Pajno, Francesca Cipriani, Salvatore Cazzato, Ahmad Kantar 28

letto e commentato

da: Giampaolo Ricci

World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics

A. Fiocchi, R. Pawankar, C. Cuello-Garcia, et al. 30

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. 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, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. 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 Pisa.

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

Finito di stampare nel mese di maggio 2015 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa





Cari amici,

non si può iniziare questo editoriale senza segnalare il successo che ha avuto l'evento organizzato dalla Sezione Pediatrica dell'EAACI in collaborazione con la SIAIP a Taormina: Allergy School dedicata alla Epidemiologia e alla Diagnosi della Allergia Alimentare.

Hanno partecipato più di 130 iscritti provenienti da tutta l'Europa e anche da paesi extra-europei: USA, Canada, Algeria, Nuova Zelanda, Iran e circa il 60% era costituito da giovani allergologi e giovani pediatri di età inferiore a 36 anni. È questo un dato incoraggiante per il futuro sia della allergologia pediatrica che della nostra Società. Una sintesi di questo evento viene proposta da Giovanni Pajno.

Questo numero due della RIAP è contrassegnato da un supplemento che mi preme sottolineare in modo particolare: la Consensus sulla gestione pratica della Dermatite Atopica. È un lavoro che è stato fatto nell'autunno scorso presso le Terme di Comano che ci hanno ospitato con una formula che potremmo definire di "unrestricted grant". L'elemento saliente è che ci siamo trovati insieme pediatri allergologi e dermatologi pediatri, in rappresentanza delle rispettive Società (la SIAIP e la SIDERP): il documento che ne è scaturito, dopo molte revisioni, porta quindi la firme di entrambe le società. Il lavoro vuole essere un aiuto per i colleghi nell'affrontare i problemi pratici della gestione della dermatite nel nostro contesto sanitario, cercando di individuare i percorsi ed i possibili scenari in cui la malattia si manifesta; speriamo di esserci riusciti.

In questa ottica si colloca anche la mia rilettura delle recenti Linee Guida WAO sulla prevenzione della allergia. Mi è stato chiesto un commento, sapevo che sarebbe stata un'impresa ardua perché voleva dire commentare il lavoro di un numeroso gruppo di esperti nazionali ed internazionali. Mi sono accinto all'opera... *Ai posteri l'ardua sentenza.*

Da segnalare il lavoro di Elvira Verduci et al. sul latte da capra; se ne parla molto, non sempre con competenza. In questo lavoro troviamo molte risposte. È un latte che secondo l'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare, se adeguatamente modificato, potrebbe essere utilizzato quale alternativa al latte vaccino per la preparazione delle formule per lattanti.

Non si può chiudere questo editoriale senza un accenno al lavoro sul fumo di tabacco ed i primi 1000 giorni di vita. È un nostro dovere sostenere questa campagna di prevenzione conoscendo in modo dettagliato tutte le problematiche che possono coinvolgere questo ambito specie nei primi periodi di vita. Leggetelo attentamente.

Giampaolo



Allergy School EAACI - SIAIP, Taormina 5- 7 Marzo 2015



Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica

Early diagnosis and treatment of common allergic disorders in infancy and childhood

L'evento è stato organizzato dalla Sezione Pediatrica dell'EAACI in collaborazione con la SIAIP. Hanno partecipato più di 130 iscritti provenienti da tutta l'Europa e anche da paesi extra-europei: USA, Canada, Algeria, Nuova Zelanda, Iran. Circa il 60% era costituito da giovani allergologi e giovani pediatri di età inferiore a 36 anni che hanno partecipato a 3 giorni d'intensa attività per migliorare la conoscenza ed implementare l'esperienza nel campo della Allergologia e della Pneumologia pediatrica. L'Allergy School (AS) è iniziata il 5 Marzo con una sessione dedicata alla Epidemiologia e alla Diagnosi della Allergia Alimentare: relatori - *Kirsten Beyer (Germania)*, *George du Toit (Regno Unito)*, *Monteserat Alvaro Lozano (Spagna)*; ed è continuata con due relazioni dedicate alla Prevenzione e alla Terapia della Allergia Alimentare. Le relazioni di *George du Toit (Regno Unito)* e di *Giovanni Pajno (Italia)* a causa della novità degli argomenti trattati: divezzamento precoce nei bambini a rischio per allergia alle arachidi ed immunoterapia orale per alimenti (OIT o SOTI), hanno suscitato un largo dibattito che visto impegnati i relatori e molti partecipanti.

Il secondo giorno è iniziato con due interventi sull'asma infantile e sulle metodologie diagnostiche: *Aline Sprikkelmann (Olanda)* e *Parasveki Xepapadaki (Grecia)*. Durante la sessione i dati epidemiologici riguardanti la bronchite asmatica dei primi anni di vita e i metodi utili per verificare l'evoluzione e la prognosi del broncospasmo sono stati esaminati con particolare accuratezza. L'immunoterapia allergene specifica (acronimo inglese AIT) ha rappresentato uno dei principali argomenti della AS. *Susanne Lau (Germania)*, *Eva Maria Varga (Austria)* e *Susanne Halcken (Danimarca)* hanno presentato le indicazioni, le differenti vie di somministrazione, i risultati clinici degli studi, e gli allergeni che possono essere utilizzati in età pediatrica. *Roberto Bernardini (Italia)* e *Giovanni Pajno (Italia)* si sono confrontati con i partecipanti presentando due casi clinici riguardanti l'AIT.

In una pausa del secondo giorno dei lavori scientifici, i numerosi ospiti italiani e stranieri hanno potuto visitare l'antico Teatro greco-romano di Taormina.

I lavori sono ripresi con una interessante sessione che ha riguardato la *Component Resolved Diagnosis (CRD)* per le malattie allergiche in età pediatrica (*Paolo Matricardi, Germania* e *Magnis Borres, Svezia*), le allergie alimentari gastro-intestinali (*Philippe Eigenmann, Svizzera*), il management dell'allergia alle proteine del latte vaccino (*Antonella Muraro, Italia*).

I lavori del secondo giorno sono proseguiti con una sessione che ha riguardato la Rinite e la Rinosinusite (*Giuseppina Rotiroti, Regno Unito*) e i fenotipi



L'AS di Taormina ha rappresentato il primo evento scientifico durante il quale si è stabilita una stretta collaborazione tra la più importante società internazionale di Allergologia, l'EAACI e la SIAIP. L'evento è stato coronato da successo; sul sito web dell'EAACI sono presenti la maggior parte delle relazioni e tutte le comunicazioni di Taormina 2015.

È auspicabile che questa collaborazione possa proseguire in futuro soprattutto per l'aggiornamento dei più giovani e il confronto tra coloro che quotidianamente devono affrontare le problematiche relative alla gestione del bambino con patologie di interesse allergologico nell'ambito della pneumologia, dell'immunologia, della gastroenterologia, della dermatologia.

Chairs:

Susanne Lau e Giovanni Pajno
Hotel Diodoro, Taormina

dell'asma pediatrico (*Ioana Agache, Romania*). Uno degli scopi dell'Allergy School è quello di creare una reale opportunità per una discussione interattiva con gli esperti. Questo obiettivo è stato realizzato durante i corsi pratici caratterizzati da piccoli gruppi di lavoro sui differenti aspetti delle patologie allergiche e respiratorie. Alla fine del programma scientifico del secondo giorno i pediatri europei che hanno partecipato all'evento, hanno avuto la possibilità di discutere i metodi e i risultati dei loro, più recenti studi durante la sessione dedicata ai posters. Tra gli altri hanno condotto queste mini-sessioni alcuni esperti italiani: *Stefania La Grutta, Roberto Bernardini, Lucia Leonardi, Antonella Muraro*.

I giovani pediatri italiani Francesca Cipriani (Bologna), Annalisa di Coste (Roma) e Stefania Arasi (Messina) sono risultati tra i vincitori insieme ad altri giovani colleghi europei dei "travel grants" e dei premi EAACI per i migliori posters presentati durante l'evento. Il terzo e ultimo giorno ha visto i partecipanti dibattere con *Clive Grattan (Regno Unito), Riccardo Asero (Italia) e Philippe Eingenmann (Svizzera)*: i temi riguardanti la gestione dell'orticaria cronica e della allergia, reale o presunta, ai farmaci.





Il fumo di tabacco e i primi 1000 giorni

Elvira Verduci
Salvatore Barberi
Benedetta Mariani
Marta Brambilla
Carlotta Lassandro
Giuseppe Banderali

Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze della Salute,
Ospedale San Paolo,
Università degli Studi
di Milano

Parole chiave

**Fumo di tabacco, gravidanza,
allattamento, epigenetica,
“non-communicable diseases”**

Abstract

L'abitudine al fumo di tabacco è ancora molto diffusa nella popolazione, anche femminile. Purtroppo molte donne fumano anche durante la gravidanza e l'allattamento, nonostante gli effetti negativi sul feto e le conseguenze a lungo termine sulla salute del bambino siano noti da tempo. La gravidanza e l'allattamento rappresentano, infatti, periodi critici nella vita di un individuo, in cui gli organi e i sistemi del bambino sono particolarmente sensibili a stimoli o a insulti precoci, che sono così in grado di “programmare” lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute. In questo delicato periodo della vita di un individuo l'esposizione al fumo di tabacco può rendere più suscettibile l'individuo al successivo sviluppo di malattie, sia nel breve che nel lungo termine. Ad esempio, i figli di madri fumatrici durante la gravidanza possono presentare un ritardo di crescita intrauterino e un basso peso alla nascita e, in età pediatrica, un maggiore rischio di “non-communicable diseases (NCDs)”, come obesità, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico. L'abitudine al fumo durante l'allattamento, inoltre, si associa anche ad un più elevato rischio di patologie respiratorie (ad esempio, asma e wheezing) in età scolare. Pericoloso è anche il fumo di “seconda e terza mano”, che può favorire la successiva iperreattività bronchiale.

È pertanto evidente che le madri dovrebbero essere fortemente incoraggiate a interrompere l'abitudine al fumo, soprattutto durante la gravidanza e l'allattamento, proprio per i suoi possibili effetti avversi.

Il fumo di tabacco è un'abitudine ancora molto diffusa nella popolazione. Purtroppo fumano anche molte donne in gravidanza: dati del *European perinatal health report*, pubblicati nel 2008, hanno riportato che più del 10% delle donne fuma durante la gravidanza, nonostante gli effetti negativi sul feto e le conseguenze a lungo termine sulla salute del bambino siano noti da tempo¹. Le maggiori difficoltà nell'abbandono della sigaretta si riscontrano in quelle donne che vivono con un partner fumatore e nelle donne che hanno più figli; non bisogna poi dimenticare che un ulteriore fattore “inibente” l'abbandono della sigaretta è il ruolo “calmante” ad essa associato².

Il fumo di tabacco è una miscela chimica aerosolica costituita da particelle liquide (idrocarburi policiclici aromatici, nitrosamine, fitosteroli e metalli), denominate “fase particolata”, sospese in gas (azoto, ossigeno, ma anche prodotti di combustione quali monossido di carbonio, diossido di carbonio e ossido nitrico) e composti semi-volatili (fenoli, cresoli)³; la nicotina, un alcaloide prodotto dalle foglie della pianta di tabacco, è il componente fondamentale della sigaretta che, una volta inalato, raggiunge i diversi organi attraverso i vasi sanguigni^{3,4}.

La nicotina e molte altre sostanze contenute nella sigaretta sono in grado di su-

Corrispondenza

Elvira Verduci
Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze della
Salute, Ospedale San Paolo,
Università degli Studi di Milano
E-mail: elvira.verduci@unimi.it

Tabella I. Principali differenze fra fumo di seconda mano e fumo di terza mano.

	Fumo di seconda mano	Fumo di terza mano
Modalità di esposizione	Inalazione di <i>side-stream</i> e <i>main-stream smoke</i>	Inalazione, ingestione, assorbimento cutaneo
Profili temporali di esposizione	Livelli elevati in periodi brevi	Livelli bassi in periodi lunghi
Caratteristiche	Rimozione mediante ventilazione degli ambienti	Persistenza sulle superfici <i>indoor</i> e sul mantello cutaneo
Sedi di deposito	–	Muri, porte, tappeti, tappezzeria, cuscini, tende, materassi, indumenti, cute e capelli

perare la barriera emato-placentare, interferendo con lo sviluppo del feto ²⁴; inoltre, è importante sapere che molte di queste sostanze (tra cui proprio la nicotina) vengono anche escrete nel latte materno. I figli di madri fumatrici, allattati al seno, hanno infatti un tasso di escrezione urinaria di cotinina (metabolita della nicotina) pari a quello di adulti fumatori e superiore di circa 10 volte a quello di bambini alimentati con formula ⁵. Da non dimenticare, il cosiddetto fumo di *seconda e terza mano*, ossia il fumo passivo e i residui di fumo che si depositano su qualunque superficie di ambienti in cui si fuma, altrettanto pericolosi e associati ad un maggiore rischio futuro di asma ⁶ (Tab. I). Come già anticipato, l'esposizione del feto e del bambino al fumo di sigaretta è associata a numerosi effetti avversi per la salute.

Fumo di tabacco e gravidanza: effetti a breve e lungo termine

È noto che il fumo in gravidanza è un fattore di rischio importante per basso peso alla nascita (LBW, low birth weight, ossia neonati con peso alla nascita < 2500 g) e per nascita pretermine, soprattutto in caso di abitudine al fumo nel secondo e nel terzo trimestre ⁷: l'associazione tra fumo durante la gravidanza e composizione corporea del neonato alla nascita sembra essere dose-dipendente (per ogni pacchetto fumato in gravidanza, infatti, c'è una riduzione della massa grassa di 0,7 g e di 2,1 g di massa magra) ⁸. I risultati degli studi che hanno analizzato l'effetto del fumo paterno (fumo passivo) in gravidanza sono invece più conflittuali, anche se nella maggior parte dei casi sembra, ancora una volta, un forte fattore di rischio per basso peso alla nascita ⁹.

Le conseguenze avverse dell'esposizione al fumo di tabacco già durante la vita intrauterina sono secondarie al fatto che il monossido di carbonio ha una elevata affinità per l'emoglobina e per altre molecole coinvolte nel trasporto dell'ossigeno (mioglobina, citocromo P450, citocromo ossidasi, complesso della catena respiratoria mitocondriale, etc), incrementando, quindi, i livelli di carbossiemoglobina nei vasi ombelicali con conseguente difficoltoso rilascio di ossigeno alle cellule del feto e successiva ipossia ⁷; ulteriori meccanismi coinvolti sono l'incremento dell'apoptosi delle cellule placentari (mediante alterazione della funzione della catena respiratoria con incremento dei radicali liberi dell'ossigeno) ¹⁰ e la riduzione della sintesi di acido docosaesaenoico (DHA) ¹¹. L'esposizione prenatale al fumo di sigaretta sembra influire sul DNA mitocondriale e sulla catena respiratoria, anche successivamente, nell'età neonatale ¹².

Il fumo di tabacco in gravidanza, inoltre, ha effetti nocivi anche a lungo termine, ossia sulla salute del bambino. Un primo punto importante, da tenere seriamente in considerazione nella lotta al fumo, è l'aumentato rischio di *non communicable-diseases (NCDs)* ad esso associate.

Diversi studi hanno evidenziato, ad esempio, un maggiore rischio di obesità nei figli nati da madri fumatrici durante la gestazione ^{13 14} e come questo rischio sia strettamente dipendente dalla durata del fumo materno ¹⁵. Alcuni lavori ipotizzano che il fumo materno agisca da "trigger" per lo sviluppo di sovrappeso e di obesità soprattutto qualora l'esposizione avvenga durante la gravidanza ¹⁶: questo potrebbe essere spiegato dall'ipotesi del "fenotipo risparmiatore", secondo cui un feto iponutrito (in tal caso per il ridotto apporto di ossigeno legato appunto al consumo di nicotina) presenterà dei cambiamenti permanenti nel metabolismo dell'insulina e nella distribuzione del grasso corporeo tali da favorire

una accelerata crescita post-natale¹⁷. Ino e colleghi, inoltre, hanno suggerito che l'eccesso ponderale nei figli di madri fumatrici in gravidanza potrebbe essere legato anche ad una vera e propria alterazione dei meccanismi che, a livello ipotalamico, regolano l'assunzione e l'utilizzo di energia, oltre che ad una differente attivazione di pathway autonomici e centrali¹³.

L'associazione tra fumo di tabacco (materno ma anche paterno) e ipertensione nel bambino è invece meno chiara: alcuni studi riportano, effettivamente, una associazione tra fumo materno in gravidanza e aumentati valori di pressione sistolica o diastolica nel bambino^{18 19}, altri, invece, non trovano nessuna relazione²⁰. I meccanismi che potrebbero essere coinvolti comprendono la disfunzione endoteliale, i cambiamenti nella struttura e nella funzione del rene, oltre che cambiamenti nella composizione corporea (soprattutto, un aumento del tessuto adiposo perivascolare)²¹. Nei figli di madri fumatrici durante la gravidanza, sembra essere maggiore anche il rischio di alterazioni del metabolismo gluco-insulinemico e del quadro lipidico: vengono infatti riportati un aumentato rischio di diabete mellito di tipo 2²² e di insulino-resistenza²³, soprattutto in caso di fumo prolungato (che si protrae oltre i 4-6 mesi di gestazione), e un aumentato rischio di condizioni caratterizzate da elevato BMI, elevata pressione arteriosa e alterato profilo lipidico²⁴.

