

I T E M S

I T E M I D E L L A N U T R I Z I O N E



Allergie e intolleranze alimentari

Dal neonato all'età adulta

A cura di

Annamaria Castellazzi

Direttore Laboratorio di Immunità e Nutrizione

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Alberto Notarbartolo

Direttore Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti

Università degli Studi di Palermo

Enrica Riva

Direttore Neonatologia e Patologia Neonatale

Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Con la collaborazione di

Patrizia Ballista, Silvia Caimmi, Claudia Caramagna,
Antonio Carroccio, Elisa Civardi, Enza D'Auria, Maddalena Leone,
Marzia Mandelli, Laura Marastoni, Alessia Marseglia,
Gianluigi Marseglia, Chiara Valsecchi



ISTITUTO DANONE

Nutrizione e Salute

I T E M S

I T E M I D E L L A N U T R I Z I O N E

Allergie e intolleranze alimentari Dal neonato all'età adulta

A cura di

Annamaria Castellazzi

Direttore Laboratorio di Immunità e Nutrizione

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Alberto Notarbartolo

Direttore Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti

Università degli Studi di Palermo

Enrica Riva

Direttore Neonatologia e Patologia Neonatale

Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Con la collaborazione di

Patrizia Ballista

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Silvia Caimmi

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Claudia Caramagna

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Antonio Carroccio

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti, Università degli Studi di Palermo

Elisa Civardi

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Enza D'Auria

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Maddalena Leone

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Marzia Mandelli

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Laura Marastoni

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Alessia Marseglia

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Gianluigi Marseglia

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Chiara Valsecchi

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

I ndice

Definizione di allergia e di intolleranza alimentare (C. Valsecchi, L. Marastoni, A. Castellazzi)	7
Epidemiologia in età pediatrica (E. D'Auria, E. Riva)	23
Epidemiologia nell'adulto (A. Carroccio, A. Notarbartolo)	31
Aspetti patogenetici (M. Leone, A. Marseglia, S. Caimmi, C. Caramagna, E. Civardi, G. Marseglia)	37
Test diagnostici (L. Marastoni, C. Valsecchi, A. Castellazzi)	47
Manifestazioni cliniche in età pediatrica (E. D'Auria, E. Riva, P. Ballista, M. Mandelli)	59
Manifestazioni cliniche nell'adulto (A. Carroccio, A. Notarbartolo)	101
Prospettive della ricerca: aspetti patogenetici (A. Castellazzi)	115
Prospettive della ricerca: aspetti clinici (A. Carroccio, A. Notarbartolo)	121

Definizione di allergia e di intolleranza alimentare

C. Val secchi, L. Marastoni, A. Castellazzi

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Definizione

La terminologia utilizzata per caratterizzare le allergie e le reazioni simili alle allergie è confusa. Alla fine degli anni '90 l'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI – *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) ha stabilito di standardizzare la nomenclatura delle reazioni allergiche. Nel 2001 è stato pubblicato il report "*A Revised Nomenclature for Allergy*", che ha stabilito la posizione ufficiale dell'EAACI riguardo alla nomenclatura delle reazioni allergiche ed è stato accettato a livello internazionale. La *World Allergy Organization* (WAO-IAACI) ha creato un comitato per la revisione della nomenclatura delle reazioni allergiche stabilita dall'EAACI con lo scopo ultimo di favorire la comunicazione internazionale nell'ambito delle allergie.

La revisione del 2003 della nomenclatura EAACI ha suddiviso le reazioni

allergiche sulla base del meccanismo, generalmente di tipo infiammatorio, che sottende alla reazione e che porta allo sviluppo dei sintomi caratteristici delle allergie.

Secondo quest'ultima revisione, il termine **ipersensibilità** dovrebbe essere utilizzato per descrivere sintomi riproducibili, generati dall'esposizione a uno stimolo ben definito e a una dose generalmente tollerata dalle persone normali.

Viene definita **allergia** una reazione di ipersensibilità caratterizzata da un particolare meccanismo immunologico. Quando il meccanismo non è di tipo immunologico, come nel caso dell'ipersensibilità all'aspirina, la reazione viene definita come reazione di ipersensibilità non allergica. Viene definita **atopia** la tendenza personale e/o familiare, che si sviluppa generalmente durante l'infanzia e l'adolescenza, alla sensibilizzazione e produzione di IgE in risposta all'esposizione ad allergeni, soprattutto di natura proteica. Le persone atopiche sviluppano sintomi classici quali asma,

rinocongiuntivite o eczema.

Per quanto riguarda le reazioni avverse agli alimenti, il termine **allergia alimentare (AA)** è appropriato quando viene dimostrato il coinvolgimento di un meccanismo immunologico. La presenza di anticorpi IgG specifici nel siero non è di rilevanza clinica, ma indica solamente una precedente esposizione all'alimento. Se nella reazione immunologica vengono prodotti gli anticorpi IgE è appropriato utilizzare la definizione di **AA IgE-mediata**. Tutte le altre reazioni vengono, invece, definite come **reazioni di ipersensibilità non-allergica agli alimenti**.

Le reazioni avverse agli alimenti sono caratterizzate da sintomi vari e diversi studi confermano che circa il 20% della popolazione soffre di sintomi legati all'assunzione di cibo. Le reazioni avverse agli alimenti sono una conseguenza o di errori del sistema immunitario nello sviluppare il meccanismo della tolleranza o della perdita della tolleranza stessa nei confronti di proteine alimentari.

Il tessuto linfatico presente nell'intestino (GALT – *Gut Associated Lymphoid Tissue*) è costantemente esposto a una notevole quantità di antigeni alimentari introdotti con la dieta e pertanto deve "decifrare" i vari segnali

esterni, rispondendo in modo corretto a ciascuno di essi attraverso l'azione di una complessa varietà di cellule immuni comprendente cellule APC (*Antigen Presenting Cells*), linfociti T e B. All'interno del GALT, le placche di Peyer, follicoli linfoidi localizzati all'interno dell'ileo del piccolo intestino, costituiscono il primo sito di induzione della risposta immunitaria.

