

# RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana  
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

allergologia

**Alternative al latte vaccino: aspetti nutrizionali delle formule speciali, dei lattini di altre specie animali e delle bevande vegetali**

allergologia

**Analisi della risposta in vitro alla  $\beta$ -lattoglobulina in bambini allergici alle proteine del latte vaccino con diverso outcome clinico**

dermatologia

**Il "perché" dello *skin care* nella dermatite atopica**

vaccini

**Raccomandazioni ed evidenze scientifiche a supporto del valore della vaccinazione DTPa-IPV in età prescolare**

caso clinico

**Gastrite erosiva da allergia alle proteine del latte vaccino: una patologia rara ma non troppo**

letto e commentato

**Is yoghurt an acceptable alternative to raw milk for reducing eczema and allergy in infancy?**

tre 2018 ■ anno XXXII

[www.riaponline.it](http://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

#### **Segreteria Scientifica**

Carla Mastroilli

#### **Direttore Responsabile**

Patrizia Alma Pacini

#### **CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP**

##### **Presidente**

Marzia Duse

##### **Vice Presidente**

Domenico Minasi

##### **Tesoriere**

Ahmad Kantar

##### **Consiglieri**

Elena Galli, Giovanni Battista Pajno, Diego Peroni,  
Mariangela Tosca

##### **Segretario**

Enrico Properi

##### **Revisori dei conti**

Elisa Anastasio, Lucia Caminiti

#### **Edizione**

Pacini Editore Srl  
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

**Alessandra Crosato**  
Junior Sales Manager  
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@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



Seguici su [www.facebook.com/pacinimedica](http://www.facebook.com/pacinimedica)

tre 2018 ■ anno XXXII

[www.riaponline.it](http://www.riaponline.it)

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

### editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi ..... 1

### allergologia

#### **Alternative al latte vaccino: aspetti nutrizionali delle formule speciali, dei lattini di altre specie animali e delle bevande vegetali**

*a cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP*

Elvira Verduci, Annamaria Bianchi, Francesca Atzeri, Giulia Brindisi, Barbara Cuomo, Francesca Ferrara, Giusy Romano, Samuele Palazzo, Mauro Calvani ..... 2

### allergologia

#### **Analisi della risposta in vitro alla $\beta$ -lattoglobulina in bambini allergici alle proteine del latte vaccino con diverso outcome clinico**

Loredana Chini, Stefania Corrente, Simona Graziani, Elisabetta Del Duca, Viola Giovinazzo, Valeria Avarino, Viviana Moschese ..... 15

### dermatologia

#### **Il "perché" dello skin care nella dermatite atopica**

Elena Galli, Nunzia Maiello, Giampaolo Ricci, Elisa Anastasio, Giuseppe Baviera, Lucia Caminiti, Elena Carboni, Rossella Carello, Francesca Cipriani, Iria Neri ..... 22

### vaccini

#### **Raccomandazioni ed evidenze scientifiche a supporto del valore della vaccinazione DTPa-IPV in età prescolare**

Angela Bechini, Beatrice Zanella, Francesco Mandò Tacconi, Paolo Bonanni, Sara Boccalini ..... 31

### caso clinico

#### **Gastrite erosiva da allergia alle proteine del latte vaccino: una patologia rara ma non troppo**

Arianna Giannetti, Barbara Bendandi, Tommaso Gargano, Monia Gennari, Francesca Cipriani ..... 44

### letto e commentato

da: Stefano Pattini

#### **Is yoghurt an acceptable alternative to raw milk for reducing eczema and allergy in infancy?**

J. Crane, C. Barthow, E.A. Mitchell, et al. .... 47



OPEN ACCESS

[www.riaponline.it](http://www.riaponline.it)





Cari colleghi,

A differenza dei numeri precedenti ci è sembrato interessante segnalare un documento, un vero e proprio libro, free on line, pubblicato quest'anno dalla *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI): the White Paper*.

Il documento mette in luce quanto si conosce su ricerca, innovazione e qualità con 3 obiettivi principali:

1. presentare una valutazione critica delle malattie allergiche e del panorama asmatico in Europa insieme a un'analisi informata delle tendenze future;
2. stabilire gli standard di qualità e fornire orientamento e formazione per le pratiche di allergia e ricerca;
3. identificare e promuovere le priorità di ricerca e un migliore finanziamento della ricerca in caso di allergia, asma e immunologia clinica.

I capitoli sono suddivisi a loro volta in brevi sottocapitoli, affidati a diversi esperti anche italiani, in cui si evidenziano quali sono le mancanze relative all'argomento (*gaps in knowledge*) in oggetto e quali sono, in sintesi, le priorità della ricerca, la qualità dell'assistenza e gli approcci innovativi futuri. Come esempio prendiamo il sottocapitolo intitolato "*early life events*" curato da Ru-Xin Foong, e George du Toit all'interno del più ampio capitolo relativo al "*Exposome in allergy and asthma*". È uno degli argomenti più dibattuti attualmente, in pratica si tratta delle modalità di divezzamento per prevenire la sensibilizzazione allergica.

Presentando le **lacune della conoscenza** gli Autori cercano di sintetizzare cosa attualmente sappiamo e cosa ancora non sappiamo. Sappiamo che vi è un legame tra le malattie atopiche nell'infanzia comunemente indicato come "marcia atopica". Sappiamo che ci sono studi che suggeriscono che i bambini che sviluppano eczema e sensibilizzazione allergica sono a rischio significativamente maggiore di sviluppo di asma più tardi durante l'infanzia.

Ma ancora non sappiamo il meccanismo esatto di come si sviluppa la malattia allergica. Sappiamo che vi è una crescente prevalenza di allergia in tutto il mondo, e che la strada per prevenire lo sviluppo di malattie allergiche cercando di indurre tolleranza è passata da una strategia di eliminazione dell'alimento alla sua precoce introduzione. Ancora però i dati sono frammentari.

Le **priorità della ricerca** devono permettere il completamento del follow-up di alcuni trial in corso ma la partenza di nuovi studi con l'obiettivo di prevenire la sensibilizzazione allergica indagando i fattori che possono influenzare la permeabilità cutanea (emollienti) o intestinale (microbioma) saranno determinanti. Nella **qualità della assistenza** sono indicate le consensus e le linee guida pubblicate alla luce delle quali si dovrebbe prendere una decisione clinica: sono riportate in sintesi le attuali indicazioni sulle modalità di divezzamento in bambini a rischio allergico e non. Come **approccio innovativo** viene proposto la collaborazione fra tutti i centri europei e gli studi di coorte in corso. In conclusione, in solo quattro pagine di questo libro vi è una sintesi completa su questo argomento a cui può fare riferimento sia un ricercatore di base che un clinico. Il libro è quindi molto completo, ogni pagina è densa di significato e di richiami bibliografici: ognuno potrà trovare gli argomenti di suo interesse appena aggiornati, sia del settore allergologico che immunologico. Riteniamo perciò che questo possa essere uno strumento utile per i nostri lettori.

Giampaolo e Salvatore



# Alternative al latte vaccino: aspetti nutrizionali delle formule speciali, dei latti di altre specie animali e delle bevande vegetali

a cura della Commissione  
Allergie Alimentari della  
SIAIP

Elvira Verduci<sup>1</sup>

Annamaria Bianchi<sup>2</sup>

Francesca Atzeri<sup>3</sup>

Giulia Brindisi<sup>4</sup>

Barbara Cuomo<sup>5</sup>

Francesca Ferrara<sup>6</sup>

Giusy Romano<sup>7</sup>

Samuele Palazzo<sup>1</sup>

Mauro Calvani<sup>2</sup> (coordinatore)

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup> UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma; <sup>3</sup> UOC Pediatria-Neonatologia, ASST Rhodense, P.O. Garbagnate Milanese; <sup>4</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma La Sapienza; <sup>5</sup> UOC Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; <sup>6</sup> Unità Operativa di Pediatria, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; <sup>7</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università "Magna Graecia" di Catanzaro

**Parole chiave:** *nutrizione, latte vaccino, alternative, APLV*

## Corrispondenza

Elvira Verduci

Dipartimento di Scienze della Salute  
Università degli Studi di Milano  
E-mail: [elvira.verduci@unimi.it](mailto:elvira.verduci@unimi.it)

## Abstract

Il latte vaccino e i suoi derivati rivestono da sempre un ruolo continuo e fondamentale nell'alimentazione e nella salute dell'individuo. La sua non sempre diretta disponibilità e/o recenti scelte personali genitoriali hanno fatto sì che venisse sostituito sempre più con latti e bevande di differente origine, sia animale che vegetale; da qui la necessità di colmare un gap conoscitivo circa le principali differenze quali- e quantitative in termini di macro- e micronutrienti, di modo da poter offrire una più logica, obiettiva ed esaustiva panoramica delle opzioni più valide per poter effettuare una scelta consapevole. In tale direzione è stata condotta anche un'analisi delle formule speciali sostitutive per bambini affetti da allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) attualmente disponibili.

Il latte ed i prodotti lattiero-caseari svolgono un ruolo fondamentale nell'alimentazione e nella salute dell'individuo durante il corso della sua vita ed, in tale contesto, la domesticazione degli animali ha svolto un ruolo fondamentale nello sviluppo delle civiltà<sup>1</sup>. Costituisce il primo alimento introdotto nella dieta sin dalla nascita, quando non è possibile somministrare il latte materno, o nei primi mesi di vita, quando il latte materno non è sufficiente, sotto forma di latti formulati o di formule speciali (ad es gli idrolisati estensivi di proteine del latte vaccino nei bambini con allergia alle proteine del latte vaccino). Ma anche in seguito continua a costituire una parte importante dell'alimentazione, essendo frequentemente proposto come tale in uno o più degli abituali pasti quotidiani che consumano i bambini nei primi anni di vita (prima colazione e merenda). Difatti, il latte è un alimento consolidato nelle abitudini alimentari di quasi tutto il mondo. Per secoli è stato una fonte irrinunciabile ed unica di nutrienti, apportando proteine nobili, minerali come il calcio, vitamine (vitamina E e vitamine del gruppo B) e biopeptidi, con effetti benefici sulla salute. La composizione media del latte vaccino prevede il 3,5% di proteine (80% caseine, 20% sieroproteine), il 3-4% di lipidi (trigliceridi), il 4,6% di carboidrati (lattosio), circa l'1% di sali minerali (calcio, fosforo, potassio, magnesio, sodio), vitamine (soprattutto B1, B2, B6, retinolo, caroteni, tocoferolo) e l'88% di acqua.

Nonostante il latte vaccino sia la tipologia di latte più diffusa, dominando la produzione globale, l'utilizzo di latte proveniente da altre specie animali è negli ultimi anni aumentato.

In realtà, oltre al latte di vacca, che rappresenta l'83% della produzione globale, solo il latte di bufala contribuisce in modo sostanziale alla produzione di latte e prodotti lattiero-caseari, rappresentando il 13% della produzione globale, mentre il contributo del latte di capra (2,3%), pecora (1,4%) e cammella (0,3%) è limitato. Per quanto riguarda il latte di specie minori, che contribuiscono per lo 0,2% del mercato mondiale (ad es. la renna, lo yak, l'alce, il bue muschiato, il lama e l'alpaca (un mammifero di origine peruviana della famiglia dei camelidi),

vi è il problema che la sua composizione nutrizionale ha ricevuto poca attenzione da parte della ricerca scientifica. La mancanza di tali informazioni rappresenta un limite poiché, in realtà, queste specie hanno il potenziale di contribuire alla sicurezza alimentare, alla salute e alla nutrizione della popolazione, nonché alla generazione di reddito in molti Paesi<sup>1</sup>. Il latte è considerato una buona fonte di energia, grassi, proteine ed altre sostanze nutritive, mostrando però variazioni interspecie. Infatti, anche se il latte di tutti i mammiferi contiene gli stessi componenti principali, la sua composizione può variare, sia relativamente ai macro che ai micronutrienti, non solo tra ruminanti e non ruminanti, ma anche tra le diverse specie di questi due gruppi, all'interno della stessa specie e tra singoli animali, oltre che in base a diverse modalità di allevamento<sup>2</sup>. In generale, in termini di macronutrienti si possono distinguere i latti ricchi in proteine, grassi e poveri in lattosio, come quelli di renna e di alce, da quelli caratterizzati da un basso contenuto in proteine, grassi e da un alto contenuto in lattosio, come i latti di cavalla ed asina (Tab. I). Il lattosio rappresenta il principale carboidrato del latte, è coinvolto nell'assorbimento intestinale di calcio, magnesio e fosforo, nell'utilizzo della vitamina D, nello sviluppo cerebrale ed è fonte di energia rapidamente disponibile, fornendo il 30% dell'energia del latte vaccino, circa il 40% di energia del latte materno e il 53-66% di energia dei latti equini<sup>1</sup>.

Ci focalizzeremo, quindi, sull'analisi delle principali caratteristiche nutrizionali del latte prodotto da diverse tipologie di mammiferi, dalle specie più comuni alle specie minori. In questo contesto, le diverse caratteristiche saranno analizzate in relazione a quelle del latte vaccino, la tipologia di latte più largamente diffusa, e del latte materno, ideale alimentazione del lattante. A tal proposito, un importante aspetto da considerare è che la gran parte della letteratura scientifica disponibile riguarda il profilo in acidi grassi di questi latti e in parte il profilo proteico<sup>1</sup>. Considereremo inoltre le caratteristiche nutrizionali delle formule per il trattamento delle allergie alle proteine del latte vaccino e delle bevande vegetali.

## Latti di mammiferi alternativi

### Latte di bufala

Il latte di bufala contiene più del doppio del quantitativo di grassi del latte vaccino (7,5 g/100 g vs 3,3

g/100 g), risultando quindi in un maggior contenuto energetico; in aggiunta a questo dato la % di grassi saturi (65-75 g/100 g di acidi grassi [FA] totali) è paragonabile a quella del latte vaccino. L'elevato contenuto in grassi lo rende particolarmente adatto alla lavorazione per la produzione di prodotti lattiero-caseari (a scopo esemplificativo, 1 kg di burro è prodotto con 10 kg di latte di bufala, contro 14 kg di latte vaccino). Relativamente al contenuto proteico e in lattosio, il latte di bufala ha dei livelli di proteine leggermente superiori a quelli del latte vaccino mentre il quantitativo di lattosio è paragonabile<sup>1</sup>.

### Latte di capra

Il latte di capra ha una composizione nutrizionale molto simile a quella del latte vaccino: dal punto di vista lipidico la percentuale di grassi saturi è paragonabile, così come il quantitativo di acidi grassi trans. Il latte di capra è ricco, tuttavia, di acidi grassi a corta e media catena (6-10 atomi di C), presenti in un quantitativo anche doppio rispetto al latte vaccino; questi acidi grassi sono metabolizzati diversamente da quelli a catena lunga e sono una fonte di energia rapidamente disponibile. Inoltre la ridotta dimensione dei globuli di grasso rende il latte di capra più facilmente digeribile. Il caratteristico "sapore di capra" sembra legato alla presenza di acidi grassi a catena ramificata con meno di 11 atomi di C.

Per quel che riguarda il contenuto in carboidrati, questa tipologia di latte presenta quantità modificabili di lattosio, modulando la dieta dell'animale, ed elevati livelli di oligosaccaridi (il contenuto di acido sialico è 4 volte superiore a quello del latte vaccino) mentre, relativamente al contenuto proteico, il latte di capra presenta un quantitativo di proteine paragonabile a quello del latte vaccino.

Infine, parlando di micronutrienti, sempre comparato al latte vaccino, il latte di capra presenta un maggiore contenuto di retinolo, un quantitativo di vitamina B12 di un ordine di grandezza inferiore, scarsi livelli di folati ed elevati livelli di aminoacidi liberi (specialmente taurina)<sup>1</sup>.

### Latte di pecora

Per quanto concerne il latte di pecora, al pari del latte di capra, la dimensione media dei globuli di grasso è inferiore a quella del latte vaccino, il che lo rende più facilmente digeribile. Esso ha elevati livelli di proteine

**Tabella I.** Composizione nutrizionale dei diversi tipi di latte di origine animale. Fonte FAO <sup>1</sup>.

Composizione su 100 g																
	Umano	Mucca	Bufala	Capra	Pecora	Yak	Cavalla	Asina	Dromedaria	Cammella	Mithun	Bue	Lama	Alpaca	Renna	Alce
Energia (kcal)	70	62	99	66	100	100	48	37	56	76	122	85	78	71	196	129
Acqua (g)	87,5	87,8	83,2	87,7	82,1	82,6	89,8	90,8	89	84,8	78,6	83,6	84,8	83,7	67,9	76,8
Proteine totali (g)	1,0	3,3	4,0	3,4	5,6	5,2	2,0	1,6	3,1	3,9	6,5	5,3	4,1	5,8	10,4	10,5
Grassi totali (g)	4,4	3,3	7,5	3,9	6,4	6,8	1,6	0,7	3,2	5,0	8,9	5,4	4,2	3,2	16,1	8,6
Lattosio (g)	6,9	4,7	4,4	4,4	5,1	4,8	6,6	6,4	4,3	4,2	4,4	4,1	6,3	5,1	2,9	2,6
Ceneri	0,2	0,7	0,8	0,8	0,9	0,8	0,4	0,4	0,8	0,9	0,9	1,6	0,7	1,6	1,5	1,6
<b>Minerali</b>																
Calcio (mg)	32	112	191	118	190	129	95	91	114	154	88		195		320	280
Ferro (mg)		0,1	0,2	0,3	0,1	0,6	0,1		0,2							0,3
Magnesio (mg)	3	11	12	14	18	10	7	4	13	8			15		19	23
Fosforo (mg)	14	91	185	100	144	106	58	61	86	132	147		122		270	276
Potassio (mg)	51	145	112	202	148	95	51	50	151	186			120		156	111
Sodio (mg)	17	42	47	44	39	29	16	22	66	66			27		48	78
Zinco (mg)	0,2	0,4	0,5	0,3	0,6	0,9	0,2	0	0,6	0,7					1,1	0,6
Rame (mg)	0,1				0,1	0,4	0,1	0	0,2							0,3
Selenio (µg)	1,8	1,8		1,1	1,7											11
Manganese (µg)		8		18	18				106							1
<b>Vitamine</b>																
Retinolo (µg)	60	35	69	45	64											
Carotene (µg)	7	16		13												
Vitamina A (µg RE)	61	37	69	48	64					97						
Vitamina E (mg)	0,08	0,08	0,19	0,05	0,11					0,15						
Tiamina (mg)	0,01	0,04	0,05	0,06	0,07		0,03	0,06		0,01						
Riboflavina (mg)	0,04	0,2	0,11	0,13	0,34		0,02	0,03	0,06	0,12						
Niacina (mg)	0,18	0,13	0,17	0,24	0,41		0,07	0,09								
Acido pantotenico (mg)	0,22	0,43	0,15	0,3	0,43											
Vitamina B6 (mg)		0,04	0,33	0,05	0,07					0,05						
Folati (µg)	5,0	8,5	0,6	1	6											
Biotina (µg)		2	13	2,5	2,5											
Vitamina B12 (µg)	0,05	0,51	0,4	0,07	0,66											
Vitamina C (mg)	5	1	2,5	1,1	4,6		4,3		3,8	3						
Vitamina D (µg)	0,1	0,2		0,1	0,2					1,6						

(5,6 g/100 g) e lipidi (6,4 g/100 g); tra le specie più comuni solo il latte di bufala presenta più grassi. Il profilo in acidi grassi del latte di pecora è abbastanza simile a quello del latte di capra: cinque acidi grassi

rappresentano più del 75% del grasso ed il contenuto di acidi grassi saturi (65-75 g/100 g di acidi grassi totali) è paragonabile a quello di mucca, bufala e capra. Il latte di pecora contiene anche più lattosio del latte

umano, vaccino, di bufala e caprino. Inoltre, relativamente ai minerali, sebbene contenga inferiori livelli di sodio e di potassio, la maggior parte degli altri minerali è presente in quantità più elevate, in linea con il contenuto di ceneri più elevato. Infine il latte di pecora ha più retinolo del latte di capra e di vacca. Come nel latte di capra, è presente anche l'aminoacido taurina <sup>1</sup>.

### Latte di cavalla e di asina

Cavalla e asina sono specie che producono latte simile, senza differenze significative tra loro per il contenuto proteico, lipidico, in lattosio e ceneri. La composizione, in generale, è più simile a quella del latte materno per gli elevati livelli di lattosio, i bassi livelli di proteine, di caseine (40-45% delle proteine totali) e ceneri. Tuttavia è bene sottolineare che il contenuto in grassi è nettamente inferiore rispetto a quello del latte materno con conseguente minor contenuto energetico. Questi latti hanno un contenuto in proteine e grassi minore rispetto al latte vaccino con elevati livelli di acidi grassi polinsaturi (PUFA) e bassi livelli di acidi grassi saturi. Essi contengono l'acido alfa-linolenico (ALA, serie omega 3) e l'acido linoleico (LA, serie omega 6) (Box 1), acidi grassi essenziali precursori, rispettivamente, di acido docosaesaenoico (DHA) ed acido arachidonico (ARA). Gli alti livelli di questi acidi grassi precursori sono attribuibili con tutta probabilità al fatto che cavalla e asina sono animali monogastrici per cui gli acidi grassi non sono idrogenati prima dell'assorbimento, come invece succede nei ruminanti, determinandone la trasformazione in saturi <sup>1</sup>.

Le uniche differenze tra i due latti equini sono:

- il latte d'asina non contiene acidi grassi trans e acido linoleico coniugato (CLA);
- il latte di cavalla contiene acidi grassi trans e CLA in quantità trascurabili;
- il latte di cavalla contiene fino a 15 mg di acido ascorbico/100 g, molto più del latte vaccino.

Gli acidi grassi trans in maniera naturale li troviamo

negli alimenti derivanti dai ruminanti (latte e derivati). Possono essere insaturi e poliinsaturi con almeno un doppio legame in configurazione trans. L'acido vaccinico (C18:1, trans-11) è uno degli acidi grassi trans più abbondanti presente nel latte vaccino e derivati e nel latte materno (presente in base alla dieta della mamma) ed è il precursore intermedio dell'acido linoleico coniugato (C18:2, cis-9, trans-11). Tali acidi grassi trans naturali hanno delle proprietà diverse rispetto ai trans che originano dagli oli vegetali parzialmente idrogenati avendo in realtà funzioni immunoregatorie.

### Latte di dromedaria e cammella

Il dromedario ed il cammello hanno un ruolo importante nelle aree aride e semi-aride come fonte di latte per la popolazione; sono chiamati semi-ruminanti poiché hanno uno stomaco con 3 compartimenti (anziché 4) con proprietà funzionali simili a quelle dei ruminanti. I latti di dromedaria e di cammella hanno quantità di lattosio simili tra loro, ma differenti quantità di lipidi (maggiore nel latte di cammella). Entrambi presentano 1-2 g di ALA e LA/100 g di acidi grassi totali. Il latte di dromedaria ha una composizione molto simile al latte vaccino, con un contenuto di saturi leggermente inferiore (60 g/100 g acidi grassi totali) e un contenuto di acidi grassi monoinsaturi superiore. Il latte di cammella ha un contenuto di acidi grassi saturi inferiore rispetto al latte vaccino (50 g/100 g acidi grassi totali). La caratteristica più importante riguarda la frazione proteica: i livelli di  $\beta$ -lattoglobulina non sono misurabili (simile al latte materno); la sieroproteina più presente è la  $\alpha$ -lattoalbumina; la principale caseina è la  $\beta$ -caseina (simile al latte materno). Queste caratteristiche conferiscono ai due latti una maggiore digeribilità e una minore incidenza di allergie rispetto al latte vaccino. Inoltre entrambi i latti hanno maggiori quantità di sostanze bioattive e antimicrobiche (lisozima, lattoferrina, immunoglobuline) rispetto al latte vaccino e di bufala. I livelli di vitamina C nel latte di dromedaria sono solitamente compresi tra 2,5 mg/100 g a 18,4 mg/100 g, in base alla razza. Tuttavia, bisogna considerare che questa vitamina C può essere più sensibile al calore di quella presente nel latte di vacca e si può ridurre di circa il 27% quando il latte viene pastorizzato <sup>1</sup>.

### Latte di bue muschiato

Il bue muschiato è un mammifero artico, appartenente alla sottofamiglia Caprinae, come capra e pecora. Po-

**Box 1.** Quantitativo di ALA ed LA nei latti di asina e cavalla rispetto ai valori nel latte vaccino, capra e pecora.

Latte di cavalla	6 g ALA/100 g FA totali;
	10 g LA/100 g FA totali
Latte d'asina	4 g ALA/100 g FA totali;
	6 g LA/100 g FA

chi dati sono disponibili sulla composizione del suo latte. Approssimativamente, sulla base di quanto disponibile, il latte di bue muschiato contiene più proteine e lipidi (5,4 g/100 g di lipidi, quantitativo tuttavia non elevato per un animale artico) rispetto al latte vaccino. La quantità di lattosio e acqua è inferiore, mentre il contenuto di ceneri è più del doppio del latte vaccino (1,6 g/100 g vs 0,7 g/100 g) <sup>1</sup>.

#### Latte di yak

Unico bovino allevato nelle montagne della Cina, Mongolia, Russia, Nepal e Uzbekistan. Diversi stabilimenti in queste regioni producono latte di Yak in polvere per uso domestico. La composizione del latte di yak è molto simile a quella del latte di bufala, da cui differisce solo nel contenuto proteico totale. Come nel latte di bufala, il contenuto in grassi del latte di yak è molto superiore a quello del latte vaccino. Gli acidi grassi predominanti nel latte di yak sono gli stessi contenuti nel latte vaccino e di bufala ed è riportata solo una piccola quantità di acidi grassi polinsaturi (2 g/100 g di FA totale). I grassi saturi rappresentano circa 65 g/100 g di acidi grassi totali. Il contenuto in acidi grassi a corta catena è basso e sono state anche riportate piccole quantità di CLA. Inoltre, nel latte di yak, rispetto al latte vaccino, è presente un quantitativo quasi doppio di  $\beta$ -lattoglobulina, e i livelli di lattoferrina sono 2-6 volte maggiori <sup>1</sup>.

#### Latte di mithun

Il mithun si trova prevalentemente nelle regioni collinari di India, Myanmar, Bangladesh, dove ha un ruolo importante nella vita economica, sociale e culturale delle popolazioni locali. Pochi studi sono disponibili sulla composizione del suo latte. Esso contiene più grassi totali (8,9 g/100 g) e proteine totali (6,5 g/100 g) rispetto al latte vaccino (3,3 g di grassi e 3,3 g di proteine/100 g di latte); ciò è attribuibile alla stazza di questa specie e al suo basso rendimento nella produzione di latte <sup>1</sup>.