Oltre ad un aumentato rischio dismetabolico, il fumo materno durante la gravidanza si associa anche a un aumentato rischio di wheezing, asma, ipereattività bronchiale e bronchiti nel bambino²⁵; il meccanismo di azione sembrerebbe essere una stimolazione della risposta infiammatoria allergica²⁵, oltre che un aumentato stress ossidativo a carico dei polmoni con conseguente ridotta alveolizzazione degli stessi e un loro non ottimale sviluppo²⁶.

Fumo di tabacco e allattamento al seno

L'87-95% delle donne che fumano in gravidanza mantengono tale abitudine anche durante i primi anni di vita dei propri figli⁵. Anche tale abitudine ha importanti ripercussioni sulla salute del bambino²⁷.

In primo luogo esso influenza la durata dell'allattamento al seno, causandone un'interruzione precoce; tale effetto sembra essere attribuibile a diversi meccanismi,

tra i quali la percezione di un senso di inadeguatezza del proprio latte da parte della madre fumatrice e la maggiore suscettibilità dei piccoli a sviluppare coliche e pianto inconsolabile, con conseguente necessità di ricercare altre modalità di allattamento²⁷. Il fumo materno, inoltre, può causare disordini neuro-comportamentali. A tal proposito è stata studiata con particolare attenzione l'azione della nicotina, i cui effetti dipendono sia dal numero di sigarette *pro die* consumate dalla madre sia dall'intervallo di tempo che intercorre tra l'ultima sigaretta fumata e l'inizio della poppata^{27 28}. Nel latte materno è presente una quantità di nicotina superiore al doppio di quella rilevabile nel sangue materno; questo dato è estremamente rilevante se si considera che non è ancora noto quando il lattante sviluppi la capacità di metabolizzare completamente la nicotina^{27 28}.

Nei figli di madri fumatrici è stata osservata una alterazione del ritmo sonno-veglia, caratterizzata da una riduzione del sonno non-REM e del sonno REM e da risvegli precoci immediatamente dopo l'esposizione al fumo²⁷. La nicotina sembra infatti esercitare effetti stimolanti sull'attività neuronale.

Il fumo di tabacco, infine, si associa a maggior rischio di sviluppare disturbi della memoria e dell'apprendimento nelle epoche successive della vita^{27 28}.

L'esposizione al fumo materno determina anche un aumentato rischio di morte improvvisa del lattante (dall'inglese, *sudden infant death syndrome*, SIDS)²¹, verosimilmente per una compromissione della capacità delle cellule cromaffini adrenomidollari a fronteggiare lo stress ipossico causato dall'azione della nicotina^{2 27}. Importanti sono anche gli effetti che possono esercitare altri componenti del fumo di tabacco, come il tiocianato (derivato dal metabolismo del cianuro), la cui attività inibitoria sul simporto sodio-iodio presente nelle ghiandole mammarie è in grado di compromettere la funzionalità tiroidea del lattante²⁸.

Gli effetti dell'esposizione al fumo di tabacco nel primo periodo della vita si osservano anche durante l'adolescenza e la vita adulta. È infatti noto che figli di madri che hanno fumato durante l'allattamento hanno una maggiore probabilità di diventare a loro volta fumatori durante l'adolescenza o l'età adulta, verosimilmente perché abituati al sapore di tabacco presente nel liquido amniotico e nel latte materno²⁷. Un'altra possibile spiegazione è che l'esposizione a nicotina nel liquido amniotico e nel latte materno possa causa-

re una sovra-esposizione di recettori nicotinici presenti a livello del Sistema Nervoso Centrale predisponendo questi soggetti all'insorgenza di dipendenza²⁷.

Diversi studi hanno indagato gli effetti che la nicotina presente nel latte materno è in grado di indurre sulla funzionalità di organi ed apparati e sul ruolo che tale sostanza può rivestire nella patogenesi delle relative malattie in età adulta. Studi recenti compiuti su modelli animali hanno dimostrato come il fumo materno induca cambiamenti istopatologici nel polmone, nel fegato e nel pancreas mediante l'inibizione dei meccanismi di protezione dal danno ossidativo^{21 28}.

Per quanto concerne il danno polmonare si precisa che l'effetto irritante esercitato dal fumo, in aggiunta al trasferimento di allergeni attraverso il latte materno, sembra portare all'insorgenza di manifestazioni respiratorie di natura allergica (asma e rinite)²⁹.

È ampiamente dimostrato che i soggetti esposti al fumo in epoca pre-natale presentano un rischio aumentato di sovrappeso durante l'infanzia^{13 14}; non è tuttavia ancora chiaro se tale rischio sussista anche per i bambini esposti al fumo unicamente in età post-natale^{5 30}. L'abitudine al fumo di sigaretta della madre durante l'allattamento, infatti, limita in parte i benefici che da quest'ultimo possono derivare in termini di riduzione del rischio di sovrappeso.

Le organizzazioni internazionali della salute, tuttavia, affermano unanimi che i benefici che l'allattamento al seno può garantire sia alle madri che ai loro bambini superano il rischio dell'esposizione al fumo e l'allattamento al seno rimane la pratica di nutrizione indicata anche per i figli di madri che non smettono di fumare²⁷. L'allattamento al seno rappresenta un efficace mezzo preventivo per lo sviluppo di malattie respiratorie acute²⁷.

Considerando che un lattante può essere esposto a componenti del fumo di tabacco non solo attraverso il latte materno ma anche attraverso l'esposizione al fumo passivo o per contatto con il fumo di terza mano, ulteriori studi sono necessari per dimostrare gli effetti aggiuntivi della simultanea esposizione a fumo di seconda mano sulla salute dei bambini, anche perché questa esposizione è meno quantificabile. A tal proposito l'American Academy of Pediatrics ha riconosciuto che il latte materno e il fumo dei genitori sono meno determinanti per la salute dei bambini rispetto all'alimentazione con latte di formula e al fumo dei genitori³¹.

L'abitudine al fumo di tabacco sia durante la gravidanza che durante l'allattamento comporta modificazioni

quantitative e qualitative nella composizione del latte materno.

In particolare è stata osservata una riduzione della quantità di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie n-3 (n-3 LC-PUFA)^{32 33}, non influenzata dalla dieta materna, ma dall'inibizione dell'attività dell'enzima $\Delta 5$ -desaturasi, coinvolto della sintesi di queste sostanze nelle cellule della ghiandola mammaria³².

Fumo di tabacco ed epigenetica

Al centro delle attuali ricerche scientifiche vi è il ruolo che meccanismi epigenetici possono rivestire nel produrre gli effetti dell'esposizione al fumo durante la vita intrauterina e nei primi periodi della vita extrauterina; tali effetti si ripercuotono non solo sulla prima generazione, direttamente esposta, ma anche sulle successive (Fig. 1)^{20 34}.

I principali meccanismi epigenetici che sono stati messi in relazione con l'esposizione al fumo di tabacco in utero sono i cambiamenti nella metilazione del DNA in alcuni geni associati con la restrizione della crescita (e.g. CYP1A1 promoter)^{34 36}; quanto più precocemente questi meccanismi si verificano, tanto maggiori saranno le conseguenze nel breve e nel lungo termine. Secondo la teoria del *fetal programming* (dall'inglese, programmazione fetale), un ambiente intrauterino avverso può causare conseguenze negative sulla salute del feto (ridotta crescita fetale intrauterina, nascita pretermine, alterazione della funzionalità polmonare) e del bambino³⁶. Recentemente è stato segnalato l'accorciamento dei telomeri fetali come conseguenza dell'esposizione intrauterina al tabacco a conferma di un effetto diretto del fumo di sigaretta sulla parte terminale del cromosoma composta di DNA altamente ripetuto³⁷.

La fonte più comune di esposizione ambientale al fumo di tabacco è il fumo domestico dei genitori. Tale esposizione si associa a un aumento dell'incidenza di infezioni delle alte e delle basse vie respiratorie e della prevalenza di wheezing ed asma in bambini e giovani adulti di almeno il 20%^{25 38}. È infatti noto che i bambini hanno una minore capacità di eliminare le sostanze chimiche tossiche, risultando pertanto maggiormente suscettibili alla loro azione. Essi, inoltre, consumano volumi di aria *pro* kilogrammo di peso corporeo su-

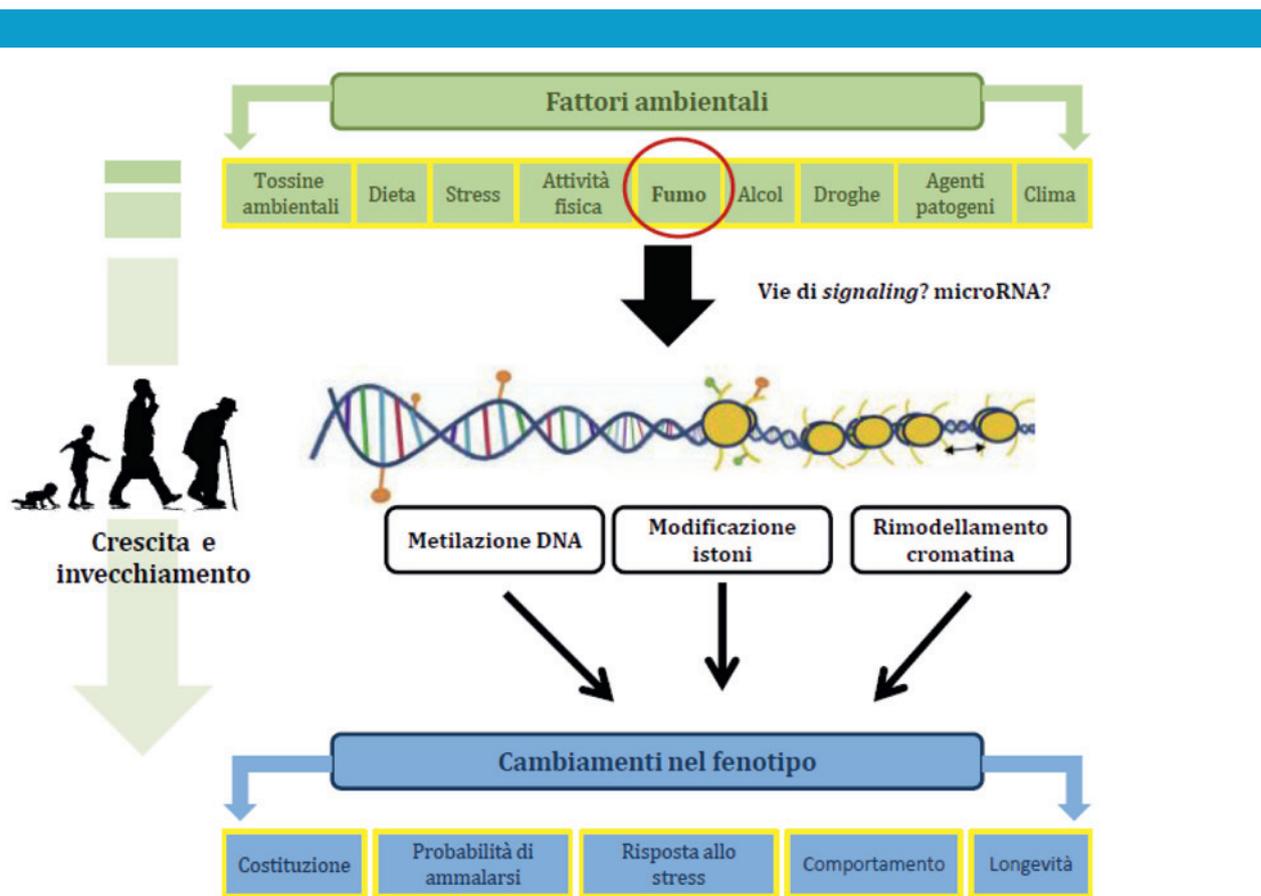


Figura 1. La teoria epigenetica fornisce una spiegazione potenziale su come fattori ambientali e nutrizionali possono modificare il rischio di molte malattie comuni attraverso cambiamenti nell'espressione genica senza alterare la sequenza di DNA del gene. I principali meccanismi epigenetici di regolazione genica sono la metilazione del DNA, l'imprinting, la modificazione degli istoni e la regolazione genica mediata da RNA non codificante, in particolare microRNA (miRNA). Tali meccanismi possono verificarsi in ogni momento della vita di un individuo ³⁴ (da Tammen 2013 ³⁵, mod.).

periori rispetto ai soggetti adulti, inalando conseguentemente maggiori quantità di inquinanti ambientali ²⁵. Nella maggior parte degli studi, tuttavia, emerge una difficoltà a discernere tra gli effetti potenziali dell'esposizione pre-natale e quelli conseguenti all'esposizione post-natale al fumo di sigaretta, con conseguente difficoltà a definire quale delle due forme di esposizione eserciti gli effetti più gravi sul rischio di sviluppare asma e altre pneumopatie ³⁹.

Conclusioni

La gravidanza e l'allattamento rappresentano periodi critici nella vita di un individuo: come sostenuto

da Barker, infatti, "*much of human development is completed during the first 1000 days after conception*" ⁴⁰. In questo periodo, gli organi e i sistemi del bambino sono particolarmente sensibili a stimoli o a insulti precoci, che sono così in grado di "programmare" lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute.

In questo delicato periodo della vita di un individuo, l'esposizione al fumo di tabacco può rendere più suscettibile l'individuo al successivo sviluppo di malattie: è pertanto evidente che le madri dovrebbero essere fortemente incoraggiate a interrompere l'abitudine al fumo, soprattutto durante la gravidanza e l'allattamento, proprio per i suoi possibili effetti avversi (Fig. 2). In ogni caso, l'allattamento al seno è il modo miglio-

Abitudine al fumo di tabacco dei genitori		
	Effetti sulla salute dei figli	
	A breve termine	A lungo termine
Durante la gravidanza		
Fumo materno	<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta variabilità della frequenza cardiaca fetale (b) • Nascita pretermine (b) • Ridotta crescita fetale (b) • Basso peso alla nascita (b) • Ridotta alveolizzazione (b) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentato rischio di sovrappeso ed obesità (a) (b) • Valori di pressione arteriosa maggiori rispetto alla media (a) (b) • Alterazione del metabolismo glucidico (a) (b) • Aumentato rischio di sviluppare wheezing, asma, iperreattività bronchiale, alterazione della funzionalità polmonare, bronchiti (b)
Fumo paterno	• Basso peso alla nascita (b)	<i>Non completamente noti.</i>
Durante l'allattamento		
Fumo materno	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentato rischio di morte improvvisa del lattante (SIDS) (b) • Alterazioni neuro-comportamentali (b) • Alterazioni del ritmo sonno-veglia (b) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentato rischio di sovrappeso ed obesità (a) (b) • Alterazione del metabolismo glucidico (a) (b) • Aumentato rischio di pneumopatie allergiche (a) (b)
Ambiente		Aumentata prevalenza di infezioni delle alte basse vie aeree, wheezing e asma (b)



Figura 2. Effetti del fumo di tabacco dei genitori sulla salute dei figli. (a) Effetti dimostrati in vitro e/o in modelli animali. (b) Effetti ipotizzati nell'uomo.

Box 1.

TAKE HOME MESSAGES

- Secondo l'European perinatal health report (2008), oltre il 10% delle donne fuma anche durante la gravidanza: il fumo, quindi, è un'abitudine ancora molto diffusa nella popolazione.
- La nicotina (alcaloide prodotto dalle piante di tabacco e principale componente della sigaretta) supera la barriera emato-placentare e interferisce con lo sviluppo del feto, causando effetti sulla sua salute a breve e a lungo termine. Viene inoltre escreta nel latte materno, interferendo con la crescita e con il normale sviluppo del bambino.
- Pericoloso è anche il fumo di seconda e di terza mano (fumo passivo e residui di fumo nell'ambiente), associato, in particolare, al futuro sviluppo di iperattività bronchiale (wheezing e asma).
- "Much of human development is completed during the first 1000 days after conception" (Barker): in un periodo in cui organi e sistemi del bambino sono particolarmente sensibili a stimoli e a insulti precoci, è cruciale aiutare la futura mamma e nutrice ad adottare uno stile di vita sano. Il fumo, pertanto, deve essere scoraggiato proprio in virtù dei possibili effetti avversi non solo nel breve ma anche nel lungo termine.

Tabella II. Esposizione a fumo passivo e sensibilizzazione allergica nei bambini.

Autore	Effetto
Lannerö E, 2008 ⁴¹	Rischio aumentato di sensibilizzazione ad allergeni alimentari e indoor con modalità dose dipendente
Dong GH, 2011 ⁴²	Rischio aumentato di sensibilizzazione ad epiteli di animali in bambini esposti solo durante la gravidanza, non dopo la nascita
Havstad SL, 2012 ⁴³	Rischio aumentato di sensibilizzazione allergica solo in bambini senza storia materna di atopia
Ciaccio CE, 2013 ⁴⁴	Nessuna associazione fra Environmental Tobacco Smoke (ETS) e sensibilizzazione ad allergeni indoor

re per nutrire i propri figli, anche qualora la madre non sia in grado di rinunciare alla propria abitudine al fumo. In tali casi potrebbe essere estremamente importante garantire una adeguata supplementazione alla

madre e al bambino di alcuni nutrienti essenziali^{28 32}, quali gli LC-PUFA, in particolare il DHA, elementi determinanti per lo sviluppo di organi altamente specializzati come sistema nervoso e retina³².