Gli antigeni alimentari si legano infatti a cellule epiteliali specializzate associate al follicolo e vengono successivamente trasportati fino alle APC, in particolare cellule dendritiche, localizzate nelle placche di Peyer a livello sottoepiteliale.

In condizioni fisiologiche, le cellule del GALT sono in grado di discriminare tra gli eventuali patogeni esterni contro i quali sviluppare una risposta immune T- e B-mediata e antigeni alimentari e batteri commensali che costituiscono la normale microflora intestinale. Una complessa rete di interazioni tra le cellule immuni porta all'instaurarsi di una condizione di **tolleranza immunologica** sia a livello orale sia della mucosa intestinale, che permette alle cellule del nostro organismo di non sviluppare una risposta immunitaria contro le cellule *self*, né tanto meno contro antigeni alimentari. La perdita della tolleranza

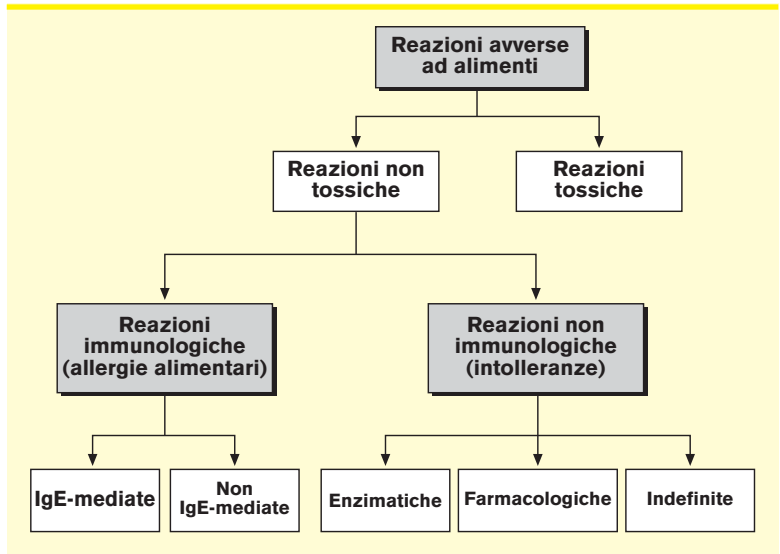
immunologica porta all'insorgenza di reazioni avverse al cibo che da anni ormai sono oggetto di studio. In accordo con la nomenclatura EAACI sopra citata, l'Accademia Americana di Allergia e Immunologia ha stabilito di usare il termine **intolleranza alimentare (IA)** per identificare quelle reazioni avverse al cibo non mediate da meccanismi immunologici

non tossiche, che dipendono dalla suscettibilità individuale, e le **reazioni tossiche**, che dipendono dalla dose e non da una particolare suscettibilità individuale, come mostrato nella Figura 1.

Anche le linee guida del Ministero della Salute sulle reazioni avverse al cibo si basano sulla classificazione redatta dall'EAACI. A differenza delle allergie

Figura 1

Classificazione delle reazioni avverse ad alimenti.



Tratto da Bruijnzeel-Koomen C et al. Allergy 1995; 50: 623-35, modificata

("idiosincrasie" cioè risposte quantitativamente anomale al cibo e agli additivi o reazioni anafilattoidi, farmacologiche o metaboliche agli stessi), riservando invece il termine di **allergia** ai disturbi mediati da meccanismi immunologici.

A partire dal 1995, l'EAACI distingue tra le **reazioni avverse al cibo**

e delle intolleranze, le **reazioni tossiche** agli alimenti non dipendono dal soggetto, ma dalla dose di sostanza tossica ingerita contenuta nell'alimento. Diverse tossine alimentari possono essere presenti normalmente nei cibi, o essere indotte dai processi di lavorazione, oppure possono essere introdotte

come additivi o contaminanti. I sintomi delle intossicazioni alimentari sono spesso simili a quelli delle intolleranze e delle allergie, ma, come detto in precedenza, non sono legati alla suscettibilità individuale.

Le reazioni tossiche agli alimenti sono schematizzate nella Tabella 1, come riportato dalle linee guida del Ministero della Salute (www.ministerosalute.it).

Nell'elenco non sono state riportate le reazioni tossiche dovute alle tossine del botulino e dello stafilococco aureo e

le reazioni agli scombridi (per esempio tonno, sgombro) e altri pesci, che possono insorgere quando batteri marini ne decarbossilano l'istidina, a causa d'impropria refrigerazione.

Le **reazioni non tossiche** si possono invece distinguere in IA e AA.

INTOLLERANZE ALIMENTARI

Le IA si suddividono in reazioni:

- enzimatiche;
- farmacologiche;
- indefinite (per esempio da additivi).

Tabella 1

Reazioni tossiche al cibo.

Intossicazioni causate da sostanze chimiche sintetiche aggiunte ai cibi

- **Additivi**
- **Prodotti per l'agricoltura:** insetticidi, erbicidi, fungicidi, fertilizzanti
- **Antibiotici somministrati agli animali durante il loro allevamento**
- **Metalli che possono essere ceduti da contenitori e materiali di imballaggio:** piombo, stagno, rame, zinco; inquinanti industriali: bifenili policlorurati (PCBs), bifenili polibromurati (PBBs), mercurio

Intossicazioni causate da sostanze chimiche naturali presenti o che si producono nei cibi

- **Contaminanti prodotti da vari generi di alghe e da batteri marini:** avvelenamento da ciguatera, che è una tossina prodotta da alghe, ingerite dai pesci, che provocano segni gastrointestinali e neurologici; avvelenamento da altre tossine prodotte anche da alghe, ingerite da crostacei, che provocano paralisi o amnesia o diarrea; avvelenamento da una tossina, prodotta da batteri marini, che si concentra nel fegato, altri visceri e uova del pesce palla, che provoca segni gastrointestinali e neurologici e spesso morte
- **Micotossine**
- **Malattie indotte da muffe:** ergotismo (da segale, grano, avena e orzo infettate da *Claviceps purpurea*) e aleucocitosi tossica (da miglio infettato da muffe del genere *Fusarium*)
- **Veleni naturali:** contenuti in animali, piante, funghi

Tratto da
www.ministerosalute.it

Reazioni enzimatiche

Tra queste vanno annoverate le reazioni di intolleranza causate da difetti congeniti del metabolismo enzimatico.

