

# L'allergia alimentare: panoramica su una patologia sempre più diffusa e multiforme

Alessandro Fiocchi, Lamia Dahdah



Parole chiave: allergia alimentare, sintomi, desensibilizzazione orale

## Abbreviations:

DRACMA: **D**iagnosis and **R**ationale for Action Against Cow's Milk Allergy

## Allergia alimentare - generalità

**L'allergia alimentare** è definita come "una reazione avversa che si sviluppa per una risposta immune specifica e riproducibile all'esposizione ad un determinato alimento" <sup>1</sup>. Questa definizione dell'allergia alimentare include le risposte immuni IgE-mediate, non-IgE mediate o una combinazione di entrambe, ed è in linea con le recenti linee guida <sup>2,4</sup> e con dichiarazioni internazionali <sup>5</sup>. Nella Tabella I sono riportate, sulla base della loro fisiopatologia, le condizioni allergiche indotte da alimenti con particolare enfasi sulle manifestazioni respiratorie.

**Gli allergeni alimentari** possono provocare reazioni per ingestione, contatto o inalazione. La cross-reattività si verifica quando un allergene alimentare presenta similarità strutturale o sequenziale con un'altro allergene alimentare o inalante. Sono stati riportati più di 170 alimenti come causa di reazioni IgE-mediate, ma una minoranza di questi provocano la maggior parte delle reazioni allergiche: arachide, frutta a guscio, uovo, latte, pesce, crostacei, grano e soia <sup>1</sup>.

**I sintomi** dell'allergia alimentare (Tab. II) <sup>5</sup> si possono manifestare da pochi minuti fino a ore in seguito all'assunzione dell'alimento scatenante e la loro severità varia da grado lieve fino a reazioni pericolose per la vita. Cofattori di reazioni allergiche severe includono la concomitante ingestione di altri alimenti, l'esercizio fisico e le comorbidità. L'anafilassi indotta da alimenti è la reazione allergica più severa ed è potenzialmente letale. Casi fatali sono descritti soprattutto per reazioni allergiche ad arachidi e frutta a guscio.

**La storia naturale** della risoluzione dell'allergia alimentare è variabile e alcuni pazienti acquisiscono la tolleranza. L'andamento temporale sembra influenzato da vari fattori, tra cui:

- l'età di comparsa: l'allergia alimentare che inizia in età adulta è spesso persistente;
- il tipo di alimento: l'allergia a latte, uovo, soia e grano è di più probabile risoluzione rispetto all'allergia a pesce, crostacei, frutta a guscio e arachidi;
- il livello di IgE: pazienti con elevati livelli di IgE specifiche sono a rischio di persistenza della patologia <sup>6</sup>;

UOC Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

lamia.dahdah@gmail.com

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Tab. I.** Condizioni allergiche alimentari associate a sintomi respiratori.

Patogenesi	Disordine	Eventi chiave	Fattori scatenanti più comuni
IgE-mediata (immediata)	Anafilassi	Reazione a progressione rapida, che coinvolge più organi fino al collasso cardiovascolare. Aggravata dalla coesistenza di asma	Arachide, frutta a guscio, pesce, crostacei, latte, uovo
	Anafilassi ad alimenti indotta dall'esercizio fisico	L'alimento induce anafilassi solo se l'ingestione è temporalmente seguita da sforzo fisico. Può essere confusa con l'asma indotto dall'esercizio fisico	Grano, crostacei, sedano, muffe
Combinata IgE e cellulo-mediata (ritardata/cronica)	Esofagite eosinofila	I sintomi possono includere disordini nell'alimentazione, sintomi da reflusso compresa la tosse, vomito, disfagia e occlusione da cibo	Multipli
	Asma indotto da alimenti	Asma indotto dall'ingestione/inalazione di alimenti (es. asma dei panettieri)	Latte vaccino, grano
	Rinite indotta da alimenti	Rinite indotta dall'ingestione/inalazione di alimenti	Latte vaccino, frutta a guscio, arachidi
Cellulo-mediata (ad esordio tardivo/cronica)	Sindrome di Heiner	Infiltrati polmonari, scarso accrescimento, anemia da carenza di ferro	Latte vaccino

- la dimensione del diametro del pomfo ai prick test, anche se in alcuni casi la positività ai test cutanei permane a lungo dopo lo sviluppo di tolleranza;
- tipo di IgE: il profilo degli epitopi di legame alle IgE potrebbe aiutare nel predire il decorso clinico dell'allergia alimentare <sup>7</sup>.

