



## Controversie in allergologia pediatrica

L'entusiasmo di noi Junior Member SIAIP che contraddistingue la nostra Società Scientifica interpreterà in questo numero un confronto scientifico su tematiche allergologiche. Lo spunto è giunto dal Convegno "Incontri e Controversie in Immuno-Allergologia Pediatrica", tenuto alle Terme di Comano in data 8 settembre 2018. In tale occasione gli Junior Member SIAIP hanno avuto l'opportunità di essere coinvolti come protagonisti. Si ringraziano gli organizzatori dell'evento di Comano (Dr. Baldo e Prof. Novembre) per la preziosa occasione offerta.

*Mattia Giovannini, Carla Mastroilli, Luca Pecoraro, Riccardo Castagnoli*

### CONTROVERSIA 1

#### Allergia alimentare: nella terapia dell'allergia alimentare immunoterapia orale o dieta di eliminazione?

**IMMUNOTERAPIA ORALE.** Lucrezia Sarti (JM Firenze) - Tutor: Simona Barni (Firenze)

L'allergia alimentare è una condizione clinica che interessa tra lo 0,1 e il 4,2% (circa il 2%) dei bambini in Europa. La terapia tradizionale per l'allergia alimentare è rappresentata da una rigorosa dieta di esclusione per l'alimento verso cui il bambino è allergico. La dieta di eliminazione può comportare in alcuni soggetti, specie in quelli maggiormente allergici, delle restrizioni eccessive andando a impattare negativamente sulla qualità di vita, non solo del bambino, ma dell'intero nucleo familiare, che tende a seguire diete di eliminazione rigide per la paura che il contatto con l'alimento possa provocare delle reazioni anche molto gravi nel familiare allergico. Inoltre, tutte le restrizioni cui un bambino può andare incontro durante una dieta di eliminazione possono comportare un rischio di carenze nutrizionali.

È fondamentale che il bambino e la famiglia siano adeguatamente istruiti sui rischi delle assunzioni involontarie e sul trattamento medico di emergenza, con particolare attenzione alle istruzioni sull'uso dell'adrenalina; anche quest'ultimo aspetto, da cui derivano paure e preoccupazioni sia del bambino sia dei caregiver, può generare dei limiti nella socialità del soggetto allergico (partecipazione agli eventi, alle feste, merende a scuola, uscite con gli amici, scelta delle vacanze e dei cibi a ristorante). Un aspetto non di minor conto, è rappresentato dalla neofobia, cioè il rifiuto ad assumere qualsiasi cibo nuovo, un fenomeno sottovalutato che può verificarsi in tutti i bambini e in modo più marcato negli allergici ad alimenti che seguono lunghe diete di eliminazione.

Il commercio e l'industria, inoltre, non aiutano nell'alleggerire queste paure e preoccupazioni: molti prodotti alimentari contengono etichette difficilmente leggibili o con difficoltà di interpretazione, principalmente legata alle diciture "può contenere tracce di..." "prodotto in stabilimento che utilizza anche..." ecc. Gli allergeni alimentari, inoltre, possono talvolta trovarsi "nascosti" all'interno di una determinata fonte alimentare o essere presenti come inalanti nell'ambiente (inalazione di vapori provenienti dalla cottura di un alimento o di alimenti in polvere, rilascio di piccole quantità di alimenti nell'ambiente a seguito dello schiacciamento o della macinatura degli stessi).

Il razionale della dieta di eliminazione è da ricercare anche nel fatto che la allergia alimentare del bambino, specie per gli alimenti più comuni come latte e uovo, ha una prognosi favorevole; infatti in una buona percentuale di bambini allergici, a 10 anni circa, si verifica una completa risoluzione della malattia. Tuttavia, non deve essere trascurato che l'allergia persiste proprio in bambini più grandi e adolescenti, creando problematiche non di poco conto. L'adolescenza, infatti, è una fase della vita di cambiamento, di frequente ribellione verso la famiglia ma anche verso le istituzioni in genere, è una fase di costante ricerca di accettazione da parte dei pari, una fase in cui ogni differenza in negativo può essere percepita e vissuta con difficoltà dal ragazzo, fino talvolta a perdere la consapevolezza dell'importanza dell'eliminazione dell'alimento e del tenere a portata di mano i presidi di emergenza, con conseguente aumento dei rischi di assunzione accidentale, di reazioni gravi e di mancato trattamento. In considerazione dei suddetti limiti della dieta di eliminazione, negli ultimi anni si sta verificando un cambiamento concettuale nella gestione dei soggetti con allergia alimentare. Si sta progressivamente passando da un atteggiamento passivo di rigida esclusione a uno attivo di introduzione controllata (la cosiddetta Immunoterapia Orale), un approccio che prevede la graduale introduzione di dosi crescenti dell'alimento indice fino al raggiungimento di una dose soglia che consente il mantenimento di uno stato di desensibilizzazione del soggetto. Lo scopo iniziale dell'immunoterapia orale è quindi quello di indurre una **desensibilizzazione**, condizione in cui le cellule effettrici coinvolte in una specifica reazione immune sviluppano una reattività minore o divengono non-reattive all'incontro con l'allergene; condizione che nella pratica si traduce in un aumento della soglia di reattività (assunzione di piccole dosi dell'alimento senza comparsa di reazione) e in una riduzione del rischio di reazioni gravi. Da ricordare, tuttavia, che in uno stato di desensibilizzazione il soggetto diviene non-reattivo mentre assume **regolarmente** l'allergene; quando l'assunzione regolare viene meno, si torna al precedente livello di reattività. L'obiettivo a lungo termine della immunoterapia orale è quello di mantenere lo stato di **non-reattività (tolleranza)** in modo persistente attraverso una *down regulation* delle cellule immunitarie (linfociti T<sub>H2</sub>) che reagiscono contro l'allergene.