I sintomi si manifestano nel tratto gastrointestinale dopo ingestione dell'alimento. Tra le più comuni forme di intolleranza c'è quella al lattosio, causata da una carenza costitutiva dell'enzima β -galattosidasi nella popolazione adulta. Nel piccolo intestino, la β -galattosidasi catalizza l'idrolisi del lattosio nei due monosaccaridi che lo compongono, glucosio e galattosio, che possono così venire assorbiti. In assenza della β -galattosidasi, il lattosio non viene idrolizzato completamente e raggiunge il colon dove viene utilizzato come substrato per la fermentazione batterica, con conseguente produzione di H_2O , CO_2 e H_2 . La fermentazione batterica causa sintomi quali gonfiore, dolori addominali e, a volte, diarrea. Questa forma di intolleranza interessa il 6-12% della popolazione caucasica e fino al 60% di alcuni gruppi etnici. Tra le altre sono annoverate forme di IA di questo tipo: il favismo, l'intolleranza congenita ai mono e disaccaridi e il deficit di lattasi.

Reazioni farmacologiche

L'IA di tipo farmacologico è causata da una reazione abnorme verso alcune sostanze dotate di attività farmacologica

presenti negli alimenti; tra di esse, le amine vasoattive quali istamina, norepinefrina, feniletilamina, tiratina. Altre monoamine vasopressorie implicate più raramente nelle reazioni farmacologiche agli alimenti sono la dopamina, la triptamina e la serotonina.

L'istamina è una diamina che provoca ipotensione e rappresenta il mediatore chimico delle allergie. Tra i cibi ricchi di istamina si annoverano pesci della famiglia degli scombridi e altri pesci di mare non ben refrigerati, alcuni formaggi, vini rossi, estratto di lievito, cibi fermentati, ma anche vegetali e birra. Alcuni studiosi ritengono che l'istamina possa, inoltre, derivare dalla degranulazione dei mastociti, causata da una sostanza non ancora identificata contenuta negli scombridi o – anche se non provato – da enzimi come tripsina o da altre sostanze come peptoni contenuti nel bianco d'uovo, crostacei, cioccolato, fragole, etanolo, pomodori, agrumi. L'istamina presente nei cibi deriva dalla decarbossilazione batterica dell'istidina. Si ritiene che cibi che contengono elevate quantità di istamina possano indurre sintomi simili a quelli di una reazione allergica, come nausea, vomito, diarrea, crampi intestinali, vampate di calore, eritema, vasodilatazione, tachicardia, emicrania, ipertensione.

I sintomi si risolvono generalmente in poche ore. L'istamina viene degradata nell'intestino dalla diamina ossidasi (DAO). Per questa ragione l'assunzione di farmaci inibitori della DAO, tra cui isoniazide, aminoguanidina, pentamidina, acido clavulanico, dobutamina e pancuronio, può produrre sintomi analoghi alle reazioni di intolleranza all'istamina.

Tra le monoamine, la tiramina viene inattivata dall'enzima monoamina ossidasi (MAO). L'ingestione di tiramina, in assenza di trattamenti farmacologici anti-MAO, non determina alcun effetto, mentre, in presenza degli stessi, induce sintomi quali tachicardia, emicrania, crisi ipertensive e febbre. La tiramina, che proviene dalla decarbossilazione della tirosina, è presente in cibi fermentati, tra cui formaggi camembert e cheddar, estratto di lievito, vini rossi, aringhe marine, salse derivate dalla soia.

Dalla decarbossilazione batterica della fenilalanina si ottiene la feniletilamina contenuta in numerosi cibi fermentati, nel vino rosso e nel cioccolato.

Esistono altre molecole in grado di provocare intolleranze farmacologiche quali metilxantine (caffeine, teofillina, teobromina), la miristicina contenuta nella noce moscata, la capsicina contenuta nel peperoncino e l'alcool etilico.

Reazioni indefinite (additivi)

Le reazioni di intolleranza determinate da meccanismi non noti vanno sotto il nome di reazioni indefinite e sono generalmente riconducibili a reazioni avverse agli additivi alimentari. Questa classe di molecole è rappresentata dagli additivi presenti negli alimenti, nei farmaci e nei cosmetici, tra cui: coloranti (clorofille, carotenoidi, antociani, eritrosina ecc.), conservanti (solfiti, sorbati, benzoati e p-idrossibenzoati, nitriti, nitrati di sodio, citrati, acido fosforico, fosfato di sodio, di potassio e di calcio), antiossidanti (solfiti, BHA, BHT), correttori di acidità, addensanti (gomma arabica, guar, carragenani), emulsionanti e stabilizzanti.

Come riportato dalle linee guida del Ministero della Salute, gli additivi alimentari vengono classificati con una sigla stabilita dalla Comunità Europea, costituita dalla lettera E, iniziale d'Europa, seguita da un numero ("*E numbers*"):

- i coloranti sono compresi tra le sigle E 100 ed E 199;
- i conservanti sono compresi tra le sigle E 200 ed E 299;
- gli antiossidanti sono compresi tra le sigle E 300 ed E 321;
- i correttori di acidità sono compresi tra le sigle E 325 ed E 385;
- gli addensanti, emulsionanti e

stabilizzanti sono compresi tra le sigle E 400 ed E 495.

Negli Stati Uniti, i coloranti hanno la sigla FD&C (*Food Dye and Coloring Act*) seguita da un numero.