**La prevalenza** dell'allergia alimentare determinata sulla base di quella auto-riportata dai pazienti è di gran lunga maggiore rispetto a quella determinata sulla base di storia e test clinici. In generale, l'allergia alimentare colpisce più dell'1-2% ma meno del 10% della popolazione generale <sup>8</sup>. Sembra che la prevalenza sia in aumento: uno studio di popolazione su larga scala relativo alle allergie alimentari confermata da test da carico in bambini australiani di 12 mesi ha riportato una prevalenza di allergia del 3% per l'arachide, dell'8,9% per l'uovo e dello 0,8% per il sesamo <sup>9</sup>; negli Stati Uniti, indagini basate su dati auto-riportati hanno suggerito un'aumento del 18% di allergie alimentari o digestive tra il 1997 e il 2007; pediatri cinesi hanno riportato un'aumento nel tasso di allergia alimentare confermata dal test da carico dal 3,5% nel 1999 al 7,7% nel 2009 ( $P = 0,17$ ) <sup>10</sup>. Inoltre, i tassi di prevalenza di accessi per anafilassi alimentare in Australia sono aumentati del 350% nel decennio 1994-2005. I tassi di incremento erano maggiori nei bambini di età inferiore ai 4 anni e per le anafilassi da arachidi e frutta a guscio, mentre sono stati rilevati degli incrementi più

modesti nelle fasce di età più avanzate e per gli altri alimenti quali il latte vaccino e l'uovo.

**I sintomi** dell'allergia alimentare includono il rifiuto dell'alimento nei bambini piccoli, sintomi cutanei (orticaria, angioedema, eritema, prurito, eczema), gastrointestinali (prurito e bruciore orofaringeo, sindrome orale allergica, vomito, dolori addominali), respiratori (tosse persistente, raucedine, fischio, stridore, distress respiratorio), e disturbi del sistema circolatorio (pallore e flaccidità nei lattanti e nei bambini piccoli, ipotensione, collasso). I sintomi IgE-mediati si sviluppano da qualche minuto fino ad un'ora dopo l'ingestione dell'alimento. Al contrario, le sindromi allergiche alimentari non IgE-mediate e miste si manifestano soprattutto con disturbi gastrointestinali (vomito, diarrea, dolore addominale, feci ematiche) che si sviluppano varie ore dopo l'ingestione dell'alimento.

La storia clinica di allergia alimentare non può essere diagnostica da sola e neanche l'esame obiettivo <sup>1</sup>. Le allergie alimentari IgE-mediate richiedono la presenza di IgE specifiche per la conferma diagnostica. Queste possono essere rilevate tramite prick test cutanei oppure tramite dosaggio immunologico dei livelli sierici di IgE specifiche. I prick test possono essere effettuati usando degli estratti allergenici standardizzati oppure, nel caso di frutta e verdura, applicando dei prodotti freschi. Questi test identificano delle sensibilizzazioni alimentari che possono provocare delle reazioni IgE-