#### Latte di lama e di alpaca

Anche per quanto riguarda i latti di lama e di alpaca sono disponibili poche informazioni. Entrambe le specie rappresentano una risorsa nutrizionale ed economica da sempre poco sfruttata dalle persone che vivono nelle zone montuose del Sud America. Il latte di alpaca è più ricco in proteine e ceneri ri-

spetto ai latti degli altri camelidi e al latte vaccino; non sono disponibili studi sulla sua composizione lipidica. Il latte di lama non contiene livelli misurabili di  $\beta$ -lattoglobulina. Relativamente al profilo lipidico, esso presenta proporzioni di grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi paragonabili a quelli del latte vaccino; contiene acidi grassi trans (3 g/100 g FA totali) e piccole quantità di CLA (0,4 g/100 g FA totali) <sup>1</sup>.

#### Latte di renna e di alce

Renna e alce sono note per i loro latti concentrati, dalla consistenza cremosa e con livelli molto elevati di grassi e proteine.

Nel latte di renna il grasso totale può essere più di 6 volte superiore e il contenuto proteico 4 volte superiore a quello del latte vaccino. L'elevato contenuto proteico implica anche un contenuto elevato in aminoacidi, in quantità che sono 2-6 volte quelle presenti nel latte vaccino. Questo aspetto ha suggerito un suo possibile utilizzo come integratore proteico, specialmente per gli atleti. Circa l'80% delle proteine del latte di renna è rappresentato dalla caseina (simile al latte vaccino in tal senso). Il profilo in acidi grassi del latte di renna è simile a quello del latte vaccino: gli acidi grassi predominanti sono C16:0, C18:1, C18:0 e C14:0; inoltre contiene 3 g di acidi grassi trans/100 g di FA totali e 2 g di LA/100 g di FA totali.

Per quanto riguarda il latte di alce nessuna informazione è stata trovata sul profilo proteico e ben poche sul profilo lipidico: il quantitativo di grassi saturi è inferiore a quello del latte vaccino, mentre quello di PUFA è maggiore. Presenta inoltre più acido linoleico del latte di renna.

Entrambi i latti presentano bassi livelli di lattosio (circa il 50% del valore del latte vaccino), hanno un elevato contenuto di ceneri e nel latte di alce sono stati riportati valori elevati di calcio, sodio e fosforo <sup>1</sup>.

---

## Un sguardo da vicino sui micronutrienti...

Nella Tabella I è possibile osservare la composizione in termini di macro e micronutrienti delle diverse tipologie di latte di mammifero. In particolare, confrontando i diversi tipi di latte si può notare come elementi comuni siano la carenza di ferro, sodio ed il buon apporto di calcio. Il latte di alce contiene notevoli quantità di

selenio, mentre i latti di bufala, capra, pecora e cammella sono buone fonti di vitamina A. Il latte di pecora è ricco di riboflavina mentre quello vaccino, di capra, di bufala e di cammella ne sono fonti adeguate. Il latte di bufala presenta un elevato contenuto di vitamina B6 ed ha un buon contenuto di biotina. I latti di pecora, cavalla e dromedaria possono essere considerati fonti di vitamina C, contenenti rispettivamente una media di 4,6, 4,3 e 3,8 mg/100 g; il latte di cammella presenta inoltre un maggior contenuto di vitamina D<sup>1</sup>.

### Messaggi chiave

- Il **latte di bufala** ha quantità maggiori di grassi e, quindi, è più energetico del latte vaccino. Il livello di proteine è leggermente superiore a quello del latte vaccino mentre il quantitativo di lattosio è paragonabile.
- Il **latte di capra** ha quantità di lipidi e proteine simili al latte vaccino. È deficitario di vitamina B12 e folati.
- Il **latte di pecora** ha quantità maggiori di lipidi, proteine e lattosio rispetto al latte vaccino.
- I **latti equini** (asina, cavalla) hanno quantità di proteine e lattosio simili al latte materno, ma minore quantità di lipidi (qualitativamente contiene, però, più PUFA che saturi). Il latte di cavalla ha un maggior contenuto di vitamina C.
- Il **latte di dromedaria e cammella** hanno composizione simile al latte vaccino. Per quanto riguarda le proteine i livelli di  $\beta$ -lattoglobulina non sono misurabili (simile al latte materno); la sieroproteina più presente è la  $\alpha$ -lattalbumina; la principale caseina è la  $\beta$ -caseina (simile al latte materno). Il latte di cammella presenta inoltre un maggior contenuto di vitamina D.
- Il **latte di yak** ha una composizione simile a quello di bufala. Rispetto al latte vaccino è presente un quantitativo quasi doppio di  $\beta$ -lattoglobulina e i livelli di lattoferrina sono 2-6 volte maggiori.
- Il **latte di renna ed alce** hanno quantità maggiori di proteine e lipidi e minori di lattosio rispetto al latte vaccino (circa il 50% in meno).

## Allergia alle proteine del latte vaccino (APLV): formule speciali e latti alternativi

Un elemento che sicuramente ha determinato un aumento dell'interesse verso queste tipologie di latte "alternativo" è rappresentato dalla possibile insorgenza di allergie che vedono coinvolto, in primis, il latte vac-

cino. A tal proposito, la componente proteica del latte vaccino rappresenta, difatti, il più comune allergene nei primi anni di vita. In realtà l'80-90% dei soggetti che presentano allergia alle proteine del latte vaccino nei primi anni di vita acquisisce tolleranza allo stesso entro il sesto anno di vita. Infatti, è stato stimato che la vera prevalenza di APLV è pari al 1,5-3,0% nel primo anno di vita e si riduce a meno dell'1% entro i 6 anni di vita e allo 0,1-0,5% negli adulti, mentre il numero di casi autodiagnosticati è circa dieci volte più elevato<sup>3,4</sup>. Per la scelta del sostituto al latte vaccino è raccomandato fare riferimento alle linee guida più recenti, adeguando la scelta terapeutica alle esigenze e problematiche specifiche del singolo paziente<sup>5</sup>.

## Le formule speciali (sostituti del latte nei bambini affetti da allergie alle proteine del latte vaccino)

L'allergia alle proteine del latte vaccino coinvolge tra il 1,9% e il 4,9% dei bambini. In questi bambini è richiesta l'eliminazione del latte vaccino e derivati dalla dieta con conseguente rischio a livello nutrizionale, poiché il latte è un alimento importante per soddisfare il fabbisogno di tutta una serie di nutrienti, quali principalmente proteine e lipidi ma anche calcio, fosforo e vitamina B12<sup>6</sup>, in particolare per i bambini nei primi anni di età.

Da qui la necessità di trovare delle formule (nella Tabella II sono riportate le principali caratteristiche di composizione) che possano soddisfare le esigenze nutrizionali in questa fascia di popolazione pediatrica. Nel caso di allergia che si manifesti nel corso dell'allattamento al seno è indicato continuare con il latte materno, se sufficiente<sup>5</sup>.

### Formule estensivamente idrolizzate a base di latte vaccino

I bambini allergici al latte vaccino non sono allergici al latte in quanto tale, ma ad alcune delle proteine in esso contenute. Gli idrolisati estensivi (eHF) vengono ottenuti dopo processi di idrolisi enzimatica e ultrafiltrazione delle proteine del latte vaccino (idrolisati di sieroproteine o di caseina). Secondo le linee guida EAACI<sup>7</sup> le formule di idrolisati estensivi rappresentano la prima scelta in caso di allergia alle proteine del latte vaccino in caso di assenza di latte materno o impossibilità ad allatta-

re al seno. In generale eHFs sono adeguati dal punto di vista nutrizionale e ben tollerati, mentre i principali svantaggi sono legati alla scarsa palatabilità e ai costi (2-3 volte superiori alle formule standard). D'altra parte nel 5-10% dei casi possono risultare a loro volta non tollerati (per la presenza di sequenze di peptidi ancora immunogeni) e quindi potenzialmente causa di reazioni allergiche fino alla anafilassi. Per tale motivo nelle linee guida DRACMA sono consigliati solo se il bambino non ha manifestato in precedenza anafilassi <sup>5</sup>.

### Formule a base di aminoacidi

Le formule a base di aminoacidi sono le sole formule completamente non allergiche, consigliate nei soggetti che non rispondono agli eHFs o che abbiano presentato anafilassi o quelli con grave ritardo di crescita o con sindromi non IgE mediate, quali la *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome* (FPIES) e le gastroenteropatie eosinofile <sup>7</sup>.

### Formule a base di soia

Le formule a base di soia sono, in genere, ben tollerate nei bambini con allergie alle proteine del latte vaccino. In passato sono state indicate diverse carenze nutrizionali in queste formule. Attualmente vengono arricchite con aminoacidi come metionina, taurina e carnitina,

non sono carenti in ferro, zinco, calcio, fosforo<sup>5</sup>. Il contenuto di alluminio è più di 50 volte maggiore nelle formule di soia rispetto al latte materno, ma questo è ancora più vero per le formule idrolizzate della soia (80 volte maggiore). Tuttavia il 95% dell'alluminio ingerito non viene assorbito nell'intestino e il rene elimina il 5% di quello assorbito, quindi non ci sono significative differenze nei livelli plasmatici di alluminio nei bambini alimentati con diverse formule <sup>5</sup>. Considerazioni simili sono valide anche per manganese. In passato le formule di soia contenevano fitati, noti per la loro capacità chelante, con possibile interferenza sull'assorbimento di micronutrienti. Attualmente i fitati sono stati rimossi quasi del tutto nelle formule di soia. Restano due potenziali problematiche nutrizionali nell'uso delle formule di soia. Uno riguarda il possibile effetto ormonale sul sistema riproduttivo a causa della presenza di isoflavoni presenti nelle proteine della soia. Tuttavia, ad oggi, i dati a disposizione non supportano tali preoccupazioni<sup>8</sup>. L'altro problema da prendere in considerazione è l'uso di soia transgenica nelle formule. Secondo i dati dal Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti, fino al 93% delle colture di soia sono transgeniche.

A causa di questi problemi nutrizionali, oltre che per il fatto che le formule di soia si sono dimostrate a loro volta allergizzanti e meno tollerate degli idrolisati estensi-

**Tabella II.** Caratteristiche generali delle formule speciali per bambini con APLV (da Fiocchi et al., 2016 <sup>5</sup>, mod.).

Caratteristiche generali	
Energia	Simile al LM
Proteine	All'interno dei normali intervalli raccomandati, ma le PLV sono idrolizzate, o sono presenti intere proteine completamente differenti da quelle del LM; alcune formule sono supplementate con lisina, treonina o triptofano
Lipidi	Solo il 15% ha quantitativi di acido $\alpha$ -linolenico simili al LM; il 31% ha più acido linoleico del LM; il 46% non include il DHA
Carboidrati	Il 70% delle formule non contiene lattosio; tutte hanno un quantitativo di carboidrati superiore al LM
Micronutrienti	Fe $\leq$ che nel LM (rischio deficit di ferro). Il contenuto degli altri minerali è da considerare caso per caso
Vitamine A, E, D	I quantitativi necessitano una revisione, basandosi su altri fattori (> 25% dei bambini consuma < 2/3 della RDI di Ca, Vitamine E e D)
Nucleotidi	Il 77% contiene nucleotidi
Colina	Esiste una notevole variabilità dei livelli di colina tra le diverse formule
Taurina	Il 92% contiene taurina
Carnitina	Il 92% contiene carnitina
Prebiotici	Il 15% è addizionata con FOS/GOS
Probiotici	L'8% è addizionata con probiotici

vi, l'EAACI e l'ESPGHAN consigliano di non usare la soia nei bambini con APLV durante il primi 6 mesi di vita e in presenza di sintomi gastrointestinali <sup>57</sup>.

### Formule a base di riso

Il riso è uno degli alimenti meno allergizzanti, dando problemi in meno dell'1% dei bambini allergici. Esso non contiene lattosio e fitoestrogeni. Per questo motivo sono state prodotte formule ipoallergeniche con proteine del riso idrolizzate. Queste formule sono ora in uso da più di 10 anni in Italia. La composizione delle proteine del riso è naturalmente diversa rispetto alle proteine bovine: sebbene siano ricche di aminoacidi essenziali, tre di questi non raggiungono il rispettivo valore contenuto nel latte materno. Le formule di proteine parzialmente idrolizzate di riso vengono quindi arricchite con lisina, treonina, triptofano, carnitina e taurina, ferro e zinco, diventando quindi delle formule sicure per i bambini allergici al latte vaccino e alla soia <sup>5</sup>. Da diversi studi è emersa la sicurezza degli idrolisati di riso (RHF), sia dal punto di vista nutrizionale che allergologico. Il loro impiego viene comunque consigliato come una seconda scelta, quando gli idrolisati estensivi di proteine del latte risultino non graditi o non tollerati, anche in caso di forme gravi di allergia alle proteine del latte vaccino. Per quanto riguarda la problematica dell'arsenico nel riso è stato recentemente pubblicato che i livelli di arsenico nelle formule RHF commercializzate in Italia, Francia e Belgio rientra nei range di sicurezza riportati da ESFA/WHO.

### Focus su calcio e vitamina D nel bambino allergico in dietoterapia

Per quanto riguarda il fabbisogno di calcio e Vitamina D, sarà necessario verificare che la dieta nel bambino allergico ne apporti quantità sufficienti. In particolare le RDA per il calcio e per la Vit D sono rispettivamente 200 mg e 400 UI (10 µg) al giorno nei primi 6 mesi di vita, 260 mg e 400 UI dal 6 al 12° mese, e 700 mg e 600 UI dal 1° al 3° anno (LARN 2014). La gran parte delle formule speciali sono supplementate sia di calcio che di Vit D ma in modo piuttosto variabile. È necessario quindi verificare le quantità di latte assunte e il contenuto di calcio e vit D nel latte di formula assunto e nella restante dieta. Nel caso il consumo di formula sia inferiore ai 500 ml/die, è molto probabile sia necessario integrare la dieta con una supplementazione di calcio di 500 mg/die nei primi anni di vita

(meglio il calcio carbonato che contiene il 40% di calcio elementare) <sup>10</sup>. La vitamina D va comunque supplementata dalla nascita e proseguita nel primo anno di vita alla dose di 400 UI/die e dall'anno di vita con un dosaggio di 600 UI al giorno.

### Latte di capra e APLV

Alcuni studi hanno suggerito che il latte di capra abbia più bassa allergicità rispetto al latte vaccino. Questi studi riportano che pur contenendo le stesse proteine (β-lattoglobulina) del latte vaccino, alcune differiscono nei loro polimorfismi genetici, con conseguente minore allergicità<sup>6</sup>. In realtà, diversi studi hanno dimostrato la sua non adeguatezza, a causa della cross-reattività presente nelle caseine (allergene più frequentemente responsabile delle APLV, in specie delle forme persistenti) tra le proteine bovine e caprine, e le linee guida internazionali affermano che esso non debba essere utilizzato come sostituto del latte vaccino in bambini con APLV <sup>11</sup>.

### Latti equini e APLV

L'elevato costo e la scarsa palatabilità dei latti "speciali" in presenza di APLV fa sì che molte mamme cerchino delle alternative, cioè latti di altri mammiferi purtroppo non sempre nutrizionalmente adeguati. Escludendo il latte di capra e di pecora a causa della cross-reattività con il latte vaccino, dell'elevato contenuto proteico e degli scarsi livelli di vitamine (B6, B12, acido folico), l'attenzione dei genitori si potrebbe focalizzare sui latti equini. A conti fatti, il latte di cavalla e di asina sono i più simili al latte materno ma non possono essere presi in considerazione nel primo anno di vita, specialmente se non modificati per renderli più adatti ai fabbisogni energetici e nutrizionali del lattante <sup>11</sup>. Questi latti presentano, difatti, una scarsa frazione lipidica con un apporto energetico inferiore rispetto agli altri latti, senza dimenticare il basso contenuto di ferro.

### Assunzione di latte di capra e latti equini: qualche consiglio pratico

Sono latti che se non modificati non possono essere utilizzati nel primo anno di vita <sup>5 10 11</sup>. Successivamente qualora il genitore dovesse optare per la scelta di queste tipologie di latti sarà fondamentale valutare al meglio l'assunzione dei nutrienti più critici richiedendo la compilazione di un diario alimentare di 3 o 7 giorni. Questo strumento permetterà, difatti, di evidenziare

l'eventuale sbilanciamento nell'assunzione di alcuni macro e micro nutrienti, rispetto al fabbisogno specifico per età, in modo da poter eventualmente considerare un bilanciamento con altri alimenti e/o valutare supplementazioni mirate.

## Messaggi chiave

- La formula ad idrolisi estensiva a base di caseina o sieroproteine è utilizzato come prima scelta nel bambino con APLV senza storia di anafilassi.
- La formula di soia può essere utilizzata nel bambino con APLV con età > 6 mesi e senza sintomi gastrointestinali.
- La formula idrolisata a base di riso può essere utilizzata come scelta alternativa nei bambini con APLV che non gradiscono gli idrolisati estensivi a base di latte vaccino.
- Il latte di capra non può essere utilizzato come sostituto delle formule a base di latte vaccino nei bambini con APLV.
- Il latte equino (cavalla ed asina) non "modificato" non è indicato per il primo anno di vita come sostituto delle formule per lattanti o di proseguimento per lattanti sani o degli idrolisati a base di latte vaccino in bambini con APLV.

## Bevande vegetali

Negli ultimi anni si è assistito ad una diminuzione del consumo pro capite di latte vaccino ed, allo stesso tempo, ad una crescita del consumo di bevande vegetali<sup>12</sup> di cui è stata prevista una crescita di mercato del 15% dal 2013 al 2018<sup>13</sup>. Queste bevande sono degli estratti in base acquosa di legumi, semi oleosi, cereali o pseudocereali che simulano il latte vaccino per l'aspetto e la consistenza<sup>14</sup>; tuttavia, secondo il regolamento 1308/2013, non è possibile utilizzare il termine "latte" per le bevande di origine vegetale. Difatti, solo quello ottenuto dalla mungitura può essere etichettato come "latte"; per cui, fatta eccezione per il latte di mandorla e di cocco, tutti gli altri prodotti possono essere denominati come "bevanda" o "drink". È bene quindi comprendere come, anche dal punto di vista nutrizionale, le caratteristiche di queste bevande siano diverse da quelle del comune latte vaccino o latte materno.

Non è ad oggi chiaro se il loro consumo possa associarsi a qualche beneficio sulla salute ma è ben noto che una inadeguata sostituzione delle formule o del latte vaccino (dopo il primo anno di vita) con le bevande vegetali possa associarsi a importanti deficit nutrizionali e Kwashiorkor nei bambini più piccoli, specie se la bevanda vegetale costituisce la sola o la prevalente dieta del bambino<sup>12 13</sup>.

Le principali motivazioni che hanno influenzato nel tempo le scelte dei consumatori rivolte, in misura sempre maggiore, verso le bevande vegetali sono diverse: motivazioni di origine medica (intolleranza al lattosio e APLV), ipercolesterolemia, crescente interesse nei confronti di diete a base vegetale, preoccupazioni, peraltro infondate, riguardanti residui di antibiotici ed ormoni della crescita nel latte vaccino e percezione di scelta maggiormente salutistica; per queste ragioni si è stimato che il 15% della popolazione europea eviti prodotti lattiero caseari<sup>14</sup>.

Secondo definizione, i sostituti vegetali del latte sono sospensioni colloidali o emulsioni comprendenti materiale vegetale disciolto e disintegrato: queste sono preparate tradizionalmente macinando le diverse materie prime in sospensione e filtrandole per rimuovere le particelle più grossolane<sup>14</sup>.

Le bevande vegetali possono essere classificate in 5 categorie: a base di cereali (avena, riso, mais, farro); a base di legumi (soia, arachidi, lupino, fagiolo dall'occhio); a base di frutta a guscio (mandorla, cocco, nocciola, pistacchio, noce); a base di semi (sesamo, lino, canapa, girasole); a base di pseudo-cereali (quinoa, teff, amaranto).

In questo contesto esamineremo le caratteristiche delle principali tipologie di bevande presenti sul mercato italiano.

### Bevanda di soia

La bevanda di soia, il cui utilizzo risale a circa 2000 anni fa in Cina, come primo "latte" vegetale utilizzato per fornire nutrienti alla popolazione<sup>13</sup>, contiene una quantità molto inferiore di carboidrati e di grassi rispetto al latte vaccino. Ha, dunque, un minor valore energetico mentre l'apporto proteico è appena inferiore. Per quanto riguarda il profilo lipidico contiene bassi livelli di acidi grassi saturi, mentre rappresenta una buona fonte di insaturi, sia MUFA che PUFA (ALA e LA).

Questione micronutrienti: sono presenti isoflavoni, probabilmente responsabili degli effetti benefici della

soia come l'attività protettiva contro cancro, malattie cardiovascolari e osteoporosi, e fitosteroli, noti per la loro capacità di abbassare i livelli di colesterolo<sup>13</sup>. La bevanda di soia si caratterizza per un deficit nell'apporto di calcio e vitamina B12, motivo per cui molto spesso risulta fortificata con questi micronutrienti. I benefici associati al consumo di questa bevanda sono l'assenza di lattosio e colesterolo, l'elevato valore nutrizionale, la maggiore qualità proteica rispetto alle altre bevande (PDCAAS) e l'elevata digeribilità. Tuttavia tali bevande non devono essere assunte dai bambini più piccoli (primi anni di vita). Successivamente sarà importante ricorrere alla somministrazione di un diario alimentare di 3 o 7 giorni in modo da definire il livello di assunzione dei micronutrienti critici rispetto al fabbisogno per età. Inoltre non è utilizzabile in allergici alle proteine della soia, può determinare possibile flatulenza e presenta un caratteristico sapore di fagioli<sup>14</sup>.

#### Latte di mandorla

Il latte di mandorla, rispetto al latte vaccino, ha un contenuto proteico minore e un quantitativo di carboidrati e lipidi quasi comparabile a quello del latte vaccino. Relativamente al profilo lipidico esso presenta nello specifico minori livelli di grassi saturi e maggiori livelli di insaturi, sia MUFA (acido oleico) che PUFA (ALA e LA). Per quel che riguarda i micronutrienti il latte di mandorla si caratterizza per buoni livelli di vitamina E, importante soprattutto per la sua attività antiossidante, e manganese, in aggiunta a piccole quantità di calcio, potassio, magnesio, ferro, selenio, rame e zinco<sup>10</sup>. Questo lo rende del tutto inadatto a essere l'unico alimento della dieta nel lattante e laddove fosse somministrato sarà anche in questo caso fondamentale valutare eventuali fortificazioni della bevanda stessa e la necessità di integrare l'alimentazione del bambino con alcuni micronutrienti critici quali calcio e B12, in base al fabbisogno.

Tra le proprietà da evidenziare della mandorla, da cui deriva questa bevanda, vi sono l'effetto ipocolesterolemizzante e le potenziali proprietà prebiotiche che possono determinare l'incremento delle popolazioni di bifidobacteria<sup>13</sup>.

Complessivamente, questa bevanda è nutrizionalmente migliore di altre vegetali e rappresenta una buona fonte di grassi insaturi e vitamina E ma non è scevra da *downsides*: la prevalenza di allergia ai frutti a guscio

e il costo elevato ne limitano il consumo<sup>13</sup>. Nonostante le sue proprietà essa non può comunque essere considerata un sostituto del latte ma, piuttosto, una bevanda da poter assumere dai bambini durante spuntini e merende.

#### Bevanda di riso

La bevanda di riso risulta essere ricca di zuccheri semplici, quindi energia prontamente disponibile. In assoluto, invece, rispetto alle altre bevande rivela un minor contenuto di lipidi: non contiene grassi saturi ma principalmente insaturi, sia MUFA che PUFA. Inoltre, relativamente al contenuto proteico, anche in questo caso, la bevanda di riso si caratterizza per il più basso quantitativo di proteine rispetto alle altre bevande vegetali. Per quanto riguarda i micronutrienti, i livelli di calcio, magnesio e ferro sono paragonabili a quelli del latte vaccino, rispetto al quale possiede un maggior quantitativo di vitamina A e D.

Doveroso fare un breve accenno al possibile utilizzo inadeguato di questa bevanda nei lattanti. Difatti, ad esempio, in presenza di bambino con APLV che possa beneficiare dell'utilizzo di una formula idrolisata per lattanti a base di riso sarà fondamentale sottolineare al genitore la rilevante differenza tra il latte formulato a base di riso e la bevanda, cercando di ridurre al minimo il rischio di assunzione di quest'ultima, sicuramente non adeguata a rispondere ai fabbisogni nutrizionali dei più piccoli. Inoltre, come è stato recentemente sottolineato dal comitato di nutrizione dell'ESPGHAN, elevate concentrazioni di arsenico sono state rilevate in bevande di riso utilizzate nei bambini (non nelle formule idrolisate a base di riso come sopra riportato), motivo per cui si raccomanda di evitare il consumo di bevande di riso nei lattanti e nei bambini più piccoli<sup>16</sup>.

#### Latte di cocco

Il latte di cocco ha un ruolo importante nella cucina del Sud-Est asiatico, sia come bevanda che come ingrediente di diverse ricette. Esso viene difatti spesso utilizzato per dare corposità al piatto<sup>14</sup>.

Questo "latte" si caratterizza per un quantitativo di lipidi molto elevato, ed è quindi una bevanda ad alto contenuto energetico: nello specifico, il profilo lipidico è caratterizzato da elevati livelli di saturi, soprattutto laurico, e da bassi livelli di grassi insaturi (caratteristi-

che ne limitano fortemente il consumo). A fare da contraltare, un minor contenuto proteico e di carboidrati e fibra. Relativamente ai micronutrienti, si segnalano elevati livelli di potassio, magnesio, ferro e zinco, assieme a quantità significative di vitamina C ed E. Relativamente all'acido laurico, essendo un acido grasso saturo, bisogna stare attenti all'assunzione giornaliera di saturi con la dieta. È da precisare, però, che si tratta di un acido grasso saturo presente anche nel latte materno, con un ruolo nella promozione dello sviluppo cerebrale, nella stimolazione del sistema immunitario e nel favorire il mantenimento dell'elasticità dei vasi sanguigni <sup>14</sup>.

È doveroso comunque segnalare che le bevande presenti in commercio presentano solitamente un quantitativo minimo di latte di cocco, risultando in questo modo estremamente "diluite", in cui spesso sono aggiunti zuccheri semplici. Questo implica in realtà un contenuto energetico e lipidico ben inferiore rispetto a quello del "vero" latte di cocco.

#### Bevanda di avena

La bevanda di avena ha un minor contenuto lipidico – prevalentemente PUFA – e proteico, ma con buon profilo aminoacidico rispetto alle altre bevande vegetali. Grande attenzione viene riservata a questo cereale per la presenza di fibra, composti fitochimici (antiossidanti e polifenoli) e per il suo elevato valore nutrizionale. I  $\beta$ -glucani, una fibra solubile con proprietà nutraceutiche, incrementano la viscosità e ritardano lo svuotamento gastrico incrementando la durata del transito intestinale, con conseguente riduzione dei livelli di glucosio ed effetto ipocolesterolemizzante (riduzione sia del colesterolo totale che del colesterolo LDL). Tale proprietà ipocolesterolemizzante persiste anche nella bevanda che ne deriva <sup>14</sup>. Tra gli elementi a sfavore troviamo la presenza di acido fitico, un antinutriente (ovvero una sostanza che è in grado di interferire con l'assorbimento di alcuni nutrienti), e lo scarso contenuto di calcio, per cui necessita di fortificazione.