Sebbene le informazioni riguardanti i meccanismi d'azione alla base delle intolleranze da additivi siano ancora scarse, è noto che queste sostanze possono provocare reazioni di vario tipo, mediate da meccanismi immunologici anche IgE dipendenti, o da meccanismi farmacologici come il rilascio di istamina o di neuropeptidi. Ad eccezione di poche reazioni IgE-mediate da solfiti e da esteri alifatici dell'acido p-idrossibenzoico, per la grande maggioranza dei disturbi dovuti ad additivi i meccanismi patogenetici rimangono ancora sconosciuti.

Le reazioni avverse agli additivi alimentari si collocano pertanto "a cavallo" tra le IA e le AA. Come affermato da Moneret-Vautrin, gli additivi, analogamente ad altre sostanze come penicilline, coloranti tessili, sali di cromo e di nichel, possono provocare anche vere risposte allergiche, dopo essersi legati a proteine alimentari con legame covalente, funzionando così da apteni.

Come riportato dal Ministero della Salute, le principali famiglie di additivi alimentari sono:

- **i coloranti** – si distinguono in

naturali (clorofilla, carotenoidi, rosso di barbabietola, antociani) e artificiali (giallo di tartrazina, giallo arancio, eritrosina, rosso cocciniglia). Il giallo di tartrazina, per esempio, è stato a lungo studiato con risultati contraddittori per la sua capacità di provocare asma e di cross-reagire con l'acido acetilsalicilico. La sindrome orticaria-angioedema può essere provocata da tartrazina e da altri coloranti;

- **gli antiossidanti** – a questa famiglia appartengono i solfiti che hanno capacità sia antiossidante sia conservante. Usati soprattutto come sodio metabisolfito, sono contenuti in molte bevande (vino, birra, succhi di frutta) e in alimenti come formaggi, frutta secca, salse, crostacei. Possono provocare asma, rinosinusite vasomotoria, prurito, orticaria e angioedema. Il butilidrossianisolo (BHA) e il butilidrossitoluene (BHT) sono antiossidanti che vengono aggiunti a oli e grassi, per evitarne l'ossidazione, ma si possono trovare anche in molti altri alimenti, come i cereali da colazione e possono provocare orticaria;
- **i conservanti** – a questa famiglia di sostanze, che proteggono gli alimenti dal deterioramento causato dai microrganismi, appartengono i

solfiti, già menzionati tra gli antiossidanti, i sorbati, i benzoati e i p-idrosibenzoati. Questi sono contenuti in bevande alcoliche e non, in numerosi alimenti quali formaggi, marmellate, salse, pesce in scatola, prodotti da forno preconfezionati. I nitriti e i nitrati di sodio, utilizzati per la conservazione delle carni salate, stagionate ed essiccate, possono provocare cefalea e vasodilatazione;

- **i dolcificanti** – i principali sono aspartame, saccarina e sorbitolo. L'aspartame (da non somministrare a pazienti con fenilchetonuria) può dare cefalea e orticaria. Il sorbitolo, usato soprattutto nelle caramelle e nella gomma da masticare, può dare dolore addominale, flatulenza, diarrea.

Tra gli altri additivi alimentari annoveriamo anche gli addensanti, gli edulcoranti e gli esaltatori di sapidità.

ALLERGIE ALIMENTARI

Con il termine AA si identifica una reazione di ipersensibilità nei confronti di un antigene alimentare che riconosce un meccanismo immunologico. I meccanismi immunologici che, secondo la classificazione di Coombs e Gell, possono sottendere a una reazione di

ipersensibilità, sono schematizzati nella Tabella 2.

Come si può osservare, le reazioni di ipersensibilità possono essere caratterizzate da un meccanismo immunologico con produzione di anticorpi (reazioni anticorpo-dipendenti) o da un meccanismo immunologico cellulo-mediato.

Le reazioni allergiche sono reazioni di ipersensibilità di tipo I e rappresentano la maggior parte dei casi di risposta allergica anticorpo-dipendente. Nella maggior parte dei pazienti con sintomi allergici a livello delle membrane mucosali delle vie respiratorie e del tratto gastrointestinale, gli anticorpi prodotti appartengono alla classe delle IgE e le reazioni allergiche vengono definite **reazioni IgE-mediate**. Le IgE inducono l'attivazione dei mastociti (cellule granulose basofile presenti a livello dei tessuti). I mastociti possiedono dei granuli che contengono proteoglicani acidi, simili a quelli dei basofili, pur derivando da una differente linea mieloide; sono cellule altamente specializzate che risiedono prevalentemente negli epitelii e nelle mucose in prossimità dei vasi sanguigni e dei capillari. Le IgE sono presenti prevalentemente nei tessuti e si legano al recettore FcεRI localizzato sulla superficie dei mastociti. Quando gli antigeni si legano alle IgE complessate con

Tabella 2

Meccanismi immunologici delle reazioni di ipersensibilità.

	TIPO I	TIPO II		TIPO III	TIPO IV		
Immuno reagente	IgE	IgG		IgG	Cellule TH1	Cellule TH2	Linfociti citotossici
Antigene	Antigene	Antigene associato a una cellula	Recettore di superficie	Antigene solubile	Antigene solubile	Antigene solubile	Antigeni associati alle cellule
Meccanismo effetto	Attivazione mastociti	Complemento Fagociti Cellule NK	L'anticorpo altera il segnale	Complemento Fagociti	Attivazione macrofagi	Attivazione eosinofili	Citotossicità
Esempi di reazione di ipersensibilità	Rinite allergica Asma Anafilassi	Alcune allergie e farmaci (penicillina)	Orticaria cronica (anticorpi verso FcεRI)	Reazione da siero (Arthus)	Dermatite da contatto Reazione tubercolinica	Asma cronica Rinite allergica cronica	Dermatite da contatto

i recettori, ne promuovono il raggruppamento o *cross-linking* e promuovono la degranulazione dei mastociti con conseguente rilascio di una grande quantità di mediatori infiammatori preformati, tra i quali l'istamina, che determina un immediato aumento del flusso sanguigno e della permeabilità vascolare, ed enzimi come la chimesi, la triptasi e la serinesterasi. Gli enzimi prodotti dai mastociti attivano le metalloproteasi della matrice extracellulare, che scindono le proteine della matrice stessa e causano la distruzione dei tessuti.