Bibliografia

- 1 "EURO-PERISTAT. European Perinatal Health Report by the EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, EUROCAT & EURONEOSTAT, 2008" <http://www.europeristat.com>
- 2 Schneider S, Huy C, Schütz J, et al. Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:81-90.
- 3 Thienlen A, Klus H, Müller L. Tobacco smoke: unraveling a controversial subject. *Exp Toxicol Pathol* 2008;60:141-56.
- 4 Lisboa PC, de Oliveira E, de Moura EG. Obesity and endocrine dysfunction programmed by maternal smoking in pregnancy and lactation. *Front Physiol* 2012;3:437.
- 5 Wen X, Shenassa ED, Paradis AD. Maternal smoking, breastfeeding, and risk of childhood overweight: findings from a national cohort. *Matern Child Health J* 2013;17:746-55.
- 6 Merritt TA, Mazela J, Adamczak A, et al. The impact of second-hand tobacco smoke exposure on pregnancy outcomes, infant health, and the threat of third-hand smoke exposure to our environment and to our children. *Przegł Lek* 2012;69:717-20.
- 7 Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, et al. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study. *Pediatr Neonatol* 2014;55:20-7.
- 8 Harrod CS, Reynolds RM, Chasan-Taber L, et al. Quantity and timing of maternal prenatal smoking on neonatal body composition: the health start study. *J Pediatr* 2014;165:707-12.
- 9 Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, et al. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F351-61.
- 10 Garrabou G, Hernández AS, Catálan García M, et al. Molecular basis of reduced birth weight in smoking pregnant women: mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Addict Biol* 2014 [Epub ahead of print].
- 11 Agostoni C, Galli C, Riva E, et al. Reduced docosahexaenoic acid synthesis may contribute to growth restriction in infants born to mother who smoke. *J Pediatr* 2005;147:854-6.
- 12 Pirini F, Guida E, Lawson F, et al. Nuclear and mitochondrial DNA alterations in newborns with prenatal exposure to cigarette smoke. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:1135-55.
- 13 Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatr Int* 2010;52:94-9.
- 14 Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta analysis. *Int J Obes* 2008;32:201-10.
- 15 Ino T, Shibuya T, Saito K, et al. Relationship between body mass index of offspring and maternal smoking during pregnancy. *Int J Obes* 2012;36:554-8.
- 16 Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, et al. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2006;164:317-25
- 17 Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays* 2008;30:156-66.
- 18 Oken E, Huh SY, Taveras EM, et al. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obes Res* 2005;13:2012-8.
- 19 Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, et al. Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. *Hypertension* 2007;50:572-8
- 20 Whincup PH, Cook DG, Papacosta O. Do maternal and intrauterine factors influence blood pressure in childhood? *Arch Dis Child* 1992;67:1423-9.
- 21 Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 2010;116:364-74.
- 22 Montgomery SM, Ekbom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ* 2002;324:26-7.
- 23 Thiering E, Brüske I, Kratzsch J, et al. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and development of insulin resistance in 10 year old children. *Int J Hyg Environ Health* 2011;214:361-8.
- 24 Huang RC, Burke V, Newnham JP et al. Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *Int J Obes* 2007;31:236-44.
- 25 Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke

- (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr* 2009;168:897-905.
- 26 Maritz GS, Harding R. Life-long programming implications of exposure to tobacco smoking and nicotine before and soon after birth: evidence for altered lung development. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:875-98.
 - 27 Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. *Pediatrics* 2007;120:497-502.
 - 28 Primo CC, Ruela PB, Brotto LD, et al. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. *Rev Paul Pediatr* 2013;31:392-7.
 - 29 Guedes HT, Souza LS. Exposure to maternal smoking in the first year of life interferes in breast-feeding protective effect against the onset of respiratory allergy from birth to 5 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:30-4.
 - 30 Moller SE, Ajslev TA, Andersen CS, et al. Risk of childhood overweight after exposure to tobacco smoking in prenatal and early postnatal life. *Plos One* 2014;9:e109184.
 - 31 AAP-American Academy of Pediatrics Committee on drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
 - 32 Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. Epigenetic effects of Human Breast Milk. *Nutrients* 2014;6:1711-24.
 - 33 Szlagatys-Sidorkiewicz A, Martysiak-Zurowska D, Krykowski G, et al. Maternal smoking modulates fatty acid profile of breast milk. *Acta Paediatr* 2013;102:e353-9.
 - 34 Lee KW, Richmond R, Hu P, et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. *Environ Health Perspect* 2014 [Epub ahead of print].
 - 35 Tammen SA, Friso S, Choj SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* 2013;34:753-64.
 - 36 Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, et al. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects in child development. *Dev Psychopathol* 2012;24:1377-90.
 - 37 Salihu HM, Pradhan A, King L, et al. Impact of intrauterine tobacco exposure on fetal telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:205.e1-8.
 - 38 Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.
 - 39 Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, et al. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:401-7.
 - 40 Barker DJ. Sir Richard Doll lecture: Developmental origins of chronic disease. *Public Health* 2012;126:185-9.
 - 41 Lannero E, Wickman M, van Hage M, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63:172-6.
 - 42 Dong GH, Ren WH, Wang D, et al. Exposure to second-hand tobacco smoke enhances respiratory symptoms and responses to animals in 8,819 children in kindergarten: results from 25 districts in northeast China. *Respiration* 2011;81:179-85.
 - 43 Havstad SL, Johnson CC, Zoratti EM, et al. Tobacco smoke exposure and allergic sensitization in children: a propensity score analysis. *Respirology* 2012;17:1068-72.
 - 44 Ciacco CE, DiDonna A, Kennedy K, et al. Second-hand tobacco smoke exposure in low-income children and its association with asthma. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:462-6.



Dermatite atopica, sovrainfezioni e vitamina D: c'è una correlazione?

Cecilia Benetti¹
Laura Colavita²
Federica De Marchi¹
Pasquale Comberiatì¹
Diego Peroni³

¹ Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università di Verona;
² U.O.C. di Genetica e Immunologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Messina;

³ Dipartimento di Scienze Mediche, Clinica Pediatrica, Policlinico Universitario di Ferrara

Parole chiave

dermatite atopica, vitamina D, Staphylococcus aureus, Malassezia, colonizzazione, infezioni

Abstract

La dermatite atopica (DA) è una complessa patologia infiammatoria cutanea a eziologia e patogenesi non ancora interamente note, ma che sicuramente consegue da un'interazione tra geni e ambiente. Alterazioni immunologiche e della barriera cutanea sono i 2 principali fattori patogenetici, su cui intervengono vari fattori ambientali alcuni dei quali recentemente studiati, come la vitamina D (che agisce sull'immunità cutanea) e alcuni microrganismi (che operano soprattutto nelle riacacerbazioni). Il nostro articolo riporta le evidenze ad oggi note sul rapporto tra Vitamina D (VD) e microrganismi nella patogenesi della DA. La ricerca è stata eseguita su PubMed con le parole DA, exacerbation, VD, Staphylococcus aureus (SA) e Malassezia. I risultati sono stati analizzati sistematicamente. Pochi studi prendono in analisi la relazione tra VD e microrganismi, ma molti di questi suggeriscono una correlazione tra questi aspetti.

Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria pruriginosa della cute caratterizzata da periodi di remissione e altri di riacutizzazione. Ve ne sono 2 forme: una estrinseca (che ha come protagonisti immunologici le ben note IgE e i linfociti Th2) e una intrinseca (in cui intervengono altri mediatori e i linfociti sono Th1). Tipiche poi della DA sono le alterazioni della barriera cutanea che aumentano notevolmente il rischio di sovrainfezioni batteriche e fungine¹. L'interesse della DA, soprattutto nei paesi industrializzati, è alto anche per la sua incidenza che si stima essere pari a circa il 20% della popolazione mondiale, con importanti variazioni nei vari paesi².

Staphylococcus aureus (SA) e DA

Lo SA è tra i batteri più temuti e studiati nella DA. È stato documentato che chi è affetto da DA presenta anche un rischio maggiore di colonizzazione cutanea da SA. Le evidenze scientifiche mostrano a tal proposito che circa il 90% dei pazienti con DA è colonizzato dallo SA (di cui il 15% con positività per lo SA meticillino-resistente) vs il 5-30% di individui non atopici³⁻⁶. Tale colonizzazione stimola la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte del sistema immunitario cutaneo, creando i presupposti per una cronicizzazione dell'infezione. La colonizzazione è maggiore nella cute del soggetto atopico per numerosi motivi, tra cui: 1) una ridotta produzione nello strato corneo di ceramidi e di

Corrispondenza

Diego Peroni
Dipartimento di Scienze Mediche,
Clinica Pediatrica, Policlinico
Universitario di Ferrara - E-mail:
perodiego@gmail.com

sfingosine, molecole protettive nei confronti dei microrganismi patogeni e di cui lo SA stesso può causare l'idrolizzazione tramite una ceramidasi batterica⁴; 2) una maggior esposizione di laminina e fibronectina epidermiche (molecole di adesione per lo SA) da parte della cute danneggiata³; 3) aumentata sintesi di interleuchina (IL)-4 che stimola la produzione di fibronectina⁴; 4) ridotta produzione di AMPs (peptidi ad azione antimicrobica), in particolare di LL-37 (catelicidina) e HBD-2 (beta-defensina umana 2)^{7,8}, che lavorano sinergicamente nel combattere la colonizzazione da SA.

Le normali difese cutanee, sia fisiche che molecolari, vengono quindi meno nel bambino con DA. I traumi locali (grattamento) compromettono ulteriormente tali difese. Infatti la sintesi di catelicidina, che normalmente ci protegge dalle infezioni, è notevolmente ridotta nelle lesioni attive della DA dove, oltre a esserci un processo infiammatorio in piena attività, vi sono anche tipicamente segni di grattamento. Nello stesso paziente, sull'adiacente cute integra, l'espressione di catelicidina è mantenuta e può essere stimolata dalla somministrazione di vitamina D (VD)^{9,10}.

I microrganismi che colonizzano la nostra cute cercano di difendere il loro territorio da altri batteri producendo molecole simili agli AMPs, chiamate batteriocine^{11,12}. Lo *Staphylococcus epidermidis* (SE) è il principale componente della flora cutanea normale e produce batteriocine denominate moduline fenolo-solubili. Tuttavia, anche lo SA ne produce ma le sue differiscono da quelle prodotte dallo SE in quanto la loro attività antimicrobica è debole e, piuttosto che aumentare le capacità antimicrobiche dei granulociti neutrofili, ne determinano la lisi. Queste scoperte contribuiscono ulteriormente a spiegare perché la cute di pazienti affetti da DA (colonizzata principalmente dallo SA) sia molto più a rischio di infezione e di danno rispetto alla cute di pazienti non atopici (colonizzati principalmente dallo SE)^{13,14}.

Lo SA produce tre tipi di tossine: tossine formanti pori, tossine esfolianti e superantigeni (SAGs)¹⁵. I SAGs, che sono i principali responsabili dei danni cutanei nei pazienti con DA, sono di tre tipi: enterotossine stafilococche (SE), tossine SE-like e tossina della sindrome da shock tossico-1 (TSST-1)¹⁶. Sembra che gli SA che colonizzano i pazienti atopici siano in grado di produrre più tossine rispetto a quelli che colonizzano cute non atopica¹⁷ e questo è importante perché il loro

effetto dipende dalla loro concentrazione: se $\geq 10^{-9}$, la TSST-1 inibisce la produzione di IgE e dà sindrome da shock tossico; se $< 10^{-9}$ (compresa tra 10^{-12} e 10^{-15}) può invece stimolare le cellule B e aumentarne quindi la sintesi¹⁸.

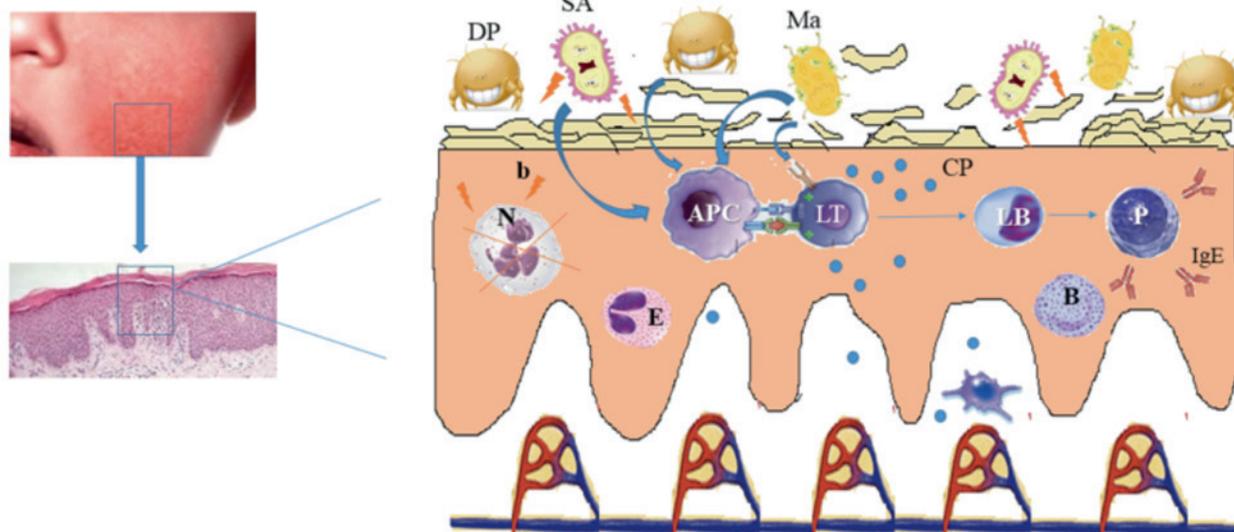
Era già stato inoltre precedentemente dimostrato che lo SA è capace di attivare le cellule presentanti l'antigene (APC) e di determinare un accumulo locale di linfociti T e citochine pro-infiammatorie tale da causare un'amplificazione del processo flogistico^{3,19,22} (Fig. 1.). A dimostrazione di ciò, uno studio su topi sensibilizzati all'acaro ha mostrato che si aveva un'importante risposta infiammatoria cutanea solo se si applicavano localmente oltre agli acari anche i SAG²³.

In merito ai mediatori responsabili dell'infiammazione cutanea del paziente con DA, oltre alle ben note citochine pro-infiammatorie (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-23, GM-CSF, IFN γ e TNF α), un recente studio ha valutato anche il ruolo svolto da un altro mediatore: la linfopoietina timica stromale (TSLP). È stato dimostrato che in pazienti sensibilizzati l'applicazione epicutanea dei principali antigeni (Der p 1 e Der p 2) di uno dei più comuni acari della polvere, il *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), determina la comparsa di lesioni nelle quali l'espressione della TSLP è simile a quella delle lesioni attive di pazienti con DA. Tali dati inducono a ritenere che la TSLP giochi un ruolo nell'induzione dell'eczema da parte del DP in pazienti con DA²⁴.

Relativamente alla DA estrinseca (forma IgE-mediata), è noto che in corrispondenza delle lesioni attive è presente un ricco infiltrato di linfociti secernenti IgE²⁵ (Fig. 1). È stato recentemente condotto uno studio per valutare la possibile correlazione esistente tra IgE specifiche (sIgE) per alimenti, sIgE per SAG (indicative di una sensibilizzazione verso i superantigeni dello SA) e la severità della DA. Delle sIgE verso i 5 più comuni alimenti (latte vaccino, albume d'uovo, soia, frumento e arachidi), solo le sIgE per albume correlavano in modo significativo con la severità della DA nei bambini più piccoli e con le sIgE per SAG nei bambini più grandi²⁶.

Vari studi sono stati condotti al fine di valutare il ruolo di fattori genetici del paziente atopico nel determinare l'intensità della risposta infiammatoria in risposta alla colonizzazione da SA.

L'HLA-DR espresso dai cheratinociti di pazienti atopici causa ad esempio una più intensa risposta flogistica ai SAGs, di cui pertanto sono sufficienti basse concentrazio-



Legenda: SA = Stafilococco aureus; Ma = Malassezia; DP = Dermatofagoides pteronyssinus; APC = cellula presentante l'antigene; LT = linfocita T; LB = linfocita B; P = plasmacellula; CP = citochine pro-infiammatorie; N = granulocita neutrofilo; B = granulocita basofilo; E = granulocita eosinofilo; b = batteriocina

Figura 1. Cute del bambino con dermatite atopica. L'acaro della polvere, verso cui il bambino è sensibilizzato, e i germi che lo colonizzano (SA e Ma) determinano, tramite l'azione di cellule presentanti l'antigene (APC), l'attivazione dei linfociti T con conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie (IL2, IL4, IL5, IL17, IL23, TNF, IFN) che richiamano in sede altri elementi cellulari (linfociti T e B, granulociti). Ne deriva la formazione d'infiltrato infiammatorio e la produzione di IgE ad opera delle plasmacellule (sensibilizzazione, oltre che all'acaro, anche a SA e Ma). A favorire colonizzazione e infezione da parte dello SA vi sono le batteriocine (b) da esso prodotte, che alterano l'attività battericida dei granulociti neutrofili e ne causano la lisi. La colonizzazione da SA e Ma causa quindi amplificazione dell'infiammazione locale.

ni²⁷. Altri studi hanno documentato che i cheratinociti di persone atopiche possono produrre un maggior numero di molecole pro-infiammatorie in risposta ai Sags²⁸.