**Tab. II.** Sintomi delle reazioni allergiche indotte da alimenti.

Apparato bersaglio	Sintomi immediati	Sintomi tardivi
Cutaneo	Eritema Prurito Orticaria Eruzione morbilliforme Angioedema	Eritema Arrossamento Prurito Eruzione morbilliforme Angioedema Rash eczematoso
Oculare	Prurito Eritema congiuntivale Lacrimazione Edema periorbitale	Prurito Eritema congiuntivale Lacrimazione Edema periorbitale
Respiratorio superiore	Congestione nasale Prurito Rinorrea Starnuti Edema laringeo Raucedine Tosse secca	
Respiratorio inferiore	Tosse Costrizione toracica Dispnea Wheezing Rientramenti intercostali Uso dei muscoli accessori	Tosse Dispnea Wheezing
Gastrointestinale alto (orale)	Edema labiale Rigonfiamento linguale Prurito orale	
Gastrointestinale basso	Nausea Reflusso Dolore addominale colico Vomito Diarrea	Nausea Reflusso Dolore addominale Ematochezia Vomito Diarrea
Cardiovascolare	Tachicardia Ipotensione Vertigini Perdita di coscienza	

Mod. da NIAID, 2010<sup>1</sup>, pagina S19, Tabella IV.

mediate, ma non permettono di fare direttamente la diagnosi di allergia. Lo stesso vale per il patch test con alimenti, nonostante molti tentativi. I risultati dei test devono essere interpretati alla luce della storia clinica<sup>11</sup>. Per quanto riguarda le allergie alimentari non IgE-mediate o miste IgE e non IgE-mediate, la situazione è ancora più complessa: in questi casi i test di laboratorio non possono essere di aiuto per il medico e la diagnosi si basa sulla prova di eliminazione/reintroduzione dell'alimento sospetto nella dieta. Nonostante i livelli sierici di IgE specifiche e i diametri dei pomfi dei test cutanei generalmente correlino con la probabilità di manifestare una reazione allergica, essi non predicano e non correlano con la severità della reazione allergica ad un certo alimento<sup>12</sup>. La

disponibilità di test con allergeni ricombinanti per IgE specifiche per gli allergeni maggiori di un alimento (es. Ara h 2 nell'arachide, Bos d 8 nel latte vaccino, Gal d 2 nell'uovo) ha aperto la strada per il miglioramento della diagnosi clinica di allergia, ma il corretto utilizzo di questi test è ancora da studiare<sup>13</sup>. Il test da carico in doppio cieco contro placebo è il test più specifico per identificare un'allergia alimentare reale. Esso è in grado di distinguere in maniera affidabile la sensibilizzazione dalla allergia clinica. Idealmente il test da carico è eseguito come procedura in doppio cieco; tuttavia esso richiede tempo ed è molto indaginoso e diversi sistemi sanitari non lo rimborsano. Per questi motivi, nella pratica clinica quotidiana i test in singolo cieco o in aperto spesso sostituiscono

il test in doppio cieco e possono essere considerati diagnostici in determinate situazioni. Sono protagonisti nella diagnosi di allergia alimentare nei bambini piccoli o in presenza di sintomi oggettivi. Qualunque sia la modalità di esecuzione, un test di provocazione alimentare deve essere eseguito in un ambiente protetto con una supervisione medica ed in presenza di attrezzature appropriate per la gestione di emergenza delle reazioni allergiche. Il rischio di reazioni allergiche immediate e di anafilassi è elevato e non può essere calcolato *a priori*. Una controindicazione assoluta alla procedura del challenge è una recente reazione anafilattica: se un paziente ha presentato una reazione anafilattica ad uno specifico alimento, non dovrebbe essere sottoposto ad un test da carico con quell'alimento.

---

### Allergia alimentare e patologia respiratoria

I bambini affetti da allergia alimentare hanno una probabilità 4 volte maggiore di avere asma e 3,6 volte maggiore di avere allergie respiratorie rispetto ai bambini senza allergia alimentare<sup>14</sup>. La rinite allergica è stata riportata in particolar modo nei bambini allergici a arachide, frutta a guscio o latte. Il cibo raramente gioca il ruolo di fattore scatenante di esacerbazioni asmatiche (meno del 2% dei pazienti asmatici), ma può rappresentare un importante co-fattore nell'asma severo<sup>15</sup>. D'altro canto, la presenza di asma è un fattore di rischio per anafilassi fatale e per maggiore persistenza dell'allergia alimentare<sup>6</sup>. Pertanto, nei pazienti allergici alimentari è importante valutare la presenza di asma ed eventualmente mantenerne un controllo adeguato. Sembra che l'infiammazione cronica delle vie aeree (aumentati livelli di ossido nitrico esalato) possa persistere in bambini con allergia alimentare anche dopo che l'asma sembra essere risolto<sup>16</sup>. Tale infiammazione persistente delle vie aeree potrebbe essere importante nell'evoluzione verso sintomi respiratori dopo l'esposizione ad allergeni alimentari. Questo vale anche per bambini con asma inizialmente clinicamente rilevante che successivamente è diventato apparentemente quiescente.