La risposta infiammatoria che si sviluppa dopo l'attivazione dei mastociti a opera delle IgE comprende una **reazione immediata**, che inizia dopo pochi

secondi, e una **reazione ritardata** che si sviluppa dopo 8-12 ore. La reazione immediata è dovuta all'azione dell'istamina, delle prostaglandine e di altri mediatori preformati o rapidamente sintetizzati che inducono un veloce aumento della permeabilità vascolare e la contrazione delle cellule muscolari lisce. La reazione ritardata è causata dalla sintesi e dal rilascio di altri mediatori quali leucotrieni, chemochine e citochine da parte dei mastociti attivati. Questi richiamano nel sito dell'infiammazione eosinofili e linfociti Th₂. Anche nella reazione di fase ritardata si ha la contrazione delle cellule muscolari lisce, edema e la presenza di una delle caratteristiche cliniche dell'asma allergica, cioè

l'iper-reattività delle vie aeree superiori a stimoli broncoconstrictori non specifici come l'istamina e la metacolina.

Le reazioni di ipersensibilità di tipo II e III sono mediate dalle IgG che si legano al recettore Fc localizzato sulla superficie dei fagociti e delle cellule *natural killer*. I meccanismi effettori che regolano queste risposte sono mediati dalle varie vie del complemento e dipendono dalle sottoclassi delle IgG e dalla natura dell'antigene coinvolto. Le reazioni di tipo II sono dirette contro gli antigeni della matrice cellulare e contro gli antigeni di superficie.

Esempi di malattie caratterizzate da una reazione di ipersensibilità di tipo II sono la leucopenia, l'anemia perniciosa e la sindrome di Goodpasture. Inoltre, l'anemia emolitica e la trombocitopenia mediate da anticorpi sono conseguenze non comuni che possono seguire alla somministrazione di certi farmaci come la penicillina, la chinidina e la metildopa. In queste reazioni il farmaco si lega alla superficie cellulare e diventa bersaglio per gli anticorpi IgG antifarmaco, che causano la distruzione cellulare.

Le reazioni di ipersensibilità di tipo III si hanno in presenza di antigeni solubili. Questa patologia è causata dalla deposizione degli aggregati antigene-anticorpo o immunocomplessi in alcuni

tessuti. Gli immunocomplessi si formano durante la risposta anticorpale, ma la loro potenziale patogenicità è determinata in parte dalla loro grandezza e quantità, in parte dall'affinità e isotipo dell'anticorpo coinvolto. Gli aggregati più grandi fissano il complemento e vengono quindi rapidamente tolti dalla circolazione dal sistema reticolo-endoteliale. I piccoli complessi, invece, si formano a causa di un eccesso di antigene e si depositano sulle pareti vascolari. Si possono quindi legare ai recettori Fc presenti sui leucociti, causando la loro attivazione, che induce i danni tissutali.

La reazione di ipersensibilità di tipo III localizzata a livello cutaneo può avvenire in individui sensibilizzati che possiedono IgG contro antigeni specifici. Quando viene iniettato un antigene nella pelle, gli anticorpi IgG circolanti diffondono nel sito di iniezione e formano immunocomplessi a livello locale. Questi legano i recettori Fc sui mastociti e su altri leucociti, i quali provocano una risposta infiammatoria locale che aumenta la permeabilità vascolare. Questa permette alle cellule circolanti, in particolare leucociti polimorfonucleati, di migrare dai vasi sanguigni al sito di infiammazione. Questa reazione si definisce **reazione di Arthus**.

Gli immunocomplessi, inoltre, attivano anche il complemento, causando il rilascio di C5a che contribuisce alla reazione infiammatoria legandosi ai recettori specifici presenti sui leucociti. Questo legame porta all'attivazione e alla chemotassi di queste cellule verso il sito di infiammazione.

Altre patologie contraddistinte da reazioni di ipersensibilità di tipo III sono la polmonite con ipersensibilità, l'aspergillosi broncopolmonare, la glomerulonefrite cronica membranosa-proliferativa, la poliartrite e la crioglobulinemia.

Nelle reazioni allergiche anticorpo-dipendenti **non-IgE-mediate** gli anticorpi coinvolti possono essere di tipo IgG, come nelle reazioni anafilattiche da destrano o nella malattia da siero di tipo III. Le reazioni non-IgE-mediate insorgono più lentamente e consistono prevalentemente in reazioni gastrointestinali. La dermatite atopica, se causata da AA, può essere caratterizzata da un meccanismo IgE-mediato, cellule T-mediato o entrambi i meccanismi insieme.

Al contrario delle reazioni di ipersensibilità immediate, mediate da anticorpi, l'ipersensibilità ritardata o le reazioni di ipersensibilità di tipo IV sono mediate da cellule T antigene-specifiche. Queste si comportano essenzialmente come nelle risposte a patogeni

infettivi. Le risposte di ipersensibilità di tipo IV si sviluppano più lentamente.

Esempi di patologie correlate a questo tipo di reazioni sono la dermatite da contatto, il rigetto degli allotrapianti, i granulomi, le reazioni di ipersensibilità a farmaci, la tiroidite e l'encefalomielite da vaccinazione anti-rabbica.

Nella Tabella 3, riportata dal sito del Ministero della Salute, sono schematizzati i principali sintomi e patologie dovuti a reazioni allergiche agli alimenti.

Tabella 3

Sintomi e sindromi dovuti ad AA.