Gli attuali limiti dell'immunoterapia orale sono principalmente due: la possibilità di andare incontro a reazioni avverse e la non completa certezza degli effetti a lunga scadenza in termini di tolleranza. Tali limiti rendono l'immunoterapia orale un approccio sicuramente promettente ma ancora in fase di studio e approvato dall'organizzazione Europea di Allergologia (EAACI) in casi specifici e selezionati. La probabilità di eventi avversi può essere fronteggiata soprattutto attraverso la definizione di protocolli adeguati per il soggetto, oltre che eseguendo questo tipo di percorso in un ambiente ospedaliero adeguato, in grado di gestire le eventuali reazioni che possono incomberne nel percorso. È importante riassumere e porre a confronto gli aspetti positivi e negativi dell'immunoterapia orale e della dieta di eliminazione (Fig. 1).

La volontà, la *compliance* e la partecipazione del bambino e dei *caregiver* in un percorso di immunoterapia orale sono fondamentali e rappresentano la *conditio sine qua non* per avviare il trattamento. Per questo motivo i soggetti devono essere adeguatamente informati dal personale medico, attraverso un consenso informato, sulle precauzioni da tenere (in ospedale e a casa) e sui rischi. L'immunoterapia orale è un percorso che deve essere condiviso con la famiglia passo dopo passo. Come ogni approccio terapeutico ha le sue indicazioni, le sue controindicazioni e le sue norme di utilizzo che devono essere ben conosciute dai soggetti che scelgono questo tipo di percorso. Tra le indicazioni, i soggetti che possono beneficiare maggiormente di questo approccio sono indubbiamente quelli che presentano elevato rischio di reazioni gravi da assunzione accidentale, i bambini più grandi (> 4 anni) in cui si prevede una minore probabilità di risoluzione dell'allergia nell'età più avanzata e in generale tutti coloro in cui si riscontra un decadimento della qualità di vita correlato all'allergia. In merito alle norme di utilizzo è fondamentale la collaborazione della famiglia, specie nelle fasi iniziali di *up dosing*. Nella pratica clinica, potremmo paragonare il percorso dell'immunoterapia a una scala in cui la fase di salita, che corrisponde all'incremento della dose di alimento indice, è attuata in ambiente protetto sotto stretto controllo medico, invece la fase di plateau, cioè la fase di mantenimento dello stato di desensibilizzazione, è svolta a domicilio. Generalmente intercorre un tempo variabile di 1-3 mesi tra i vari gradini di incremento. Indubbiamente la fase di salita è quella con maggiore probabilità di reazione e in cui sono fondamentali le conoscenze mediche del livello di rischio di ciascun paziente per stabilire quanto ampio può essere il gradino in salita; non

## Dieta di eliminazione vs immunoterapia orale

|                              | <i>PRO</i>  | <i>CONTRO</i>   |
|------------------------------|---|---|
| <b>DIETA DI ELIMINAZIONE</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acquisizione della tolleranza spontanea</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio di assunzioni accidentali per alimenti che sono "ubiquitari"</li> <li>• Restrizioni dietetiche per l'intera famiglia</li> <li>• Deficit nutrizionali.</li> <li>• <b>Peggioramento della qualità di vita</b></li> </ul> |
| <b>IMMUNOTERAPIA ORALE</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della soglia di reazione</li> <li>• Trattamento potenzialmente curativo</li> <li>• <b>Miglioramento della qualità di vita</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibili reazioni (anche anafilassi)</li> <li>• Effetti a lungo termine</li> </ul>  |

Figura 1.

meno importante è però la fase di mantenimento che è svolta a domicilio, in cui è necessario essere attenti e seguire specifiche indicazioni per ridurre il rischio di reazione, tra le quali:

- assumere sempre la dose di mantenimento dell'alimento indice a stomaco pieno;
- attendere almeno tre ore dopo l'assunzione dell'alimento prima di eseguire attività fisica intensa;
- evitare assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei se non strettamente necessari, specie acido acetilsalicilico, dato che è stato dimostrato che questi farmaci aumentano l'assorbimento intestinale e quindi la quantità di allergene;
- dimezzare la dose o interrompere temporaneamente l'assunzione in caso di episodi infettivi intercorrenti;

In conclusione, l'immunoterapia orale è ad oggi un approccio promettente e attivo nella gestione della allergia alimentare che tuttavia necessita di ulteriori studi per la definizione di protocolli standardizzati e dei risultati attesi a lungo termine.