Malassezia e DA

La *Malassezia* è un lievito lipofilo che fa parte della comune flora cutanea. Questo microrganismo colonizza aree ricche di ghiandole sebacee come il cuoio capelluto, il viso e il collo, perché richiede lipidi per il proprio sviluppo²⁹. Le lesioni umide sono il sito di colonizzazione preferito da *Malassezia*, nei quali tra l'altro il rilascio di allergeni è maggiore³⁰.

La colonizzazione inizia immediatamente dopo la nascita e la sensibilizzazione può iniziare già durante l'infanzia in individui con un'alterata barriera cutanea^{31 32}.

Diverse specie di *Malassezia*, in particolare *Malassezia restricta* (MR), *Malassezia globosa* (MG) e *Malassezia sympodialis* (MS), colonizzano circa il 90% di pazienti con DA (vs il 34% di individui sani)⁴. Nei soggetti non affetti, dopo contatto con la *Malassezia* vi è normalmente l'aumento della produzione di β -defensina 2 che, come indica il nome stesso, ci difende dalle infezioni; ciò non avviene nella DA. MG può inoltre produrre lipasi, capaci di distruggere i componenti lipidici della cute³², di cui viene così ulteriormente alterata la funzione di barriera⁴.

Pochi sono gli studi che hanno verificato come la *Malassezia* possa attivare una risposta immunitaria e influenzare l'andamento della DA. Le cellule dendritiche (CD), in particolare le cellule di Langerhans, sembrano essere importanti nelle fasi iniziali e producono citochine pro-infiammatorie⁴. La *Malassezia* è inoltre dotata di antigeni capaci di legare le IgE, che sono stati identificati

in *M. sympodialis*, *M. furfur* e *M. globosa*. Quest'ultima è la specie più comune e la molecola allergenica ad essa associata è stata solo di recente identificata e denominata MGp42. Studi condotti sulle le altre 2 specie di *Malassezia* hanno documentato l'esistenza di cross-reattività (per l'elevata similarità strutturale) tra alcuni loro allergeni (Mala s 5, 6, 10, 11, 12 e 13; Mala f 2, 3 e 4) e proteine self dell'uomo, aumentando così il rischio di amplificazione e cronicizzazione del processo infiammatorio³⁰⁻³³. Una proteina prodotta da *Malassezia*, chiamata MGL_1304, è stata rilevata nel sudore di individui atopici e, una volta penetrata nella cute, è in grado di attivare l'infiammazione e di indurre la produzione di sIgE, che correlano con la severità della DA³⁴⁻³⁵. La *Malassezia* aumenta inoltre l'espressione nei mastociti del recettore della lectina C, che interviene nella prima fase della risposta difensiva contro agenti patogeni (in questo caso funghi)³⁵⁻³⁸. In un altro studio, Ribbing et al. hanno evidenziato l'esistenza di differenze tra i mastociti cutanei del soggetto con DA e quelli di controlli sani: la quantità di granuli presenti nei mastociti degli individui atopici è maggiore rispetto a quella dei controlli; la secrezione di IL-6 in risposta a MS avviene solo in mastociti di persone atopiche; il recettore per funghi Dectina-1 non è aumentato nella stessa misura in mastociti di pazienti con DA e di individui non affetti, incrementando così nell'atopico il rischio d'infezioni micotiche³⁶.

Vitamina D e cute

La vitamina D (VD) ha un ruolo importante nell'omeostasi del sistema immunitario e nella protezione da microrganismi patogeni. A livello della barriera cutanea, contribuisce alla produzione della componente lipidica. È stato infatti dimostrato che l'inibizione dell'enzima CYT27B1, enzima chiave nell'attivazione della VD, porta a un blocco nella sintesi epidermica di lipidi, alterando così la funzione difensiva (di barriera) della cute³⁹⁻⁴⁰. La VD stimola inoltre la sintesi della filaggrina (FLG), proteina strutturale che regola la permeabilità dell'epidermide⁴¹⁻⁴². Numerosi studi hanno dimostrato che polimorfismi del gene codificante per la FLG costituiscono importanti fattori di rischio per lo sviluppo di una forma di DA più precoce, severa e persistente, e per una sensibilizzazione allergica (come

conseguenza dell'aumentata permeabilità epidermica ai vari allergeni)⁸⁻⁴³⁻⁴⁴. Oltre che sui lipidi, la VD agisce anche sui cheratinociti, modulandone proliferazione e differenziazione⁴⁵⁻⁴⁷.

La VD induce inoltre la sintesi di alcuni peptidi antimicrobici (AMPs) nella cute, tra cui quella della catelicidina, il cui livello è di norma trascurabile ma aumenta notevolmente dopo supplementazione con VD⁴⁸⁻⁴⁹. A tal proposito, un recente studio ha dimostrato una correlazione inversa tra i livelli sierici di Vitamina D (VD) e la colonizzazione cutanea da parte dello SA meticillino-resistente (MRSA), anche se questo riscontro non raggiunge livelli statisticamente significativi⁶.

Per quanto riguarda VD e sistema immunitario, questa ha un'azione diversa su cellule B e T: sembra svolgere una funzione di soppressione sulle prime, mentre modificherebbe la produzione di ILs da parte delle cellule T, a favore di quelle ad attività anti-infiammatoria⁵⁰. Studi in vitro e in vivo documentano la capacità della VD di modulare l'attività delle cellule T, inibendo l'espressione di un fenotipo Th2 e aiutando così a contrastare l'allergia⁵¹ (Fig. 2).

Numerosi studi hanno verificato la relazione tra VD e DA, con risultati talvolta contrastanti. Studi epidemiologici mostrano come bambini nati nella stagione invernale o autunnale siano più a rischio di sviluppare la DA rispetto ai nati nella stagione estiva o primaverile, quando il livello sierico di VD è più elevato grazie all'esposizione alla luce solare⁵². Studi su sangue cordone hanno inoltre mostrato una correlazione inversamente proporzionale tra i livelli di VD e il rischio di contrarre DA durante l'infanzia⁵³. Altri studi ancora mostrano come un livello sufficiente di VD alla nascita possa rappresentare un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di allergie alimentari⁵⁴. Il deficit di VD (VDD) è stato studiato anche in relazione ad altre patologie allergiche tra cui l'asma ed è stato associato a una maggiore incidenza e severità di malattia⁵⁵⁻⁵⁷. Tuttavia, relativamente a una correlazione certa tra VDD e DA, i risultati che riporta la letteratura rimangono contrastanti, con studi a favore⁵⁷⁻⁶¹ e studi contro tale associazione⁶²⁻⁶⁴.

Sono pochi i lavori che si sono proposti di verificare l'effetto della supplementazione di VD sull'espressività clinica della DA⁶⁵. Ad esempio, dopo la supplementazione con VD, Hata e al. hanno dimostrato un aumento nell'espressione di catelicidina nella pelle lesionata, proteina abitualmente deficitaria nella cute dei pazienti

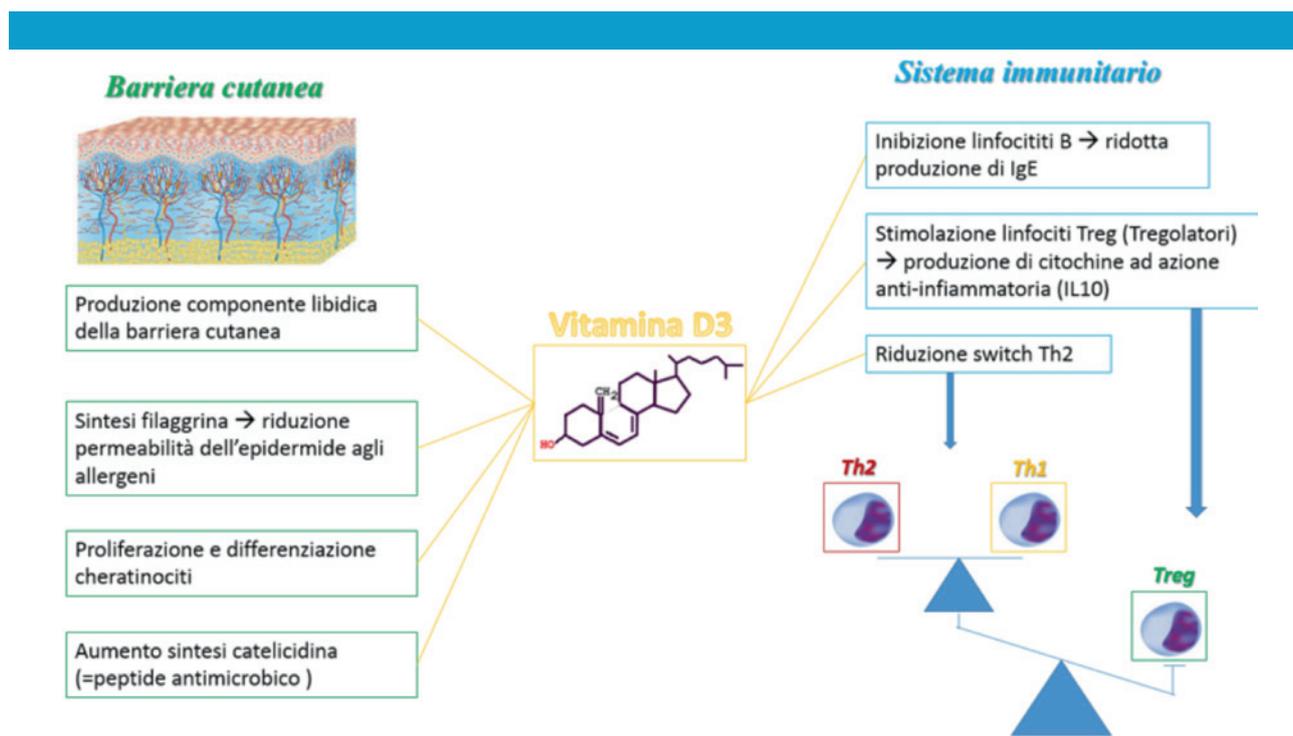


Figura 2. Azione della Vitamina D su barriera cutanea e sistema immunitario nella difesa dalle infezioni e nell'omeostasi immuno-citochina (riduzione dell'infiammazione allergica).

con DA⁴⁸; alcuni studi documentano significativi miglioramenti nel Symptom Global Score o nello SCORAD in seguito a supplementazione con VD⁶⁶⁻⁶⁸. Si conclude quindi che la VD potrebbe essere uno strumento utile nella gestione della DA anche se, ad oggi, gli studi sono stati eseguiti con diverse popolazioni, diversi dosaggi e diversi disegni⁶⁵. È pertanto precoce definire l'esatta modalità d'esecuzione (sia in termini di tempi che di posologia) di una supplementazione di VD nella gestione del bambino con DA. Tuttavia, questi studi suggeriscono un ruolo centrale della VD nel mantenimento dell'omeostasi immunologica e dell'integrità della barriera cutanea, soprattutto in cute danneggiata da infiammazione e lesioni da grattamento. Un deficit di VD potrebbe inoltre aumentare il rischio di incorrere in una malattia complicata da colonizzazione e infezioni microbiche.

Conclusioni

Tutti gli studi riportati ci hanno sicuramente aiutato a comprendere meglio in che misura e perché la cute del

bambino con DA vada più facilmente incontro a infezioni batteriche e micotiche, e come queste ultime peggiorino ulteriormente la patologia di base, creando un circolo vizioso. La VD gioca un ruolo importante nella fisiologia delle difese immunitarie cutanee e nella protezione dalle suddette colonizzazioni e infezioni. Poiché la DA è spesso una patologia IgE mediata (DA estrinseca), quando si considerano gli effetti delle infezioni ad opera dei diversi microrganismi, è utile talvolta non focalizzarsi unicamente sulla colonizzazione^{5 17 40 41} ma anche indagare la sensibilizzazione^{43 57}. Infatti, ci sono stati diversi studi negli ultimi anni che hanno analizzato la relazione tra VD e sensibilizzazione allo SA e alla *Malassezia*. In uno studio preliminare, il nostro gruppo ha riscontrato che i pazienti con valori sierici più bassi di VD presentano un più alto rischio di essere positivi alle IgE per la *Malassezia* o SA⁴². Se la relazione tra un basso livello ematico di VD e una maggiore sensibilizzazione a questi microbi fosse confermata, potremmo capire ancora meglio come e perché questi colonizzino prevalentemente la cute di pazienti con DA, trovandone una possibile ulteriore spiegazione in un deficit di tale vitamina.

Dai dati finora esposti, emerge come sia la VD che i microrganismi abbiano un ruolo importante nella DA e dovrebbero essere considerati attentamente nel trattamento di tali pazienti, soprattutto nei casi resistenti a

terapia. Nonostante i pochi studi, è possibile trarre la conclusione che pazienti con bassi valori sierici di VD o che comunque peggiorano durante l'inverno possono trarre beneficio dalla supplementazione di VD⁸.

- La cute del bambino con DA va più facilmente incontro a infezioni batteriche e micotiche, che peggiorano la patologia di base amplificando l'infiammazione locale.
- Bassi valori ematici di VD si associano a quadri più severi di DA, caratterizzati da una maggior colonizzazione e sensibilizzazione a SA e Malassezia.
- Bambini affetti da DA e con bassi valori sierici di VD o che comunque peggiorano durante l'inverno possono trarre beneficio dalla supplementazione di VD.

Bibliografia

- 1 Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242:233-46.
- 2 DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:227-34.
- 3 Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy* 2001;56:1034-41.
- 4 Roll A, Cozzio A, Fischer B, et al. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:373-8.
- 5 Suh L, Coffin S, Leckerman KH, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008;25:528-34.
- 6 Min TK, Jong Yang H, Lee HW, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin d and methicillin resistant *staphylococcus aureus* skin infection in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:138-43.
- 7 Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
- 8 Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1361-70.e7.
- 9 Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D – dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803-811.
- 10 Mallbris L, Carlén L, Wei T, et al. Injury downregulates the expression of the human cathelicidin protein hCAP18/LL-37 in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2010;19:442-9.
- 11 Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol* 2011;131:1974-80.
- 12 Bastos MCF, Ceotto H, Coelho MLV, et al. Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10:38-61.
- 13 Joo H-S, Cheung GYC, Otto M. Antimicrobial activity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is caused by phenol-soluble modulins derivatives. *J Biol Chem* 2011;286:8933-40.
- 14 Cogen AL, Yamasaki K, Muto J, et al. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulins-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A *Streptococcus*. *PLoS One* 2010;5:e8557.
- 15 Grumann D, Nübel U, Bröker BM. *Staphylococcus aureus* toxins - their functions and genetics. *Infect Genet Evol* 2014;21:583-92.
- 16 Lina G, Bohach GA, Nair SP, et al. Standard nomenclature for the superantigens expressed by *Staphylococcus*. *J Infect Dis* 2004;189:2334-6.
- 17 Kim D-W, Park J-Y, Park K-D, et al. Are there predominant strains and toxins of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients? Genotypic characterization and toxin determination of *S. aureus* isolated in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2009;36:75-81.
- 18 Hofer MF, Lester MR, Schlievert PM, et al. Upregulation of IgE synthesis by staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1218-27.
- 19 Leung DY, Gatley M, Trumble A, et al. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. *J Exp Med* 1995;181:747-53.
- 20 Wakita H, Tokura Y, Furukawa F, et al. Staphylococcal en-

- terotoxin B upregulates expression of ICAM-1 molecules on IFN-gamma-treated keratinocytes and keratinocyte cell lines. *J Invest Dermatol* 1995;105:536-42.
- 21 Lee H-W, Kim SM, Kim JM, et al. Potential Immunoinflammatory Role of Staphylococcal Enterotoxin A in Atopic Dermatitis: Immunohistopathological Analysis and in vitro Assay. *Ann Dermatol* 2013;25:173-80.
 - 22 Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, et al. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:82-91.e8.
 - 23 Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, et al. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;112:249-53.
 - 24 Landheer J, Giovannone B, Mattson JD, et al. Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal lymphopoietin in nonlesional skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1252-4.
 - 25 Knapik M, Frieri M. Altered cytokine production in atopic dermatitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1993;7:127-33.
 - 26 Ong PY. Association between egg and staphylococcal superantigen IgE sensitizations in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 35:346-8.
 - 27 Travers JB, Hamid QA, Norris DA, et al. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest* 1999;104:1181-9.
 - 28 Kim KH, Han JH, Chung JH, et al. Role of staphylococcal superantigen in atopic dermatitis: influence on keratinocytes. *J Korean Med Sci* 2006;21:315-23.
 - 29 Zhang E, Tanaka T, Tajima M, et al. Anti-Malassezia-specific IgE antibodies production in Japanese patients with head and neck atopic dermatitis: relationship between the level of specific IgE antibody and the colonization frequency of cutaneous Malassezia species and clinical severity. *J Allergy* 2011;2011:645670.
 - 30 Zargari A, Midgley G, Bäck O, et al. IgE-reactivity to seven Malassezia species. *Allergy* 2003;58:306-11.
 - 31 Lange L, Alter N, Keller T, et al. Sensitization to Malassezia in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy* 2008;63:486-7.
 - 32 Kekki O-M, Scheynius A, Poikonen S, et al. Sensitization to Malassezia in children with atopic dermatitis combined with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:244-9.
 - 33 Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:106-41.
 - 34 Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:608-15.
 - 35 Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, et al. Elevated serum IgE against MGL_1304 in patients with atopic dermatitis and cholinergic urticaria. *Allergol Int* 2014;63:83-93.
 - 36 Ribbing C, Engblom C, Lappalainen J, et al. Mast cells generated from patients with atopic eczema have enhanced levels of granule mediators and an impaired Dectin-1 expression. *Allergy* 2011;66:110-9.
 - 37 Graham LM, Brown GD. The Dectin-2 family of C-type lectins in immunity and homeostasis. *Cytokine* 2009;48:148-55.
 - 38 Yamasaki S, Matsumoto M, Takeuchi O, et al. C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, Malassezia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1897-902.
 - 39 Hong SP, Kim MJ, Jung M-Y, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol* 2008;128:2880-7.
 - 40 Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:324-9.
 - 41 Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenbergs M. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma. *Endocrinology* 1989;124:655-60.
 - 42 Novak N, Leung DYM. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011;23:778-83.
 - 43 Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
 - 44 Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, et al. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:82-91.
 - 45 Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:80-9.
 - 46 Gurlek a. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3: implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 2002;23:763-86.
 - 47 Hosomi J, Hosoi J, Abe E, et al. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1983;113:1950-7.
 - 48 Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen J-M. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci* 2006;43:159-69.
 - 49 Hata TR, Kotel P, Jackson M, et al. Administration of oral

- vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829-31.
- 50 Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5:2502-21.
- 51 Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10 – secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116:146-55.
- 52 Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:281-7.
- 53 Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, et al. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:147-53.
- 54 Mohiuddin MS, Curran-Everett D, Leung DYM. Vitamin D and food allergy in patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1011.
- 55 Frieri M, Valluri A. Vitamin D deficiency as a risk factor for allergic disorders and immune mechanisms. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:438-44.
- 56 Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995-1000.
- 57 Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078-82.
- 58 Van der Gugten AC, den Otter M, Meijer Y, et al. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:531-3.
- 59 Lee SA, Hong S, Kim HJ, et al. Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:207-10.
- 60 Hata TR, Audish D, Kotal P, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;3:1-9.
- 61 Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. Vitamin d level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol* 2013;30:359-63.
- 62 Bäck O, Blomquist HKS, Hernell O, et al. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy?. *Acta Derm Venereol* 2009;89:28-32.
- 63 Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2013;1-7.
- 64 Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:40-6.
- 65 Demirjian M, Ong PY. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of atopic dermatitis: a review of current evidence. BenthamScience. *Curr Nutr Food Sci* 2014;10:12-5.
- 66 Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:245-7.
- 67 Amestajani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012;11:327-30.
- 68 Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2011;22:144-50.