---

### Allergia alimentare - trattamento

La terapia di prima scelta di tutte le sindromi allergiche alimentari (IgE-mediata, non IgE-mediata e mi-

sta IgE e non IgE-mediata) consiste nell'eliminazione dell'alimento causale dalla dieta<sup>1</sup>. I pazienti devono essere ben istruiti nell'interpretazione e lettura delle etichette al fine di imparare a evitare gli allergeni specifici. Tuttavia, anche nei bambini con allergia alimentare severa l'evitamento degli alimenti responsabili può essere difficoltoso, e possono verificarsi delle assunzioni accidentali. Pertanto, pazienti a rischio di anafilassi devono essere muniti di un piano d'azione per l'emergenza che riporta i segni e sintomi delle reazioni lievi-moderate e severe. Questi piani possono aiutare il personale medico nell'indicare il trattamento, incluso il come e quando somministrare l'adrenalina nel caso di prescrizione di un dispositivo autoiniettabile<sup>17</sup>.

L'adrenalina è il trattamento cardine dell'anafilassi. Gli antistaminici possono essere impiegati nella gestione dei sintomi di reazioni allergiche non severe<sup>1</sup>. Dato che reazioni bifasiche possono verificarsi fino al 20 % dei casi, i pazienti trattati con adrenalina per una reazione anafilattica indotta da alimento devono essere immediatamente ricoverati in una struttura di emergenza per l'osservazione. Spesso i corticosteroidi sistemici sono raccomandati per la prevenzione della reazione anafilattica bifasica o protratta, ma l'evidenza di efficacia del loro utilizzo è debole<sup>17</sup>. Per la maggior parte dei pazienti che hanno avuto anafilassi, un'osservazione di 4 a 6 ore è d'ordine. Pazienti con sintomi severi o refrattari richiedono un'osservazione prolungata o un ricovero ospedaliero.

L'allergia alimentare compromette la qualità della vita: l'ansia può derivare dalla percezione di rischio di anafilassi e dal peso dell'evitamento dell'allergene. I tutori dei bambini allergici sono anch'essi ansiosi, e le relazioni intra- ed inter-familiari possono essere pesantemente influenzate dalla malattia<sup>18</sup>. L'educazione rivolta alla corretta gestione dell'allergia alimentare può migliorare l'abilità del paziente e del suo tutore, la qualità della vita e il successo nell'evitamento dell'allergene.

---

### Desensibilizzazione orale

L'evitamento stretto dell'allergene non è curativo e il paziente rimane a rischio di esposizioni accidentali. Per questo motivo, dei trial clinici stanno testando vari approcci terapeutici, ma nessuno è pronto per essere impiegato nella pratica clinica<sup>19</sup>. L'immunoterapia si-

stemica sottocutanea è stata indagata in passato ma ha provocato reazioni avverse severe. Nuove forme di terapia (quali l'immunoterapia peptidica) hanno cercato di fornire un trattamento sistemico con rischio ridotto e meno effetti collaterali. L'immunoterapia orale è in grado di ridurre la reattività clinica di alcuni pazienti nei confronti di una varietà di allergeni alimentari. La sua capacità di indurre una tolleranza immunologica, tuttavia, rimane incerta e l'approccio è condizionato dal rischio di reazioni gravi. Data la bassa qualità generale dell'evidenza e le stime molto imprecise degli effetti, il reale effetto della immunoterapia per via orale in pazienti con allergia alimentare è sconosciuta.