Manifestazioni generalizzate	
Anafilassi sistemica	IgE-mediata
Anafilassi indotta da esercizio fisico, cibo-dipendente	IgE-mediata
Manifestazioni gastrointestinali	
Sindrome orale allergica	IgE-mediata
Ipersensibilità immediata gastrointestinale	IgE-mediata
Nausea, vomito	IgE-mediata
Dolore addominale a tipo colica	IgE-mediata
Diarrea	IgE-mediata
Reflusso gastroesofageo	non-IgE-mediata
Sindrome enterocolitica	non-IgE-mediata
Colite	non-IgE-mediata
Proctite	non-IgE-mediata
Esofagite eosinofila	parzialmente IgE-mediata
Gastrite eosinofila	parzialmente IgE-mediata
Gastroenterite eosinofila	parzialmente IgE-mediata
Celiachia	non-IgE-mediata
Enteropatia transitoria (celiachia-simile)	non-IgE-mediata
Enteropatia proteino-disperdente	non-IgE-mediata
Manifestazioni cutanee	
Orticaria (acuta e cronica) e angioedema	IgE-mediata
Rash da contatto	
Dermatite atopica	parzialmente IgE-mediata
Dermatite erpetiforme	non-IgE-mediata

Tratto da
www.ministerosalute.it

Manifestazioni respiratorie

Rinite, prurito, starnuti, congiuntivite	IgE-mediata
Asma	parzialmente IgE-mediata
Edema laringeo, disfonia	IgE-mediata
Tosse insistente	
Emosiderosi polmonare (rara)	non-IgE-mediata
Otite media sierosa (secondaria alla rinite allergica)	IgE-mediata

Altre patologie, segnalate più raramente

Eemicrania	
Artrite	
Sindrome nefrosica	
Anemia	
Trombocitopenia	
Diabete mellito	

Bibliografia

American Academy of Allergy and Immunology. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Adverse reaction to food. National Institute of Health, NIH Publication No. 84-2422, 1984: 1-6.

Baldwin JL. Pharmacological food reactions. In: Metcalfe W, Sampson H, Simon RA, eds. Food allergy. 2nd ed. Cambridge, USA: Blackwell, 1997: 419.

Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. In vitro diagnostic methods in the evaluation of food hypersensitivity. In: Metcalfe W, Sampson H, Simon RA, eds. Food allergy. 2nd ed. Cambridge, USA: Blackwell, 1997: 137.

Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 1089-1113.

Bosso JV, Simon RA. Urticaria, angioedema and anaphylaxis provoked by food additives. In: Metcalfe W, Sampson H, Simon RA, eds. Food allergy, 2nd ed. Cambridge, USA: Blackwell, 1997: 397.

Brujnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995; 50(8): 623-635.

Burks AW, Stanley JS. Food allergy. *Curr Opin Pediatr* 1988; 10: 588-593.

Condemi JJ. Unproved diagnostic and therapeutic procedures. In: Metcalfe W, Sampson H, Simon RA, eds. Food allergy, 2nd ed. Cambridge, USA: Blackwell, 1997: 541.

- Errigo E, Torre ML, Torre S. Il problema degli additivi nelle preparazioni farmaceutiche e alimentari. Torino: Minerva Medica, 2000: V, 16.
- Fritz SB, Baldwin JL. Pharmacologic food reactions. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Food and Food Additives*, 3rd ed. Malden, MA: Blackwell Science, 2003: 395-407.
- Gell PGH, Coombs RRA. Clinical aspects of immunology. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1968: 575-596.
- Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *J Inher Metab Dis* 2007; 30(2): 145-152.
- Hedin H, Richter W, Ring J. Dextran-induced anaphylactoid reactions in man: role of dextran reactive antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976; 52(1-4): 145-159.
- Høst A, Bahna SL. Cow's milk allergy. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. *Food hypersensitivity and adverse reactions*. New York: M Dekker, 1999: 99.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiologia – Fisiologia e fisiopatologia del sistema immunitario*. 5th ed. Padova: Piccin, 2003.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 832-836.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9): 813-824.
- Kniker WT. Delayed and non-IgE-mediated reactions. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. *Food hypersensitivity and adverse reactions*. New York: M Dekker, 1999: 165.
- Leung AK. Food allergy: a clinical approach. *Adv Pediatr* 1998; 45: 145-177.
- Moneret-Vautrin DA. False food allergies: non-specific reaction to foodstuffs. In: Lessof MH, ed. *Clinical reaction to food*. Chichester: Wiley and Sons, 1983: 13.
- Murali MR. Laboratory diagnosis of food allergy. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. *Food hypersensitivity and adverse reactions*. New York: M Dekker, 1999: 395.
- Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT). A useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55(3): 281-285.
- Ortolani C, Brujnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Høst A, Spano M, Jarish R, Madsen C, Nekam K, Paganelli R, Poulsen LK, Wüthrich B. Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. *Allergy* 1999; 54(1): 27-45.
- Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(3): 467-483.
- Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, Liotta JL, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986; 146(5): 916-918.
- Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The 'atopy patch test' in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113(1-3): 379-383.
- Rovatti G. Allergia alimentare nella medicina alternativa tradizionale. *Eur J Pediatr Dermatol* 2003; 13: 165-172.

Sampson HA. Adverse reactions to food. In: Middleton E Jr, et al. eds. *Allergy – Principle and practice*. 4th ed. St Louis: Mosby, 1993: 1661.

Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5 Pt 1): 717-728.

Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6): 981-989.

Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(4): 444-451.

Schwindt CD, Hutcheson PS, Leu SY, Dykewicz MS. Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(6): 627-633.

Simon RA, Stevenson DD. Adverse reaction to food and drug additives. In: Middleton E Jr, et al. eds. *Allergy – Principle and practice*. 4th ed. St Louis: Mosby, 1993: 1687.

Smith DW, Nagler-Anderson C. Preventing intolerance: the induction of nonresponsiveness to dietary and microbial antigens in the intestinal mucosa. *J Immunol* 2005; 174(7): 3851-3857.

Suarez FL, Savaiano DA. Diet, genetics, and lactose intolerance. *Food Technol* 1997; 51: 74-76.

Taylor ST, Hefle SL. Allergylike intoxications from foods. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. *Food hypersensitivity and adverse reactions*. New York: M Dekker, 1999: 141.