#### Le bevande vegetali verso il latte vaccino

Cercando di evidenziare, complessivamente, le caratteristiche più importanti delle bevande vegetali, soprattutto a confronto con il latte vaccino, è bene focalizzare l'attenzione su alcuni importanti aspetti (Tab. III). Relativamente alle proteine, solo la bevan-

da di soia ha valori comparabili al latte vaccino, con un contenuto proteico che va dal 2,9 al 3,7%; tutti gli altri prodotti mostrano contenuti molto bassi di proteine e solo la bevanda di quinoa, canapa e avena ne rivelano un contenuto  $\geq 1\%$ . Inoltre le proteine vegetali hanno, in genere, una qualità nutrizionale inferiore rispetto alle proteine animali, dovuta sia agli amminoacidi limitanti (Lys nei cereali e Met nei legumi) che alla ridotta digeribilità <sup>15</sup>. Questi aspetti possono rappresentare un rischio nel momento in cui queste bevande sono utilizzate per sostituire il latte vaccino senza conoscerne le differenze esistenti e, in particolar modo, quando vengono assunte dai bambini più piccoli <sup>15</sup>. A tal proposito, negli ultimi anni si è assistito a un aumento del consumo di bevande vegetali inadeguate come alternativa alle formule per lattanti, spesso in caso di supposta allergia alle proteine del latte vaccino. È bene evidenziare alcune criticità: la loro composizione non rispetta le raccomandazioni europee; sono formulazioni ipocaloriche e con contenuto di proteine, vitamine e minerali inadeguato per la primissima infanzia. Queste bevande spongono, quindi, il lattante a deficit nutrizionali severi. Difatti, tra il 2008 e il 2011 si sono verificati 9 casi di gravi carenze nutrizionali causate dal consumo di bevande vegetali (età compresa tra 4 e 14 mesi). Le bevande consumate erano a base di riso, soia, mandorle e castagne; 3 di questi 9 casi di grave malnutrizione calorico-proteica manifestavano anche una ipoalbuminemia grave ( $< 20$  g/L) ed edema diffuso <sup>17</sup>.

Per quel che riguarda il profilo lipidico, i sostituti vegetali del latte generalmente presentano bassi livelli di grassi saturi ad eccezione della bevanda di cocco <sup>14</sup>; nonostante ciò alcuni prodotti mostrano contenuti energetici simili a quelli del latte vaccino intero, derivanti principalmente da zuccheri ed altri carboidrati <sup>13</sup>. Inoltre, alcune di queste bevande contengono zuccheri o dolcificanti aggiunti, e, per quanto riguarda il profilo dei carboidrati, si nota una differenza tra il latte vaccino ed i suoi sostituti: assenza di lattosio e galattosio in questi ultimi <sup>18</sup>. Un recente studio ha determinato il diverso indice glicemico (IG) delle bevande vegetali, mostrando valori elevati per le bevande di riso e cocco (IG  $> 96$ ), caratterizzate da un alto contenuto in glucosio, valori medi per la bevanda di avena (IG = 59), verosimilmente grazie al contenuto in  $\beta$ -glucani, e valori bassi per alcuni campioni pro-

**Tabella III.** Composizione nutrizionale su 100 g di prodotto delle diverse tipologie di bevande vegetali vs latte vaccino. Fonte BDA-IEO/USDA.

	Latte vaccino intero (FAO/IEO)	Bevanda di soia (IEO)	Latte di cocco (IEO)	Latte di mandorla (IEO)	Bevanda di riso (USDA)
Energia, kcal	62	32	236	56	47
Proteine totali (g)	3,3	2,9	2,3	1,3	0,28
Lipidi totali (g)	3,3	1,9	23,8	3,3	0,97
Colesterolo (mg)	11	0	0	0	0
Carboidrati disponibili (g)	4,7	0,8	3,3	5,5	9,17
Fibra alimentare totale (g)	0	0	2,2	0,8	0,3
Acqua (g)	87,8	89,7	67,6	89,2	89,28
<b>Acidi grassi</b>					
Acidi grassi saturi totali (g)	2,11	0,21	21,14	0,28	0
Acido laurico, (g)	0,11		10,58	0	
Acido miristico, (g)	0,37		4,18	0	
Acido palmitico, (g)	0,92		2,02	0,21	
Acido stearico, (g)	0,39		1,23	0,06	
Acidi grassi monoinsaturi totali (g)	1,1	0,33	1,01	2,37	0,625
Acido oleico (g)	0,93	0,32	1,01	2,34	
Acidi grassi polinsaturi totali (g)	0,12	0,83	0,26	0,65	0,313
Acido linoleico (g)	0,07	0,73	0,26	0,63	
Acido linolenico (g)	0,05	0,1	0	0,02	
<b>Micronutrienti</b>					
Calcio (mg)	112	13	16	14	118
Sodio (mg)	42	32	15	1	39
Potassio (mg)	145	120	263	47	27
Magnesio (mg)	11		37	16	11
Ferro (mg)	0,1	0,4	1,6	0,2	0,2
Zinco (mg)	0,4	0,2	0,67	0,16	0,13
Vitamina A (µg RE)	37	tr	0	0	63
β-carotene (µg)	16	tr	0	0	
Folati totali (µg)	8,5	19	16	3	2
Vitamina B12 (µg)	0,5		0	0	0,63
Vitamina B6 (µg)	0,04	0,07	0,03	0,1	0,04

venienti da bevande di soia (IG: 47-61) e mandorla (IG: 49-64) di marche diverse. A differenza delle altre bevande, la bevanda di riso presentava anche alto carico glicemico<sup>18</sup>.

Come già emerso, a causa del basso contenuto in proteine, vitamine (principalmente B12, B2, D ed E)

e minerali (calcio in particolar modo) della maggior parte delle bevande vegetali, spesso si ricorre alla fortificazione di questi prodotti. Bisogna però tenere in considerazione la non equivalenza nutrizionale tra il latte vaccino e le bevande fortificate, in quanto la biodisponibilità dei nutrienti può variare notevolmente

tra le diverse bevande<sup>13</sup>. Proprio per questo motivo, il latte vaccino non dovrebbe essere rimosso e sostituito con tali bevande nei bambini più piccoli, in assenza di reali indicazioni mediche<sup>13</sup>.

In conclusione, ad oggi numerosi sono gli stimoli provenienti dal mercato alimentare sia relativamente ai lattini di mammiferi alternativi al latte vaccino che relativamente alle bevande vegetali, sempre più diffuse sugli scaffali dei nostri supermercati. Sebbene ciascun "latte" o "bevanda" presenti caratteristiche peculiari e potenziali effetti benefici e svantaggi, è bene prestare attenzione al consumo di questi alimenti da parte dei bambini, soprattutto i più piccoli, evitando soprattutto che le bevande vegetali vadano a sostituire il latte, il cui ruolo fondamentale nella nutrizione e nella salute dell'individuo durante il corso della sua vita è ben noto.

### Conflitto di interessi

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

### Bibliografia

- 1 Muehlhoff E, Bennett A, McMahon D, Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO). Milk and dairy products in human nutrition. Rome. E-ISBN: 978-92-5-107864-8 (PDF). Disponibile online: <http://www.fao.org/docrep/018/i3396e/i3396e.pdf>.
- 2 Claeys WL, Verraes C, Cardoen S, et al. Consumption of raw or heated milk from different species: an evaluation of the nutritional and potential health benefits. *Food Control* 2014;42:188-201.
- 3 Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:507-26.
- 4 Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr* 2005;24(6 Suppl):582S-91S.
- 5 Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J* 2016;9:35.
- 6 Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:212-21.
- 7 Muraro A, Werfel T, K. Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- 8 Vandenplas Y, Castrellon PG, Rivas R, et al. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr* 2014;111:1340-60.
- 9 Meyer R, Carey MP, Turner PJ, et al. Low inorganic arsenic in hydrolysed rice formula used for cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2018 Apr 27. doi: 10.1111/pai.12913. [Epub ahead of print].

### Messaggi chiave

Tutte le bevande vegetali non sono utilizzabili come sostituti delle formule e del latte vaccino nei bambini con età < 24 mesi. Alcune di queste bevande contengono zuccheri o dolcificanti aggiunti.

- La **bevanda di soia** ha quantità minori di zuccheri e grassi, prevalentemente insaturi, rispetto al latte vaccino. Contiene isoflavoni e fitosteroli. È deficitaria di Vitamina B12 e calcio. Non contiene colesterolo e lattosio. Non può essere assunto da bambini allergici alle proteine della soia.
- Il **latte di mandorla** è ricco in vitamina E e grassi insaturi e potrebbe essere indicato come bevanda per spuntini e merende.
- La **bevanda di riso**, rispetto al latte vaccino, ha un minore contenuto di lipidi, principalmente PUFA, e proteine. Ha un maggiore contenuto di vitamina A e D. Contiene arsenico ed è, pertanto, sconsigliata nei lattanti e nei bambini nei primi anni di vita.
- Il **latte di cocco** ha quantità maggiori di lipidi, potassio, magnesio, ferro, zinco, vitamina C ed E ed è minore quantità di proteine, zuccheri e fibra rispetto al latte vaccino.
- La **bevanda di avena** ha minore quantità di lipidi, proteine e calcio rispetto al latte vaccino. Contiene un antinutriente che ostacola l'assorbimento di alcuni nutrienti. Ha proprietà ipocolesterolemizzante.

- 10 Giovannini M, D'Auria E, Caffarelli C, et al. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement *Ital J Pediatr* 2014;40:1.
- 11 Ribeiro AC, Ribeiro SDA. Specialty products made from goat milk. *Ruminant Res* 2010;89:225-33.
- 12 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010;3:57-161.
- 13 Singhal S, Baker RD, Baker SS. A comparison of the nutritional value of cow's milk and nondairy beverages. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:799-805.
- 14 Sethi S, Tyagi SK, Anurag RK. Plant-based milk alternatives an emerging segment of functional beverages: a review. *J Food Sci Technol* 2016;53:3408-23.
- 15 Mäkinen OE, Wanhalinna V, Zannini E, et al. Foods for special dietary needs: non-dairy plant-based milk substitutes and fermented dairy-type products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;56:339-49.
- 16 Hojsak I, Braegger C, Bronsky J, et al. Arsenic in rice: a cause for concern. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:142-5.
- 17 Le Louer B, Lemale J, Garcette K, et al. Severe nutritional deficiencies in young infants with inappropriate plant milk consumption]. *Arch Pediatr* 2014;21:483-8.
- 18 Jeske S, Zannini E, Arendt EK. Evaluation of physicochemical and glycaemic properties of commercial plant-based milk substitutes. *Plant Foods Hum Nutr* 2017;72:26-33.



# Analisi della risposta in vitro alla $\beta$ -lattoglobulina in bambini allergici alle proteine del latte vaccino con diverso outcome clinico

Loredana Chini<sup>1</sup>  
Stefania Corrente<sup>1,2</sup>  
Simona Graziani<sup>1</sup>  
Elisabetta Del Duca<sup>1</sup>  
Viola Giovinazzo<sup>1</sup>  
Valeria Avarino<sup>1</sup>  
Viviana Moschese<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.S.D Immunopatologia ed Allergologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; <sup>2</sup> UOC Pediatria Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

**Parole chiave:** *allergia alle proteine del latte vaccino,  $\beta$ -lattoglobulina, proliferazione T cellulare*

## Abstract

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è una delle più comuni allergie alimentari nell'infanzia. Le più importanti proteine coinvolte nell'APLV in età pediatrica sono  $\alpha$ -caseina,  $\alpha$ -lattoalbumina e  $\beta$ -lattoglobulina. L'80% dei bambini diventa tollerante entro il sesto anno di vita; tuttavia nel 15% dei bambini l'allergia persiste. I meccanismi responsabili della risposta immune nei bambini con APLV, soprattutto in quelli affetti da forme non IgE mediata ed in quelli che non raggiungono la tolleranza, al momento attuale, non sono completamente noti. Nel nostro studio abbiamo valutato la risposta immunologica T mediata agli allergeni maggiori delle PLV (caseina,  $\alpha$ -lattoalbumina e  $\beta$ -lattoglobulina) in un gruppo di 22 bambini affetti da APLV con diverse condizioni cliniche e diverso outcome di malattia e, in 3 bambini selezionati con un lungo follow up, abbiamo correlato l'outcome clinico con quello immunologico. Dei 22 bambini con APLV, 13/22 sono tuttora allergici e 9/22, con storia pregressa di APLV, sono attualmente tolleranti. Il 73% dei bambini, sia quelli allergici alle PLV (RA) sia quelli che hanno acquisito la tolleranza (RR), è risultato responder (R), ovvero ha mostrato proliferazione specifica delle cellule T verso la BLG, con indice di proliferazione maggiore nei bambini RA rispetto a quelli RR. La proliferazione, molto elevata al momento della diagnosi, mostra un trend di riduzione in concomitanza con l'acquisizione della tolleranza clinica mentre i valori restano alti con il persistere della sintomatologia allergica. Questi dati, seppur limitati ad un numero esiguo di pazienti, suggeriscono che la proliferazione T cellulare allergene specifica potrebbe rappresentare un marker per valutare l'acquisizione della tolleranza, soprattutto nei bambini a rischio di reazioni anafilattiche. I nostri dati mostrano, inoltre, che l'indice di proliferazione è significativamente maggiore nei pazienti allergici con forma di tipo non IgE mediata suggerendo che, in assenza di altri criteri diagnostici (prick test e IgE specifiche), nei bambini con forma non IgE mediata, la presenza di un alto indice di proliferazione cellulare-allergene specifico potrebbe essere, in associazione alla storia clinica, un parametro utile per una conferma diagnostica.

## Introduzione

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è una delle più comuni allergie alimentari nell'infanzia. La sua prevalenza varia a seconda dell'età, tra l'1,8% e il 7,5%, con maggiore frequenza nei primi anni di vita<sup>1</sup>. Clinicamente può manifestarsi con sintomi quali eczema, costipazione, diarrea, malassorbimento, asma e in soggetti particolarmente sensibili, provocare anche anafilassi. L'80% dei bambini diventa tollerante entro il sesto anno di vita. Tuttavia nel 15% dei pazienti l'allergia persiste<sup>2,3</sup>.

La diagnosi di APLV si basa sul dato anamnestico di relazione tra assunzione di un particolare alimento e insorgenza di una specifica sintomatologia e su test allergologici (skin prick test e/o dosaggio di IgE specifiche) di sostegno. Il gold standard è rappresentato però da test di scatenamento dopo dieta di eliminazione diagnostica.

## Corrispondenza

Loredana Chini  
Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Policlinico Tor Vergata  
viale Oxford, 81  
00133 Roma  
E-mail: chini@med.uniroma2.it



Le più importanti proteine coinvolte nell'APLV in età pediatrica sono  $\alpha$ -caseina,  $\alpha$ -lattoalbumina e  $\beta$ -lattoglobulina <sup>4</sup>.

È noto che le risposte allergiche sono in genere caratterizzate da prevalente attivazione di cellule con fenotipo Th2 rispetto a quello Th1 e da una ridotta risposta di cellule T regolatorie (Treg).

In particolar modo, i subsets CD4+CD25+Foxp3+ e T regolatori di tipo 1 (Tr1) sono coinvolti nel controllo della risposta Th2 <sup>5</sup>. È stato infatti dimostrato che c'è una maggiore frequenza di linfociti Tr1 allergene-specifici, rispetto ai linfociti Th2 allergene-specifici nei soggetti non allergici rispetto ai soggetti allergici <sup>6</sup>. Le cellule mononucleate di bambini con allergia alle PLV, se stimolate da proteine del latte vaccino, producono inoltre un livello maggiore di citochine infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-10 e IL-12) rispetto ai soggetti non allergici <sup>7</sup> e pazienti con o senza persistente allergia al latte differiscono per la presenza di linfociti T regolatorie <sup>8</sup>. Questi risultati indicano chiaramente che il bilancio T regolatori/Th2 è un elemento chiave dello sviluppo delle risposte allergiche, anche nelle APLV.

Al momento attuale, non sono tuttavia completamente noti tutti i meccanismi della risposta immune nei bambini con APLV, soprattutto in quelli affetti da forme non IgE mediata ed in quelli che non raggiungono la tolleranza <sup>9</sup>.

---

## Obiettivi dello studio

Nel nostro studio abbiamo valutato la risposta immunologica T mediata agli allergeni maggiori delle PLV (caseina,  $\alpha$ -lattoalbumina e  $\beta$ -lattoglobulina), in un gruppo di bambini affetti da APLV con diverse condizioni cliniche e diverso outcome di malattia. Inoltre, in alcuni bambini affetti da APLV con prolungato follow up (maggiore di 5 anni), è stato correlato l'outcome clinico con quello immunologico.

---

## Pazienti

Abbiamo reclutato 22 bambini con storia di APLV, 11 maschi e 11 femmine con età tra 11 e 164 mesi (età media 53 mesi), 13/22 tuttora allergici e 9/22 con una storia pregressa di APLV, attualmente tolleranti.

Sono stati esclusi dallo studio bambini con: - immunodeficienza, tumore, malattia infiammatoria cronica intestinale, malattia autoimmune o metabolica.

I pazienti dei 2 gruppi sono stati poi suddivisi in base al tipo di reazione allergica, IgE mediate e non IgE mediate.

Si definisce reazione IgE mediata quella caratterizzata da uno skin prick test positivo (> 3 mm) o valore di IgE (> 0,35 UI/ml), per almeno una proteina delle PLV.

9/13 bambini con APLV hanno una forma IgE mediata, mentre 4/13 non IgE mediata. 4/9 bambini attualmente tolleranti per APLV avevano avuto una forma IgE mediata e 5/9 non IgE mediata.

In tutti i 22 pazienti è stata valutata la risposta proliferativa T cellulare all' $\alpha$ -lattoalbumina,  $\beta$ -lattoglobulina e caseina. La risposta proliferativa è stata inoltre analizzata in relazione alla presenza o meno di IgE specifiche.

Le principali caratteristiche demografiche cliniche e di laboratorio dei bambini studiati sono riportati in Tabella I.

Infine, in 3/22 pazienti (P3, P9, P10), affetti da APLV, con diversi outcome di malattia e con un lungo follow up (superiore ai 5 anni), abbiamo correlato l'andamento clinico con i dati immunologici.

In sintesi i 3 pazienti: P3(LR), bambina di 8 anni, con pregressa allergia alle PLV non IgE mediata, insorta al 7° mese di vita e migliorata con dieta di eliminazione. Dopo un anno di dieta, ha acquisito una tolleranza parziale (latte cotto) ed infine la tolleranza completa.

P9 (FV), ragazza attualmente di 13 anni, con pregressa allergia IgE mediata comparsa all'età di 4 mesi, migliorata con dieta di eliminazione. Dopo alcuni anni ha raggiunto una tolleranza parziale (parmigiano e latte cotto) ed infine la tolleranza completa.

P10 (CS), bambina di 8 anni che, dall'età di 4 mesi, ha presentato sintomi di allergia alle PLV IgE mediata, migliorata con dieta di eliminazione. Non ha ancora raggiunto la tolleranza. Sia un test di provocazione orale con latte cotto che un'assunzione occasionale di parmigiano hanno provocato anafilassi.

In tutti e 3 i pazienti, la risposta proliferativa alle PLV è stata valutata durante la fase di allergia (T1). Per P9 e P3 i dati relativi al tempo 2 (T2) e tempo 3 (T3) corrispondono ai momenti di parziale e completa remissione; per P10, T2 corrisponde al momento della reazione anafilattica durante il challenge e T3 subito dopo la reazione anafilattica per ingestione accidentale di PLV.

**Tabella I.** Caratteristiche della coorte totale dei 22 pazienti al momento dell'arruolamento: pazienti con APLV (da P1 a P13) e pazienti con pregressa APLV (da P14 a P22).

Paziente	Sesso	Età (mesi)	Familiarità per atopìa	Ige-mediata	Sintomi	Responder a PLV*
P1	F	11	Si	No	Dermatite, Orticaria	No
P2	M	15	Si	Si	Dermatite, Diarrea	No
P3**	F	19	Si	No	Scarso accrescimento, Diarrea	Si
P4	M	28	No	No	Diarrea	Si
P5	F	46	Si	Si	Orticaria, Anafilassi, Asma	Si
P6	F	50	Si	Si	Orticaria, Vomito	Si
P7	F	46	Si	Si	Dermatite	Si
P8	M	133	Si	Si	Dermatite, Asma	Si
P9**	M	91	Si	Si	Anafilassi, Asma, Orticaria	Si
P10**	F	125	Si	Si	Dermatite, Asma	Si
P11	M	88	Si	No	Dermatite	No
P12	M	164	No	Si	Angioedema, Asma	No
P13	F	89	No	Si	Dermatite, Scarso accrescimento	Si
P14	M	22	Si	No	Dermatite	Si
P15	M	19	Si	Si	Dermatite	Si
P16	F	26	No	Si	Vomito	Si
P17	M	67	No	Si	Dermatite, Angioedema	Si
P18	M	48	No	No	Dermatite, Angioedema	Si
P19	F	56	Si	No	Diarrea, Scarsa crescita	Si
P20	F	57	Si	No	Dermatite, Dolore addominale	No
P21	F	71	Si	No	Orticaria, Vomito	No
P22	M	73	Si	Si	Dermatite, Asma	No

\*Responder: sono definiti tutti i pazienti con un valore di Indice di Stimolazione > media+2SD

\*\*Pazienti selezionati: P3 e P9 divenuti tolleranti durante il Follow Up. P10 tuttora con APLV.

Nei pazienti, P9 e P10, abbiamo poi valutato anche la produzione di citochine da parte dei PBMC stimolati dalle PLV a T1 e nel follow-up. Come controlli sono stati reclutati 13 bambini sani *age-matched*.

## Materiali e metodi

### Preparazione cellulare e risposta proliferativa

Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) dei bambini selezionati, sono state separate dal sangue periferico attraverso il metodo di centrifugazione Ficoll-Hypaque (Amersham Biosciences, Uppsala, Sweden).

Nei 22 pazienti arruolati è stata valutata la risposta proliferativa T dopo stimolazione dei PBMC alle PLV estrattive  $\alpha$ -lattoalbumina (ALA),  $\beta$ -lattoglobulina (BLG) e  $\alpha$ -caseina (ACA). I PBMC dei pazienti sono stati stimolati con gli estratti delle tre proteine, utilizzate ad una concentrazione finale di 10-50  $\mu$ g/ml, e messi in coltura per 7 giorni. Dopo 7 giorni di coltura, la proliferazione dei PBMC è stata valutata tramite incorporazione di  $^3$ H-Timidina. La concentrazione ottimale delle PLV è stata stabilita sulla base della curva dose-risposta effettuata in 3 esperimenti preliminari nei quali i PBMC dei pazienti sono stati stimolati con dosi crescenti delle PLV estrattive (1-1000  $\mu$ g/ml). Per escludere che tali risposte fossero dovute ad una contaminazione dei

preparati con endotossine (potenti attivatori delle cellule presentanti l'antigene), le 3 PLV sono state precedentemente testate per la presenza di LPS tramite LAL-test e sono risultate contenere un livello di endotossine inferiore a 10 EU/ml, valore che ci ha permesso di escludere che le risposte osservate fossero aspecifiche. Sulla base della risposta proliferativa, sono stati definiti "responders" tutti i pazienti con un valore di Indice di Stimolazione (SI: cpm PBMC stimolati con PLV/cpm PBMC non stimolati)  $\geq$  media + 2SD di quello ottenuto per i controlli sani (SI = 1,5). Su tale base sono stati stabiliti i seguenti cut off: 2,5; 2,4; 1,7 rispettivamente per  $\alpha$ -lattoalbumina,  $\beta$ -lattoglobulina e  $\alpha$ -caseina.

### Produzione delle citochine

Nei pazienti P9 e P10, sono stati determinati dai soprannati raccolti dalla coltura dei PBMC, utilizzando la tecnica BIOPLEX (BioRad, Hercules, CA, USA), i livelli di citochine IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  IL-17. Tale valutazione nei due pazienti (P9 e P10), è stata correlata al dato clinico-anamnestico e al follow up.

## Risultati

### Risposta proliferativa T cellulare

15/22 pazienti (68%) presentano una risposta proliferativa alle 3 principali proteine del latte:  $\alpha$ -lattoalbumina (ALA),  $\beta$ -lattoglobulina (BLG) e caseina (ACA) e sono stati pertanto definiti Responders (R).

Il 73% dei R (11/15) risulta soprattutto responsivo alla BLG (Fig. 1).

La stimolazione dei PBMC dei controlli sani non ha evidenziato alcuna risposta proliferativa alle PLV estrattive. I 15 pazienti R sono stati poi suddivisi in due gruppi: pazienti tuttora allergici (RA) e pazienti in remissione (RR). L'analisi ha evidenziato che il 60% (9/15) dei R alle PLV sono bambini RA, mentre il restante 40% (6/15), pur presentando una risposta proliferativa verso le PLV, è rappresentato da pazienti con pregressa PLV cioè RR.

La comparazione tra i due gruppi, mostra che l'indice di proliferazione verso tutte e tre le PLV (ALA, BLG e ACA), pur essendo maggiore nei pazienti RA rispetto a RR, non presenta una differenza significativa (RA vr RR per ALA media 7,5 p = 0,17; RA vr RR per BLG

media 10,65 p = 0,12; RA vr RR per ACA media 1,8 p = 0,44) (Fig. 2).

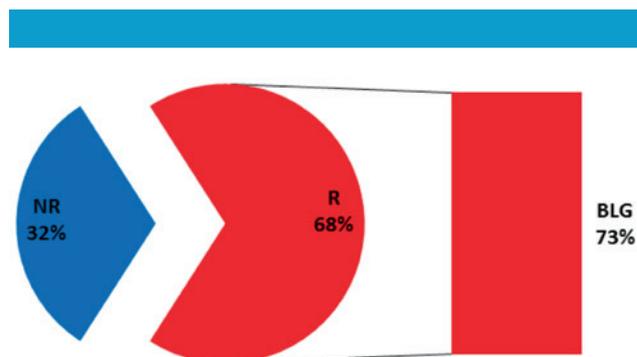
Tutti i 15 pazienti R sono stati poi analizzati sulla base della positività o meno delle IgE specifiche verso le PLV. Sono stati quindi suddivisi, rispettivamente, in R IgE e R non-IgE.

Tutti i bambini R non-IgE, indipendentemente dalla condizione di RA o di RR, mostrano una proliferazione T linfocitaria maggiore verso le PLV rispetto a quelli R IgE. La differenza è significativa solo per la proteina ALA (R IgE vr R non-IgE per ALA media 10,7 p = 0,013; R IgE vr R non-IgE per BLG media 14,2 p = 0,08; R IgE vr R non-IgE per ACA media 1,6 p = 0,16) (Fig. 3).