Latte di capra: proprietà nutrizionali e nuove prospettive di utilizzo

Elvira Verduci
Carlotta Lassandro
Benedetta Mariani
Francesca Moretti
Enza D'Auria
Giuseppe Banderali

Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze della Salute
Ospedale San Paolo,
Università degli Studi di Milano

Parole chiave
**latte di capra, latte vaccino,
digeribilità, formule per
lattanti**

Abstract

Un prodotto del settore lattiero-caseario che ultimamente sta andando incontro ad una rapida crescita è il latte di capra; la sua diffusione nella popolazione è legata alla sua maggiore digeribilità rispetto al latte vaccino, oltre che alla percezione di questo prodotto come alimento sano, salutare e maggiormente sostenibile per l'ambiente.

Per quanto globalmente sia abbastanza simile al latte vaccino tradizionale, il latte di capra presenta differenze importanti: i lipidi in esso contenuti sono strutturalmente di dimensioni inferiori (e, quindi, più semplici da digerire) e qualitativamente diversi (la percentuale di acidi grassi a media catena è maggiore), ha un contenuto proteico mediamente più elevato, maggiori quantità di soluti e basso contenuto di vitamine e di folati. Per quanto concerne i carboidrati invece, presenta un buon profilo olisaccaridico con attività prebiotica, come il latte materno, ed elevate quantità di lattosio, importante per l'assorbimento di calcio, fosforo e magnesio e per l'utilizzo di vitamina D.

Essendo, nel complesso, abbastanza simile al latte vaccino tradizionale, non deve essere proposto come alternativa nei lattanti e nei bambini con allergia alle proteine del latte vaccino, anche perché, pur avendo un carico antigenico inferiore, sono stati riportati casi di cross-reattività tra proteine bovine e caprine e casi di reattività verso le sole proteine caprine. Ad oggi, in Italia, le formule a base di latte di capra non sono disponibili; secondo l'EFSA, comunque, se adeguatamente modificato, il latte di capra potrebbe essere utilizzato quale alternativa al latte vaccino per la preparazione delle formule per lattanti.

In molti paesi industrializzati, il consumo di latte vaccino è in riduzione nonostante il latte ed i prodotti lattiero-caseari siano importanti fonti di calcio e proteine. Tuttavia, un prodotto del settore lattiero-caseario che, ultimamente, sta andando incontro ad una rapida crescita è il latte di capra. Negli ultimi anni nei paesi occidentali si è diffusa, difatti, la percezione del latte di capra come alimento salutare e dietetico, il che ha reso possibile reperire facilmente questo prodotto.

Sebbene in rapida crescita, si tratta comunque di un prodotto ancora di nicchia, consumato abitualmente da una cerchia di consumatori che presenta spesso problemi con l'assunzione di latte vaccino, ad esempio per una scarsa digeribilità.

Il latte di capra, rispetto al latte vaccino, sembra essere un prodotto maggiormente sostenibile per l'ambiente: le capre occupano meno spazio, utilizzano meno risorse e richiedono meno trattamenti medici rispetto ai bovini nella produzione del loro latte. Un altro aspetto importante è che i caseifici che producono latte di capra raramente si affidano a trattamenti a base di ormoni per aumentare la produzione di latte¹. La composizione del latte di capra, così

Corrispondenza

Elvira Verduci
Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze della
Salute, Ospedale San Paolo,
Università degli Studi di Milano
E-mail: elvira.verduci@unimi.it

come succede per altri tipi di latte, varia a seconda della dieta e della razza del caprino, nonché delle condizioni ambientali e della località in cui pascola, dello stadio di lattazione e dello stato di salute della mammella. Inoltre, a differenza del latte vaccino, che non subisce modifiche stagionali, il latte di capra è un prodotto la cui composizione varia stagionalmente². Una delle principali sostanze strettamente dipendente dalla stagionalità è il colostro del latte di capra. Il colostro delle capre, il primo latte dopo il parto, si forma solo una volta all'anno, è ricco di immunoglobuline, di citochine, di lattoferrina, di molte altre molecole con funzione immunitaria e fattori biologici¹.

Il contenuto proteico medio del latte di capra può essere più alto di quello del latte vaccino, ma sia il contenuto che la composizione delle proteine possono variare ampiamente. C'è un'alta omologia (84-95%) tra la composizione aminoacidica delle 6 principali proteine del latte vaccino (α_{s1} -caseina, α_{s2} -caseina, β -caseina e κ -caseina, β -lattoglobulina, α -lattoalbumina) e quelle del latte di capra. Nelle capre è stato osservato un alto polimorfismo per i geni delle 4 caseine con diversi alleli associati ad una ridotta o assente espressione delle rispettive proteine. Particolare variabilità è stata osservata per il contenuto di α_{s1} -caseina. Alti livelli di α_{s1} -caseina sono associati ad un alto contenuto proteico totale, un alto contenuto in caseine ed un alto contenuto lipidico; al contrario, la carenza di α_{s1} -caseina è associata ad un'alta proporzione di lipidi totali, come fosfolipidi, e dimensioni dei globuli di grasso più piccole³. Indipendentemente dalla variabilità genetica, la β -caseina, la principale caseina del latte materno, sembra essere comunque la caseina più abbondante (circa il 50%)². Nel latte di capra le micelle delle caseine sono generalmente piccole a causa di alte concentrazioni di calcio e fosforo. Per quel che riguarda le proteine presenti in minori quantità, come la lattoferrina, la transferrina, la prolattina e le immunoglobuline, le loro concentrazioni sono simili nel latte di capra e nel latte vaccino, mentre il contenuto della proteina che lega il folato è più alto nel latte di capra rispetto al latte vaccino (12 vs. 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)^{2,3}.

Nel latte di capra, le concentrazioni dell'azoto non proteico si avvicinano a quelle presenti nel latte materno e solitamente rappresentano il 5-8 % dell'azoto totale (più alte nel latte di capra rispetto al latte vaccino). Anche il profilo della frazione azotata non proteica è molto diverso da quello del latte vaccino, mostrando

alti livelli di nucleotidi monofosfati, presenti in concentrazioni che si avvicinano a quelle presenti nel latte materno⁴, aminoacidi liberi, urea e acido sialico.

Per quel che riguarda il profilo lipidico del latte di capra, oltre ai trigliceridi, presenti circa al 98%, la composizione lipidica comprende altri lipidi semplici (diacilgliceroli, monoacilgliceroli ed esteri di colesterolo), lipidi complessi (fosfolipidi) e composti liposolubili (steroli, coliolesteri e idrocarburi). I lipidi sono presenti sotto forma di globuli: i globuli di grasso del latte di capra presentano una grandezza inferiore (meno di 3,5 μm) rispetto ai globuli del latte vaccino². Tale caratteristica sembra rendere il latte di capra maggiormente digeribile rispetto a quello vaccino perché vi è una maggiore superficie esposta all'azione degli enzimi digestivi. La crema del latte di capra è ricca di acidi grassi a catena media e corta, cruciali per le funzioni immunitarie e metaboliche oltre ad apportare energia. Questi acidi grassi a catena media, che prendono il nome di caproico (C6), caprilico (C8) e caprico (C10), contribuiscono al 15% del contenuto totale di acidi grassi nel latte di capra rispetto al 5% del latte vaccino¹. Inoltre, a seconda dell'alimentazione degli animali, il latte di capra può avere un più alto contenuto di acido linoleico coniugato (CLA), che sembra avere un'azione anticancerogena, antitrombotica e immunomodulatoria². Il principale zucchero del latte è il lattosio. Il lattosio favorisce l'assorbimento intestinale di calcio, magnesio e fosforo e l'utilizzo di vitamina D. Il contenuto di lattosio nel latte di capra è inferiore dello 0,2-0,5% circa rispetto al latte vaccino. Il latte di capra contiene, oltre al lattosio, oligosaccaridi, glicopeptidi, glicoproteine e zuccheri nucleotidici in maggiore quantità rispetto al latte vaccino², mostrando un profilo oligosaccaridico (con attività prebiotica) simile a quello del latte materno¹.

Per quanto riguarda la concentrazione di minerali e vitamine, il latte di capra presenta un elevato contenuto in potassio, calcio, magnesio, fosforo e riboflavina, mentre la quantità di selenio, utile per un buon funzionamento del sistema immunitario, è simile a quella del latte materno. Rispetto al latte vaccino, il latte di capra ha un maggiore contenuto di vitamina A, mentre ha un basso contenuto di vitamina B12 e acido folico. Sia il latte vaccino che il latte di capra sono carenti in piridossina (vitamina B6), vitamine C e D² (Tab. I).

Gli oligosaccaridi presenti nel latte di capra sembrano rendere più facile la digestione, specialmente in casi

Tabella I. Valori medi di composizione dei nutrienti del latte di capra, di mucca e umano.

Composizione	Latte di capra	Latte di mucca	Latte umano
Grassi (%)	3,8	3,6	4,0
Lattosio (%)	4,1	4,7	6,9
Proteine (%)	3,4	3,2	1,2
Caseine (%)	2,4	2,6	0,4
Albumine, Globuline (%)	0,6	0,6	0,7
Proteine presenti in minori quantità			
Lattoferrina (µg/ml)	20-200	20-200	<2000
Transferrina (µg/ml)	20-200	20-200	<50
Prolattina (µg/ml)	44	50	40-160
Proteina che lega il folato (µg/ml)	12	8	-
Immunoglobuline			
Ig A (latte: µg/ml)	30-80	140	1000
Ig A (colostro: mg/ml)	0,9-2,4	3,9	17,35
Ig M (latte: µg/ml)	10-40	50	100
Ig M (colostro: mg/ml)	1,6-5,2	4,2	1.59
Ig G (latte: µg/ml)	100-400	590	40
Ig G (colostro: mg/ml)	50-60	47,6	0,43
Azoto non proteico (%)	0,4	0,2	0,5
Minerali			
Ca (mg)	134	122	33
P (mg)	121	119	43
Mg (mg)	16	12	4
K (mg)	181	152	55
Na (mg)	41	58	15
Cl (mg)	150	100	60
S (mg)	28	32	14
Fe(mg)	0,07	0,08	0,20
Cu (mg)	0,05	0,06	0,06
Mn (mg)	0,032	0,02	0,07
Zn (mg)	0,56	0,53	0,38
I (mg)	0,022	0,021	0,007
Se (µg)	1,33	0,96	1,52
Al (mg)	n.a	n.a	0,06
Vitamine			
Vitamina A (IU)	185	126	190
Vitamina D (IU)	2,3	2,0	1,4
Tiamina (mg)	0,068	0,045	0,017
Riboflavina (mg)	0,21	0,16	0,02
Niacina (mg)	0,27	0,08	0,17
Acido Pantotenico (mg)	0,31	0,32	0,20
Vitamina B6 (mg)	0,046	0,042	0,011
Acido Folico (µg)	1,0	5,0	5,5
Biotina (µg)	1,5	2,0	0,4
Vitamina B 12	0,065	0,357	0,03
Vitamina C	1,29	0,94	5,00
Kcal/100 ml	70	69	68

(da Park et al., 2007², mod.).

di funzionalità intestinale compromessa. Questo fattore, assieme alla ridotta dimensione dei globuli lipidici, potrebbe giocare un ruolo importante nella migliore tollerabilità del latte di capra rispetto a quello vaccino. Come il latte vaccino anche il latte di capra non modificato presenta troppe proteine, non presenta quantità sufficienti di acidi grassi essenziali e a lunga catena, acido folico, vitamina B6, 12, C, D, E, ferro e altri minerali necessari per soddisfare i fabbisogni nutrizionali dei neonati. Inoltre il latte di capra ha un carico di soluti elevato, contenendo molti sali minerali che possono determinare un sovraccarico renale non ideale per il lattante. Pertanto tali tipi di latti devono essere modificati per poter diventare idonei all'alimentazione dei più piccoli. Un vantaggio del latte di capra, rispetto al latte vaccino, è che viene secreto con un processo simile alla secrezione del latte materno. Il latte viene prodotto formando goccioline contenenti proteine, lattosio, minerali e vitamine all'interno delle cellule nella ghiandola mammaria e viene secreto sia attraverso la secrezione merocrina (le cellule che producono latte rilasciano le gocce di latte senza la perdita di altri elementi cellulari) che attraverso la secrezione apocrina, in cui insieme alla secrezione delle gocce di latte vengono rilasciate anche altre componenti cellulari. Quest'ultimo processo è maggiormente presente nelle capre rispetto a quanto si verifici nelle vacche e sembra che per tale motivo, il latte di capra, come il latte materno, contenga numerose particelle citoplasmatiche. Si pensa che proprio queste particelle citoplasmatiche conferiscano al latte di capra e al latte materno numerose componenti cellulari come nucleotidi e aminoacidi liberi¹.

L'European Food Safety Authority (EFSA), con un'opinione scientifica pubblicata nel 2012, ritiene ci siano sufficienti evidenze per concludere che le proteine del latte di capra possano essere adatte per l'utilizzo nelle formule per lattanti e nelle formule di proseguimento. La composizione del latte formulato testato nell'ultimo documento EFSA ha mostrato un valore energetico pari a 66 kcal/100 mL, un contenuto proteico di 2,0 g/100 kcal (total Nx6.25) con un rapporto siero-caseine di 20:80. La formula era composta dai seguenti ingredienti: 43% di componenti solidi di latte di capra, lattosio, oli vegetali (olio di canola, olio di girasole ad alto contenuto di acido oleico e olio di girasole), minerali, regolatori dell'acidità (acido citrico), vitamine, cloruro di colina, isoleucina, triptofano, taurina e L-carnitina³.

Il latte di capra può quindi esser utilizzato come alternativa al latte vaccino per la produzione di formule per lattanti, soluzione a cui le mamme devono ricorrere in caso di impossibilità ad allattare al seno.

Tuttavia le informazioni riguardanti la qualità delle proteine e la digeribilità degli aminoacidi (AA) di questo latte rispetto al latte vaccino sono limitate. Uno studio pubblicato nel 2006⁵ e realizzato su porcellini di 3 settimane di vita (modello animale corrispondente a lattanti di 3 mesi di vita), alimentati per due settimane con formula derivata da latte di capra o vaccino, ha messo in evidenza come la formula derivata da latte di capra fosse simile alla formula da latte vaccino per quanto riguardava il contenuto di AA e la disponibilità proteica e che la digeribilità degli AA a livello dell'ileo fosse simile tra le due formule per tutti gli AA, fatta eccezione per la glicina ed il triptofano (minore digeribilità nel latte di capra). Inoltre la formula di capra presentava elevate quantità di azoto non-AA, rispetto alla formula vaccina, e parte di questo azoto non proteico era presente sotto forma di colina, taurina e carnitina⁵. Infatti, è stato osservato che le formule provenienti dal latte di capra contenevano il 10 % di azoto non proteico, espresso come percentuale sull'azoto totale, rispetto al 7.1 % presente nelle formule derivate da latte vaccino. Inoltre le formule da latte di capra contenevano 4 mg/100 ml di nucleotidi monofosfato, tutti derivanti dal latte di capra stesso⁴.