Terr AI. Unproven methods of diagnosis and treatment of food allergy. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. *Food hypersensitivity and adverse reactions*. New York: M Dekker, 1999: 409.

Vance G, Warner J. A GP guide to recognising food allergy, intolerance and aversion. *Practitioner* 2000; 244(1609): 352-359.

Epidemiologia in età pediatrica

E. D'Auria, E. Riva

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Nel 2001 il *Position Statement* dell'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* ha presentato una revisione della nomenclatura che propone di chiamare "ipersensibilità" al cibo qualunque reazione avversa al cibo. L'ipersensibilità a sua volta viene definita "allergia al cibo" IgE o non-IgE-mediata solo quando è dimostrato un meccanismo immunologico. Ogni altra reazione avversa al cibo, finora spesso definita "intolleranza", dovrebbe essere definita "ipersensibilità al cibo non allergica". Quest'ultima definisce qualunque reazione avversa agli alimenti, di tipo non tossico, non immunologicamente mediata. Le manifestazioni cliniche possono essere simili alle reazioni di tipo allergico.

L'ipersensibilità al cibo non allergica può essere legata a reazioni farmacologiche, a deficit enzimatici o a meccanismi sconosciuti. Per quanto riguarda le reazioni farmacologiche, in particolare quelle provocate dalle amine vasoattive,

quali istamina e tiramina, il problema è molto dibattuto poiché mancano studi epidemiologici affidabili e non sono del tutto chiari i meccanismi patogenetici. Quindi, benché l'uso e l'efficacia terapeutica di alcune diete di eliminazione siano comuni nell'esperienza pratica di molti, non ci sono studi clinici dimostrativi del ruolo effettivo di queste sostanze nell'ipersensibilità alimentare e pertanto non si dovrebbe esagerare con la prescrizione di tali diete.

La prevalenza degli intolleranti agli additivi alimentari è, secondo alcune statistiche, dello 0,03-0,5% nella popolazione generale. L'importanza degli additivi alimentari è stata attualmente notevolmente ridimensionata. Per esempio, gli additivi sembra che possano accentuare un'orticaria già insorta, ma che non svolgano un ruolo diretto nella sua insorgenza. Non troverebbe giustificazione pertanto l'accanimento diagnostico sul versante degli additivi alimentari nel campo dell'orticaria

cronica; secondo alcuni Autori gli additivi contenuti negli alimenti probabilmente non sono responsabili di reazioni importanti nel bambino.

L'intolleranza al lattosio è una patologia più frequente nell'adulto. Nella fascia pediatrica interessa i bambini più grandicelli. I sintomi sono intestinali con presenza di borborigmi, dolori addominali e diarrea. C'è una gradualità nell'intensità della sintomatologia: ci sono bambini che non tollerano il latte *in toto* e bambini (molto raramente) che non tollerano neanche lo yogurt.

Le reazioni avverse agli alimenti per le quali è dimostrato un meccanismo immunologico, ovvero le allergie alimentari (AA) secondo la definizione sopracitata, interessano lo 0,5-1% della popolazione generale; la maggior parte delle AA si manifesta nei primi 2 anni di vita e, nella maggior parte dei casi, va incontro a risoluzione negli anni successivi.

L'eterogeneità dei quadri clinici con i quali possono manifestarsi le reazioni di AA e i limiti della diagnostica tradizionale rendono spesso difficile l'esatto inquadramento diagnostico di queste forme.

Ciò espone a rischi sia di sottostima sia di sovrastima della frequenza delle reazioni allergiche agli alimenti da

parte non solo dei pazienti o dei loro familiari, ma anche degli stessi medici. Ne deriva che la valutazione della reale prevalenza delle reazioni di ipersensibilità allergica agli alimenti nella popolazione generale e, in particolare, in quella pediatrica è difficile e, di conseguenza, la stima della prevalenza dell'AA è generalmente imprecisa.

In generale, la percezione da parte dei genitori dei sintomi e dei disturbi dei propri figli riconducibili ad AA appare nettamente superiore a quanto verificabile poi oggettivamente nella realtà, soprattutto nel primo triennio di vita. Un recente lavoro di metanalisi riporta una prevalenza "percepita" variabile dal 3% al 35% nei primi 3 anni di vita a seconda del tipo di alimento considerato e della casistica.

Valori di prevalenza inferiori sono stati riportati dai genitori nelle successive età pediatriche, in linea con l'osservazione che l'AA interessa molto più frequentemente il bambino nel primo triennio di vita e declina progressivamente nelle età successive. Purtroppo molti di questi studi mancano della fase diagnostica di conferma che possa precisare quale sia la proporzione reale di AA.

A questa regola generale, secondo la quale il paziente o i genitori sono

portati a sovrastimare la frequenza dei disturbi da AA, fa eccezione l'allergia alla frutta secca (in particolare verso arachidi e nocciole). La prevalenza di questa allergia infatti sta aumentando e i disturbi che sono riscontrati nel paziente molto spesso vengono confermati tramite challenge, anche se molti altri studi dovranno essere effettuati per stabilirne la prevalenza nella popolazione pediatrica.

Se consideriamo invece la stima della prevalenza "reale" dell'AA basata anche sul test di provocazione orale, che rappresenta tuttora il *golden standard* per la conferma diagnostica, questa risulta pari al 3-7% dei bambini nel primo triennio di vita, come emerge da un recente lavoro di metanalisi.

Questo dato emerge da alcuni recenti studi di popolazione in bambini da 0 a 9 anni, tre europei e due asiatici, nei quali la diagnosi è stata posta mediante utilizzo del test di scatenamento con alimento.

Secondo questi studi, ben l'85% delle forme di AA va in remissione. All'età di 10 anni il fenomeno diventa raro e solo il 2% dei ragazzi manifesta ancora problemi di ipersensibilità alimentare, percentuale sostanzialmente sovrapponibile a quella dell'adulto (1-2%). Questo dato appare in linea

con quello emerso da uno studio prospettico di coorte condotto sull'Isola di Wight su 969 soggetti, il cui scopo era quello di valutare la prevalenza dell'ipersensibilità alimentare nel primo triennio di vita. Quest'ultima, basata sul test di provocazione orale e un'accurata storia clinica, era pari al 5-6%, confermando ancora una volta la discrepanza esistente tra allergia percepita e allergia reale.