Infine, nell'ambito dei R, abbiamo analizzato la risposta T proliferativa, separando gli RA dagli RR e, creando così 4 gruppi: responders allergici IgE e non IgE mediata (RA IgE e RA non-IgE rispettivamente) e responders in remissione IgE e non IgE mediata (RR IgE e RR non-IgE rispettivamente). Nei bambini RA non-IgE, la differenza di proliferazione è significativamente maggiore rispetto a quella degli RA IgE sia per BLG che per ALA (p = 0,0038 per BLG e p = 0,0023 per ALA). Invece, tale differenza non è significativa tra i pazienti RR non-IgE e quelli RR IgE (Fig. 4).

In tre pazienti selezionati, con un lungo follow up (P3, P9, P10), la risposta proliferativa T cellulare alla  $\beta$ -lattoglobulina, è stata inoltre analizzata e correlata all'andamento clinico.

In P3 e P10, con forma IgE mediata, abbiamo rilevato un alto indice di proliferazione al momento della diagnosi (T1), rispettivamente SI = 10,3 e SI = 15,7. In P9 c'è stata una graduale riduzione parallelamente alla



**Figura 1.** 15/22 (68%) pazienti con storia di APLV mostrano una proliferazione alle PLV (responders). Tra questi il 73% risulta responsivo alla  $\beta$ -lattoglobulina.

graduale acquisizione della tolleranza (SI = 2,5 a T2 e SI = 1,1 a T3). In P10, invece, i valori della proliferazione sono rimasti elevati nei diversi tempi (SI = 13,9 a T2 e SI = 18,7 a T3), in accordo con la sua persistente sintomatologia allergica. Nel paziente P3, affetto da una forma non IgE mediata, si è evidenziato un indice di proliferazione, al momento della diagnosi, ancora più elevato (SI = 25) che è gradualmente diminuito durante l'acquisizione della tolleranza parziale (SI = 1,9 a T2) e totale (SI = 1,1 a T3).

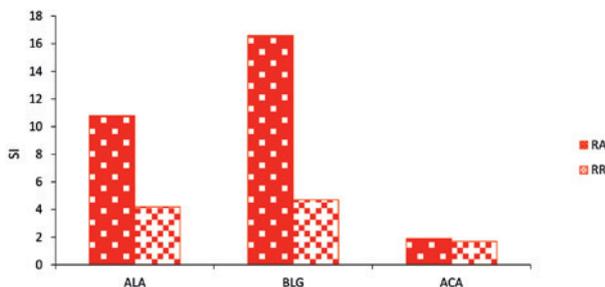
### Analisi del profilo citochinico verso le PLV estrattive nei pazienti P9 e P10

Nei pazienti, P9 e P10, abbiamo studiato la risposta Th1, Th2 e Th17 e la produzione di citochine infiammatorie e regolatorie sui sopranatanti dei T stimolati con BLG nei diversi tempi del follow up. In P9, abbiamo osservato un decremento dei valori di IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e IL-17 durante la progressione nell'acquisizione della tolleranza. In P10 invece IL-10 non si è modificata, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  sono molto aumentati e IL-5, IL-9, IL-13 e IL-17 sono lievemente diminuiti (Fig. 6 A e B).

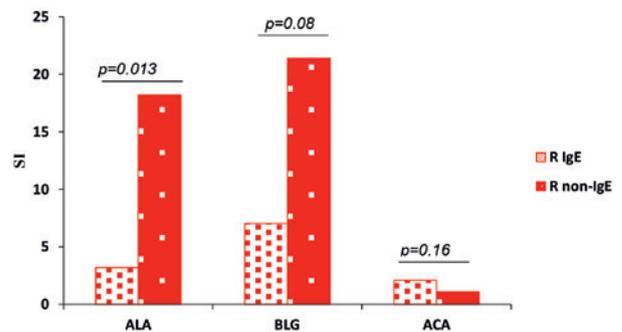
## Discussione

La  $\beta$ -lattoglobulina (BLG) è la proteina del latte, non presente nel latte umano, considerata tra tutte le PLV quella con la maggiore allergenicità<sup>10 11</sup>.

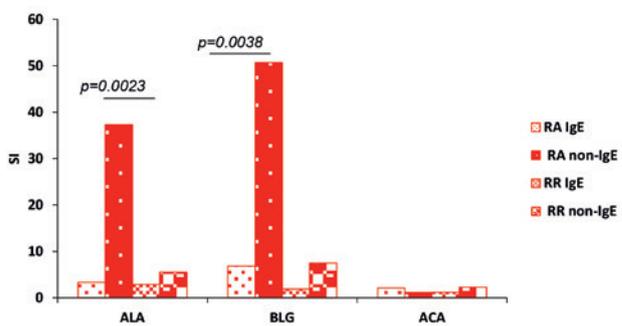
Il 73% dei nostri pazienti, sia quelli allergici alle PLV (RA) sia quelli che hanno acquisito la tolleranza (RR),



**Figura 2.** Risposta T proliferativa alle PLV dei 9/15 pazienti responders allergici (RA) e dei 6/15 in remissione (RR). La differenza non è significativa.



**Figura 3.** Indice di proliferazione alle PLV dei 15 pazienti responders con forma IgE (R IgE) e non IgE (R non-IgE). La differenza è significativa solo per la proteina ALA.

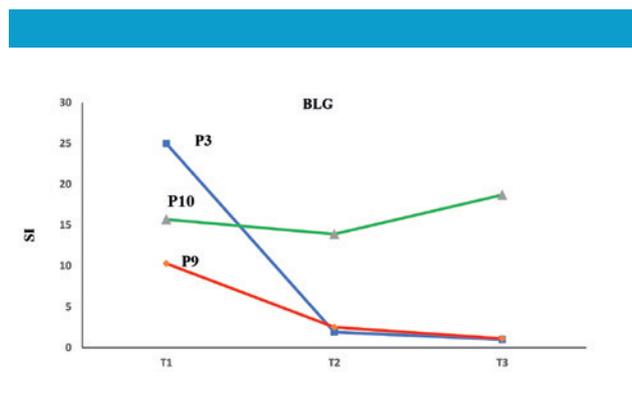


**Figura 4.** Correlazione tra l'indice di proliferazione alle PLV dei pazienti responders allergici (RA) e quelli in remissione (RR) e la presenza o meno di IgE specifiche. Nei RA non-IgE, la differenza di proliferazione è significativamente maggiore rispetto a quella dei RA IgE sia per BLG che per ALA.

è risultato responder (R), ovvero ha mostrato proliferazione specifica delle cellule T verso la BLG.

I pazienti RA tuttavia, hanno un indice di proliferazione maggiore rispetto a quelli RR. Tale dato è confermato anche nello studio di follow-up sui 3 pazienti selezionati. La proliferazione, molto elevata al momento della diagnosi, mostra un trend di riduzione in concomitanza con l'acquisizione della tolleranza clinica mentre si mantiene elevata con il persistere della sintomatologia allergica.

Questi dati, seppur limitati ad un numero esiguo di pazienti, suggeriscono che la proliferazione T cellulare



**Figura 5.** Risposta proliferativa specifica alla  $\beta$ -lattoglobulina (BLG) nei pazienti P3, P10 e P9. Durante il follow up P3 e P9 hanno acquisito una tolleranza parziale (T2) e poi completa (T3). P10 è tuttora allergico.

allergene specifica potrebbe rappresentare un marker per valutare l'acquisizione della tolleranza, soprattutto nei pazienti a rischio di reazioni anafilattiche.

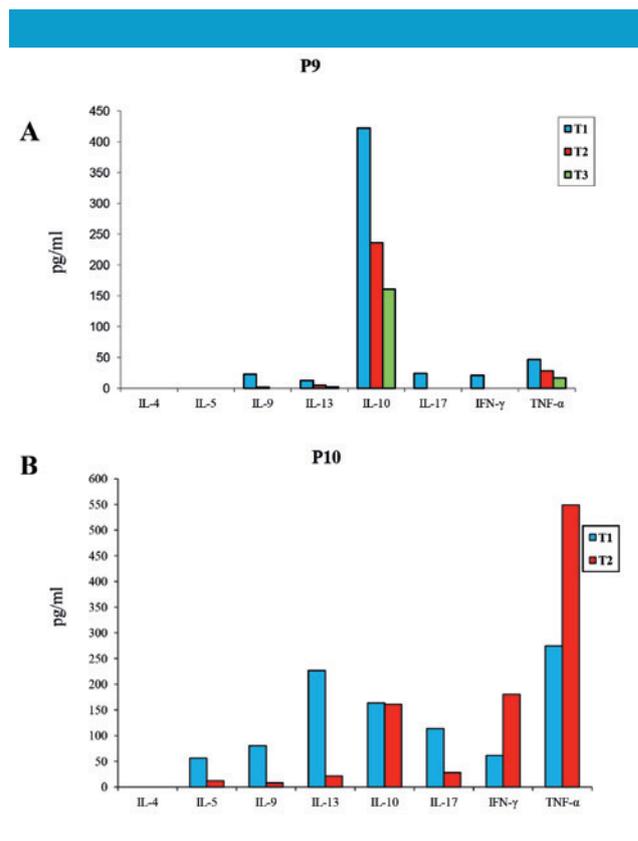
Le manifestazioni allergiche possono essere IgE e non IgE mediate. In entrambe le forme, un ruolo cardine è svolto dalle cellule T, la cui attivazione rappresenta lo step iniziale per determinare il tipo di risposta immune<sup>12</sup>. È stato riportato che l'ingestione di latte, in pazienti allergici con APLV IgE mediate, può indurre un aumento della proliferazione cellulare verso la BLG<sup>9</sup>.

Nel nostro studio, tutti i pazienti Responders, sia allergici che in remissione, con forme non IgE mediate hanno un indice di proliferazione verso BLG maggiore di quelli dei pazienti con forma IgE mediate. La differenza di proliferazione tra forme non IgE mediate e quelle IgE mediate diventa statisticamente significativa nel gruppo dei pazienti tuttora allergici.

Questi risultati suggeriscono che, in assenza di altri parametri quali prick test e IgE specifiche, nei bambini con forma non IgE mediate, la presenza di un alto indice di proliferazione cellulare-allergene specifico potrebbe essere, in associazione alla storia clinica, un parametro utile per una conferma diagnostica.

In questo senso potrebbero essere interpretati gli alti valori di indice di proliferazione riscontrabili nel paziente P3 al momento della diagnosi.

Inoltre l'analisi dei dati eseguita sui tre pazienti selezionati, affetti da forma severa di allergia e di cui abbiamo un lungo follow-up, conferma lo stretto legame tra andamento clinico della manifestazione allergica e



**Figura 6.** Produzione di citochine nei pazienti P9 e P10 durante il follow up.

risposta T proliferativa alle PLV durante le diverse fasi di malattia. Nello specifico, P9 e P3 mostrano una progressiva riduzione nella proliferazione T cellulare nei confronti della BLG, in parallelo con l'acquisizione della tolleranza; P10 invece, tuttora allergico, ha mantenuto negli anni un alto indice di proliferazione T verso PLV. Riguardo il profilo citochinico, come precedentemente descritto<sup>13</sup>, abbiamo trovato nel sopranatante delle colture T cellulari un più alto livello di citochine Th2 in P10 rispetto a P9. Solo la citochina IL-4 è risultata indosabile, in entrambi i pazienti. Ciò potrebbe essere dovuto al suo consumo durante il lungo periodo di coltura necessario alla procedura sperimentale.

In P9 abbiamo riscontrato, a T1, alti valori di IL-10 verosimilmente correlati ad una iniziale e imminente tolleranza. Nei controlli successivi, il declino graduale di IL-10 è andato in parallelo con la riduzione dei sintomi e con l'acquisizione della completa tolleranza. Questo dato è in accordo con precedenti studi che hanno dimostrato che IL-10 e le cellule T che producono IL-10

sono indotte precocemente durante l'induzione di tolleranza<sup>12-14</sup>. In P10, invece, che tuttora non ha acquisito la tolleranza verso PLV, i livelli di IL-10 non sono cambiati durante il follow up.

La graduale riduzione di TNF $\alpha$  in P9 ed il suo aumento in P10 conferma che TNF $\alpha$  è coinvolto nella patogenesi dell'infiammazione allergica.

Il ruolo dei Th17 nell'allergia alimentare non è chiaro<sup>15-16</sup>. In nostri precedenti studi su bambini allergici alle PLV, abbiamo osservato che la stimolazione di PBMC con PLV aumenta la secrezione di IL-17<sup>17</sup> e che alti livelli di IL-17 al momento della diagnosi sembrano correlati con la persistenza della sintomatologia clinica<sup>13-17</sup>. In conclusione, i nostri dati dimostrano che la proliferazione T cellulare allergene specifica, soprattutto verso BLG, e il pattern citochinico differiscono tra pazienti allergici e tolleranti.

In particolare, l'indice di proliferazione diminuisce parallelamente all'acquisizione della tolleranza. Inoltre, nei pazienti allergici alle PLV la proliferazione T cellulare è significativamente superiore nelle forme non IgE mediate.

I nostri dati, anche se preliminari, suggeriscono che la valutazione della proliferazione T cellulare BLG specifica, nei bambini allergici alle PLV, potrebbe essere di ausilio sia nella diagnosi, soprattutto nelle forme non IgE mediate, sia nella valutazione del raggiungimento della tolleranza.

### Conflitto di interessi

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

### Bibliografia

- Mehaudy R, Parisi C, Petriz N, et al. Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital. *Arch Argent Pediatr* 2018;116:219-223.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *EAAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Allergy* 2014;69:992-1007.
- Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
- Tsabori S, Douros K, Priftis KN. Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14:16-26.
- Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, et al. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol Rev* 2006;212:28-50. Review. Erratum in: *Immunol Rev* 2006;213:257.
- Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567-75.
- D'Apolito M, Campanozzi A, Giardino I, et al. Levels of inflammatory cytokines from peripheral blood mononuclear cells of children with cow's milk protein allergy. *Turk Pediatr Ars* 2017;52:208-212.
- Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679-88.
- Vocca I, Canani RB, Camarca A, et al. Peripheral blood immune response elicited by beta-lactoglobulin in childhood cow's milk allergy. *Pediatr Res* 2011;70:549-54.
- Wal JM. Immunochemical and molecular characterization of milk allergens. *Allergy* 1998;53(46 Suppl):114-7.
- Kondo M, Kaneko H, Fukao T, Suzuki K, et al. The response of bovine beta-lactoglobulin-specific T-cell clones to single amino acid substitution of T-cell core epitope. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:592-8.
- Tiemessen MM, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:932-9.
- Chini L, Pacciani V, Corrente S, et al. Kinetics of in vitro response to  $\beta$ -lactoglobulin in children allergic to and tolerant of cow's milk protein. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:275-7.
- Fishbein AB, Qamar N, Erickson KA, et al. Cytokine responses to egg protein in previously allergic children who developed tolerance naturally. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:667-70.
- Herberth G, Daegelmann C, Röder S, et al. IL-17E but not IL-17A is associated with allergic sensitization: results from the LISA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1086-90.
- Dhuban KB, d'Hennezel E, Ben-Shoshan M, et al. Altered T helper 17 responses in children with food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:318.
- Pacciani V, Silenzi R, Corrente S, et al. Induction of Th17 after allergen stimulation in children affected by Cow's milk allergy. XIV Meeting of European Society of Immunodeficiencies (ESID), Istanbul-Turkey. P299;2010:150.



## Il “perché” dello *skin care* nella dermatite atopica

Elena Galli<sup>1</sup>  
Nunzia Maiello<sup>2</sup>  
Giampaolo Ricci<sup>3</sup>  
Elisa Anastasio<sup>4</sup>  
Giuseppe Baviera<sup>5</sup>  
Lucia Caminiti<sup>6</sup>  
Elena Carboni<sup>4</sup>  
Rossella Carello<sup>1</sup>  
Francesca Cipriani<sup>3</sup>  
Iria Neri<sup>7</sup>

<sup>1</sup> UOS ImmunoAllergologia Pediatrica, Ospedale San Pietro FbF, Roma; <sup>2</sup> Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli; <sup>3</sup> Università di Bologna; <sup>4</sup> Clinica Pediatrica, Università degli Studi “Magna Grecia”, Catanzaro; <sup>5</sup> Pediatria-Allergologo, Libero Professionista, Roma; <sup>6</sup> UOS Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Patologia Umana dell’Adulto e dell’Età Evolutiva G. Barresi, Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Messina; <sup>7</sup> UO Dermatologia, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Università di Bologna

**Parole chiave:** *dermatite atopica, skin care, emollienti, idratanti*

### Corrispondenza

**Elena Galli**  
UOS ImmunoAllergologia Pediatrica, Ospedale San Pietro FbF, Roma  
E-mail: galli.elena@fbfrm.it

### Abstract

È noto come la patogenesi della dermatite atopica sia determinata dall’interazione fra fattori genetici, epigenetici ed ambientali, eterogeneo spettro di difetti immunologici e numerose alterazioni della barriera e del microbioma cutaneo. Questa complessa patogenesi ci induce subito a comprendere perché attualmente non esista ancora una terapia definitiva della malattia.

Il trattamento di base consiste nel cercare di raggiungere rapidamente un buon miglioramento cutaneo e un buon controllo del prurito e mantenere questa situazione “ottimale” stabile il più a lungo possibile mediante un corretto e costante utilizzo di emollienti e detergenti specifici, il cosiddetto *skin care*.

L’utilizzo quotidiano dello *skin care*, consigliato da tutte le più recenti Linee Guida, rappresenta infatti un complemento indispensabile per aiutare il ripristino delle funzioni della barriera cutanea sempre altamente compromessa nella dermatite, anche in apparente fase di benessere.

### Cute nel bambino sano

L’epidermide è un organo che si auto-rinnova continuamente e nello stesso tempo costituisce una formidabile barriera fisica in grado di impedire la penetrazione di microrganismi e di trattenere umidità e nutrienti. Ma è anche molto di più: è la prima difesa immunologica ed un complesso ecosistema conosciuto come “microbiota cutaneo”.

Nel lattante la barriera cutanea è ancora in fase di sviluppo e va incontro fino ai 24 mesi di vita ad un processo di ottimizzazione, in grado di equilibrarne crescita, termoregolazione e funzioni. Lo spessore dei diversi strati dell’epidermide infantile, in particolare dello stato corneo (SC), è inferiore rispettivamente del 20%-30% rispetto a quello dell’adulto, così come sono ridotti il numero degli strati di corneociti e le loro dimensioni. Il rapporto superficie corporea/peso nel neonato è di 5 volte maggiore rispetto a quello dell’adulto, così che la maggior esposizione relativa all’ambiente esterno, unitamente ad una maggior fragilità della barriera, aumenta il rischio di danni, infezioni e/o tossicità percutanea. Fino all’età di 5 anni, la cute differisce anche per quanto riguarda la proprietà di trattenere e trasportare acqua: la cute del lattante, in particolare, è più soggetta a perdere acqua e a diventare secca, anche se il suo SC è più idratato, dal momento che perde acqua più velocemente.

Il microbiota cutaneo, rappresentato da diversi batteri, virus e miceti, si inizia a formare al momento della nascita quando il feto passa da un ambiente uterino “sterile” a quello esterno, contaminandosi. Esso è come un secondo organo invisibile, con un proprio genoma, in dialogo costante con il sistema immune innato ed adattivo, risponde a germi indesiderati tramite produzione di peptidi antimicrobici (AMPs) e modula a sua volta il sistema immune promuovendo la funzione di linfociti Th1 helper tramite la produzione di citochine. Il microbiota risiede in un film idrolipidico (composto da acqua, lipidi, acidi grassi liberi e steroli) in grado di fornire alla cute proprietà idrofobiche ed un pH acido, com-

preso tra 4,2 e 6,1. Lo strato cutaneo più esterno, a diretto contatto con l'ambiente, è di norma inospitale verso i germi patogeni a causa della sua bassa umidità, marcata acidità ed abbondanza di germi commensali. In un soggetto sano quindi una normale permeabilità di barriera ed una adeguata barriera antimicrobica impediscono l'invasione e la colonizzazione da parte di microrganismi patogeni.

## Cute nella dermatite atopica

Nella dermatite atopica (DA) sono presenti invece alcune mutazioni dei geni codificanti le proteine che contribuiscono alla struttura ed alla buona funzionalità di barriera, quali ad esempio filaggrina (FLG), desmogleina 1, corneodesmosina ed inibitore della serin proteasi Kazal tipo 5. La FGL viene scissa in diversi prodotti che costituiscono il fattore di idratazione naturale (NMF), importante per mantenere l'idratazione cutanea ed un basso pH. Quando la FGL è ridotta, come si riscontra nel 30% circa dei pazienti con DA, il pH della superficie cutanea vira verso l'alcalinità (pH tipico della DA), facilitando la crescita batterica. Il danno di barriera comporta inoltre ridotti livelli di sfingosine e di ceramidi, che sono i maggiori lipidi in grado di trattenere acqua nello SC. Le sfingosine, in condizioni normali, esercitano un potente effetto antimicrobico e sono particolarmente protettive nei confronti di microrganismi quali lo *Staphylococcus aureus* (SA); ovviamente, i loro bassi livelli nella DA condizionano una minor difesa verso lo SA, che è in grado di causare direttamente la demolizione dei ceramidi, tramite il rilascio di una specifica ceraminidasi batterica.

Nella DA è presente anche un'aberrante organizzazione lamellare, un'alterata attività della serin proteasi e delle claudine, proteine trans membrana costituenti le giunzioni strette (TJ) e presenti nello strato granuloso, ed una infiammazione cutanea caratterizzata da un milieu citochinico bifasico. Nella fase acuta sono reclutate prevalentemente cellule di tipo Th2 mentre nella fase cronica è reperibile un immuno-fenotipo misto, di tipo Th2, Th1 e Th17.

L'eccessiva produzione di citochine Th2 è in parte spiegata dagli alti livelli presenti di Linfopoietina timica stromale, potente induttore della risposta Th2, che porta ad una aumentata produzione di citochine proin-

fiammatorie, in particolare IL-4, IL-5, IL-13 ed IL-31 che contribuiscono a sopprimere l'espressione AMPs nei cheratinociti, contribuendo alla colonizzazione da SA e all'aumentato rischio di superinfezioni batteriche o virali. Non solo, l'infiammazione di tipo Th2 può anche determinare una “downregulation” delle proteine di barriera, specie della FLG. L'IL-4 downregola la risposta IL-17 e devia le cellule immuni innate, quali le cellule dendritiche, a controbattere le risposte Th17 nell'infiammazione cutanea. È da tempo noto come le cellule che producono IL-17 siano coinvolte nella protezione contro i batteri patogeni, per cui di fatto l'IL-4 sopprime le risposte immuni antibatteriche sia a livello immunità innata sia a livello immunità adattativa, il che spiega ulteriormente i fenomeni di colonizzazione e di infezione da SA presenti nella DA. In tutti i pazienti affetti da dermatite, il microbioma cutaneo entra in disbiosi: risulta infatti molto differente rispetto a quello rilevabile nella cute sana, il suo film idrolipidico è sempre deteriorato (povero in acidi grassi, trigliceridi e colesterolo) o persino assente ed i germi che lo caratterizzano sono prevalentemente germi transitori come SA ed in misura minore *Candida albicans* e *Staphylococcus epidermidis* (SE).

Con l'utilizzo della metagenomica è stato possibile perfezionare lo studio del microbioma cutaneo: gravità della DA e sue riacutizzazioni sono associate ad una ridotta diversità batterica ed aumentata presenza dello SA, mentre tale diversità batterica (con aumento di Streptococchi, Propionibatteri e Corynebatteri) si normalizza durante le fasi di remissione della malattia. Lo SE recita il ruolo del “buono”, mentre lo SA rappresenta il “cattivo”, poiché causa, come noto, infezione e stato di malattia. Da notare che anche i germi commensali sono normalmente in grado di produrre AMPs capaci di controllare la crescita dello SA e di stimolare i TLR, potenziando così il ruolo delle giunzioni strette nel limitare un'ulteriore penetrazione di germi e di allergeni. Per tutti questi motivi, sarebbe importante, ai fini del controllo degli alti livelli di colonizzazione da parte dello SA, poter agire direttamente sulla disbiosi, riducendola (Box 1).

## Cenni sullo *skin care*

L'eterogeneità della patogenesi della DA ci fa capire perché non esista ancor oggi una terapia risolutiva per

### Box 1. Fattori che favoriscono la colonizzazione/infezione da parte dello S.a.

Alterata barriera cutanea (in particolare per deficit della filaggrina primitivi o determinati dalle citochine Th2).

Alto pH (valori di pH tra 7 e 8 normalmente presenti nella cute lesa di soggetti con DA favoriscono il processo di adesione).

Riduzione Th2-mediata dei livelli di ceramidi attraverso la down-regolazione degli enzimi serin palmitoiltransferasi 2, sfingomielinasi acida e b-gliucocerebrosidasi.

Aumentata capacità di adesione da parte dello SA secondaria a iperproduzione IL4-dipendente di fibronectina e fibrinogeno.

Ridotta espressione nei cheratinociti di peptidi antimicrobici (AMP) indotta anche dalle citochine Th2 IL-4, IL-10 e IL-13.

Disbiosi cutanea: una ridotta diversità del microbiota cutaneo precede le riaccensioni della DA, come anche una elevata diversità del microbioma cutaneo sembra essere essenziale per una pelle sana.

questo disordine e ci rende facile comprendere come il cardine della sua terapia di base sia rappresentato dal cosiddetto Skin Care, ossia da un'attenta e quotidiana attenzione al ripristino e al mantenimento della barriera cutanea alterata, attraverso l'utilizzo di specifici emollienti e detergenti.

## Idratanti/Emollienti

Gli idratanti funzionano riducendo la secchezza cutanea e la perdita transdermica di acqua, dando una sensazione di comfort e riducendo in parte il prurito. I componenti degli idratanti possono essere idrofili o lipofili: i primi sono prevalentemente importanti per l'idratazione della cute, mentre i secondi sono progettati per rimanere sulla superficie cutanea come strato occlusivo (impermeabilizzante) al fine di impedire l'evaporazione dell'acqua e favorire il recupero della barriera.

L'architettura dello SC è il fattore più importante nella regolazione del flusso di acqua, nella sua ritenzione a livello cutaneo e nel livello globale di idratazione. Gli elementi chiave per la formazione e il corretto funzionamento dello SC sono rappresentati dalla produzione di corneociti, dai lipidi dello SC, dal fattore idratante naturale e dal processo di desquamazione.

I corneociti rappresentano la barriera fisica dello SC e in condizioni di buona idratazione contribuiscono alla sua elasticità. Gli strati lipidici funzionano come bar-

riera umidificante e, pur impedendo l'ingresso di molte sostanze chimiche, sono i mezzi per far penetrare la maggior parte delle sostanze applicate per via topica. I **ceramidi** sono i principali costituenti lipidici e, insieme a lipidi neutri, formano fogli intercellulari larghi laminati che agiscono come barriere nei confronti dell'ambiente. Composti lipofili come colesterolo, ceramidi e triceramidi nanocapsulati, vengono utilizzati nella formulazione delle creme cutanee; sono facilmente incorporati nei liposomi e rendono la pelle più morbida e liscia.