Per quel che riguarda i grassi, questi forniscono dal 40 al 54% dell'energia delle formule ma sono importanti anche dal punto di vista funzionale. Molto spesso nelle formule per lattanti vengono utilizzati olii vegetali, piuttosto che grassi provenienti dal latte, per fornire un profilo di acidi grassi simile a quello del latte materno. Gli olii vegetali presentano il 5-20 % dei grassi saturi in posizione sn-2 dei trigliceridi a meno che non vadano incontro ad un processo di interesterificazione, che serve ad aumentare i livelli di acidi grassi saturi presenti in posizione sn-2 al 40-60%. Uno studio pubblicato nel 2010⁶ ha verificato un approccio alternativo: 55 % dei grassi totali provenienti dal grasso del latte di capra e 45 % dei grassi provenienti da una miscela di olii vegetali. Questo studio ha confermato che è possibile raggiungere il profilo in acidi grassi raccomandato per i lattanti mediante una formula costituita da una miscela di grassi del latte di capra e di olii vegetali. Inoltre, con il 17 % di acido palmitico e con il 31 % di questo acido grasso presente in posizio-

ne sn-2, questa formula è equivalente alle formule che sembrano avere la maggiore capacità di assorbimento di grassi nei lattanti⁶.

Il latte è molto più che una semplice fonte di nutrienti. Infatti, aldilà del valore nutrizionale dei suoi componenti, altri elementi, tra cui le glicoproteine, gli anticorpi e gli oligosaccaridi proteggono il lattante riducendo il numero di infezioni da parte dei microrganismi patogeni e promuovendo lo sviluppo della parete intestinale. La lattoferrina è una delle più abbondanti glicoproteine presenti nel latte umano e dei ruminanti, sebbene in questi ultimi sia presente in concentrazioni molto inferiori (10-100 volte in meno rispetto al latte umano). La lattoferrina ha una serie di attività biologiche tra cui attività antiossidante, antibatterica, antivirale, immunomodulante e di chelante del ferro e di altri metalli. Queste funzioni sono modulate dalla catena polipeptidica e dalla sua glicosilazione. La lattoferrina del latte di capra sembra possa mimare meglio le proprietà funzionali di quella umana e il suo utilizzo sembra possa rappresentare, per quel che riguarda la supplementazione delle formule per lattanti, un miglioramento rispetto all'utilizzo di quella vaccina. Difatti, un recente studio⁷ ha mostrato che la lattoferrina del latte di capra è un buon candidato per la supplementazione delle formule vaccinate grazie all'omologia presente nella composizione degli N-glicani nel latte di capra e nel latte umano⁷.

L'assorbimento e la deposizione di minerali a partire dai due diversi tipi di formula è stata studiata su modello animale⁸: porcellini di 3 settimane di vita (modello animale corrispondente a lattanti di 3 mesi di vita) alimentati con formula da latte di capra (8 porcellini) o formula da latte vaccino (8 porcellini). È stato osservato che sia la formula da latte vaccino che quella da latte di capra presentano un'elevata digeribilità di tutti i minerali testati (circa al 97%). Inoltre la formula da latte di capra ha mostrato un pattern di mantenimento dei minerali, nei porcellini, molto simile a quello mostrato dalla formula derivata da latte vaccino. In termini di digeribilità e utilizzo dei minerali, la formula da latte di capra sembra quindi essere un idoneo sostituto di quella vaccina per l'alimentazione dei lattanti⁸.

Alcuni studi su animali hanno mostrato un aumentato utilizzo di proteine, minerali e grassi a partire dal latte di capra rispetto al latte vaccino. A tal proposito, mediante modelli animali è stato studiato il ruolo della caseina del latte di capra sulla biodisponibilità

di calcio ⁹. Da questo studio, realizzato su 72 ratti di 3 settimane randomizzati a diete contenenti 3 diverse concentrazioni di caseina a partire dal latte di capra, è risultato che, dopo le 9 settimane di trial, le diete contenenti l'80% o il 57% di proteine del latte di capra sotto forma di caseina aumentavano l'assorbimento di calcio rispetto alla dieta contenente solo il 17% di caseina, suggerendo che è necessaria una concentrazione minima di caseina per ottimizzare l'assorbimento di calcio a partire dal latte di capra. Tuttavia un incremento nell'assorbimento di calcio non sembra influenzare l'uptake e il mantenimento del minerale a livello del femore ⁹.

Altri studi hanno invece suggerito che una supplementazione con latte di capra possa non solo influenzare il mantenimento dei minerali durante la crescita ma possa avere anche effetti positivi nelle fasi successive riducendo la perdita minerale ossea. A tal proposito, uno studio pubblicato nel 2008 ¹⁰, realizzato su ratti, randomizzati a ricevere 3 differenti formule da latte di capra (latte intero in polvere, latte scremato in polvere con aggiunta di olii vegetali e latte di crescita fortificato con pre e probiotici), ha osservato che il latte intero di capra e la formula fortificata miglioravano l'assorbimento e il mantenimento di calcio e di fosforo e che la formula fortificata si associava a maggiore contenuto corporeo di questi due minerali, valutato mediante analisi della composizione corporea. Sono stati inoltre osservati i risultati a lungo termine: i topi che assumevano la dieta fortificata dallo svezzamento avevano un picco di massa ossea maggiore rispetto ai controlli, avevano contenuto minerale osseo e densità minerale ossea maggiori a livello lombare e dopo ovariectomia, sebbene con perdite di massa ossea, mantenevano livelli più elevati di massa minerale ossea e densità minerale ossea ¹⁰.

Un altro punto critico su cui dobbiamo soffermarci sono le allergie alimentari ed in particolar modo le allergie al latte vaccino, che colpiscono circa il 2-3 % dei bambini. Per quel che riguarda il latte di capra, sono stati riportati numerosi casi di cross-reattività tra proteine bovine e caprine, per la presenza di epitopi comuni, e inoltre, sono stati riportati casi di allergie alle sole proteine del latte di capra, anche se l'esatta incidenza non è nota ³. Tuttavia, sebbene il latte di capra sia simile al latte vaccino e nonostante sia stata documentata una certa cross-reattività, alcuni studi hanno suggerito che il latte di capra possa essere meno allergenico ri-

spetto al latte vaccino stesso ¹¹. Quale potrebbe essere il motivo ipotizzato di una ridotta allergenicità del latte di capra? Latte di mucca e latte di capra presentano un diverso profilo di caseine: sebbene entrambi i tipi di latte contengano le 4 principali classi di caseina (α S1-CN, α S2-CN, β -CN, e κ -CN), il livello di α S1-CN (che sembra essere la maggior componente allergizzante) nel latte di capra può variare da alto (7 g/L), medio (3,2 g/L) a basso (1,2 g/L), o assente, a seconda del polimorfismo genetico, mentre il latte vaccino presenta solo elevati livelli (~ 12 g/L) di questa caseina.

A partire da queste premesse è stato realizzato uno studio, pubblicato nel 2012 ¹¹ con il fine di esaminare la risposta immunitaria a diversi livelli di α S1-CN di capra, mediante un modello murino di allergia gastrointestinale: in seguito a sensibilizzazione mediante antigene, sui topi è stato realizzato un challenge test con soluzione salina oppure con 2, 10 o 20 mg di α S1-CN. Da questo esperimento è risultato che il gruppo con challenge con la più alta dose di α S1-CN mostrava un incremento di 10 volte di MMCP1 (mouse mast cell protease-I) rispetto al gruppo con soluzione salina e che complessivamente la produzione di citochine associate con le allergie era stimolata da α S1-CN, in modo dose-dipendente.

Ciò nonostante ad oggi non ci sono dati sufficienti che supportino che l'incidenza delle reazioni allergiche è più bassa in caso di assunzione di formule a base di latte di capra rispetto a quelle a base di latte vaccino ³ (Tab. II).

Per indagare gli effetti legati all'assunzione di formule a base di latte di capra sono stati realizzati anche diversi studi clinici su lattanti. A tal proposito sono stati recentemente pubblicati i risultati di un trial randomizzato controllato, in doppio cieco, realizzato su 200 lattanti randomizzati a ricevere una formula derivante da latte di capra o vaccino, dalle due settimane ad almeno i 4 mesi di vita ¹². Inoltre, per permettere un ulteriore confronto, è stata coinvolta anche una coorte di 101 lattanti allattati al seno. Questo studio è stato il primo a valutare l'effetto dell'assunzione di formula a base di latte di capra sulla crescita, lo stato nutrizionale, tolleranza e diversi outcomes clinici fino ai 12 mesi di vita. Tra il gruppo con formula caprina e quello con formula vaccina, fino al dodicesimo mese di vita, non è risultata alcuna differenza nello Z-score per peso, lunghezza, circonferenza cranica e peso per lunghezza. Sono state invece osservate delle dif-

Tabella II. Studi preclinici.

Argomento	Tipo di studio	Risultato principale e conclusioni	Pubblicazione
Composti bioattivi	Metodo analitico	Riassume le diverse frazioni di azoto non proteico del latte e delle formule da capra rispetto al latte e alla formula da latte vaccino	Int J Food Sci and Nutr 2008;59:123
Biodisponibilità di aminoacidi	Studio su modello animale	Afferma che la formula da latte di capra ha elevata qualità proteica e biodisponibilità di aminoacidi	J Dairy Sci 2006;89:2408
Profilo in acidi grassi	Metodo analitico	Afferma che il profilo in acidi grassi della formula da latte di capra a base di grasso del latte di capra è conforme alle raccomandazioni delle formule per lattanti	J Dairy Sci 2010;93:2857
Composti bioattivi	Metodo analitico	Suggerisce che il latte di capra potrebbe essere una fonte di composti bioattivi, compresa la lattoferrina	Electrophoresis 2014;35:1560
Biodisponibilità di minerali	Studio su modello animale	Dimostra che la biodisponibilità di minerali nella formula da latte di capra è del 97%	J Dairy Sci 2006;90:4520
Assorbimento di calcio	Studio su modello animale	Dimostra che la caseina del latte di capra può aumentare l'uptake di calcio	J Sci Food Agric 2010;90:112
Resistenza dell'osso	Studio su modello animale	Dimostra i benefici potenziali del latte di capra nel raggiungimento di una massa ossea ottimale in animali in crescita	J Sci Food Agric 2008;88:1082
α 1-caseina e allergie	Studio su modello animale	Conferma che bassi livelli di α 1-caseina nel latte di capra possono indurre una minore risposta immunitaria in modelli animali di allergia	J Dairy Sci 2012;95:83

ferenze negli Z-score per il peso e peso per lunghezza tra i due gruppi alimentati con formula e il gruppo di controllo degli allattati al seno. Un'interessante osservazione è che mentre tali differenze persistono a 12 mesi tra il gruppo degli allattati al seno e quello degli alimentati con formula da latte vaccino, queste differenze non si osservano, a 12 mesi, tra allattati al seno e alimentati con formula a base di latte di capra. Per quel che riguarda i biomarkers a livello ematico, sono risultate delle piccole differenze tra i due gruppi alimentati con formula, probabilmente a causa di differenze nella composizione stessa della formula. Ciononostante, le concentrazioni di questi biomarkers, misurati a 4 mesi, erano entro i normali range di riferimento per lattanti di quell'età. Inoltre, anche il profilo aminoacidico plasmatico era differente tra i due gruppi alimentati con formula ma queste differenze, seppur statisticamente significative, non sembrano esser importanti dal punto di vista clinico. Infine, non sono state osservate differenze nella manifestazione di eventi avversi, nell'incidenza di dermatiti o allergie alimentari. Questo studio ha quindi concluso che la formula a base di latte di capra determina un pattern di crescita e di biomarkers nutrizionali simili a quelli della formula a base di latte vaccino ¹².

Precedentemente a questo studio, un altro trial randomizzato controllato, in doppio cieco ¹³ ha coinvolto 72 lattanti, randomizzati a ricevere formula a base di latte di capra o latte vaccino (36 in ciascun gruppo) e li ha seguiti nel tempo (14, 28, 56, 84, 112, 140 e 168 giorni). Anche da questo trial la differenza nell'incremento ponderale medio tra i due gruppi, durante il periodo di studio, non è risultata significativa. Inoltre, è stato osservato che la frequenza di "movimenti intestinali" era maggiore nel gruppo di lattanti alimentati con formula caprina rispetto al gruppo alimentato con formula vaccina. Tuttavia tale frequenza non era eccessiva e non era associata ad una diversa consistenza delle feci. La ragione di tale differenza tra i due gruppi, per quel che riguarda la motilità intestinale, non è chiara sebbene sembri possa esser associata ad una diversa digeribilità delle due formule. Inoltre, una diversa frequenza di movimenti intestinali tra bambini alimentati con i due tipi di formula è stata confermata anche da uno studio più recente ¹⁴. In questo studio prospettico, pubblicato nel 2011, è stato messo in evidenza come la frequenza e la consistenza delle feci nei lattanti alimentati con formula a base di latte di capra era simile a quella dei bambini allattati al seno. Al

contrario, nei lattanti che assumevano formula a base di latte vaccino la frequenza era minore e la consistenza delle feci era più dura, rispetto agli altri gruppi ¹⁴. Parlando di intestino e di "movimenti intestinali" è doveroso fare un accenno anche al microbiota. A tal proposito di recente pubblicazione è uno studio ¹⁵ che ha confrontato la composizione del microbiota fecale di lattanti alimentati con formula derivata da latte vaccino o da latte di capra e di lattanti allattati al seno, per un campione totale di 90 bambini (30 in ciascun gruppo), a due mesi di età. L'analisi della beta-diversità delle sequenze del microbiota e delle sequenze del *Lachnospiraceae* ha messo in evidenza come queste fossero maggiormente simili nel confronto latte materno/latte di capra rispetto al confronto latte materno/latte vaccino. Inoltre i *Lachnospiraceae*, sia nel gruppo degli allattati al seno che in quello degli alimentati con formula a base di latte di capra si limitavano principalmente ad una singola specie mentre nel gruppo degli alimentati con formula derivata da latte vaccino era presente una maggiore varietà di specie diverse (Tab. III).

Nel complesso, il latte di capra è per certi aspetti un alimento comunque simile al latte vaccino tradizionale, caratteristica che quindi non lo rende adatto al lattante e a chi ha un'allergia alle proteine del latte vaccino. Di certo non va quindi proposto come "panacea" contro le allergie: sebbene alcuni studi abbiano infatti ipotizzato un minor carico antigenico del latte di capra rispetto al latte vaccino, sono comunque stati riportati

casi di cross reattività tra proteine bovine e caprine e casi di reattività anche verso le sole proteine caprine. Tuttavia seppur rispetto al latte vaccino presenti un maggior contenuto proteico, un maggior carico di soluti, ed un minor contenuto di acido folico e di vitamina B12, dal punto di vista nutrizionale è da sottolineare la sua differente composizione lipidica. I globuli di grasso del latte caprino, infatti, hanno dimensioni inferiori rispetto al latte vaccino e questo rende ragione della sua maggiore digeribilità, facendone un prodotto ideale anche per chi poco "tollera" il latte tradizionale. Come già detto inoltre, il latte di capra è ricco in acidi grassi a media catena. Un altro aspetto positivo è la ricchezza di aminoacidi solforati, in particolare la taurina, cruciale per la funzionalità del sistema nervoso. Tuttavia nonostante queste caratteristiche nutrizionali più vantaggiose rispetto il latte vaccino anche il latte di capra se non modificato non è consigliabile nell'alimentazione del lattante. Per quanto ad oggi non vi possano essere delle chiare indicazioni riguardo l'utilizzo del latte di capra, secondo l'EFSA il latte di capra è sufficientemente sicuro da poter essere utilizzato nella preparazione delle formule per l'infanzia, come alternativa di partenza al latte vaccino anche se mancano studi volti ad indagare gli effetti funzionali a lungo termine.

La formula a partire da latte di capra non ha, ad oggi, ancora raggiunto il mercato italiano.

Tabella III. Studi clinici.

Argomento	Tipo di studio	Risultato principale e conclusioni	Pubblicazione
Crescita e parametri biochimici	Studio randomizzato, controllato, in doppio cieco	I risultati confermano la qualità nutrizionale e la sicurezza della formula da latte di capra per lattanti fino ai 12 mesi di vita	Brit J Nutr 2014;111:1641-51
Crescita	Studio randomizzato, controllato, in doppio cieco	La crescita dei lattanti alimentati con formula da latte di capra non differisce da quella con formula da latte vaccino	J Paediatr Child Health 2005;41:564
Crescita e caratteristiche delle feci	Studio prospettico di coorte	I risultati ottenuti nei lattanti alimentati con formula da latte di capra sono simili a quelli degli allattati al seno	Nutr Res Pract 2011;5:308
Microflora intestinale	Studio randomizzato, controllato, in doppio cieco	Le specie della microflora dei lattanti alimentati con formula da latte di capra sono più "in linea" con quelle degli allattati al seno	Appl Environ Microbiol 2013;79:3040

Box 1. Composizione del latte di capra

- **CARBOIDRATI** → Profilo oligosaccaridico con attività prebiotica simile a quello del latte materno (contiene più oligosaccaridi, glicopeptidi, glicoproteine e zuccheri nucleotidici rispetto al latte vaccino). Lo zucchero più rappresentato è il lattosio, che favorisce l'assorbimento intestinale di calcio, magnesio e fosforo e l'utilizzo di vitamina D.
- **PROTEINE** → Contenuto proteico medio variabile (in genere più elevato rispetto al latte vaccino e sicuramente maggiore rispetto al latte materno), con composizione peculiare: particolarmente ricco di β -caseina, poca lattoferrina, transferrina e immunoglobuline.
- **LIPIDI** → Diversa composizione lipidica rispetto a latte vaccino: globuli lipidici di dimensioni inferiori ($< 3,5 \mu\text{m}$) → maggiore digeribilità, perché la superficie esposta all'azione degli enzimi digestivi è maggiore; maggiori quantità di acidi grassi a media catena (15%) → acido caproico, caprilico e caprico, cruciali per le funzioni immunitarie e metaboliche, oltre che per l'apporto energetico.
- **SOLUTI** → Maggiore carico di soluti (elevate quantità di potassio, calcio, magnesio, fosforo), con rischio di sovraccarico del rene del lattante, ancora immaturo.
- **VITAMINE e MINERALI** → Maggiore contenuto di vitamina A rispetto al latte vaccino. Basso contenuto di acido folico, vitamina B12, vitamina B6, vitamina C e vitamina D.