### Bibliografia di riferimento

- Jones CJ, Llewellyn CD, Frew AJ, et al. Factors associated with good adherence to self-care behaviours amongst adolescents with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:111-8.
- Novembre E, Leo G, Cianferoni A, et al. Severe hypoproteinemia in infant with AD. *Allergy* 2003;58:88-9.
- Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al.; EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73:799-815.
- Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, et al. Quality of life of food-allergic patients before, during, and after oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:429-436.e2.

## **DIETA DI ELIMINAZIONE. Luca Pecoraro (JM Verona) - Tutor: Pasquale Comberiatì (Pisa)**

Attualmente non esistono trattamenti approvati per l'allergia alimentare e la gestione si limita all'eliminazione rigorosa dell'alimento dalla dieta e alla prescrizione di adrenalina auto-iniettabile per eventuali reazioni gravi. La dieta di eliminazione è una strategia terapeutica che espone al rischio di reazioni allergiche da ingestione accidentale. Tale rischio rimane molto elevato, soprattutto per alimenti molti diffusi e causa frequente di allergia in età pediatrica, quali latte, uovo e frutta a guscio. La dieta di eliminazione espone anche al rischio di carenze nutrizionali e ritardo di crescita, qualora venga eseguita senza un adeguato supporto medico. I bambini con allergia alimentare devono infatti essere monitorati anche con controlli clinici regolari per valutare l'accrescimento e la necessità di supporti nutrizionali specifici. La dieta di eliminazione ha un forte impatto sulla qualità di vita della famiglia e del paziente allergico. La continua attenzione ad evitare l'allergene e la paura di eventuali reazioni da assunzione accidentale genera uno stato di ansia continua, con conseguente compromissione dei rapporti interpersonali ed isolamento sociale. In Italia esiste una normativa in materia di etichettatura dei prodotti alimentari che prevede l'obbligo di specificare l'eventuale presenza dei più frequenti allergeni alimentari tra gli ingredienti del prodotto. Tuttavia, le aziende produttrici non sono obbligate ad inserire indicazioni precauzionali relative all'eventualità di un contatto del prodotto con allergeni alimentari e quando anche siano presenti, non consentono di escludere in modo assoluto la presenza di contaminazioni dovute a particelle residue negli stabilimenti condivisi o adiacenti, esistendo quindi una ragionevole possibilità di contaminazione da parte di quell'ingrediente. L'educazione alla corretta lettura delle etichette alimentari risulta quindi una pratica fondamentale nella gestione della dieta di eliminazione per le allergie alimentari, così come l'istruzione circa le possibili contaminazioni crociate che si possono verificare quando un determinato allergene si localizza accidentalmente in un altro alimento, sulla superficie di un oggetto o nella saliva. La maggior parte dei bambini con allergia al latte vaccino e all'uovo, tollera questi alimenti se ben cotti in matrice di grano (es. biscotti, muffin, ciambellone). Questa possibile tolleranza va sempre verificata in ambiente ospedaliero, e consente di ampliare la dieta migliorando la qualità di vita. L'immunoterapia orale (OIT) per alimenti rappresenta una strategia terapeutica emergente per l'allergia alimentare. Il principio di base dell'OIT è quello di far assumere piccole dosi dell'alimento a cui si è allergici in ambiente ospedaliero, per poi aumentarle progressivamente fino al raggiungimento di una dose di mantenimento, che va assunta quotidianamente. Per i bambini con allergia persistente a latte vaccino, uovo e arachidi, l'OIT consente di indurre una desensibilizzazione parziale o completa (ovvero un incremento della dose di reattività) nella maggior parte dei casi. Tuttavia, tale effetto sembra essere transitorio in quanto si mantiene fintanto che l'alimento in questione viene assunto regolarmente nella dieta. Inoltre, la maggior parte dei partecipanti presenta reazioni allergiche, soprattutto durante la fase iniziale di incremento. Sebbene queste reazioni siano spesso lievi (a carico del cavo orale e del sistema gastrointestinale), reazioni gravi anafilattiche possono verificarsi, ed è segnalato che fino al 30% dei partecipanti abbandona tale trattamento. Per questi motivi l'OIT non può essere proposto in maniera indistinta, ma occorre selezionare una famiglia molto motivata, che sia in grado di gestire eventuali reazioni avverse. Similmente l'OIT può essere eseguita solo in centri altamente specializzati.

### **Bibliografia di riferimento**

- Calvani M, Paravati F, Arasi S, et al. Il test di provocazione orale per alimenti nella pratica clinica. RIAP 2018;32(01):s1-s52.
- Giovannini M, Barni S, Mori F, et al. L'allergene nascosto. RIAP 2018;32(02):33-41.
- Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. J Allergy Clin Immunol 2016;137:972-982.