Con il termine **NMF** si intende invece un mix di molecole igroscopiche, costituite principalmente da aminoacidi (derivati dalla FLG), urea, zuccheri e sali che aiutano a mantenere l'idratazione dentro i corneociti. La produzione naturale di NMF è direttamente correlata all'umidità esterna: quando c'è bassa umidità nello SC i corneociti si accumulano sulla superficie della cute determinando così secchezza. La presenza degli NMF nella cute è quindi di fondamentale importanza perché mantengono il giusto tasso di umidità, consentendo di conservare integra, elastica e flessibile la superficie epidermica. Purtroppo, essendo l'NMF in buona parte idrosolubile o comunque asportabile con solventi e/o con detergenti, è facile perderne l'azione imbibente e idratante. La reidratazione dovrebbe essere una funzione abituale dopo ogni lavaggio per permettere il mantenimento del cosiddetto "mantello idro-lipidico epidermico", costituito da sebo, sudore e NMF, in assenza del quale l'epidermide diviene secca, disidratata, screpolata.

È stato suggerito che gli emollienti non solo formano uno strato inerte epicutaneo, ma sarebbero anche capaci di penetrare nella cute influenzandone struttura e funzione. In generale quindi, possiamo affermare che l'idratazione comporta la riparazione della barriera cutanea, mantenendo e/o aumentando il contenuto di acqua, riducendo la TEWL, ripristinando la capacità delle barriere lipidiche di attrarre, trattenerne e ridistribuire l'acqua e mantenere l'integrità e l'aspetto normale della pelle.

Una classificazione classica, basata sul meccanismo di azione, suddivide gli I/E in **umettanti**, **occlusivi**, **emollienti** (Tab. I).

Più recentemente, in alcune formulazioni della cosmesi dermatologica denominate **emollienti con azione antiinfiammatoria**, sono stati aggiunti ingredienti attivi, con proprietà antiinfiammatorie e/o anti pruriginose, allo scopo di ridurre l'uso di corticosteroidi topici (mi-

nimizzando così i loro effetti collaterali) e di migliorare la clinica del paziente.

La scelta della formulazione più idonea da utilizzare andrà effettuata in base al grado di secchezza cutanea, alla sede di applicazione nonché all'estensione della superficie cutanea interessata. È importante però che i pazienti con dermatite utilizzino un emolliente a loro gradito perché solo una “compliance ottimale” è in grado di garantire una gestione ottimale della DA. Un prodotto emolliente “ideale” dovrebbe essere in grado di idratare bene la cute, calmare il prurito e la sensazione di bruciore, ridurre in qualche modo l'infiammazione, sostituire i lipidi carenti della barriera, contrastare i microrganismi patogeni. Inoltre, non dovrebbe avere un cattivo odore, dovrebbe essere il più sterile possibile, non contenere conservanti, irritanti o allergeni topici, e, possibilmente, non contenere profumi. Infine, dovrebbe essere di facile applicazione per i

pazienti di tutte le età ma specie per i bambini (Box 2). Una recente Cochrane sull'utilizzo degli emollienti nella DA conclude:

“La maggior parte degli idratanti hanno mostrato effetti benefici, producendo risultati migliori quando vengono utilizzati con un trattamento attivo, prolungando il tempo intercorso tra una riacutizzazione e l'altra, riducendo il numero di riacutizzazioni e della quantità di corticosteroidi topici necessari per ottenere simili riduzioni della gravità dell'eczema. Non sono state trovate però prove attendibili che un idratante sia migliore di un altro”.

## Emollienti e microbioma

I cosmetici ed i trattamenti dermatologici forniscono alla cute componenti esterni capaci di modificare le

**Tabella I.** Classificazione degli idratanti/emollienti sulla base del loro meccanismo d'azione.

Classe	Meccanismo d'azione	Omologia biologica	Alcuni esempi	
Umettanti	Attraggono e legano acqua dagli strati più profondi dell'epidermide allo SC	NMF nei corneociti	Glicerina	
			Alfa-idrossi acidi	
			Acido ialuronico	
			Sorbitolo	
			Urea	
Occlusivi	Da film idrofobico a ritardare la TEWL dello SC	Doppio strato lipidico intercellulare	Cera Carnauba	
			• Ceramide	Lanolina
			• Colesterolo	Oli minerali
			• Acidi grassi liberi	Olio d'oliva
				Petrolato
		Silicone		
Emollienti	Levigano la pelle attraverso il riempimento delle fessure tra i corneo citi desquamati	Lipidi naturali della cute e del sebo	Collagene	
				Fiocchi di avena colloidale
				Elastina
				Gliceril stearato
				Isopropil palmitato
				Burro di karitè
				Acido stearico

SC strato sottocutaneo; NMF fattore di idratazione naturale; TEWL perdita di acqua transepidermica

**Box 2. Azione degli idratanti.**

Sono in grado di aumentare il contenuto di acqua nello SC, quindi la loro azione più importante è quella idratante, evidente già 30-60 minuti dopo l'uso e che di solito perdura circa 4 ore.

Alcune preparazioni sono dotate di azione antiinfiammatoria con un effetto lenitivo sulla pelle infiammata.

Alcune preparazioni presentano anche un'azione antipruriginosa.

Hanno azione foto-protettiva, infatti filtri solari con fattore di protezione variabile sono incorporati nelle creme idratanti che garantiscono una protezione solare supplementare.

Altri azioni: miglioramento della qualità della vita, azione antimicrobica sui germi superficiali della cute, azione favorente la guarigione delle ferite (l'acido ialuronico in particolare svolge tale ruolo).

sue caratteristiche nutrizionali e di agire sul suo microbioma, formato da milioni di batteri per centimetro quadrato, differenti tra loro, che coabitano, combattono e collaborano anche con il sistema immune dell'ospite, come già accennato. Ogni soggetto ha un suo microbioma unico, legato al proprio corredo genetico ma fortemente influenzato da alcune variabili, tipo stile di vita, età, emozioni, comunità, dieta, prodotti per igiene e farmaci. È possibile quindi che condizioni sfavorevoli, quali ad esempio la dermatite, possano far emergere una alterata comunità di germi e condurre a condizioni di disbiosi.

In teoria, può essere possibile "manipolare" il microbioma cutaneo alterato con un nuovo approccio terapeutico, applicando, sulla cute, ad esempio, estratti da

germi gram negativi non patogeni uccisi, per modulare o bilanciare il suo sistema immune.

Dotata di interessante attività antiinfiammatoria è una crema a base di *Vitreoscilla filiformis* (VF), un batterio che si trova nelle acque sodio-solfuree con proprietà idratanti. Una valutazione qualitativa e quantitativa della colonizzazione microbica cutanea starebbe ad indicare che il lisato di VF riduce la colonizzazione cutanea dello stafilococco per un effetto diretto immunomodulatorio, con induzione di peptidi antimicrobici. Questi lisati stimolano la produzione di  $\beta$ -defensine e di altri meccanismi di difesa immune innata, tramite attivazione dei *toll-like receptor 2* e alla produzione di IL-10.

Altra possibilità di "manipolazione" del microbioma cutaneo potrebbe avvenire tramite l'impiego di prebiotici per uso topico, che potrebbero agire sui meccanismi naturali di difesa della cute con il vantaggio della relativa stabilità dei carboidrati che li costituiscono. I prebiotici sono infatti il substrato preferenziale per la flora microbica benefica presente sulla cute che può prosperare e contenere la crescita dei germi patogeni. Infatti, i ceppi saprofitici possono metabolizzare sia glucosio sia gluco-oligosaccaridi a differenza dei ceppi indesiderabili, che si alimentano solo di glucosio. Alcuni Autori hanno già sottolineato la capacità dei gluco-oligosaccaridi, applicati per via topica, di controllare la colonizzazione dello SA sulla cute di pazienti affetti DA.

Interessante è anche un eventuale ruolo dei simbioti-

**Tabella II. Interazione fra cute, microbioma ed emollienti.**

Come il microbiota cutaneo interagisce con le cellule della cute umana	Come le cellule della cute umana interagiscono con il microbiota cutaneo	Come lo Skin Care può interagire con il microbiota cutaneo
Le proteasi possono interferire con la desquamazione dei corneociti	Fornisce nutrienti	Il tensioattivo dei detergenti può interagire con le membrane microbiche
Le lipasi danneggiano i lipidi di superficie con effetti irritanti	Controlla la crescita attraverso l'immunità innata (peptidi antimicrobici, lipidi) e controllando il pH della superficie cutanea	Gli emollienti interagiscono con i microambienti locali alterando la composizione del microbioma
Può presentare gli antigeni alle cellule immuni presenti nella cute	Controlla la virulenza creando una barriera fisica contro la penetrazione dei vari batteri	Le creme barriera possono rafforzare la superficie cutanea contro la penetrazione batterica
Può aiutare nella difesa contro gli agenti comuni	Controlla la composizione del microbioma creando microambienti locali (umido, secco, sebaceo)	Possibili effetti di preservazione
I meccanismi del quorum-sensing possono danneggiare le cellule dell'epidermide?		Effetti sul pH?

ci, che includono componenti prebiotici, come i GOS (galattoligosaccaridi) ed i FOS (fruttoligosaccaridi) e ceppi probiotici inattivati di lattobacilli (*L. casei*, *L. acidophilus*). I Simbiotici potrebbero contribuire al miglioramento delle difese immuni cutanee e modularne le risposte immunologiche, intervenendo sulla flora batterica cutanea (Tab. II).

## Detergenti

Nello Skin care quotidiano della dermatite non si può assolutamente prescindere da una corretta detersione che è altrettanto fondamentale per il benessere cutaneo.

Le Linee Guida 2014 di Eichenfield, attribuiscono ad una corretta detersione una Forza di Raccomandazione C con un livello di evidenza 2 (Box 2). Il compito della detersione è ovviamente quello di rimuovere dalla cute lo sporco, sia di origine esogena (contaminazione ambientale) sia endogena (debris tessutali e secrezioni sebacee). Lo sporco esogeno si adagia al "film idrolipidico di superficie" per cui la detersione, per essere efficace, deve rimuovere anche parte di questo film idrolipidico. Il limite maggiore della detersione è rappresentato perciò proprio da una rimozione eccessiva di tale film, con conseguenze negative per la pelle. Quando la detersione è condotta in maniera troppo "aggressiva" si ha infatti un'esposizione delle strutture cheratiniche all'ambiente, permettendone il contatto diretto con le molecole tensioattive, utilizzate appunto nei prodotti di pulizia. In altre parole, i detergenti "aggressivi" possono asportare, oltre ai trigliceridi del sebo di superficie, anche ceramidi, acidi grassi e colesterolo, alterando il "cemento" dello stato corneo e peggiorando così le condizioni della barriera cutanea. I lipidi intercorneocitari rivestono un'importante funzione di coesione cellulare ed idratante poiché all'interno dello spazio intercorneocitario, tra una catena lipidica attaccata ad un corneocita e l'altra attaccata all'altro corneocita, sono imbrigliate le molecole dell'acqua. L'asportazione dello strato lipidico per una detersione non corretta e/o l'esfoliazione del corneo, portano a liberare all'esterno queste molecole di acqua favorendo la disidratazione della cute che diviene inoltre più facilmente permeabile alle sostanze estranee e può

andare in contro anche a fenomeni di sovrinfezione. È importante sottolineare inoltre, come, insieme ad aggressioni ambientali e stress, la detersione costituisce uno dei principali fattori in grado di modificare il pH cutaneo che, in condizioni fisiologiche, deve essere tendenzialmente acido. Abbiamo già ricordato, come il pH acido sia essenziale per mantenere funzionali le proteasi che devono rompere i corneodesmosomi e regolare l'esfoliazione dello strato corneo, mantenendone il giusto spessore. Se questo pH acido viene alterato e spostato verso l'alcalinità (come si presenta nella dermatite), si assiste al proliferare di germi e alla denaturazione di sostanze presenti nel film idrolipidico. La sudorazione eccrina, con il suo contenuto in sali ed amminoacidi, rappresenta uno dei principale sistema tampone in grado di portare ad un veloce ripristino del pH cutaneo, ma spesso i detergenti "aggressivi" possono permanere a livello corneo anche dopo il risciacquo e causare un'esposizione cronica, con ulteriore degradazione della barriera a causa di infiammazione e stress ossidativo. Caratteristica dei corneociti, oltre l'assenza di nucleo, è di avere una parete cellulare rigida ed indurita per la presenza di particolari proteine e, tra gli enzimi implicati nella loro sintesi, le transglutaminasi giocano un ruolo importante. È noto come detergenti "aggressivi" riducono anche l'attività delle transglutaminasi e la corretta formazione dell'"envelope" corneocitario, danneggiando ulteriormente la funzione dell'epidermide.

Inoltre, quando l'involucro cellulare dei corneociti si altera, anche l'acqua legata all'interno del NMF si libera e viene persa, contribuendo così a peggiorare la situazione della cute rendendola sempre più secca.

Lavare la cute solo con l'acqua non rimuove tutte le impurità perché alcune sostanze sono liposolubili e necessitano pertanto dell'uso di prodotti capaci di emulsionarli in fini goccioline che poi sono rimosse con l'acqua. Questi prodotti, conosciuti come surfactanti o detergenti, agiscono diminuendo la tensione superficiale che consente ai grassi di rimanere sulla superficie cutanea.

È possibile detergere con due modalità differenti:

1. **Detersione per contrasto** che utilizza molecole tensioattive in grado di solubilizzare i grassi e lo sporco nell'acqua. Rappresenta la modalità più comune, specialmente per vaste superfici corporee.

**2. Detersione per affinità** che utilizza il potere solvente dei lipidi nei confronti dei grassi, senza che sia necessaria acqua. Questa detersione è indicata invece per la pulizia di piccole superfici. Si possono utilizzare emulsioni fluide come latte detergente, nel quale quasi sempre la sostanza tensioattiva è la paraffina liquida, oli da bagno, miscele lipidiche con piccole quantità di tensioattivi ed emulsioni detergenti, con caratteristiche intermedie, che possono essere utilizzate con o senza risciacquo, a seconda delle specifiche caratteristiche.

In una malattia con difetti di barriera così specifici ed importanti è preferibile utilizzare detergenti il più possibili dermocompatibili. È opportuno perciò, specialmente nei casi con lesioni cutanee di media-grave severità e frequenti recidive, consigliare basi lavanti di approccio recente, costituite da tensioattivi anionici deboli o anfoteri, anche se più costosi. Come già ricordato, questo tipo di detergenti non rispettano l'idea tradizionale di pulizia (sono poco o nulla schiumogeni) quindi è necessario spiegare al paziente la loro effettiva utilità, sottolineando come le loro caratteristiche siano di particolare utilità nella dermatite e come sia bene utilizzarli anche nelle fasi di quiescenza della malattia.

È fondamentale educare il paziente e i genitori sul tipo di detergente da utilizzare e se possibile dare loro una lista dei nomi commerciali più idonei al singolo caso, ma sempre con un pH acido (5,5-6), senza profumi e conservanti, possibilmente in formulazioni liquide che sono di più facile risciacquo. Le soluzioni detergenti con alto Ph incrementano la produzione di serinproteasi e possono anche peggiorare il prurito. Uno studio recente sottolinea come il 75% dei genitori dei bambini sopra i 5 anni preferiscano detergere attraverso la doccia, rispetto al bagno, che è invece preferito per i più piccoli. È importante seguire le preferenze dei pazienti.

Per quanto riguarda che frequenza consigliare nei riguardi di docce e/o bagni, non esistono dati unanimi in letteratura bensì, in realtà, due opposte correnti di pensiero. Alcuni autori affermano che la cute alterata non "sopporti" frequenti lavaggi, che possono renderla ancora più secca. Altri autori affermano invece che bagni quotidiani siano indispensabili per la rimozione delle croste e di altre "impurità" (acari ad esempio), svolgendo al contempo un effetto inibitorio sulla crescita dello Staphylococco aureo, che come abbiamo

visto gioca un ruolo negativo nel microbioma cutaneo. È corretto adattarsi al singolo caso: se un bambino dopo il bagno non manifesta una sensazione negativa, associata ad incremento del prurito e nervosismo, può continuare ad eseguire il bagno senza problemi, specialmente durante gli episodi di riacutizzazione clinica. Al contrario, chi sperimenta una esperienza negativa ed è in fase di remissione clinica, deve limitarlo a due-tre volte a settimana.

In ogni caso, il bagno dovrebbe essere eseguito per non oltre 10-15 minuti, in acqua tiepida, a circa 37-37,5 gradi, che rappresenta una temperatura confortevole per il paziente. Usciti dalla vasca si dovrebbe gentilmente eliminare l'eccesso di acqua con un asciugamano morbido, senza strofinare, ed applicare entro 3 minuti, quando la cute è ancora umida poiché si è evitata l'evaporazione, uno specifico emolliente al fine di assicurare un'idratazione ottimale.

In alcuni pazienti si potrebbe eseguire il bagno con sostanze antisettiche per evitare e/o migliorare l'impetigine, anche se gli studi ad oggi pubblicati sono contrastanti. Si può utilizzare il permanganato di potassio (KMnO<sub>4</sub>) a basse concentrazioni 1/10.000, concentrazioni maggiori possono irritare e seccare la pelle, e si consiglia di preparare la soluzione a parte, per avere la certezza che i cristalli si siano sciolti prima di immergere il bambino. Può anche essere utilizzata la clorexidina 5/1000-5/10000.

Dal 2007 si è affermato, specie negli USA, anche la tendenza ad utilizzare sodio ipoclorito (NaClO) diluito nell'acqua del bagno, sempre allo scopo finale di controllare la proliferazione dello Stafilococco aureo. I bagni di candeggina non hanno solo un effetto antimicrobico legato direttamente all'ipoclorito, ma anche un effetto antiinfiammatorio poiché l'ipoclorito nei cheratinociti umani è in grado anche di agire su due geni dell'NF-kB che regolano la risposta infiammatoria nella cute. Si consigliano 2 bagni a settimana per 5-10 minuti, con candeggina commerciale al 6% alla concentrazione finale di 0.005% ossia mezza tazzina in circa 150 litri di acqua. I dati riportati dalla letteratura sono incoraggianti ma non ancora conclusivi.

Quando il bambino presenta lesioni che non rispondono alle terapie infiammatorie, alcuni autori consigliano la tecnica del *soak and smear*, che consiste nel praticare un bagno più prolungato, di circa 20 minuti e

di applicare il corticosteroide topico sulla cute umida, non ancora asciutta, allo scopo di favorire l'assorbimento del topico.

I moderni prodotti di bagni colloidali, generalmente sotto forma di polveri, sono già pronti per essere diluiti in acqua e non richiedono nessuna preparazione. Sono complessi di poli-oligosaccaridi, oli, proteine capaci di assorbire materiale idrofilico ed idrofobico dalla pelle. Bisogna tuttavia fare attenzione a possibili fenomeni di sensibilizzazione in quanto questi prodotti contengono appunto proteine.

Attenzione anche alla durezza dell'acqua, poiché quella ricca in Sali di calcio è più irritante x la pelle, come sottolineano anche recenti lavori scientifici.

Da tutto ciò, si deduce facilmente come una detersione "corretta" sia fondamentale nel management quotidiano della DA, analogamente ad una corretta idratazione. Il medico deve perciò essere in grado di dare consigli informati, non solo in relazione alle problematiche della cute da trattare, ma anche e sempre tenendo presenti le esigenze personali dei pazienti, perché solo così il paziente sarà perseverante nello skin care quotidiano (Box 3).

## Bibliografia di riferimento

### Cute e microbioma cutaneo sano

Capone KA, Dowd SE, Stamatas Gn, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol* 2011;131:2026-32.

Grice EA. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res* 2015;25:1514-20.

Mack MC, Chu MR, Tierney NK et al. Water-holding and transport properties of skin stratum corneum of infants and toddlers are different from those of adults: studies in three geographical regions and four ethnic groups. *Pediatr Dermatol* 2016;33:275-82.

Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonatol* 2000;5:281-7.

Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol* 2013;21:660-8.

### Cute della dermatite atopica

Allen HB. The presence and impact of biofilm producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014;150:260-5.

Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:781-91.

Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy* 2013;68:974-82.

### Box 3. Detergenza: consigli generali.

Chiedere sempre al paziente (o genitori) quali siano le preferenze sul tipo di detersione, al fine di aumentare l'aderenza ai consigli.

In generale, è preferibile la detersione per affinità, possibilmente non schiumogena e senza richiesta di risciacquo.

Non ci sono dati conclusivi sulla frequenza dei bagni/docce da consigliare.

Se ben accettati, i bagni possono ridurre le croste e l'arrossamento nelle fasi di acuzia clinica.

In generale, è preferibile utilizzare la tecnica del "soak and smear".

I bagni con ipoclorito di sodio possono essere raccomandati nei pazienti con sovra-infezioni frequenti, ma non ci sono dati che sia preferibili utilizzarli negli altri casi.

Non ci sono dati conclusivi sull'utilizzo dei bagni colloidali, che in ogni caso possono rivelarsi utili in alcuni casi.

Non ci sono dati conclusivi a preferenza dell'esclusione dell'acqua dura nella dermatite.

### Conflitto di interessi

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

Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755-66.

Maiello N, Ricci G, Cipriani F, et al. Stafilococco aureo e dermatite atopica. *RIAIP* 2017;31:27-34.

Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:633-43.

Palmer CN, 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.

Volz T, Skabytska Y, Guenova E, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol* 2014;134:96-104.

Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol Int* 2017;66:539-44.

### Skin care

#### Introduzione

Danby SG, Cork MJ. The skin barrier in atopic dermatitis. In: Harper's Textbook of Pediatric Dermatology. 3rd edition. U.K: Blackwell Publishing Ltd 2011, ch. 27.

Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and

treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.

Lawton S. Safe and effective application of topical treatments to the skin. *Nurs Stand* 2013;27:49-56.

Lynde CW. Moisturizers: What they are and how they work. *Skin Therapy Lett* 2001;6:3-5.

Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther* 2004;17Suppl 1:49-56.

#### **Microbioma ed emollienti**

Akiyama H, Oono T, Huh WK, et al. Actions of glucooligosaccharide against *Staphylococcus aureus*. *J Dermatol* 2002;29:580-6.

Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Beneficial Microbes* 2014;5:99-107.

Guéniche A, Bastien P, Ovigne JM. *Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin. *Exp Dermatol* 2010;19:e1-e8.

Lynde CW, Andriessen A, Bertucci V, et al. The skin microbiome in atopic dermatitis and its relationship to emollients. *J Cutan Med Surg*. 2016 ;20:21-8.

Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, et al. A new *Vitreoscillafiliformis* extract grown on seawater-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:191-6.

Ramsey JP, Mercurio A, Holland JA, et al. The cutaneous bacterium *Janthino bacterium lividum* inhibits the growth of *Trichophyton rubrum* in vitro. *Int J Dermatol* 2015;54:156-9.

Seité S, Zelenkova H, Martin R, et al. Using a specific emollient to manage skin microbiome dysbiosis. Vancouver, Canada: World Congress of Dermatology; 2015.

Shin J-H, Chung M-J, Seo J-G. A multistrain probiotic formulation attenuates skin symptoms of atopic dermatitis in a mouse model through the generation of CD4<sub>Foxp3</sub> T cells. *Food Nutr Res* 2016;60:32550.

Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, et al. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6;2:CD012119.

Volz T, Skabytska Y, Guenova E, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol* 2014;134:96-104.

#### **Azione degli idratanti**

Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:273-8.

Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, et al. Translating atopic dermatitis management guidelines into practice for primary care providers. *Pediatrics* 2015;136:554-65.

Ng JPX, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *European Acad Dermatol Venereol* 2015;29:854-7.

Purnamawati S, Satria B, Indrastuti N, et al. The role of moisturizers in addressing various kinds of dermatitis: a review. *Marshfield Clinic Health System* 2107.

Sirikudta W, Kulthanan K, Varothai S, et al. Moisturizers for patients with atopic dermatitis: an overview. *J Allergy Ther* 2013;4:143.

#### **Detergenti**

Eriksson S, Van der Plas MJA, Mörgelin M, et al. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177:513-21.

Gittler JK, Wang JF, Orlow SJ. Bathing and association treatments in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:45-57.

Hon KL, Tsang YC, Lee VW, et al. Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce *Staphylococcus aureus* colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. *J Dermatolog Treat* 2016;27:156-62.

Shi YY, Foolad N, Ornelas JN, et al. Comparing the effect of bleach and water baths on skin barrier function in atopic dermatitis: a split-body randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2016;175:212-4.

Walters RM, Anim-Danso E, Amato SM, et al. Hard water softening effect of a baby cleanser. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016;9:339-45.



# Raccomandazioni ed evidenze scientifiche a supporto del valore della vaccinazione DTPa-IPV in età prescolare

Angela Bechini  
Beatrice Zanella  
Francesco Mandò Tacconi  
Paolo Bonanni  
Sara Boccalini

Dipartimento di Scienze della  
Salute, Università degli Studi di  
Firenze

**Parole chiave: vaccinazione  
DTPa-IPV, richiamo  
prescolare, coperture  
vaccinali**

## Abstract

I richiami vaccinali per la protezione nei confronti di difterite, tetano, pertosse e poliomielite in età prescolare sono una misura preventiva necessaria se consideriamo alcuni fattori chiave. La perdita negli anni della protezione immunitaria conferita dalle vaccinazioni e la riduzione dei booster naturali in un'epoca in cui l'estensiva applicazione dei programmi vaccinali ha azzerato o diminuito notevolmente la circolazione dei microrganismi target rendono necessario il mantenimento di alti livelli di protezione immunitaria nella popolazione pediatrica, escludendo la possibilità di reintrodurre malattie scomparse da un determinato territorio. In particolare, difterite, tetano, pertosse e poliomielite sono malattie infettive vaccino-prevenibili per le quali sono disponibili diverse formulazioni per il richiamo in età prescolare: una formulazione pediatrica (DTPa-IPV) con concentrazioni antigeniche maggiori e una destinata agli adulti e adolescenti (dTpa-IPV) a dosaggio ridotto. Risulta quindi strategico valutare le attuali raccomandazioni internazionali e nazionali e le evidenze scientifiche a supporto del richiamo prescolare con vaccini quadrivalenti e i dati italiani di copertura vaccinale (CV) in età prescolare e adolescenziale. L'OMS raccomanda per i nuovi nati una schedula a 4 dosi che preveda un ciclo primario di immunizzazione e almeno un richiamo (schedula 3+1) con vaccino a formulazione piena DTPa, seguito dal richiamo prescolare a partire dai 4-7 anni di età, con la possibilità di somministrare dosaggi ridotti del vaccino. I Paesi europei adottano strategie diverse sia nel numero di dosi del ciclo primario sia nel numero di richiami. Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 raccomanda una schedula a 3 dosi (2+1) per l'immunizzazione primaria con dosaggio pediatrico DTPa e un booster prescolare con vaccini quadrivalenti DTPa-IPV. In Italia le CV per il richiamo prescolare e adolescenziale sono state a lungo insoddisfacenti: solo nel 2017 le CV sono salite, per effetto della legge dell'obbligo, all'89% e al 68% tra gli adolescenti. La valutazione dell'immunogenicità in vari studi condotti sui vaccini DTPa/dTpa, somministrati come booster in bambini di età prescolare, ha mostrato una non-inferiorità immunogenica in bambini che avevano ricevuto il dosaggio ridotto rispetto ai soggetti che avevano ricevuto la formulazione pediatrica. Tuttavia, generalmente i titoli geometrici medi anticorpali un mese dopo il booster, cioè la quantità di anticorpi prodotti e circolanti, risultano maggiori nei bambini ricevuti DTPa. Più elevati livelli anticorpali in età prescolare possono garantire una maggiore protezione fino all'età adolescenziale, questo risulta soprattutto utile qualora il richiamo a questa età venisse saltato, come è evidente che avvenga per molti soggetti, considerate le attuali CV in questa fascia di età. La valutazione della reattogenicità ha mostrato che le frequenze degli eventi avversi sia locali che sistemici tendono a essere più basse nei bambini a cui è stato somministrato il booster a dosaggio ridotto per l'adulto, ma non sono riscontrate differenze statisticamente significative tra le percentuali di eventi avversi locali o generali. Nel contesto italiano, dove si è registrato un calo delle coperture vaccinali in età pediatrica e scarsi livelli di adesione alla vaccinazione in età adolescenziale, risulta una priorità garantire un'adeguata protezione nella popolazione pediatrica. Inoltre, poiché il richiamo prescolare offre l'ultima occasione di ricevere la quarta dose di vaccino a dosaggio pieno, come raccomandato dall'OMS, la somministrazione di vaccini tetravalenti (DTPa-IPV) in età prescolare può essere un'ottima opportunità per garantire una protezione duratura nel tempo verso le quattro malattie infettive fino al richiamo previsto in età adolescenziale.