Bibliografia

- 1 Dairy Goat Co-operative, <http://www.dgc.co.nz/home.cfm>
- 2 Park YW, Juárez M, Ramos M, et al. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research* 2007;68:88-113.
- 3 Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *EFSA Journal* 2012;10:2603.
- 4 Prosser CG, McLaren RD, Frost D, et al. Composition of the non-protein nitrogen fraction of goat whole milk powder and goat milk-based infant and follow-on formulae. *Int J Food Sci Nutr* 2008;59:123-33.
- 5 Rutherford SM, Darragh AJ, Hendriks WH, et al. True ileal amino acid digestibility of goat and cow milk infant formulas. *J Dairy Sci* 2006;89:2408-13.
- 6 Prosser CG, Svetashev VI, Vyssotski MV, et al. Composition and distribution of fatty acids in triglycerides from goat infant formulas with milk fat. *J Dairy Sci* 2010;93:2857-62.
- 7 Le Parc A, Dallas DC, Duaut S, et al. Characterization of goat milk lactoferrin N-glycans and comparison with the N-glycomes of human and bovine milk. *Electrophoresis* 2014;35:1560-70.
- 8 Utherfurd SM, Darragh AJ, Hendriks WH, et al. Mineral retention in three-week-old piglets fed goat and cow milk infant formulas. *J Dairy Sci* 2006;89:4520-6.
- 9 McKinnon H, Kruger M, Prosser C, et al. The effect of formulated goats' milk on calcium bioavailability in male growing rats. *J Sci Food Agric* 2010;90:112-6.
- 10 Kruger MC, Chua W-H, Darragh A, et al. Impact of goat milk powdered formulations on mineral absorption, peak bone mass and bone loss due to ovariectomy in rats. *J Sci Food Agric* 2008;88:1082-90.
- 11 Hodgkinson AJ, McDonald NA, Kivits LJ, et al. Allergic responses induced by goat milk α S1-casein in a murine model of gastrointestinal atopy. *J Dairy Sci* 2012;95:83-90.
- 12 Zhou SJ, Sullivan T, Gibson RA, et al. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double-blind randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2014;111:1641-51.
- 13 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.
- 14 Han Y, Chang E-Y, Kim J, et al. Association of infant feeding practices in the general population with infant growth and stool characteristics. *Nutr Res Pract* 2011;5:308-12.
- 15 Tannock GW, Lawley B, Munro K, et al. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. *Appl Environ Microbiol* 2013;79:3040-8.



Spirometria

Stefania Arasi¹
Giovanni Battista Pajno¹
Francesca Cipriani²
Salvatore Cazzato²
Ahmad Kantar³

¹ Clinica Pediatrica, Università di Messina; ² Clinica Pediatrica, Università di Bologna; ³ Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Bergamo

Perché fare la spirometria?

La spirometria (letteralmente "misura del respiro") è il test più comune per misurare il flusso d'aria nei polmoni e, quindi, la funzionalità polmonare. È un test semplice e non invasivo ma che richiede la collaborazione del bambino. È un modo semplice per valutare l'efficienza polmonare e delle vie respiratorie in caso di asma o altre condizioni e, se il bambino è già in trattamento, per verificare la risposta alla terapia.

Cosa fare prima della spirometria?

La preparazione necessaria prima dell'esecuzione del test spirometrico è minima:

- se vostro figlio sta assumendo dei farmaci, potrebbe essergli chiesto di evitare, se possibile, l'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione (es. *Broncovaleas* o *Ventolin*) nelle 4 ore antecedenti e broncodilatatori a lunga durata d'azione (es. *Seretide* o *Aliflus*) nelle 12 ore che precedono l'esame, al fine di garantire la massima attendibilità del test;
- è opportuno evitare l'esercizio fisico nei 30 minuti precedenti il test, pasti nelle 2 ore precedenti e, ovviamente, fumo e alcol;
- indossare abiti comodi e non troppo stretti;
- avvisare il medico di eventuali condizioni, alcune infrequenti in età pediatrica, che possano controindicare l'esecuzione del test: patologie acute (nausea, vomito), dolore toracico o addominale, recente intervento chirurgico a torace, addome o occhio, recente pneumotorace, emottisi, embolia polmonare, aneurismi cerebrali, toracici o addominali ed infarto cardiaco recente.

Come si esegue la spirometria?

Il test si esegue con l'ausilio di uno strumento chiamato *spirometro*, costituito da un tubo collegato ad un computer.

Dopo un'accurata raccolta dei dati anagrafici, del peso e dell'altezza del bambino, per il calcolo dei cosiddetti "valori teorici" (cioè i valori normali, di riferimento per quella determinata età, peso, altezza, sesso e razza), il medico procederà all'esame.

Corrispondenza

A. Kantar
Centro Pediatrico dell'Asma
e della Tosse, Bergamo
E-mail: Kantar@tin.it



Figura 1. Esame spirometrico.

- Al bambino sarà chiesto di stare preferenzialmente in piedi o, eventualmente, sedersi accanto all'apparecchio spirometrico.
- È fondamentale che vostro figlio segua attentamente le istruzioni.
- Il medico gli chiederà di utilizzare uno stringinaso morbido per evitare che fuoriesca aria dal naso, di inserire in bocca un boccaglio monouso collegato al tubo dello spirometro e di stringerlo con forza tra le labbra per evitare perdite di aria.
- In un primo momento gli sarà chiesto di respirare normalmente attraverso il boccaglio.
- Successivamente il medico gli chiederà di fare un respiro profondo: inspirare (prendere l'aria) profondamente in modo da riempire completamente i polmoni e poi espirare con tutta la forza (buttare fuori tutta l'aria) ed il più a lungo possibile fino

al completo svuotamento dei polmoni. Questi respiri profondi dovranno essere ripetuti almeno 3 volte per assicurarsi dell'accuratezza dei risultati (Fig. 1).

- L'esecuzione del test richiede solo pochi minuti. Talvolta, però, potrebbe essere necessario ripeterlo una seconda volta dopo 15 minuti dalla somministrazione di un farmaco broncodilatatore (test di reversibilità).
- I risultati di ciascuna prova sono riportati sullo schermo del computer.
- Il medico esaminerà complessivamente i risultati del test spirometrico e li discuterà con voi.

Come potete aiutare il medico durante l'esame?

Il vostro ruolo durante il test è principalmente quello di aiutare vostro figlio a rimanere calmo e rilassato e di invitarlo ad impegnarsi nella prova. Il modo migliore per riuscirci è che voi per primi siate calmi e rassicurate il bambino. Potrete rimanere accanto a vostro figlio per l'intera durata del test.

E dopo il test?

Il bambino potrà riprendere le sue normali attività immediatamente dopo il test spirometrico, se non diversamente indicato dal medico. L'esecuzione del test spirometrico non causa effetti collaterali.



da: Giampaolo Ricci

Clinica Pediatrica, Università di Bologna

E-mail: giampaolo.ricci@unibo.it

World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics

A. Fiocchi, R. Pawankar, C. Cuello-Garcia, et al.

World Allergy Organ J 2015;8:4.

Nel commento di questa linea guida ¹ ho cercato di mettere in evidenza gli aspetti che possano essere più direttamente correlati o correlabili con la pratica clinica. Vorrei innanzitutto proporre alla riflessione alcuni aspetti legati al metodo, per proseguire poi con alcune considerazioni legate all'aspetto clinico.

A tale scopo è opportuno ripercorre il percorso proposto dagli estensori che si sono posti tre quesiti: l'uso dei probiotici nella prevenzione delle malattie allergiche è opportuno nelle donne in gravidanza (primo quesito); nelle donne che allattano (secondo quesito) e nei lattanti sani (terzo quesito).

Questi quesiti sono stati approcciati seguendo il *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) ², con una revisione sistematica di studi clinici randomizzati controllati cui hanno fatto seguito le raccomandazioni. In sintesi, il metodo GRADE ha come scopo la definizione di un metodo rigoroso ed esplicito per la produzione di raccomandazioni cliniche, partendo dal presupposto che per prendere decisioni in campo sanitario è necessario conoscere vantaggi e svantaggi, benefici e rischi di un intervento; inoltre prevede un approccio strutturato in 3 fasi principali: a) formulazione di un quesito clinico con scelta e valutazione formale degli outcome ad esso correlati; valutazione sistematica della letteratura scientifica e della qualità delle prove reperite; b) valutazione di benefici e rischi associati all'intervento considerando le preferenze dei pazienti, la fattibilità e l'impiego di risorse necessario; c) definizione formale della forza della raccomandazione.

Sotto il profilo metodologico si deve segnalare che le raccomandazioni, come chiaramente spiegato nella parte introduttiva della linea guida, sono dirette ai pazienti, ai clinici e ai politici del settore sanitario con diversi obiettivi; ogni raccomandazione può avere livelli di forza differenti: raccomandazione forte indica che i pazienti vorrebbero fosse attuata, e i clinici dovrebbero attuarla. Raccomandazione condizionale o debole indica che la maggior parte dei pazienti vorrebbero ricevere l'intervento, ma molti non lo vorrebbero, come pure auspica che i clinici riconoscano che scelte diverse possono essere appropriate per pazienti diversi, avvalendosi in questo di strumenti decisionali per aiutare i pazienti a fare scelte coerenti.

Nella descrizione dei risultati viene detto che "le prove di efficacia attualmente disponibili non indicano che la supplementazione di probiotici riduca il rischio di sviluppare allergie nei bambini. Tuttavia considerati gli outcome critici in questo contesto, il panel WAO che ha formulato le linee guida, ha stabilito che l'uso di probiotici porta un netto beneficio derivante principalmente dalla prevenzione dell'eczema".

Quest'ultima, a mio avviso, è la frase che merita un commento approfondito visto che sembra contrastare il significato della frase precedente e che modifica l'atteggiamento finora assunto da altre linee guida compreso quella recente dell'EAACI ³. Per la prevenzione primaria delle altre patologie allergiche (asma, allergia alimentare, rinite) invece, viene confermato la assenza di prove di efficacia nell'utilizzo dei probiotici.

Per commentare meglio questa frase sono partito dalla descrizione delle prove di efficacia (GRADE) presenti

nell'appendice 2 – Quesito 1: nelle donne in gravidanza, per la prevenzione delle allergie nei loro bambini si devono usare i probiotici o no? In questa appendice vengono dichiarati quanti studi sono stati selezionati per giungere a questo risultato per ognuno degli obiettivi clinici: per la prevenzione dell'eczema sono stati considerati 15 studi randomizzati.

Il commento a questo quesito è applicabile anche agli altri 2 quesiti suddetti in quanto gli stessi studi, in gran parte, sono stati selezionati per la revisione critica.

Come clinico, ho ritenuto opportuno riguardare questi singoli lavori per cercare di comprendere meglio i risultati del quesito. Ho pertanto riportato in due tabelle (Tabb. I, II) le caratteristiche cliniche che dovrebbero meglio chiarire come si è arrivati a queste conclusioni.

Una osservazione preliminare per i 15 lavori considerati ⁴⁻¹⁸: tutti i lavori, randomizzati contro placebo, sono stati pubblicati fra il 2001 e il 2012, quindi in un periodo abbastanza ristretto per poter bene essere confrontati. Bisogna segnalare che il lavoro di Rautava et al. (2002) ⁵ analizza un sottogruppo di pazienti di un precedente lavoro di Kalliomaki et al. (2001) ⁴, così come quello di Marschan et al. (2008) ⁹ analizza un sottogruppo di pazienti studiati nel lavoro di Kukkonen et al. (2007) ⁷.

Nella scelta dei soggetti cui proporre la prevenzione quasi tutti i lavori hanno optato per indagare soggetti in cui fosse presente una familiarità allergica significativa indicando con ciò che i possibili beneficiari di un intervento con probiotici dovrebbero essere i soggetti a rischio.

Il numero complessivo di soggetti eligibili negli studi è rilevante, ma il tipo di probiotico studiato o l'associazione di probiotici è ampiamente differente e, come sottolineano gli Autori, ci troviamo di fronte ad una « eterogeneità degli interventi, ... per cui non è stato possibile analizzare gli effetti in modo separato per ciascun gruppo ... e non è stato possibile analizzare gli effetti delle singole specie e/o dei singoli ceppi di probiotici ».

Questo aspetto, chiaramente messo in luce dalla linea guida, merita una considerazione particolare. Nel termine probiotici sono compresi tutti i batteri che svolgono una azione positiva; in pratica sono organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite, ma la cui modalità di azione può essere diversa. Questo dato, che già gli Autori sottolineano, implica che bisogna verificare se la azione di questi probiotici è uguale oppure esistono differenze di azione. Poiché la letteratura è vasta, riporto a titolo di esempio, solo alcuni dati relativi al *Lactobacillus rhamnosus*, che è stato quello più utilizzato.

In un recente lavoro è stata effettuata una analisi genomica e funzionale comparativa su 100 ceppi di *Lactobacillus rhamnosus* isolati da differenti fonti sia alimentari che habitat del corpo umano (cavità orale, intestino, vagina) ¹⁹; sono stati identificati un ampio range di fenotipi legati a diverse proprietà funzionali, che gli Autori hanno raggruppati in due prevalenti geno-fenotipi (A e B). Il geno-fenotipo A sembra adattarsi stabilmente ad una nicchia ricca di nutrienti come i derivati del latte, ma con una perdita di alcune funzioni biologiche legate alla attività antimicrobica, alla resistenza e alla capacità di adattarsi a diversi habitat. Il geno-fenotipo B mostra invece una maggiore capacità di adattarsi ad habitat diversi con risorse e nutrienti differenti ed diversi effetti sull'ospite.

Uno studio che analizza il rapporto fra carie dentaria e *Lactobacillus rhamnosus* ha evidenziato un ruolo probabilmente causale di due ceppi ²⁰: il *Lactobacillus rhamnosus* LRHMDP2 e LRHMDP3 sono stati isolati nella polpa dentaria e da una analisi dei loro geni emergono differenze rispetto al probiotico *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) che non è invece implicato in tale patogenesi.

Anche un confronto fra ceppi di *Lactobacillus* isolati da prodotti caseari del mercato *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC53103), *Lactobacillus rhamnosus* LrV, *Lactobacillus rhamnosus* Lrl, *Lactobacillus casei* BL23 (ATCC393) *Lactobacillus casei* LcY, *Lactobacillus casei* LcA, ha mostrato differenti profili genomici, nonché diverse capacità funzionale nel metabolismo glucidico e nella capacità di adesione al muco intestinale ²¹.

Questo, a mio avviso, come anche sottolineano gli Autori è un punto critico per la definizione della qualità delle prove definita *molto bassa*.

Gli studi selezionati hanno utilizzato ceppi differenti con varie combinazioni: questo deve portare a considerare la possibilità di differenti azioni e interazioni a livelli intestinale, con risultati che potrebbero essere divergenti fra le diverse combinazioni. Il *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 55103) è stato comunque il probiotico più studiato da solo o in associazione, ma una analisi di soli questi lavori sarebbe insufficiente.

Tabella I. Principali caratteristiche di arruolamento nei 15 studi selezionati relativi alla comparsa di eczema, per la metanalisi al quesito 1 della linea guida: nelle donne in gravidanza si devono usare i probiotici o no?