Di conseguenza, pazienti e medici di oggi che vogliono evitare le possibili reazioni avverse gravi sono portati a continuare la dieta di eliminazione e a rivalutare la possibilità della desensibilizzazione orale qualora saranno disponibili dati più robusti e precisi. Quelli invece determinati a raggiungere la tolleranza, meno preoccupati per eventuali reazioni avverse gravi, possono scegliere di sottoporsi a immunoterapia con alimenti. La desensibilizzazione orale non è quindi ancora una pratica appropriata per un uso diffuso. Trattamenti a base di antigeni modificati, la somministrazione epicutanea di allergeni, o la terapia a base di erbe cinesi potranno anche rappresentare alternative sicure ed efficaci in futuro.

Inoltre, il trattamento con anticorpi monoclonali anti-IgE può aumentare le dosi soglia necessarie per stimolare una reazione allergica e fornire profili di sicurezza maggiori per i pazienti. I probiotici, ampiamente usati per le allergie alimentari, meritano ulteriore valutazione<sup>20</sup>. Recenti rapporti circa l'anafilassi da Galatto-Oligo-Saccaridi gettano un'ombra sulla possibilità di utilizzo di fibre prebiotiche nella prevenzione e nel trattamento delle allergie alimentari<sup>21</sup>.

#### Punti chiave:

- L'allergia alimentare è in aumento specialmente in età pediatrica.
- Tra i sintomi dell'allergia alimentare possono essere riportati disturbi respiratori.
- La co-presenza di asma rappresenta un fattore prognostico sfavorevole per reazioni di tipo anafilattico.
- L'allergia alimentare si può associare ad asma severo.
- Il trattamento dell'allergia alimentare è l'evitamento, ma la desensibilizzazione orale è un approccio promettente.

## Bibliografia

- 1 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel*. J Allergy Clin Immunol 2010;126(6 Suppl):S1-58.
- 2 Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, et al. *Japanese guideline for food allergy*. Allergol Int 2011;60:221-36.
- 3 Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, et al. *Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:1119-28.e12.
- 4 Sackeyfio A, Senthinathan A, Kandaswamy P, et al. *Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance*. BMJ 2011;342:d747.
- 5 Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. *ICON: food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20.
- 6 Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. *Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:166-73.
- 7 Wang J, Lin J, Bardina L, et al. *Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:695-702, 702.e1-702.e6.
- 8 Keil T, McBride D, Grimshaw K, et al. *The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods*. Allergy 2010;65:482-90.
- 9 Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. *Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:668-76.e1-2.
- 10 Chen J, Hu Y, Allen KJ, et al. *The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:356-60.
- 11 Fiocchi A, Brozek J, Schunemann HJ, et al. *World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines*. WAO Journal 2010;3:57-61.
- 12 Sampson HA. *Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:891-6.
- 13 Fiocchi A, Nowak-Węgrzyn A. *The fascinating world of molecular diagnosis in the management of food allergy: nondum matura est*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:200-3.
- 14 Branum AM, Lukacs SL. *Food allergy among children in the United States*. Pediatrics 2009;124:1549-55.

- <sup>15</sup> Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. *Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study.* J Allergy Clin Immunol 2003;112:168-74.
- <sup>16</sup> Kulkarni N, Ragazzo V, Costella S, et al. *Eosinophilic airway inflammation is increased in children with asthma and food allergies.* Pediatr Allergy Immunol 2012;23:28-33.
- <sup>17</sup> Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. *World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:389-99.
- <sup>18</sup> King RM, Knibb RC, Hourihane JO. *Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family.* Allergy 2009;64:461-8.
- <sup>19</sup> Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. *Future therapies for food allergies.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:558-7.
- <sup>20</sup> Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, et al. *Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): a World Allergy Organization Position Paper.* WAO Journal 2012;5:148-67.
- <sup>21</sup> Chiang WC, Huang CH, Llanora GV, et al. *Anaphylaxis to cow's milk formula containing short-chain galacto-oligosaccharide.* J Allergy Clin Immunol 2013;127: e-publication ahead of print.