## Corrispondenza

**Angela Bechini**  
Università degli Studi di Firenze  
Dipartimento di Scienze della Salute  
Sezione di Igiene, Medicina  
Preventiva e Sanità Pubblica  
viale G.B. Morgagni, 48  
50134 Firenze  
E-mail: [angela.bechini@unifi.it](mailto:angela.bechini@unifi.it)



## Abbreviazioni

- **DTPa:** Difterite, Tetano e Pertosse acellulare. Vaccini trivalenti combinati contenenti tossoidi della difterite (dose piena) e del tetano e componenti acellulari della pertosse (dose piena).
- **DTPw:** Difterite, Tetano e Pertosse a cellula intera (whole-cell). Vaccini trivalenti combinati contenenti tossoidi della difterite (dose piena) e del tetano e cellule intere della pertosse (dose piena).
- **DTPa-IPV:** Difterite, Tetano, Pertosse acellulare e Poliovirus Inattivati. Vaccini tetravalenti combinati contenenti antigeni verso difterite (dose piena), tetano, pertosse acellulare (dose piena) e poliomielite (virus inattivati).
- **dTpa:** Vaccini trivalenti combinati contenenti antigeni verso difterite (dose ridotta), tetano, pertosse acellulare (basso contenuto antigenico).
- **dTpa-IPV:** vaccini tetravalenti combinati contenenti antigeni verso difterite (dose ridotta), tetano, pertosse acellulare (basso contenuto antigenico) e poliomielite (virus inattivati).
- **Schedula '2+1':** due dosi per la vaccinazione primaria e una dose booster, generalmente somministrate entro i primi 12 mesi di vita, inizio ciclo dai 2 mesi di vita.
- **Schedula '3+1':** tre dosi per la vaccinazione primaria, somministrate nel primo anno di vita, inizio ciclo dai 2 mesi di vita, con una dose booster generalmente somministrata tra 18 e 24 mesi di vita.

## Introduzione

I richiami vaccinali per la protezione nei confronti di difterite, tetano, pertosse e poliomielite in età prescolare sono una misura preventiva necessaria se consideriamo alcuni fattori chiave. La perdita negli anni della protezione immunitaria conferita dalle vaccinazioni <sup>1</sup> e la riduzione dei booster naturali in un'epoca in cui l'estensiva applicazione dei programmi vaccinali ha azzerato o diminuito notevolmente la circolazione dei microrganismi target rendono necessario il mantenimento di alti livelli di protezione immunitaria nella popolazione pediatrica, escludendo la possibilità di reintrodurre malattie scomparse da un determinato territorio. In particolare, difterite, tetano, pertosse e poliomielite sono malattie infettive vaccino-prevenibili per le quali sono disponibili diverse formulazioni per il richiamo in età prescolare: una formulazione pediatrica (DTPa-IPV) con concentrazioni antigeniche maggiori e una destinata agli adulti e adolescenti (dTpa-IPV) a dosaggio ridotto. Nella regione europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2017 sono stati registrati 28 casi di difterite (nessuno in Italia), 92 di tetano (di questi nessuno in età neonatale, 33 riportati in Italia), nessun caso di poliomielite e 54.020 casi di pertosse (di cui 510 in Italia) <sup>2</sup>. Negli ultimi anni si è registrato uno slittamento nell'età dei casi di pertosse verso fasce di età maggiori (adolescenti e giovani adulti) in alcuni paesi ad alto reddito che

avevano sostituito i vaccini a cellule intere con quelli acellulari. Questo fenomeno può essere dovuto a una aumentata capacità di riconoscimento della malattia anche nelle forme meno tipiche dell'adulto <sup>3</sup>. Sebbene altri fattori, come l'aumento della virulenza dei ceppi di pertosse, una migliore diagnosi dei casi grazie a test più sensibili e una migliore sorveglianza estesa a tutte le fasce di età possano avere un ruolo importante, l'aumento dei casi di pertosse sembra essere il risultato soprattutto della perdita di immunità nel tempo <sup>4,5</sup>. Tuttavia, la pertosse rimane spesso non diagnosticata ed è probabile che il numero reale di casi in tutte le fasce d'età sia più elevato rispetto ai casi segnalati. Quindi particolare attenzione deve essere posta nei confronti del mantenimento di questa protezione in età pediatrica. Per quanto riguarda la poliomielite, se è vero che i paesi endemici per la poliomielite sono attualmente soltanto Afghanistan, Pakistan e Nigeria <sup>6</sup>, da queste regioni i poliovirus possono essere esportati in molti altri paesi dichiarati *polio-free*, pertanto il rischio di reintroduzione di poliovirus permane a livello mondiale. Fintanto che non sarà eliminato l'ultimo poliovirus selvaggio e anche l'ultimo poliovirus circolante derivato da vaccino a virus vivo attenuato (cVDPV), non possiamo permetterci di cessare la vaccinazione antipoliomielitica e dovremo continuare a mantenere elevate le coperture vaccinali verso la poliomielite, al fine di proteggere le future generazioni. L'Iniziativa Globale

per l'Eradicazione della Poliomielite (GPEI), prevede inoltre tra i suoi obiettivi la cessazione dell'uso dei vaccini orali a virus vivi (OPV), che sebbene abbiano permesso l'eradicazione del poliovirus 2 a livello mondiale già dal 1999, non consentono di eliminare la circolazione dei virus derivati da vaccino. Unica possibilità di eliminare questo rischio è proprio quella di cessare l'utilizzo dei vaccini OPV. Intanto a partire dal 2016, l'OMS ha raccomandato a livello globale di utilizzare al posto del vaccino orale trivalente (tOPV) il vaccino orale bivalente (bOPV, contenente solo poliovirus 1 e poliovirus 3) e l'introduzione, a partire dal 2017, di almeno una dose di vaccino inattivato trivalente (IPV) nella schedula di immunizzazione dei paesi ad alto rischio, per mantenere elevati livelli di protezione anticorpale nei confronti dei tre poliovirus <sup>7</sup>. I vaccini IPV antipoliomielite vengono routinariamente impiegati nelle schedule di immunizzazione dei paesi dichiarati *polio-free*, come ad esempio l'Europa a partire dal 2002 <sup>8</sup>.

In commercio sono disponibili diverse formulazioni di vaccini destinate a target di popolazione specifica: la formulazione pediatrica (DTPa) può essere somministrata fino al compimento di 7 anni di età; la vaccinazione per adulti (dTpa), invece, può essere effettuata a partire dai 7 anni compiuti e contiene concentrazioni minori delle componenti inattivate per la difterite e la pertosse. Nel lattante può essere somministrato un vaccino esavalente in grado di conferire protezione oltre che verso difterite, tetano e pertosse, anche nei confronti di poliovirus, *Haemophilus influenzae* di tipo b ed epatite B (DTPa-IPV-Hib-HBV) <sup>9</sup>. In età prescolare possono essere somministrati vaccini tetravalenti (DTPa-IPV/dTpa-IPV) allo scopo di stimolare la produzione di anticorpi verso difterite, tetano, pertosse e poliomielite e di conferire protezione verso le quattro malattie infettive target, fino al richiamo adolescenziale. L'obiettivo della dose booster di richiamo prescolare è dunque quello di offrire una protezione diretta dei vaccinati, garantendo anticorpi circolanti a livelli protettivi e adeguati al fine di ridurre il rischio di infezione conseguente la perdita negli anni dell'immunità e diminuire il rischio di infezione dei contatti familiari (es. fratelli più piccoli), non vaccinati o con ciclo vaccinale incompleto <sup>10</sup>. Risulta quindi strategico valutare le attuali raccomandazioni internazionali e nazionali e le evidenze scientifiche a supporto del richiamo prescolare con vaccini tetravalenti, ma anche valutare i

dati di copertura vaccinale (CV) in età prescolare e adolescenziale che caratterizzano il contesto italiano.

## Raccomandazioni internazionali e nazionali

L'OMS raccomanda per i nuovi nati una schedula che preveda un ciclo di base di 3 dosi del vaccino DTPa, con la prima dose da somministrare a 6 settimane di vita e le successive a un intervallo di almeno 4 settimane di distanza l'una dall'altra. Il ciclo di vaccinazione primaria dovrebbe essere completato, se possibile, entro i sei mesi di vita del bambino. Al ciclo primario di vaccinazione dovrebbero seguire 3 dosi booster ad adeguata formulazione durante l'infanzia e l'adolescenza, arrivando così a 6 dosi totali. Per la prima dose di richiamo l'OMS raccomanda una formulazione DTPa a 12-23 mesi, che conclude la schedula 3+1; per la seconda dose booster, cioè la 5<sup>a</sup> somministrazione, da fare in età prescolare a 4-7 anni, possono essere impiegate sia la formulazione pediatrica (DTPa) che quella ridotta per adulti (dTpa). L'OMS raccomanda ai Paesi di adattare queste raccomandazioni al proprio contesto epidemiologico e al calendario vaccinale, rivedendo ad esempio il numero di dosi in schedula primaria, le età esatte in cui effettuare la chiamata attiva, nonché il tipo di formulazione più appropriata da impiegare. Invece, dalla terza dose di richiamo in poi, cioè dalla 6<sup>a</sup> somministrazione, da fare in adolescenza (9-15 anni), è raccomandata la formulazione ridotta per adulti (dTpa). Inoltre, essendo l'eradicazione della polio un importante obiettivo di salute globale, l'OMS raccomanda che in questi vaccini combinati siano presenti anche gli antigeni dell'antipoliomielite <sup>11</sup>. In base al rischio di importazione e allo stato endemico di ciascun paese l'OMS raccomanda una schedula a 3-4 dosi costituita interamente da vaccino OPV con l'aggiunta di almeno una dose di IPV oppure una schedula sequenziale IPV-OPV. In paesi in cui la CV per la vaccinazione antipoliomielite è elevata e il rischio di importazione e trasmissione di poliovirus selvaggi è molto basso, come l'Italia, si raccomanda una schedula interamente costituita da vaccino IPV <sup>12</sup>. In particolare si raccomanda un ciclo primario di 3 dosi di IPV a partire dai 2 mesi di vita. Se il ciclo inizia precocemente (ad esempio a 6, 10 e 14 settimane di

vita) allora una dose booster deve essere somministrata dopo un intervallo superiore a 6 mesi (schedula a 4 dosi)<sup>11</sup>. Negli Stati Uniti, il Centro per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (CDC) raccomanda una schedula 3+1 con vaccino DTPa da effettuare a 2, 4, 6 mesi di vita e a 15-18 mesi, seguita dal booster prescolare a 4-6 anni, sempre con vaccino a concentrazione pediatrica DTPa. Invece, il dosaggio ridotto con vaccino dTpa viene usato per le vaccinazioni di recupero nei bambini  $\geq 7$  anni (bambini non completamente immunizzati con la formulazione pediatrica - DTPa) e per il richiamo negli adolescenti a 11-12 anni come vaccinazione di routine. Per la vaccinazione antipoliomielite i CDC raccomandano complessivamente 4 dosi, somministrate a 2, 4, 6-18 mesi e l'ultima a 4-6 anni<sup>13</sup>.

In Australia, il programma nazionale di immunizza-

zione prevede per la vaccinazione DTPa un ciclo di vaccinazione a 6 dosi totali con le prime tre da somministrare a 2, 4 e 6 mesi di vita in forma di vaccino esavalente (DTPa combinato con epatite B, polio e *Haemophilus influenzae* di tipo b). La quarta dose può essere eseguita a 18 mesi con dosaggio pediatrico DTPa o con dosaggio intermedio per la componente pertosse, la quinta dose si somministra a 4 anni con formulazione DTPa a dosaggio pieno o con dosaggio intermedio per la componente pertosse. Infine l'ultima dose è da somministrare in forma ridotta dTpa a 10-15 anni. Per la poliomielite vengono raccomandate complessivamente 4 dosi, somministrate a 2, 4, 6 mesi e l'ultima a 4 anni<sup>14</sup>.

A livello europeo i vari paesi adottano programmi vaccinali di immunizzazione diversi che prevedono in alcuni casi la schedula '3+1', in altri la schedula '2+1',

**Tabella I.** Schede di immunizzazione per la pertosse raccomandate in Europa<sup>15</sup>.

Tipo schedula	Primo anno di vita			Secondo anno di vita	Terzo anno	Booster prescolare (4-7 anni)	Booster in adolescenza (9-15 anni)	Paesi	
2+1	Da 6 settimane a 6 mesi		Intorno al compimento del primo anno						
	P1	P2	B1			B2	B3	AT, CZ, FI, FR, IS, IT, NO, SK, SE	
3+1	P1	P2	P3		B1			DK, RO, ES*	
					B1		B2	MT <sup>o</sup>	
					B1		B2	NL	
					B1		B2	BG, HR, CY, LV, LT	
						B1		B2	GB
							B1		B2
			B1		B2	B3	BE, EE, DE <sup>^</sup> , GR <sup>''</sup> , HU, LI, LU, PL', PT, SI		

**Legenda:** P = dose del ciclo primario; B = dose booster. Austria (AT), Repubblica Ceca (CZ), Finlandia (FI), Francia (FR), Islanda (IS), Italia (IT), Norvegia (NO), Slovacchia (SK), Svezia (SE), Danimarca (DK), Romania (RO), Spagna (ES), Belgio (BE), Estonia (EE), Germania (DE), Grecia (GR), Ungheria (HU), Liechtenstein (LI), Lussemburgo (LU), Polonia (PL), Portogallo (PT), Slovenia (SI), Bulgaria (BG), Croazia (HR), Cipro (CY), Lettonia (LV), Lituania (LT), Malta (MT), Paesi Bassi (NL), Regno Unito (GB), Irlanda (IE).

**Note:**

ES\*: uso preferenziale della formulazione piena, ma possibilità di somministrazione del vaccino ridotto nel booster prescolare.

MT<sup>o</sup>: somministrazione del vaccino ridotto a partire dal booster B1

DE<sup>^</sup>: somministrazione del vaccino ridotto nel booster prescolare

GR<sup>''</sup>: somministrazione del vaccino ridotto nel booster B1 e del vaccino a formulazione piena nel booster B2 prescolare

PL': somministrazione del vaccino a cellule intere per P1, P2, P3 e B1, somministrazione del vaccino acellulare a formulazione pediatrica nel booster prescolare B2.

anche i richiami vaccinali vengono offerti in maniera disomogenea. In Tabella I vengono riportate a titolo di esempio le schedule di immunizzazione verso la pertosse e i richiami vaccinali previsti nei calendari dei paesi europei<sup>15</sup>.

In particolare, 12 paesi europei adottano la schedula '2+1', ma con diversificazione nell'offerta delle dosi booster: alcuni paesi prevedono sia un booster in età prescolare sia un booster in età adolescenziale (Austria, Repubblica Ceca, Finlandia, Francia, Islanda, Italia, Norvegia, Slovacchia, Svezia), altri invece, come Danimarca, Romania e Spagna non prevedono il richiamo adolescenziale.

La schedula '3+1' viene adottata da 19 paesi europei, con una offerta diversificata per quanto riguarda le dosi di richiamo. Alcuni paesi prevedono fino a 3 dosi booster, ovvero una entro il secondo anno di vita, una in età prescolare e una in età adolescenziale (Belgio, Estonia, Germania, Grecia, Ungheria, Liechtenstein, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Slovenia). Altri paesi prevedono 2 dosi booster, una entro il secondo anno di vita e una in età prescolare (Bulgaria, Croazia, Cipro, Lettonia, Lituania) oppure una in età prescolare e una in età adolescenziale (Irlanda), un booster entro l'anno di vita e uno in età prescolare (Paesi Bassi). Il calendario di immunizzazione in vigore nel Regno Unito prevede un ciclo di 4 dosi di DTPa durante l'infanzia (8, 12 e 16 settimane di vita e 3 anni e 4 mesi di età) e una dose dT in adolescenza (14 anni), non è previsto nessun richiamo in età prescolare intorno ai 6 anni. Anche a Malta si prevede una schedula '3+1', ma con un solo booster entro il secondo anno di vita, a dosaggio ridotto e nessun booster prescolare e adolescenziale<sup>16</sup>.

Per quanto riguarda la poliomielite a livello europeo le schedule di immunizzazione dei vari paesi prevedono una schedula '2+1', oppure '3+1', in analogia con la vaccinazione DTPa. La vaccinazione antipoliomielite risulta obbligatoria, in 11 paesi, tra i quali l'Italia (Belgio, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Francia, Ungheria, Italia, Lettonia, Polonia, Slovacchia, Slovenia) e raccomandata negli altri. Quasi tutti i paesi prevedono un richiamo in età prescolare, o scolare, tra i 3 anni e i 10 anni, eccetto Malta e Islanda, che tuttavia prevedono una dose booster a 14 anni. La Slovenia invece non prevede né un richiamo prescolare né una dose in adolescenza. Il richiamo adolescenziale, tra gli 11 e i 18 anni, viene raccomandato da 12 pa-

esi. Inoltre alcuni paesi prevedono un richiamo ogni 10 anni in età adulta (18-60 anni) e uno ogni 5 anni negli anziani ( $\geq 65$  anni), come ad esempio l'Austria oppure un richiamo ogni 10 anni negli ultrasessantacinquenni, come la Francia. Esistono poi raccomandazioni per gruppi a rischio, come ad esempio in Belgio, per i viaggiatori di tutte le età verso aree endemiche, che prevedono una durata del viaggio superiore alle 4 settimane, a causa del potenziale rischio di diffusione dei poliovirus selvaggi o dei cVDPV; in questi casi si prevede una dose da 4 settimane a 12 mesi prima della partenza<sup>17</sup>.

In Italia, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV 2017-2019) raccomanda 3 dosi DTPa come vaccinazione primaria, con schedula '2+1' (a 3, 5 e 11 mesi di vita del bambino). La quarta dose, sempre in formulazione DTPa, ha la funzione di booster ed è da somministrare al 6° anno di età, la quinta dose (il secondo richiamo) viene effettuato con la formulazione dTpa-IPV (in combinazione anche con il vaccino antipolio) fra gli 11 e i 18 anni di età. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati sull'importanza del richiamo in adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale. Inoltre, per la vaccinazione antipoliomielite il PNPV 2017-2019 prevede una schedula '2+1' per il ciclo primario di vaccinazione con vaccini contenenti IPV (esavalente), un richiamo prescolare a 5-6 anni con DTPa-IPV e l'introduzione della quinta dose di IPV come richiamo in adolescenza, con vaccini dTpa-IPV<sup>18</sup>. Il richiamo antipoliomielite in adolescenza (11-18 anni) con vaccini quadrivalenti rappresenta una novità rispetto alle precedenti raccomandazioni a livello nazionale.

## Coperture vaccinali in Italia

Il PNPV 2017-2019 ha fra i suoi obiettivi il raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali (CV)  $\geq 95\%$  per la prima dose booster del vaccino DTPa-IPV nei bambini di 5-6 anni e il raggiungimento e mantenimento di CV  $\geq 90\%$  per la vaccinazione dTpa-IPV (5ª dose, secondo richiamo) negli adolescenti (11-18 anni), con obiettivi crescenti di CV entro i primi 3 anni di applicazione del Piano stesso ( $\geq 60\%$  nel 2017,  $\geq 75\%$  nel 2018 e  $\geq 90\%$  nel 2019)<sup>18</sup>.

**Tabella II.** Coperture vaccinali (%; IC95%) per numero di dose negli adolescenti (coorte di nascita 1992) <sup>19</sup>.

Vaccinazione	Coperture vaccinali per dose		
	3 dosi	4 dosi	5 dosi
Polio	99,0 (98,7-99,4)	97,3 (96,7-97,9)	-
DT	99,3 (99,0-99,6)	96,7 (96,0-97,5)	52,9 (50,0-55,9)
Pertosse	45,6 (43,4-47,8)	26,7 (24,6-28,7)	14,1 (12,5-15,8)

Lo studio ICONA del 2008 condotto sulla popolazione adolescente (ragazzi e ragazze di 16 anni) evidenziava che le CV a 24 mesi per il ciclo primario dei vaccini polio, DT e per il primo richiamo di polio e DT erano superiori al 96%, ma la percentuale di adolescenti che aveva ricevuto la quinta dose di DT (secondo booster) era solo del 52,9%. La copertura vaccinale del ciclo di base a 3 dosi della pertosse era solo del 45,6% con percentuali nettamente più basse per i soggetti che avevano eseguito anche il 1° richiamo in età prescolare e il 2° richiamo in adolescenza, a 16 anni compiuti (rispettivamente 26,7 e 14,1%) (Tab. II) <sup>19</sup>.

Le ultime indagini per la rilevazione delle CV per singolo antigene (dati al 31 dicembre 2017, coorte 2010) per le vaccinazioni eseguite a 5-6 anni mostrano valori della media nazionale inferiori all'89% per la quarta dose di difterite-tetano-pertosse <sup>20</sup>. Le coperture vaccinali per singolo antigene della 5ª dose rilevate negli adolescenti di 16 anni (dati al 31 dicembre 2017, coorte del 2001), evidenziano percentuali della media nazionale ancora più basse: circa 68% per difterite e tetano e del 66% per la pertosse <sup>21</sup>. In entrambi i casi le CV medie nazionali per singolo antigene sono al di sotto delle percentuali obiettivo previste dal PNPV 2017-2019 (Tab. III), anche se si può notare un incremento delle CV per la 5ª dose negli adolescenti rispetto ai dati rilevati durante

l'indagine ICONA del 2008. A seguito di un drastico calo delle coperture vaccinali pediatriche iniziato nel 2013, l'introduzione della Legge 119 del 31 luglio del 2017, che ha reso obbligatorie queste vaccinazioni per i minori di età compresa fra 0 e 16 anni e per i minori stranieri non accompagnati (a partire dai nati nel 2001) <sup>22</sup>, ha molto probabilmente contribuito al miglioramento delle CV, permettendo di recuperare dal 2016 al 2017 circa 3 punti percentuali per difterite, tetano e pertosse nei bambini di 5-6 anni di età e quasi 5 punti percentuali negli adolescenti sedicenni. Per la poliomielite, nel 2017 si è registrato un aumento rispetto al 2016 di 3 punti percentuali nella CV per la quarta dose di antipolio a 5-6 anni (coorte di nascita 2010), passando da 85,74 a 88,68 (Fig. 1). Un'ulteriore rilevazione *ad hoc* per le vaccinazioni eseguite entro gli 8 anni ha riguardato la coorte di nascita 2009, per la quale si è registrato un recupero significativo, pari al 4,5%, nella CV nei confronti della polio (quarta dose), arrivando al 90,2%. Non risultano disponibili, per il 2017, i dati di CV per la 5ª dose di vaccino antipoliovaccino per il richiamo in adolescenza (Tab. III) <sup>20-27</sup>.

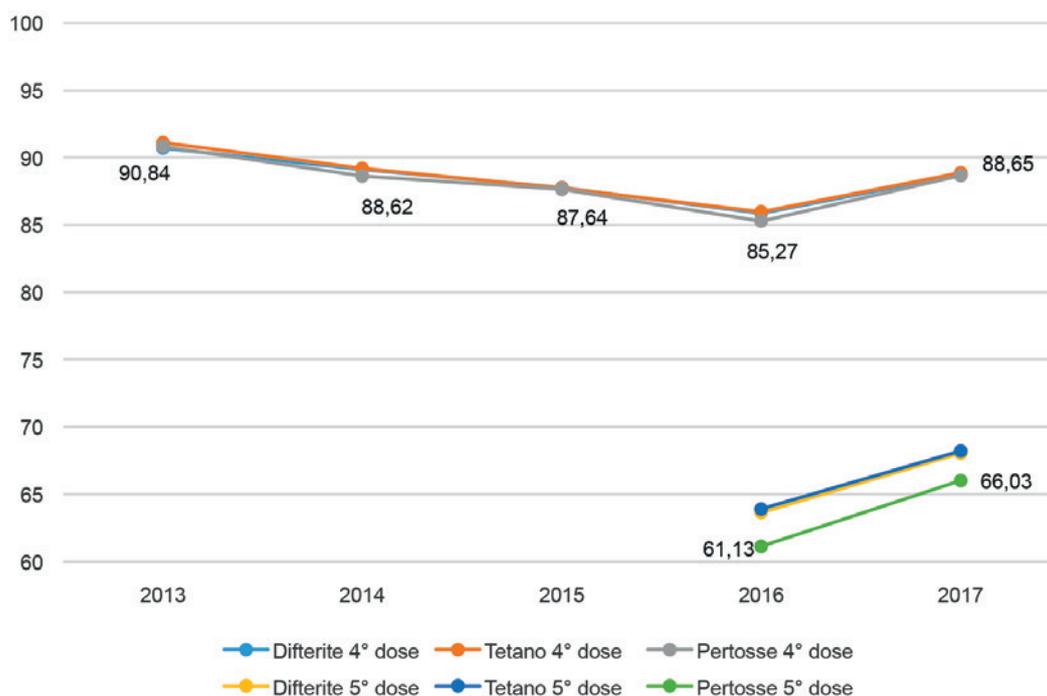
Il ritardo o la mancata vaccinazione con la dose booster DTPa-IPV in età prescolare potrebbe avere delle importanti conseguenze: si potrebbe infatti verificare sia un aumento dei soggetti suscettibili alla difterite,

**Tabella III.** Coperture vaccinali (per 100 abitanti) per vaccinazioni difterite, tetano, pertosse per singolo antigene; anno 2017.

	Coperture vaccinali (per 100 abitanti) per singolo antigene – anno 2017			
	Difterite	Tetano	Pertosse	Poliovaccino
5-6 anni (coorte 2010)*	88,75	88,87	88,65	88,68
16 anni (coorte 2001)**	68,07	68,21	66,03	n.d.