Autore	Soggetti a rischio di allergia	N casi	Tipo di probiotico	Durata terapia con probiotici antepartum	Durata terapia negli allattati al seno (mesi)	Durata terapia negli allattati con latte in formula (mesi)
Kalliomaki et al. 2001 ⁴	Sì	159	<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 55103)</i>	2-4 settimane	6 mesi	6 mesi
Rautava et al. 2002 ⁵ (1)	Sì	62	<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)</i>	4 settimane	3 mesi	3 mesi
Abrahamsson et al. 2007 ⁶	Sì	232	<i>Lactobacillus reuteri (ATCC55730)</i>	4 settimane	12	12
Kukkonen et al. 2007 ⁷	Sì	1223	<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 55103)</i> <i>Lactobacillus rhamnosus LC705 (DSM7061)</i> <i>Bifidobacterium breve Bb99 (DSM13692)</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii JS (DSM7076)</i>	2-4 settimane	6 mesi	6 mesi
Huurte et al. 2008 ⁸	Sì	171	<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 55103)</i> <i>Bifidobacterium lactis Bb12</i>	6 mesi	Fine dell'allattamento	-
Marschan et al. 2008 ⁹ (2)	Sì	98	<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 55103)</i> <i>Lactobacillus rhamnosus LC705 (DSM7061)</i> <i>Bifidobacterium breve Bb99 (DSM13692)</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii JS (DSM7076)</i>	2-4 settimane	6 mesi	6 mesi
Wickens et al. 2008 ¹⁰	Sì	512	<i>Lactobacillus rhamnosus HN001</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis HN019</i>	5 settimane	6 mesi	24 mesi
Kopp et al. 2008 ¹¹	Sì	105	<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)</i>	4-6 settimane	6 mesi	6 mesi
Niers et al. 2009 ¹²	Sì	156	<i>Bifidobacterium bifidum W23</i> , <i>Bifidobacterium lactis W52</i> <i>Lactococcus lactis W58</i>	6 settimane		12 mesi
Dotterud et al. 2010 ¹³	No	415	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. Bb-12</i> , <i>Lactobacillus acidophilus La-5</i>	4 settimane	3 mesi	
Kim et al. 2010 ¹⁴	Sì	112	<i>Bifidobacterium bifidum BGN4</i> <i>Bifidobacterium lactis AD011</i> , <i>Lactobacillus acidophilus AD031</i>	8 settimane	3 mesi	Da 4 a 6 mesi
Boyle et al. 2011 ¹⁵	Sì	250	<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)</i>	4 settimane		
Ou et al. 2012 ¹⁶	Sì (materna)	191	<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)</i>	4 mesi	6 mesi	6 mesi
Allen et al. 2012 ¹⁷	Maggior parte	454	<i>Lactobacillus salivarius CUL61</i> <i>Lactobacillus paracasei CUL08</i> <i>Bifidobacterium animalis, sublactis CUL34</i> <i>Bifidobacterium bifidum CUL20</i>	4 settimane	6 mesi	6 mesi
Rautava et al. 2012 ¹⁸	Sì	241	<i>Lactobacillus rhamnosus LPR + Bifidobacterium longum (ATCC BAA-999)</i> o <i>Lactobacillus paracasei ST11 + Bifidobacterium longum (ATCC BAA-999)</i>	2 mesi	2 mesi	

(1) analisi di un sottogruppo del precedente lavoro di Kalliomaki et al. ⁴

(2) analisi di un sottogruppo del precedente lavoro di Kukkonen et al. ⁷

La durata della terapia nell'ultimo periodo di gravidanza è abbastanza omogenea in tutti gli studi con un valore fra le 2 e le 6 settimane prima della data prevista del parto.

Nella Tabella II sono invece riportate le principali caratteristiche cliniche associate alla diagnosi di eczema nei 15 studi selezionati utilizzati per l'analisi statistica al quesito 1 della linea guida. La durata prevalente del follow-up è di 24 settimane, durata che per la comparsa della dermatite atopica è congrua in quanto la maggior parte delle forme esordisce entro 24 mesi. I criteri utilizzati per la diagnosi di eczema atopico sono stati quelli più diffusamente riconosciuti dalla letteratura: cioè quelli di Hanifin e Rajka²² e dell'UK-Working Party's²³. Il numero di soggetti presenti alla fine del follow-up supera in genere l'80% di quelli arruolati, quindi dati decisamente buoni per essere analizzati statisticamente.

Più difficile è valutare i risultati relativi alla comparsa di eczema in cui la letteratura ha identificato almeno due fenotipi clinici: quello IgE-associato e quello non IgE-associato, fenotipi che hanno caratteristiche cliniche diverse specie in relazione alla evoluzione verso le altre malattie allergiche. Le forme IgE-associate, specie in presenza di sensibilizzazione verso allergeni inalanti, sono quelle in cui si riscontra una evoluzione in rinite e asma allergico. I dati riportati in tabella 2, alla fine del follow-up comprendono 13 lavori (escludendo i due lavori suddetti^{5,9} che analizzano un sottogruppo di un lavoro più ampio⁴⁷) di cui 6 lavori^{4,7,10,13,14,18} con significatività statistica (cioè dimostrano che nel gruppo trattato con probiotici vi è una riduzione nella percentuale di comparsa dell'eczema rispetto al placebo) ma 8 lavori^{6,8,10-12,15-17} in cui l'analisi statistica non è significativa (lo studio di Wickens et al.¹⁰ viene contato due volte in quanto il gruppo trattato con *Lactobacillus rhamnosus HN001* evidenzia una significatività statistica mentre quello trattato con *Bifidobacterium animalis subspec lactis HN019* non ha nessuna significatività).

La analisi ristretta alla comparsa di eczema IgE-associato è possibile per 7 lavori: in 4 studi casi si osserva una significatività statistica^{6,7,10,17} mentre in 4 casi non vi è^{10,12,13,14} (contando sempre doppio il lavoro di Wickens et al.¹⁰). Infine la analisi della presenza di una sensibilizzazione allergica valutata mediante IgE specifiche e/o Skin Prick Test è significativa solo in due casi, mentre negli altri 13 non lo è.

Un elemento importante nella lettura di questa linea guida è quello legato alla segnalazione di effetti avversi, analisi che comprendeva anche una ampia revisione di uno studio della Health Technology Assessment²⁴, dove, pur con tutti i limiti indicati, non vi erano segnalazioni di importanti effetti avversi e comunque non un aumento del rischio. Da segnalare infine che gli eventi avversi riportati in questi 15 lavori sono di lieve entità clinica e a breve termine senza sostanziali differenze rispetto al placebo.

Conclusioni

Questa linea guida indicano che non vi sono prove di efficacia nella supplementazione di probiotici nella prevenzione primaria delle allergie. La raccomandazione 1 del panel WAO suggerisce "di usare i probiotici nelle donne in gravidanza i cui figli sono ad alto rischio di allergie, perché considerati tutti gli outcomes critici, vi è un netto beneficio derivante principalmente dalla prevenzione dell'eczema (raccomandazione condizionale, qualità delle prove molto bassa)", raccomandazione che viene ripetuta per l'eczema anche per gli altri due quesiti indagati. Si conferma un profilo di sicurezza elevato visto il basso numero di effetti avversi segnalati. "Il netto beneficio" evidenziato nella prevenzione dell'eczema mi sembra eccessivamente ottimistico visto la ampia eterogeneità degli interventi e la mancata coerenza dei risultati nella analisi statistica. Tuttavia con il sistema GRADE vengono presi in considerazione aspetti che tengono conto che "bisogna aiutare ogni paziente a giungere a una decisione coerente con i suoi valori e le sue preferenze". Nondimeno pur non escludendo la possibilità di un loro utilizzo in situazioni particolari come una familiarità allergica importante di eczema, non ritengo che si possa estendere e generalizzare tale utilizzo preventivo.

Malattie allergiche ed eczema sono un puzzle complesso dove interagiscono numerosi fattori, difficili da separare ma i cui effetti si sviluppano a distanza di molto tempo pertanto complessi da dimostrare. La linea guida è comunque una sintesi scientifica che ci permette di cogliere i limiti di alcuni studi e dove trarre spunti positivi per nuove ricerche. Ritengo che nuovi trial possano trarre spunto da queste conclusioni, ma ancora non è arrivato il momento di proporre tale approccio preventivo in modo generalizzato.

Tabella II. Principali caratteristiche cliniche associate alla diagnosi di eczema nei 15 studi selezionati utilizzati per l'analisi statistica al quesito 1 della linea guida. (H-R: Hanifin e Rajka; UK-WP: UK Working Party; Pl: Placebo; SPT: skin prick test; IgEs: IgE specifiche)

	Autori	Durata Follow up	Criteri per diagnosi di eczema	Presenti a fine follow up
1	Kalliomaki et al. 2001 ⁴	24	Harrigan, 1999	64/77 68/82 (Pl)
2	Rautava et al. 2002 ⁵ (1)	24	Harrigan, 1999	32 30 (Pl)
3	Abrahamsson et al. 2007 ⁶	24	H-R	95/117 93/115(Pl)
4	Kukkonen et al. 2007 ⁷	24	UK-WP	461/610 464/613 (Pl)
5	Huurre et al. 2008 ⁸	12	H-R	72 68 (Pl)
6	Marschan et al. 2008 ⁹ (2)	24	UK-WP	52 46(Pl)
7	Wickens et al. 2008 ¹⁰	24	UK-WP	144/157 152/158 150/159 (Pl)
8	Kopp et al. 2008 ¹¹	24	UK-WP	50/54 44/51(Pl)
9	Niers et al. 2009 ¹²	24	H-R	50/78 48/78(Pl)
10	Dotterud et al. 2010 ¹³	24	UK-WP	138/211 140/204(Pl)
11	Kim et al. 2010 ¹⁴	12	H - R	33/57 35/55 (Pl)
12	Boyle et al. 2011 ¹⁵	12	UK-WP	109/125 103/125 (Pl)
13	Ou et al. 2012 ¹⁶	36		65/95 63/96 (Pl)
14	Allen et al. 2012 ¹⁷	24	Clinica	187/220 172/234(Pl)
15	Rautava et al. 2012 ¹⁸	24	H-R	73/81 (Lrha) 70/82 (Lpar) 62/78(Pl)

* eczema persistente P < 0,003; (1) analisi di un sottogruppo del precedente lavoro di Kalliomaki et al. ⁴
(2) analisi di un sottogruppo del precedente lavoro di Kukkonen et al. ⁷

	Eczema presente			Sensibilizzazione	
	Probiotico	Placebo	P value	%	P value
	15/64 23%	31/68 46%	0,008	(IgE s) 27% vs 25% (PI) (SPT) 18% vs 14% (PI)	NS NS
	4/27 15%	14/30 47%	0,0098	(IgEs) 28% vs 37% (PI) (SPT) 23% vs 21% (PI)	NS NS
	36% IgE-Ecz 8%	34% IgE-Ecz 20%	NS 0,02	(IgEs) 37% vs 48% (SPT) 18% vs 29%	NS NS
	26% IgE-Ecz 12,4% 9,7%	32,3% IgE-Ecz 17,7% 17,6%	0,035 0,025 NS	(IgEs e/o SPT) 28% vs 31,2 (PI) 29% vs 31% (PI) Sottogrup. con madre sensilizz. 26% vs 50% (PI)	NS NS 0,023
	31%	39%		(IgEs) 35% vs 26% (PI)	
	Lr 14,8% Bl 24,2%	26,8%	0,03 NS	(SPT) Lr 21,3% e Bl 23,5% vs 28,8% (PI)	NS
	IgE-Ecz Lr 9,9% Bl 12,8% 28%	18,5%	0,04 NS NS	(IgEs x inalanti) 8% vs 11,3% (PI)	NS
	(Question) 3 mesi 12%	(Question) 3 mesi 29%	0,035	(IgEs o SPT) 20% vs 14,6% (PI)	NS
	24 mesi 54%	24 mesi 68,7%	0,05		
	(Medico) 3 mesi 6%	(Medico) 3 mesi 21%	0,021		
	IgE-ecz 20%	IgE-ecz 16,6%	NS	(IgEs o SPT) 15,3% vs 11,3% (PI)	NS
	21%	34,3%	0,022		
	IgE-Ecz 6,9%	IgE-Ecz 7,5%	NS		
	NonIgE-Ecz 13%	NonIgE-Ecz 25,6%	0,009	(IgEs) 38,7% vs 51,7% (PI)	NS
	36,4%	62,9%	0,029		
	IgE-ecz 9,7%	IgE-ecz 20,7%	NS	(SPT) 33% vs 33% (PI)	NS
	32%	42%	NS	Sintomi allergici 47,7% vs 46,9% (PI)	NS
	6 mesi 33,3%	6 mesi 23,6	NS		
	18 mesi 25%	18 mesi 17,7%	NS		
	36 mesi 24,6%	36 mesi 25%	NS		
	34,1%	32,4%	NS	10,5% vs 18,5%	0,036
	IgE-ecz 5,3%	IgE-ecz 12,1%	0,024		
	29% (10%)* 29% (6%)*	71% (26%)*	0,001 0,001	(SPT) 22% 26% 26% (PI)	NS

Bibliografia

- 1 Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8:4.
- 2 Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- 3 Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.
- 4 Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
- 5 Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:119-21.
- 6 Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1174-80.
- 7 Kukkonen K, Savilahti E, Hahtela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192-8.
- 8 Huurre A, Laitinen K, Rautava S, et al. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1342-8.
- 9 Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy* 2008;38:611-8.
- 10 Wickens K, Black PN, Stanley TV, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:788-94.
- 11 Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics* 2008;121:e850-6.
- 12 Niers L, Martin R, Rijkers G, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 2009;64:1349-58.
- 13 Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, et al. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010;163:616-23.
- 14 Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e386-93.
- 15 Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011;66:509-16.
- 16 Ou CY, Kuo HC, Wang L, et al. Prenatal and postnatal probiotics reduces maternal but not childhood allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1386-96.
- 17 Allen SJ, Jordan S, Storey M, et al. Probiotics and atopic ECZEMA: A double-blind randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2012;97:A2.
- 18 Rautava S, Kainonen E, Salminen S, et al. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1355-60.
- 19 Douillard FP, Ribbera A, Kant R, et al. Comparative genomic and functional analysis of 100 *Lactobacillus rhamnosus* strains and their comparison with strain GG. *PLoS one* 2013;9(8).
- 20 Nadkarni MA, Chen Z, Wilkins MR, et al. Comparative genome analysis of *Lactobacillus rhamnosus* clinical isolates from initial stages of dental pulp infection: identification of a new exopolysaccharide cluster. *PLoS One* 2014;9(3).
- 21 Douillard FP, Kant R, Ritari J, et al. Comparative genome analysis of *Lactobacillus casei* strains isolated from Actimel and Yakult products reveals marked similarities and points to a common origin. *Microb Biotechnol* 2013;6:576-87. Erratum in: *Microb Biotechnol* 2014;7:85.
- 22 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;59:44-7.
- 23 Williams HC, BurneyPGJ, Pembroke AC, et al. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994c;131:406-16.
- 24 Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1959-69.



Università degli Studi Sapienza Roma



SAVE THE DATE

24 - 26 Settembre 2015

Roma Centro Congressi Ergife Palace Hotel

**17° Congresso Nazionale
della Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica (SIAIP)**



Sfidare i luoghi comuni... avere certezze



MAIN TOPICS

- L'alta prevalenza dell'allergia e dell'asma: la nutrizione, i virus, i batteri
- Asma grave: dal remodeling alla terapia
- Update sulle immunodeficienze
- Eczema: il pediatra e il dermatologo a confronto
- Infezioni respiratorie ricorrenti
- Nuove interleuchine nell'infiammazione dei tessuti
- Immunoterapia specifica: come ottimizzare gli effetti ed i benefici
- La rinite e la rinosinusite: nuovi aspetti diagnostici e terapeutici
- Percorsi extraospedalieri del bambino asmatico
- Il laboratorio del bambino con patologia respiratoria
- La diagnostica molecolare nel bambino allergico: quando e perché
- Gli strumenti indispensabili alla gestione del bambino allergico
- Allergia alimentare: le nuove sfide
- Update sulle sindromi ipereosinofile
- Allergia ed ipersensibilità a farmaci
- Allergia agli imenotteri: a che punto siamo?
- Anafilassi in età pediatrica
- Stili di vita
- Febbre
- La pelle nelle immunodeficienze
- L'immunoterapia non specifica per asma ed altre patologie
- I network pediatrici
- La nutrizione del bambino e l'allergia
- Integratori e probiotici

PRESIDENTI ONORARI

Manuel A. Castello, Alberto G. Ugazio

PRESIDENTI CONGRESSO

Roberto Bernardini, Marzia Duse,
Luciana Indinnimeo,
Michele Miraglia del Giudice

COMITATO SCIENTIFICO

Consiglio Direttivo SIAIP

COMITATO ORGANIZZATORE

Salvatore Barberi, Roberto Bernardini,
Marzia Duse, Luciana Indinnimeo,
Gian Luigi Marseglia,
Michele Miraglia del Giudice,
Giovanni Battista Pajno

COMITATO ORGANIZZATORE LOCALE

Loreto Bevilacqua, Mauro Calvani,
Claudio Colistra, Salvatore Cucchiara,

Renato Cutrera, Mario De Curtis,
Giovanna De Castro, Antonio Palma,
Luigi Di Ruzza, Alessandro Fiocchi,
Tullio Frediani, Elena Galli,
Bruno Marino, Viviana Moschese,
Massimo Palumbo, Giuseppe Pingitore,
Antonella Polimeni, Costantino Romagnoli,
Paolo Rossi, Giancarlo Tancredi,
Salvatore Tripodi, Alberto Villani,
Anna Maria Zicari

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



iDea congress

P.zza Giovanni Randaccio, 1
00195 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com

www.ideacpa.com

Novità 2015

www.riaponline.it

RIAP



Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



*è on line il
SITO WEB
DEDICATO ALLA RIVISTA*

*Archivio
Appuntamenti
Informazioni per gli Autori
Supplementi e Documenti ufficiali SIAIP*

*TUTTO COMPLETAMENTE
OPEN ACCESS E GRATUITO*



**ISCRIVITI ALLA e-NEWSLETTER
PER ESSERE SEMPRE INFORMATO SUI
FASCICOLI E SULLE NOVITA'**

Accedi a www.riaponline.it
sul tuo smartphone



**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

www.pacinimedicina.it
Nuovi spazi. Stessa qualità