Legenda: n.d.= non disponibile

\*: 4ª dose (primo richiamo), \*\*: 5ª dose (secondo richiamo). Fonte: dati comunicati dalle regioni ed elaborati dal Ministero della Salute <sup>20 21</sup>.



**Figura 1.** Trend delle CV medie nazionali (%) per singolo antigene per difterite, tetano e pertosse nei bambini di 5-6 anni (4<sup>a</sup> dose) dal 2013 al 2017 e nei sedicenni (5<sup>a</sup> dose) dal 2016 al 2017 <sup>20-27</sup>.

con associato un aumento del rischio di contrarre l'infezione in caso di importazione del batterio, ma anche un aumento dei bambini suscettibili alla pertosse con il rischio di formazione di nuovi focolai epidemici, e di conseguenza un aumentato rischio di compromettere la salute anche dei neonati. Inoltre, da un'indagine di siero-epidemiologia su campioni di siero raccolti in Toscana è emerso che la protezione immunitaria nei confronti della poliomielite tende a diminuire in adolescenza. Una parte della popolazione perde rapidamente la protezione immunitaria nei confronti del poliovirus 2 e una più elevata percentuale di sieri non risulta protetta per il poliovirus 3 <sup>28</sup>. In un paese come l'Italia con forte pressione migratoria la raccomandazione di offrire la 5<sup>a</sup> dose di vaccino antipoliomielite in adolescenza risulta in linea con la necessità di garantire una protezione duratura nel tempo. La reintroduzione del virus della poliomielite in Olanda è stata possibile in quelle comunità che rifiutavano la vaccinazione, mentre non ha avuto conseguenze in popolazioni con elevate CV <sup>29</sup>.

### Vaccini quadrivalenti difterite-tetano-pertosse-polio disponibili in Italia

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato il commercio di tre differenti vaccini quadrivalenti difterite-tetano-pertosse-polio: *Tetravac*<sup>®</sup>, *Poliolnfanrix*<sup>®</sup> e *PolioBoostrix*<sup>®</sup> (Tab. IV).

#### Tetravac<sup>®</sup>

Il vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite, per la vaccinazione primaria nei neonati e per il richiamo (booster) nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con un vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico a cellule intere o acellulare e antipolio. L'immunizzazione primaria può essere iniziata a due o tre mesi di vita del bambino, somministrando 3 dosi del vaccino con un intervallo di 1 o 2 mesi tra una somministrazione e la successiva; in accordo con le politiche vaccinali nazionali. Altrimenti, può essere effettuata a partire dal terzo mese di vita somministrando 2 dosi con un intervallo di 2 mesi tra

**Tabella IV.** Confronto delle principali caratteristiche di Tetravac®, PoliInfanrix® e PolioBoostrix®<sup>30-32</sup>.

	Tetravac®	PoliInfanrix®	PolioBoostrix®
Tossoidi difterico	≥ 30 UI	≥ 30 UI	≥ 2 UI
Tossoidi tetanico	≥ 40 UI	≥ 40 UI	≥ 20 UI
Antigeni della pertosse	2 antigeni PT: 25 µg, FHA: 25 µg	3 antigeni PT: 25 µg, FHA: 25 µg, PRN 8 µg	3 antigeni PT: 8 µg, FHA: 8 µg, PRN 2,5 µg
IPV (poliovirus inattivati tipo 1, 2, 3)	Sì	Sì	Sì
Vaccinazione primaria	SI: schedula 2+1 a partire da 2 mesi di vita	NO	NO
Indicazione età booster	A partire dai 5 anni. A partire da 2 anni se immunizzazione primaria a 3 dosi entro i 6 mesi.	A partire da 16 mesi	A partire da 3 anni
Limite massimo età utilizzo	12 anni come booster	13 anni come booster	Dati clinici fino a 93 anni

PT: Tossoidi pertossico; FHA: Emoagglutinina filamentosa; PRN: Pertactina

l'una e l'altra, seguite da una terza dose al 12° mese di vita.

Tetravac® può inoltre essere somministrato nei bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, precedentemente immunizzati con un vaccino antipertossico acellulare o con 4 dosi di un vaccino antipertossico a cellule intere.

Il richiamo (booster) corrisponde a una quarta dose che dovrà essere somministrata entro il 2° anno di vita nei bambini che a una età compresa tra 2 e 6 mesi hanno ricevuto Tetravac® (o un vaccino antidifterico, antitetanico, o un vaccino antipertossico acellulare o a cellule intere, antipolio, in somministrazione contemporanea o meno con il vaccino coniugato liofilizzato anti-*Haemophilus influenzae* di tipo b-Hib), in un regime di immunizzazione primaria a 3 dosi. Il vaccino può essere somministrato in concomitanza al vaccino per morbillo, parotite, rosolia (e varicella) e anche al vaccino anti-Hib<sup>30</sup>.

#### PoliInfanrix®

Questo vaccino è indicato per la vaccinazione di richiamo (booster) contro la difterite, il tetano, la pertosse e la poliomielite nei soggetti dai 16 mesi ai 13 anni di età, inclusi coloro che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di immunizzazione contro queste malattie. PoliInfanrix® può essere somministrato ai soggetti che hanno ricevuto prece-

dentemente vaccini contenenti pertosse acellulare o a cellule intere, e vaccini per la poliomielite vivi attenuati somministrati per via orale o inattivati per via iniettiva.

Il vaccino può essere somministrato in concomitanza al vaccino per morbillo, parotite, rosolia, vaccino varicella o al vaccino per *Haemophilus influenzae* di tipo b<sup>31</sup>.

#### PolioBoostrix®

PolioBoostrix® è indicato per la vaccinazione di richiamo (booster) contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite in soggetti a partire dai 3 anni di età. PolioBoostrix® può essere somministrato ad adolescenti e adulti con stato di vaccinazione non noto o vaccinazione incompleta contro difterite, tetano e pertosse come parte di un ciclo di vaccinazione contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite. Sulla base dei dati ottenuti in adulti, sono raccomandate due dosi aggiuntive di un vaccino contenente difterite e tetano, a distanza di uno e sei mesi dopo la prima dose per massimizzare la risposta vaccinale contro la difterite e il tetano.

PolioBoostrix® può essere somministrato in concomitanza con uno qualunque dei seguenti vaccini monovalenti o combinati: morbillo, parotite, rosolia, varicella (MPR/V) e con il vaccino contro il papilloma virus umano<sup>32</sup>.

## Studi di immunogenicità e sicurezza dei vaccini quadrivalenti (DTPa-IPV/ dTpa-IPV) autorizzati in Italia

Il PNPV 2017-2019 sottolinea come il periodo di entrata nella scuola elementare, che avviene generalmente intorno ai 5-6 anni del bambino, sia il momento idoneo per effettuare il richiamo di alcune vaccinazioni, come quelle contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite. La dose booster viene effettuata con le quantità antigeniche pediatriche (DTPa-IPV) e simultaneamente, in sede anatomica diversa, può essere co-somministrato il vaccino quadrivalente MPRV<sup>18</sup>.

### Tetravac®

L'efficacia come dose booster e la sicurezza del vaccino tetravalente DTPa-IPV *Tetravac*® sono state confermate da diversi studi, tra i quali due studi condotti su bambini di età prescolare (5-6 anni) che avevano precedentemente ricevuto o un ciclo vaccinale primario a due dosi di vaccino combinato pentavalente con la componente della pertosse a cellule intere (DTPw-IPV-Hib; *Pentacoq*) e il primo richiamo a 14-16 mesi con un vaccino combinato pentavalente a due componenti acellulari della pertosse (DTPa-IPV-Hib; *Pentavac*)<sup>33</sup> oppure un ciclo primario (a due dosi) e la prima dose booster con un vaccino combinato pentavalente a due componenti acellulari della pertosse (DTPa-IPV-Hib; *Pentavac*)<sup>34</sup>.

La valutazione dell'immunogenicità del vaccino *Tetravac*® un mese dopo la sua somministrazione ha evidenziato che tutti i bambini inclusi nei due studi (100%) presentavano titoli anticorpali protettivi per difterite e tetano ( $\geq 0,1$  UI/ml) e per i poliovirus di tipo 1-3 ( $\geq 0,5$  1/dil – valore espresso come diluizioni reciproche)<sup>33 34</sup>. Un mese dopo la somministrazione di *Tetravac*® come secondo booster, i valori dei titoli geometrici medi degli anticorpi (GTM) erano di 21,5 UI/ml<sup>33</sup> e 10,25 UI/ml<sup>34</sup> per tetano; 8,6 UI/ml<sup>33</sup> e 3,68 UI/ml<sup>34</sup> verso difterite (valori espressi come unità internazionali per ml) e oltre 3000 (1/dil) verso i tre tipi del poliovirus<sup>33 34</sup>. Per gli anticorpi anti-pertosse, dopo la vaccinazione, si è registrato un incremento di 4 volte del titolo anticorpale nel 99<sup>33</sup> o 98%<sup>34</sup> dei bambini per gli anticorpi anti-PT e nel 88<sup>33</sup> o 79%<sup>34</sup> dei bambini per gli anticorpi anti-FHA. I valori dei GMT misurati per anticorpi anti-PT erano 246 UE/ml<sup>33</sup> e 129,31 UE/ml<sup>34</sup>, i GMT misurati per gli anticorpi anti-FHA era-

no 426 UE/ml<sup>33</sup> e 467 UE/ml<sup>34</sup> (valori espressi come Unità ELISA per ml).

Dopo la somministrazione del vaccino, in entrambi gli studi non sono stati riportati eventi avversi gravi vaccino-correlati. Su un totale di 161 e 233 bambini arruolati nei due studi, rispettivamente il 77,6<sup>33</sup> e l'83,7%<sup>34</sup> ha manifestato almeno una reazione locale, generalmente lieve o moderata come dolore locale, rossore, indurimento ed edema. La somministrazione di *Tetravac*® ha indotto nell'87,6<sup>33</sup> e nel 70%<sup>34</sup> dei bambini almeno una reazione sistemica, come febbre, mialgia, sonnolenza e irritabilità, principalmente entro i 3 giorni dalla vaccinazione.

La buona memoria immunologica formata a seguito della vaccinazione primaria eseguita con formulazione antigenica pediatrica ha consentito un'elevata risposta anticorpale a seguito della seconda dose booster DTPa-IPV somministrata in bambini di età prescolare, garantendo pertanto una protezione a lungo termine. Inoltre i profili di sicurezza del vaccino risultano soddisfacenti.

### PoliolInfanrix®

Una *review* pubblicata nel 2006 ha valutato le esperienze cliniche di studi condotti in Europa e Australia a seguito di vaccinazione DTPa-IPV con *PoliolInfanrix*®. È stata valutata la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino somministrato come dose booster in bambini di 4-7 anni che avevano seguito schedule di vaccinazione primaria differenti<sup>35-38</sup>. È stata inoltre prevista la co-somministrazione del vaccino MPR.

Un mese dopo la vaccinazione tutti i soggetti avevano sviluppato livelli anticorpali protettivi contro difterite, tetano e polio, a eccezione di un soggetto dello studio C che ha mantenuto titoli anti-polio  $3 < 8$  anche dopo la dose booster DTPa-IPV<sup>35 36</sup>. Più del 95% dei soggetti ha mostrato una risposta sierologica (concentrazioni anticorpali rilevabili o un incremento dei livelli anticorpali di almeno due volte) verso i 3 antigeni della pertosse (PT, FHA e PRN)<sup>35</sup>.

La co-somministrazione con MPR non ha indebolito la risposta immunitaria verso difterite, tetano, pertosse e gli antigeni della poliomielite di tipo 1-3. Contemporaneamente, la risposta anticorpale al vaccino MPR è stata soddisfacente, con tutti i soggetti sieropositivi ai tre componenti vaccinali dopo 1 mese dalla vaccinazione<sup>38</sup>.

La valutazione della reattogenicità di *PoliolInfanrix*®,

che ha coinvolto in totale 578 bambini, ha evidenziato che la febbre è l'evento avverso sistemico più riportato. La co-somministrazione con il vaccino MPR non ha aumentato significativamente il numero di casi in cui è stata riportata la febbre o le reazioni locali <sup>38</sup>.

### PolioBoostrix®

Il profilo di sicurezza di *PolioBoostrix*® è stato descritto sulla base di dati derivati dagli studi clinici nei quali il vaccino è stato somministrato a bambini dai 4 agli 8 anni di età e soggetti dai 10 ai 93 anni di età. I profili di sicurezza del vaccino sono stati valutati anche in studi di co-somministrazione con vaccini MPR/V: studi clinici hanno coinvolto 406 bambini di età compresa fra i 3 e i 6 anni hanno evidenziato una maggiore frequenza (molto comune) di eventi come febbre, irritabilità, affaticamento, perdita di appetito e disturbi gastrointestinali (inclusi diarrea e vomito). Tutti gli altri effetti indesiderati si sono verificati con la medesima frequenza o inferiore <sup>32</sup>. Inoltre, quasi tutti i bambini avevano prodotto risposte anticorpali protettive contro difterite, tetano e polio. Relativamente alla pertosse, una risposta sierologica al vaccino (incremento dei livelli anticorpali di almeno due volte) è stata registrata per la PT nel 84,6-90,6% dei bambini, nel 90,1-98,8% per l'FHA e nel 94,2-96,6% per la PRN.

### Studi di comparazione su sicurezza e immunogenicità dei vaccini quadrivalenti (DTPa-IPV/dTpa-IPV)

Uno studio condotto in Italia nel 2000 ha mostrato che in bambini di età prescolare (6 anni) che avevano ricevuto come dose booster del vaccino difterite-tetano o la formulazione a minor concentrazione antigenica (dT: tossoide difterico = 2 Lf, tossoide tetanico = 10 Lf) o il dosaggio pediatrico standard (DT: tossoide difterico = 25 Lf, tossoide tetanico = 10 Lf) la frequenza delle reazioni avverse era la stessa nei due gruppi di studio. Titoli anticorpali protettivi verso difterite e tetano sono stati riscontrati nel 100% dei bambini. I GMT degli anticorpi verso la difterite, 30 giorni dopo la dose booster, risultavano essere due volte maggiori nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino a formulazione pediatrica DT rispetto ai bambini che avevano ricevuto il dosaggio ridotto dT, con differenze statisticamente significative

(14,1 UI/ml vs 7,7 UI/ml;  $p < 0,001$ ); invece per il tetano sono stati registrati valori simili per i due gruppi (dT: 14,09 UI/ml; DT: 14,08 UI/ml) <sup>39</sup>.

La valutazione della risposta immunitaria circa un mese dopo la somministrazione del booster a formulazione antigenica ridotta dTpa o dT a bambini di età compresa fra 4-7 anni, i quali erano stati precedentemente immunizzati con ciclo di vaccinazione primaria a schedula 3+1 del tipo DTPa, ha mostrato una non-inferiorità immunogenica rispetto a soggetti che avevano ricevuto il vaccino a formulazione pediatrica <sup>40 41</sup>. Non sono emerse differenze statisticamente significative nelle percentuali degli eventi avversi fra i bambini che hanno ricevuto come richiamo la formulazione a minor concentrazione rispetto ai soggetti che hanno ricevuto il vaccino pediatrico, né per quanto riguarda gli eventi avversi locali (eritema, gonfiore, dolore), né per i sistemici (febbre) <sup>40 41</sup>.

Inoltre, è stata svolta un'analisi della persistenza anticorpale a 3 anni e mezzo dalla somministrazione del booster prescolare in bambini che hanno ricevuto dTpa vs DTPa vs dT e precedentemente immunizzati con schedula primaria 3+1, di cui l'ultima dose è stata somministrata a 20 mesi di età. I risultati hanno mostrato rispettivamente verso difterite e tetano che il 100% e almeno il 98% dei soggetti nei tre gruppi mantiene titoli anticorpali protettivi ( $\geq 0,01$  UI/ml). I tassi di sieropositività verso gli antigeni FHA e PRN della pertosse raggiungono quasi il 100% nei gruppi a cui è stato somministrato dTpa e DTPa; percentuali minori sono state invece riscontrate verso l'antigene PT (gruppo dTpa: 58,7%; gruppo DTPa: 60,6%) <sup>41</sup>.

Uno studio clinico condotto in Italia nel 2009 ha confrontato immunogenicità, sicurezza e reattogenicità di una dose booster prescolare (5-6 anni) a dosaggio ridotto dTpa-IPV e a dosaggio pieno DTPa-IPV in bambini precedentemente immunizzati con una schedula '2+1' con vaccino a formulazione pediatrica. In occasione della seduta è stato anche co-somministrato il vaccino MPRV a tutti i soggetti di entrambi i gruppi di studio <sup>42</sup>. A 30-48 giorni dalla somministrazione del vaccino si è mostrata una non inferiorità del vaccino a dosaggio ridotto rispetto al vaccino a dosaggio pieno con un tasso di siero conversione pari al 100% verso difterite, tetano e poliovirus 1-3 in entrambi i gruppi. Tuttavia, le GMT anticorpali risultano essere inferiori nel gruppo che ha ricevuto dTpa-IPV per gli anticorpi anti-difterite e per quelli anti-PT e anti-FHA (rispettivamente 9,207 UI/ml, 59,8 UI/ml e 556,2 UI/ml) rispetto ai soggetti a cui era

stato somministrato il richiamo a formulazione pediatrica DTPa-IPV (rispettivamente 21,393 UI/ml, 75,9 UI/ml e 613,5 UI/ml). La co-somministrazione del vaccino MPRV non ha interferito con lo sviluppo di un'adeguata risposta anticorpale sia verso gli antigeni del vaccino differite-tetano-pertosse acellulare-polio, sia verso quelli del vaccino MPRV in entrambi i gruppi in esame, con tassi di sieropositività verso gli antigeni del vaccino MPRV compresi tra il 95,9-100% nei due gruppi di studio. Nei 4 giorni successivi alla vaccinazione, almeno un evento avverso è stato riportato nel 78,8% dei bambini del gruppo dTpa-IPV e nel 76,3% dei soggetti del gruppo DTPa-IPV. La reazione locale più comune in entrambi i gruppi è stata il dolore nel sito di iniezione (dTpa-IPV: 58,9%; DTPa-IPV: 61,2%), e tra i sintomi sistemici la fatica (dTpa-IPV: 26,5%; DTPa-IPV: 23,7%) e la febbre (dTpa-IPV: 21,2%; DTPa-IPV: 19,7%).

## Conclusioni

I dati dell'OMS relativi al numero di casi registrati nel 2017 nella regione europea per differite, tetano e poliomielite evidenziano come queste malattie siano attualmente sotto controllo, con pochi casi riportati per differite (nessuno in Italia) e tetano e il mantenimento dello stato *polio-free*. Particolare attenzione si dovrebbe porre verso la pertosse, che conta un numero maggiore di casi registrati e per la quale ancora oggi è alta la sottotonifica. Inoltre, contrariamente a quanto si è creduto per lungo tempo, l'infezione da *B. pertussis* non si trasmette solo da persone sintomatiche: è stata dimostrata infatti la possibilità di trasmissione silente dell'agente infettivo all'interno dei contatti familiari<sup>43</sup> e che quindi lo stato transitorio di portatore possa avere un ruolo importante nella diffusione del batterio<sup>44 45</sup>. Risulta pertanto necessario mantenere alti i livelli immunitari nella popolazione pediatrica fino all'adolescenza in tutte le occasioni opportune, non solo verso la pertosse<sup>46 47</sup>, ma anche verso la poliomielite<sup>28</sup>.

L'OMS indica per la dose di richiamo prescolare, già a partire dai 4 anni, la possibilità di usare un dosaggio ridotto nei bambini che hanno ricevuto un ciclo di base di 3 dosi e un richiamo nel secondo anno di vita, complessivamente 4 dosi a formulazione piena. Tuttavia, la frequenza di reazioni avverse nell'utilizzo di vaccini a dosaggio pieno non mostra differenze

statisticamente significative rispetto all'uso di vaccini a formulazione ridotta nei bambini in età prescolare. Inoltre, i titoli geometrici medi anticorpali verso gli antigeni della differite e della pertosse risultano superiori nei bambini riceventi il dosaggio pediatrico (DTPa)<sup>39 41 42 48-50</sup>. Pertanto, sebbene i trial clinici di confronto abbiano dimostrato la non-inferiorità in termini di immunogenicità e un profilo di sicurezza sovrapponibile tra i vaccini a concentrazione ridotta per adulti e quelli a concentrazione piena pediatrica, la scelta della tipologia di formulazione da impiegare deve essere fatta in considerazione del contesto epidemiologico nazionale, delle coperture vaccinali nella popolazione e del calendario vaccinale nel suo complesso, cioè considerando il numero di dosi e richiami che sono previsti nel corso della vita.

Ad esempio, rispetto alle raccomandazioni dell'OMS, il calendario di immunizzazione italiano prevede una dose di vaccinazioni DTPa in meno entro il secondo anno di vita (3 dosi invece di 4) per un totale di 5 dosi, invece che di 6 dosi, somministrate fino all'età adolescenziale. Dal momento che negli ultimi anni si è registrato un calo delle coperture vaccinali, risulta opportuno garantire un'adeguata protezione nella popolazione pediatrica: il vaccino differite-tetano-pertosse a composizione pediatrica somministrato durante il ciclo primario è in grado di indurre una buona memoria immunitaria, che garantisce alti titoli anticorpali a seguito del booster. Quindi, se come booster prescolare si mantiene la formulazione a maggior concentrazione si può rafforzare ulteriormente l'effetto della memoria del sistema immunitario. E infatti, non solo la concentrazione pediatrica è quella indicata nel calendario vaccinale del PNPV 2017-2019, in formulazione combinata DTPa-IPV, ma anche le società scientifiche SIF, SITI, SIP, FIMMG e FIMP e l'Istituto Superiore di Sanità raccomandano, in un documento congiunto, di impiegare la concentrazione pediatrica in questa fascia di età<sup>18 51</sup>.

Il richiamo prescolare offre l'ultima occasione di ricevere la quarta dose di vaccino a dosaggio pieno, quindi la somministrazione di vaccini tetravalenti DTPa-IPV in età prescolare può essere un'ottima opportunità per garantire una protezione duratura nel tempo verso le quattro malattie infettive.

## Conflitto di interessi

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

## Bibliografia

- 1 Klein NP, Bartlett J, Fireman B, et al. Waning Tdap effectiveness in adolescents. *Pediatrics* 2016;137:1-9.
- 2 World Health Organization (WHO). Data, Statistics and graphics. Disease incidence. Disponibile online: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/)
- 3 World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record. Pertussis vaccines: WHO position paper-August 2015. No 35, 2015, 90, 433-460. Agosto 2015. Disponibile online: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>
- 4 Burdin N, Handy LK, Plotkin SA. What is wrong with pertussis vaccine immunity? The problem of waning effectiveness of pertussis vaccines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(12).
- 5 Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, et al. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:1081-106.
- 6 Global Polio Eradication Initiative. Global Wild Poliovirus 2013 - 2018. Disponibile online: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/08/global-wild-poliovirus-2013-2018-20180807.pdf>
- 7 Hampton LM, Farrell M, Ramirez-Gonzalez A, et al. Immunization Systems Management Group of the Global Polio Eradication Initiative. Cessation of trivalent oral poliovirus vaccine and introduction of inactivated poliovirus vaccine - worldwide, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:934-8.
- 8 WHO. Polio vaccines: WHO position paper - March, 2016. *Wkly Epidemiol Rec* 2016;91:145-68.
- 9 Niccolai G, Porchia B, Bonanni P, et al. Vaccino DTPa (Difterite - Tetano - Pertosse acellulare). Ultimo aggiornamento: aprile 2014. Disponibile online: <https://www.vaccinarsi.org/scienza-conoscenza/vaccini-disponibili/vaccino-dtpa>
- 10 European Centre for Disease Prevention and Control. Shortage of acellular pertussis-containing vaccines and impact on immunisation programmes in the EU/EEA - 8 October 2015. Stockholm: ECDC 2015.
- 11 World Health Organization (WHO). Table 1: Summary of WHO Position Papers - Recommendations for routine immunization. Ultimo aggiornamento: aprile 2018. Disponibile online: [http://www.who.int/immunization/policy/Immunization\\_routine\\_table1.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1)
- 12 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2017 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2017;92:729-47.
- 13 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2018. Ultimo aggiornamento: Febbraio 2018. Disponibile online: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html#f12>
- 14 Australian Government Department of Health. National Immunisation Program Schedule. Ultimo aggiornamento: dicembre 2017. Disponibile online: <https://beta.health.gov.au/topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule>
- 15 ECDC Vaccine Scheduler. Pertussis: recommended vaccinations. Disponibile online: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1>
- 16 Public Health of England. The routine immunization schedule from Spring 2018. Ultimo aggiornamento: aprile 2018. Disponibile online: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/699392/Complete\\_immunisation\\_schedule\\_april2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/699392/Complete_immunisation_schedule_april2018.pdf)
- 17 ECDC. Vaccine scheduler. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
- 18 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf)
- 19 Istituto Superiore di Sanità. ICONA 2008: indagini di COpertura vaccinale NAzionale nei bambini e negli adolescenti. Gruppo di lavoro ICONA. 2009, VIII, Rapporti ISTISAN 09/29. Disponibile online: [http://old.iss.it/binary/publ/cont/09\\_29\\_web.pdf](http://old.iss.it/binary/publ/cont/09_29_web.pdf)
- 20 Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2017 (coorte 2010). Coperture vaccinali (per 100 abitanti) per vaccinazioni eseguite a 5-6 anni, calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP. AA. (per singolo antigene). Ultimo aggiornamento: febbraio 2018. Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_20\\_allegati\\_iitemAllegati\\_3\\_fileAllegati\\_itemFile\\_6\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_3_fileAllegati_itemFile_6_file.pdf)
- 21 Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'adolescente. Anno 2017 (coorte 2001 - 16 anni). Coperture vaccinali (per 100 abitanti) per vaccinazioni dell'adolescente, calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP. AA. (per singolo antigene). Ultimo aggiornamento: febbraio 2018. Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_20\\_allegati\\_iitemAllegati\\_5\\_fileAllegati\\_itemFile\\_6\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_5_fileAllegati_itemFile_6_file.pdf)
- 22 Legge 31 luglio 2017, n. 119. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.182 del 05-08-2017*. Disponibile online: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=60201&articolo=2>
- 23 Ministero della Salute. Anno 2013. Coperture per singolo antigene a 5-6 Anni. Ultimo aggiornamento: 30/09/2016. Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_20\\_allegati\\_iitemAllegati\\_2\\_fileAllegati\\_itemFile\\_1\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_2_fileAllegati_itemFile_1_file.pdf)
- 24 Ministero della Salute. Anno 2014. Coperture per singolo antigene a 5-6 anni. Ultimo aggiornamento: 30/09/2016. Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_20\\_allegati\\_iitemAllegati\\_2\\_fileAllegati\\_itemFile\\_2\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_2_fileAllegati_itemFile_2_file.pdf)
- 25 Ministero della Salute. Anno 2015. Coperture per singolo antigene a 5-6 anni. Ultimo aggiornamento: 09/08/2016. Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_20\\_allegati\\_iitemAllegati\\_2\\_fileAllegati\\_itemFile\\_3\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_2_fileAllegati_itemFile_3_file.pdf)
- 26 Ministero della Salute. Anno 2016. Coperture per singolo antigene a 5-6 anni. Ultimo aggiornamento: 05/06/2017. Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_20\\_allegati\\_iitemAllegati\\_2\\_fileAllegati\\_itemFile\\_5\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_2_fileAllegati_itemFile_5_file.pdf)
- 27 Ministero della Salute. Anno 2016. Coperture per singolo antigene a 16 anni. Ultimo aggiornamento: 05/06/2017. Disponibile online: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_20\\_allegati\\_iitemAllegati\\_3\\_fileAllegati\\_itemFile\\_5\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_3_fileAllegati_itemFile_5_file.pdf)
- 28 Giammanco GM, Bechini A, Urone N, et al. Is Italian population protected from Poliovirus? Results of a seroprevalence survey

- in Florence, Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2018 May 17:1-6 [Epub ahead of print].
- 29 Conyn-van Spaendonck MA, Oostvogel PM, van Loon AM, et al. Circulation of poliovirus during the poliomyelitis outbreak in The Netherlands in 1992-1993. *Am J Epidemiol* 1996;143:929-35.
- 30 Riassunto delle caratteristiche del prodotto Tetravac®. Documento reso disponibile da AIFA il 02/06/2017. Disponibile online: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName=footer\\_004285\\_034127\\_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName=footer_004285_034127_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113)
- 31 Riassunto delle caratteristiche del prodotto *Poliiofanrix*®. Documento reso disponibile da AIFA il 23/05/2017. Disponibile online: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName=footer\\_000200\\_037157\\_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName=footer_000200_037157_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113)
- 32 Riassunto delle caratteristiche del prodotto *Polioboostrix*®. Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018. Disponibile online: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName=footer\\_000200\\_036752\\_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName=footer_000200_036752_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113)
- 33 Langue J, Matisse N, Pacoret P, et al. Persistence of antibodies at 5-6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular vaccine at 5-6 years of age. *Vaccine* 2004;22:1406-14.
- 34 Mallet E, Matisse N, Mathieu N, et al. Antibody persistence against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b (Hib) in 5-6-year-old children after primary vaccination and first booster with a pentavalent combined acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of a tetravalent combined acellular pertussis vaccine given as a second booster. *Vaccine* 2004;22:1415-22.
- 35 Jacquet JM, Bégue P, Grimprel E, et al. Safety and immunogenicity of a combined DTPa-IPV vaccine administered as a booster from 4 years of age: a review. *Vaccine* 2006;24:2440-8.
- 36 Nilsson L, Faldella G, Jacquet JM, et al. A fourth dose of DTPa-IPV vaccine given to 4-6 year old children in Italy and Sweden following primary vaccination at 3, 5 and 11-12 months of age. *Scand J Infect Dis* 2005;37:221-9.
- 37 Bégue PC, Grimprel EM, Giovannangeli MD, et al. Comparative reactogenicity and immunogenicity of booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine and diphtheria-tetanus-inactivated poliovirus vaccine in preadolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:804-9.
- 38 Marshall H, Nolan T, Robertson D, et al. A comparison of booster immunisation with a combination DTPa-IPV vaccine or DTPa plus IPV in separate injections when co-administered with MMR, at age 4-6 years. *Vaccine* 2006;24:6120-8.
- 39 Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Cotter B, et al. Reactogenicity and immunogenicity of adult versus paediatric diphtheria and tetanus booster dose at 6 years of age. *Vaccine* 2001;20:74-9. Erratum in: *Vaccine* 2001;20:989.
- 40 Langley JM, Predy G, Guasparini R, et al. An adolescent-adult formulation tetanus and diphtheria toxoids adsorbed combined with acellular pertussis vaccine has comparable immunogenicity but less reactogenicity in children 4-6 years of age than a pediatric formulation acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids adsorbed combined with inactivated poliomyelitis vaccine. *Vaccine* 2007;25:1121-5.
- 41 Meyer CU, Habermehl P, Knuf M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis booster vaccines in children: standard pediatric versus a reduced-antigen content formulation. *Hum Vaccin* 2008;4:203-9.
- 42 Ferrera G, Cuccia M, Mereu G, et al. Booster vaccination of preschool children with reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a randomized, controlled trial in children primed according to a 2 + 1 schedule in infancy. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:355-62.
- 43 Long SS, Welton CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis* 1990;161:480-6.
- 44 Srugo I, Benilevi D, Madeb R, et al. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg Infect Dis* 2000;6:526-9.
- 45 Fisher MC, Long SS, McGowan KL, et al. Outbreak of pertussis in a residential facility for handicapped people. *J Pediatr* 1989;114:934-9.
- 46 Esposito S, Principi N; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Vaccine Study Group (EVASG). Immunization against pertussis in adolescents and adults. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(Suppl 5):S89-S95.
- 47 Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, et al. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): a review of evidences and recommendations. *Vaccine* 2012;30:5179-90.
- 48 Miller E, Miller DL, Ashworth LAE, et al. Comparison of antibody responses and symptoms following primary immunisation with British whole-cell and three acellular DTP vaccines. In: Manclark CR, ed. *Proceedings of the Sixth International Symposium on Pertussis*, No. 90-1164. Bethesda, Maryland: FDA 1990, p. 303-10.
- 49 Tozzi AE, Anemona A, Stefanelli P, et al. Reactogenicity and immunogenicity at preschool age of a booster dose of two three-component diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in children primed in infancy with acellular vaccines. *Pediatrics* 2001;107:E25.
- 50 Schmitt HJ, Beutel K, Schuind A, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *J Pediatr* 1997;130:616-23.
- 51 SIF, SITI, SIP, FIMMG, FIMP. I vaccini e le vaccinazioni. Raccomandazioni vaccinali. Disponibile online: <http://www.fimp.pro/images/vaccini.pdf>.

## Gastrite erosiva da allergia alle proteine del latte vaccino: una patologia rara ma non troppo

Arianna Giannetti<sup>1</sup>, Barbara Bendandi<sup>2</sup>, Tommaso Gargano<sup>3</sup>, Monia Gennari<sup>2</sup>, Francesca Cipriani<sup>1</sup>

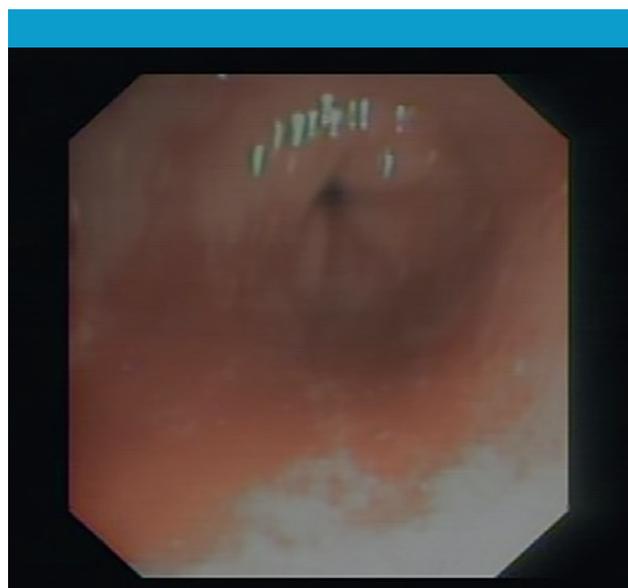
<sup>1</sup> UO Pediatria Specialistica, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>2</sup> UO Pediatria d'Urgenza, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>3</sup> UO Chirurgia Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna - E-mail: arianna.giannetti@libero.it

Descriviamo il caso di una bambina terzogenita, nata a 40 settimane + 2 giorni di età gestazionale da parto spontaneo in gravidanza normodecorsa. Peso neonatale 4.065 g. Adattamento neonatale regolare. Familiarità atopica (papà con allergia a farmaci). Allattamento esclusivo al seno per un mese e mezzo integrato da circa un mese e mezzo con latte formulato di tipo 1. In anamnesi patologica remota segnalato ricovero a un mese e mezzo di vita per bronchiolite VRS positiva che ha necessitato di supporto ventilatorio con ossigeno.

All'età di circa 3 mesi, riduzione dell'apporto alimentare con comparsa inizialmente di frequenti rigurgiti post prandiali seguiti poi da due episodi di vomito caffeano ed emissione di feci scure. Per tale ragione, la piccola è stata condotta presso il nostro Pronto Soccorso. Gli esami ematici all'ingresso mostravano un'emoglobina di 9,2 mg/dl, eosinofili 600/mmc, assetto coagulativo nella norma, esame feci per virus, batteri e parassiti negativi. È stata effettuata esofagogastroduodenoscopia con biopsie (Figg. 1, 2) che mostrava un quadro di gastrite erosiva con presenza di importante infiltrato eosinofilo (20-70 elementi per HPF) massimo a livello del fondo gastrico. Venivano inoltre effettuate IgE specifiche per alimenti: IgE latte 0,57 kUa/L, alfa lattealbumina 1,06 kUa/L, beta lattoglobulina 0,19 kUa/L, caseina 0,16 kUa/L, per il resto negativi; IgE totali 10 UI/mL e skin prick test: latte vaccino estratto negativo; latte fresco 2 mm; istamina 4 mm. La ricerca dell'H.

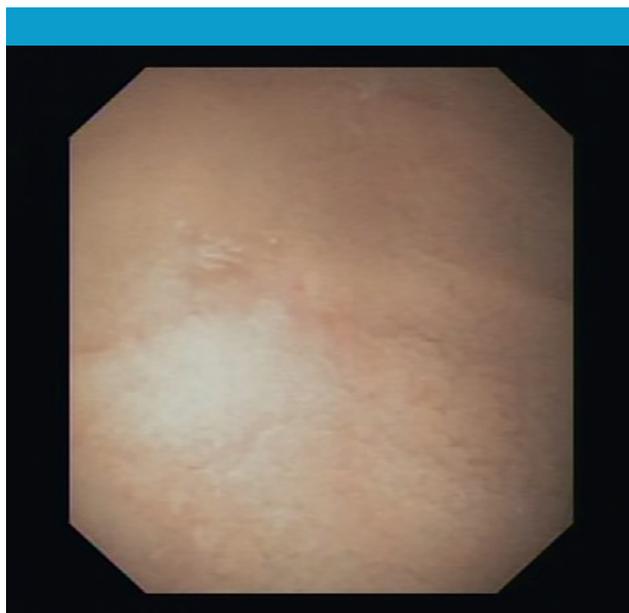


**Figura 1.** Esofagogastroduodenoscopia alla diagnosi: lesione biancastra fibrinosa in sede preantrale.



**Figura 2.** Esofagogastroduodenoscopia alla diagnosi: gastrite preantrale emorragica.

pylori è risultata negativa. Nel sospetto di una gastrite erosiva a componente eosinofila da allergia alle proteine del latte vaccino, la bambina è stata messa a dieta priva di proteine del latte vaccino, in alternativa, in mancanza di latte materno, è stato somministrato idrolisato estensivo di caseina ed è stata intrapresa inizialmente terapia con ranitidina, omeprazolo, sodio alginato e sodio bicarbonato, successivamente con sola ranitidina. La piccola non ha più presentato ematemesi, ha ridotto la frequenza dei rigurgiti con ripresa dell'accrescimento ponderale. Gli esami ematici ripetuti dopo dieci giorni dall'inizio della dieta mostravano valori di emoglobina in aumento (HB 9,8 g/dl) con sangue occulto negativo. A distanza di due mesi è stata eseguita esofagogastroduodenoscopia con biopsie di controllo (Fig. 3) che mostrava una normalizzazione del quadro gastrico con biopsie negative. La bambina non ha più presentato episodi di ematemesi con ottima crescita ponderale e ulteriore miglioramento dei valori di emoglobina (11,9 g/dl) con sangue occulto sempre negativi. La bambina continua a essere seguita, è a dieta priva di proteine del latte vaccino in alternativa assume idrolisato estensivo di caseina. Ha iniziato il divezzo senza restrizioni particolari oltre alle proteine del latte vaccino mantenendo una crescita regolare.



**Figura 3.** Esofagogastroduodenoscopia dopo due mesi: mucosa gastrica normale.

## COMMENTO AL CASO

La gastrite erosiva da allergia alle proteine del latte vaccino è una patologia rara. Il sanguinamento del tratto digestivo superiore è un sintomo non comune nei bambini e può essere associato a esofagite da reflusso, gastrite da FANS, stress, ulcere gastriche primarie e da gastrite secondaria ad allergia da proteine del latte vaccino.

Quest'ultima patologia è stata descritta per la prima volta da Kravis et al. <sup>1</sup> in un paziente di tre mesi con vomito, ematemesi e scarso accrescimento ponderale i cui sintomi sono scomparsi dopo dieta priva di proteine del latte vaccino.

La presenza di un gran numero di eosinofili nel tratto gastrointestinale è una caratteristica di diverse condizioni, come gastroenteropatia eosinofila, infezioni parassitarie, eosinofilia indotta da farmaci, malattia infiammatoria intestinale, sindrome ipereosinofila, leucemia eosinofila, linfoma maligno, malattia del tessuto connettivo e malattia celiaca <sup>2-4</sup>.

I meccanismi immunologici coinvolti nell'enterocolite allergica sono solo parzialmente noti <sup>5</sup>. Si ha un'alterata funzione dei linfociti T <sup>6</sup>. La stimolazione delle cellule T da mitogeni di pazienti con allergie alimentari, produce meno interferon gamma rispetto alla stimolazione dei linfociti T dei pazienti sani <sup>7</sup>. C'è anche un aumento quantitativo dei linfociti gamma delta e nella relazione gammadelta/CD3 <sup>8</sup>. In questi pazienti l'esclusione delle proteine del latte vaccino dalla dieta produce un'importante risposta clinica. In alternativa andrebbero utilizzate proteine idrolizzate <sup>9</sup>, fino al 40% dei pazienti infatti può presentare reazioni crociate con la soia <sup>10</sup>.

In conclusione la nostra bambina presenta una rara forma di gastrite eosinofila a componente erosiva da proteine del latte vaccino. Non è stato effettuato il challenge diagnostico con le proteine del latte vaccino e una terza esofagogastroduodenoscopia vista la gravità della sintomatologia all'esordio e l'età della piccola.

La relazione temporale tra l'introduzione delle proteine del latte vaccino e la comparsa dei sintomi uniti al rapido miglioramento del quadro clinico e strumentale dopo la sua sospensione suggeriscono un nesso causale tra la gastrite erosiva e l'allergia alle proteine del latte vaccino. Alla luce dei dati suddetti riteniamo che l'immunità cellulare possa aver giocato un ruolo di rilievo in questo caso. Di fronte a un bambino con ematemesi, gastrite e scarso accrescimento ponderale va dunque sempre considerata nelle diagnosi differenziale l'allergia alle proteine del latte vaccino.

### Conflitto di interessi

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

### Bibliografia di riferimento

- Alhmoud T, Arif H, Auyang E, et al. Chronic abdominal pain, ascites, and diarrhea: seeing red. *Dig Dis Sci* 2014;59:740-3.
- Guarderas JC. Is it food allergy? Differentiating the causes of adverse reactions to food. *Postgrad Med* 2001;109:125-7, 131-4.
- Halpern SR, Sellars WA, Johnson RB, et al. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk. *J Allergy Clin Immunol* 1973;51:139-51.
- Jaffe JS, James SP, Mullins GE, et al. Evidence for an abnormal profile of interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma-interferon (gamma-IFN) in peripheral blood T cells from patients with allergic eosinophilic gastroenteritis. *J Clin Immunol* 1994;14:299-309.
- Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2002;4:563-70.
- Kokkonen J, Haapalahti M, Laurila K, et al. Cow's milk protein-sensitive enteropathy at school age. *J Pediatr* 2001;139:797-803.
- Kravis LP, Donsky G, Lecks HI. Upper and lower gastrointestinal tract bleeding induced by whole cow's milk in an atopic infant. *Pediatrics* 1967;40:661-5.
- Machado RS, Kawakami E, Goshima S, et al. Hemorrhagic gastritis due to cow's milk allergy: report of two cases. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:363-8.
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-29.
- Walker WA. Cow's milk protein-sensitive enteropathy at school age: a new entity or a spectrum of mucosal immune responses with age. *J Pediatr* 2001;139:765-6.



da: **Stefano Pattini**

Collaboratore a progetto dell'Ambulatorio di Malattie Respiratorie ed Allergologia Pediatrica, Struttura Complessa di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

E-mail: pattini.stefano@gmail.com

# Is yoghurt an acceptable alternative to raw milk for reducing eczema and allergy in infancy?

J. Crane, C. Barthow, E.A. Mitchell, T.V. Stanley, G. Purdie, J. Rowden, J. Kang, F. Hood, P. Barnes, P. Fitzharris, R. Maude, P. Stone, R. Murphy, K. Wickens

*Clin Exp Allergy* 2018; 48: 604–606. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13121>

## Introduzione

In tutto il mondo vi è un crescente interesse riguardo la manipolazione del microbiota intestinale umano mediante l'uso di integratori probiotici per modificare o prevenire una serie di malattie, trasmissibili e non trasmissibili; nello specifico gli interventi somministrati durante la gravidanza e l'allattamento al seno offrono un'opportunità unica per influenzare una gamma di importanti outcomes materni e infantili. In questo contesto, Crane et al. hanno condotto un trial randomizzato controllato<sup>1</sup> sull'integrazione materna del probiotico *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (HN001), valutando gli effetti sia sulla salute della madre che su quella del bambino, pubblicandone recentemente gli outcomes materni (diabete gestazionale e sintomi di depressione ed ansia postnatale)<sup>2,3</sup>.

Inoltre, nel corso dello studio, gli autori hanno somministrato alle famiglie diversi questionari in merito a vari aspetti del periodo della prima infanzia, alcuni dei quali si riferivano al "timing" di introduzione dello yogurt (0-6 e 6-12 mesi) e alla frequenza del suo consumo, per valutare un possibile ruolo dello yogurt come alternativa accettabile al latte crudo per ridurre l'eczema e l'allergia nell'infanzia.

## Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio genitori biologici con diatesi allergica (asma, febbre da fieno o eczema trattati). Le madri sono state randomizzate a 14-16 settimane di gestazione per ricevere HN001 ( $6 \times 10^9$  cfu) o placebo, ogni giorno durante la gravidanza e per 6 mesi dopo il parto nel corso dell'allattamento; nessun trattamento è stato somministrato direttamente ai bambini. L'eczema dei bambini è stato misurato a 6 e 12 mesi utilizzando il *UK Working Party's Diagnostic Criteria* per la dermatite atopica<sup>4</sup>, modificato per l'uso nei bambini, mentre la severità è stata valutata agli stessi time-points attraverso lo SCORAD<sup>5</sup>, registrando uno score  $\geq 10$ . Gli Skin Prick Tests sono stati eseguiti a 12 mesi di età utilizzando protocolli standardizzati con controllo positivo (istamina 10 mg/ml), controllo negativo (soluzione glicerolo-salina fenolata), *Dermatophagoides pteronyssinus*, epitelio di gatto, mix di 5 graminacee (Alyostal Stallergenes, Antony, Francia), albume d'uovo, arachide e latte vaccino (ALK-ABELLO, Madrid, Spagna). Il controllo positivo veniva valutato a 10 minuti, mentre gli allergeni ed il controllo negativo a 15 minuti; veniva considerato positivo un diametro medio di 3 mm o superiore, dopo sottrazione dell'eventuale risposta negativa di controllo.

Dal punto di vista statistico, per stabilire l'effetto del consumo di yogurt sulla prevalenza cumulativa di eczema sui 12 mesi sono stati utilizzati gli Hazard Ratios (HR) del modello di rischio proporzionale di Cox, mentre la prevalenza puntuale di atopica a 12 mesi d'età è stata confrontata usando gli Odds Ratios (OR) e il test chi-quadrato.

## Risultati

Il consumo di yogurt durante il primo anno di vita è stato associato ad una riduzione significativa dell'eczema e della sensibilizzazione atopica. Per l'eczema, questi dati erano significativi in entrambi i periodi di tempo, 0-6 mesi [HR 0,25 (95% CI 0,08-0,79) - P = 0,02] e > 6-12 mesi [HR 0,47 (95% CI 0,26-0,86) - P = 0,01], con un effetto dose-risposta tra 6 e 12 mesi; per la sensibilizzazione, gli effetti erano significativi tra 6 e 12 mesi [OR 0,36 (95% CI 0,17-0,79) - P = 0,01].

## Discussione

Una serie di trials randomizzati controllati hanno mostrato che un probiotico (*Lactobacillus rhamnosus* HN001), somministrato ogni giorno ai bambini per 2 anni dalla nascita, li protegge dall'eczema all'età di 6 anni, dove mostra anche una protezione significativa nei confronti della sensibilizzazione atopica <sup>6</sup>. Allo stesso modo, diverse revisioni sistematiche hanno confermato questi precoci effetti protettivi per alcuni probiotici, ma hanno consigliato cautela nel raccomandarne l'uso di routine a causa dell'eterogeneità delle definizioni e specificità dei vari ceppi <sup>7</sup>. A tal proposito, mentre attendiamo prove definitive di efficacia su ceppi specifici, oltre che su timing e dose dei probiotici che sono protettivi, i dati di Crane et al. indicano che dovremmo incoraggiare le madri, specialmente quelle ad alto rischio di avere bambini allergici, a considerare l'introduzione regolare di yogurt "vivi" non zuccherati nella dieta del proprio bambino, a partire dai 6 mesi di età, non solo per il loro valore nutrizionale generale ma anche come possibile protezione precoce contro l'eczema e la sensibilizzazione.

## Conclusione

Il consumo giornaliero precoce di yogurt sembra ridurre l'eczema e la sensibilizzazione atopica precoce, in particolare agli antigeni alimentari. Questo riscontro ha un'importanza simile agli studi sui benefici protettivi dell'esposizione agricola o del consumo di latte crudo <sup>8</sup>, dove entrambe le esposizioni nei primi anni di vita sono state associate a sostanziali riduzioni della sensibilizzazione e della malattia allergica nell'infanzia tardiva.

In aggiunta, questa forte associazione inversa tra consumo di yogurt ed eczema e allergia supporta il concetto che l'elemento rilevante nel conferire protezione sia il contenuto microbico del latte crudo. È stato dimostrato che il latte crudo contiene concentrazioni decisamente più elevate di endotossina rispetto a quello pastorizzato e processato, ma non è chiaro se questo sia correlato all'effetto protettivo <sup>9</sup>; non vi sono prove del contenuto di endotossina dello yogurt ma non c'è ragione di supporre che ve ne sia di più rispetto al latte pastorizzato.

A tal proposito, altri aspetti fisico-chimici più complessi, riguardanti in particolare il modo con cui lo yogurt "consegna" i batteri all'intestino infantile, potrebbero essere importanti per gli effetti protettivi; pertanto i probiotici liofilizzati possono essere meno efficaci se somministrati da soli rispetto a quando introdotti sotto forma di yogurt.

In definitiva, lo yogurt è un'alternativa sicura al latte crudo (che è stato ripetutamente associato ad una riduzione di allergia) <sup>8</sup> ed è già disponibile in tutto il mondo; in effetti lo yogurt semplice non zuccherato viene già incoraggiato come cibo per l'infanzia (dai 6 ai 7 mesi di età) da diversi gruppi di esperti, inclusi l'OMS, il Servizio sanitario nazionale del Regno Unito e in Nuova Zelanda dal Ministero della salute.

## Commento

Questo studio ha sicuramente alcuni limiti.

In primo luogo non è possibile escludere del tutto una causalità inversa. Ad esempio, i genitori i cui bambini sviluppano l'eczema nei primi 6 mesi di vita potrebbero escludere preferenzialmente lo yogurt dalla dieta del loro bambino; tuttavia, sia tra i bambini i cui genitori hanno riferito eczema nei primi 6 mesi, sia tra quelli senza eczema segnalato in quella fascia d'età, una proporzione identica (78%) ha iniziato lo yogurt tra 6 e 12 mesi, suggerendo che l'eczema non influenzava la successiva decisione dei genitori riguardo l'introduzione dello yogurt. A tal proposito, un recente studio prospettico osservazionale in una popolazione rurale ha mostrato associazioni inverse tra il consumo di yogurt nel primo anno di vita ed eczema nella tarda infanzia <sup>10</sup>; un'altra coorte di studio in una popolazione urbana (escludendo così in larga parte altri potenziali effetti agricoli protettivi) ha essa stessa confermato recentemente queste associazioni ed ha anche mostrato una riduzione della sensibilizzazione alimentare, con un effetto dose-risposta per entrambi gli outcomes <sup>11</sup>. Per entrambi questi lavori, la natura prospettica riduce il rischio di causalità inversa, e le stime degli effetti sono concordi con quelle dello studio di Crane et al., suggerendo una riduzione del 50%-80% per eczema e sensibilizzazione.

Secondariamente, lo studio era condotto tra bambini ad alto rischio, nel senso che avevano almeno un genitore con una storia di una condizione allergica trattata; ad ogni modo sembra che tale situazione si verifichi attualmente per l'80% della popolazione della Nuova Zelanda <sup>12</sup>, analogamente al resto del mondo occidentale.

In ultimo non vi sono informazioni sul tipo di yogurt in termini di organismi coinvolti o volume di yogurt consumato; a tal proposito, gli autori riferiscono che tutti gli yogurt "commerciali" in Nuova Zelanda devono contenere organismi vivi mentre lo yogurt fatto in casa dovrebbe essere stato invariabilmente preparato con kit di avvio pre-seminati che generalmente usano gli stessi probiotici degli yogurt "commerciali".

Ad ogni modo, i dati di Crane et al. inducono a ritenere che il consumo di yogurt debba essere considerato negli studi sui probiotici in questo setting specifico; appare dunque auspicabile il perfezionamento di trials randomizzati sull'introduzione precoce dello yogurt.

## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Barthow C, Wickens K, Stanley T, et al. The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:133.
- <sup>2</sup> Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2017;117:804-13.
- <sup>3</sup> Slykerman RF, Hood F, Wickens K, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2017;24:159-65.
- <sup>4</sup> Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383-96.
- <sup>5</sup> Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
- <sup>6</sup> Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy* 2013;43:1048-57.
- <sup>7</sup> Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70:1356-71.
- <sup>8</sup> House JS, Wyss AB, Hoppin JA, et al. Early-life farm exposures and adult asthma and atopy in the Agricultural Lung Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:249-56.
- <sup>9</sup> Sipka S, Beres A, Bertok L, et al. Comparison of endotoxin levels in cow's milk samples derived from farms and shops. *Innate Immun* 2015;21:531-6.
- <sup>10</sup> Roduit C, Frei R, Loss G, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:130-6.
- <sup>11</sup> Shoda T, Futamura M, Yang L, et al. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: a hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci* 2017;86:90-6.
- <sup>12</sup> Epton MJ, Town GI, Ingham T, et al. The New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study (NZA2CS): assembly, demographics and investigations. *BMC Public Health* 2007;7:26.