Se consideriamo il tipo di allergeni responsabili, osserviamo una notevole eterogeneità tra gli studi riguardo alla prevalenza dell'allergia al latte e altri alimenti, meno per l'uovo, basata sul test di provocazione in doppio cieco verso placebo o sul test di provocazione in aperto.

La prevalenza dell'allergia al latte varia dallo 0% al 3%, quella all'uovo dallo 0% all'1,7%, al pesce 0,5% o meno e a qualunque altro alimento dall'1% al 10,8%. La maggiore eterogeneità fu osservata per quanto riguarda la prevalenza di ipersensibilità al latte nei soggetti in età prescolare, il solo gruppo per il quale sono disponibili un numero sufficiente di studi per un'analisi statistica adeguata. Per quanto riguarda l'allergia alle arachidi, Osterballe e altri autori, considerando solo il test di provocazione per le loro stime, riportano una prevalenza pari allo 0,2% nei

soggetti in età prescolare, verso l'1,5-1,6% riportato in altri studi, e allo 0,4% negli adulti.

L'importanza dell'attitudine diagnostica della classe medica nel condizionare l'atteggiamento della popolazione emerge da uno studio epidemiologico pubblicato recentemente in Italia. Sulla base delle risposte fornite in un questionario da oltre 4000 genitori di bambini dei primi 2 anni di vita, l'indagine ha fornito un valore medio nazionale di incidenza cumulativa di AA/IA stimata nel secondo anno di vita pari al 7,4% con differenze non trascurabili tra regioni diverse (per esempio Emilia Romagna 5,3%, Lazio 15,4%) oppure contigue (per esempio Valle d'Aosta 13,4%, Piemonte 6,7%) e anche all'interno della stessa regione (per esempio Milano 12,1%, Lombardia 7,2%). È verosimile che la variabilità di incidenza rilevata debba essere ricondotta proprio a differenze culturali nell'approccio alla diagnosi dell'AA/IA da parte dei medici operanti nelle diverse zone interessate al campionamento, più che a obiettive differenze nell'assetto genetico o nelle abitudini alimentari delle famiglie intervistate.

In definitiva, i dati attualmente in nostro possesso sulla reale dimensione del problema "AA" sono molto eterogenei

e imprecisi e soprattutto non sappiamo se le diversità riscontrate nelle diverse popolazioni in termini di prevalenza riflettono una reale differenza.

Questo tuttavia è un aspetto fondamentale poiché, se venisse confermata questa eterogeneità anche in studi collaborativi che utilizzino metodologie simili al fine di eliminare i *bias* causati dalle differenti tecniche diagnostiche, la ricerca per la spiegazione di tali differenze potrebbe generare importanti ipotesi eziologiche e, di conseguenza, implicazioni per la gestione terapeutica dell'AA.

Per rispondere a questi quesiti è nato il progetto di uno studio multicentrico europeo, il cosiddetto EuroPrevall, iniziato nel giugno 2005, comprendente 56 centri provenienti da 21 Paesi con altri centri di collaborazione negli Stati Uniti, Australia e Nuova Zelanda, il cui scopo è quello di ottenere una stima il più possibile vicina alla realtà della prevalenza dell'AA e di identificare i maggiori allergeni coinvolti nella popolazione in generale e in specifici sottogruppi (in relazione all'età e alla collocazione geografica). A tal fine il progetto si avvale dell'utilizzo di protocolli comuni (inclusi quelli per la diagnosi) allo scopo di fornire informazioni e strumenti necessari all'industria alimentare, ai medici e ai

consumatori per gestire al meglio la problematica dell'AA.

Il progetto fornirà inoltre una solida base per studiare l'evoluzione dell'AA nel tempo (10-15 anni) e quindi validare o meno l'ipotesi del *trend* in crescita non solo dell'AA, ma delle malattie allergiche in generale.

Infine, EuroPrevall permetterà anche di stabilire l'utilità di nuove tecnologie emergenti per la diagnosi. Tutto questo ha come ambizione futura quella di poter fornire risposte utili al fine di migliorare la qualità di vita dei soggetti affetti da AA.

Frequenza di allergia alimentare grave (anafilassi)

Gli studi di incidenza dell'anafilassi fanno registrare stime molto variabili in funzione dell'età della popolazione studiata, del tipo di ambiente in cui i dati vengono rilevati, del disegno dello studio e, soprattutto, della definizione adottata per caratterizzare l'evento.

Nel complesso pochi sono gli studi di popolazione e la maggior parte di essi include bambini e adulti ed è di tipo retrospettivo. Pertanto, pur tenendo conto della difficoltà di ottenere dalla

letteratura dati di frequenza estensibili alla popolazione pediatrica generale, orientativamente si può ritenere che l'incidenza dell'anafilassi (di qualunque gravità) nell'età evolutiva sia pari a circa 10-15 casi/100.000 bambini/anno.

Dal momento che gli alimenti sono la causa più frequente degli episodi anafilattici nell'infanzia (42-57% dei casi) si può ipotizzare che l'incidenza dell'anafilassi da allergeni alimentari nell'infanzia raggiunga circa i 4-6 casi/100.000 bambini/anno.

Gli alimenti in causa differiscono a seconda delle abitudini alimentari della popolazione considerata. In Italia il pesce, il latte vaccino, la frutta secca e le uova rappresentano i quattro alimenti più frequenti in ordine decrescente di importanza. Negli USA e in Gran Bretagna, invece, le arachidi e la frutta secca sono gli alimenti prevalenti e rendono ragione di oltre la metà degli episodi anafilattici nell'infanzia. Inoltre, le arachidi e la frutta secca risultano essere responsabili del 30-43% degli episodi gravi di anafilassi da alimenti e del 71-94% dei casi di anafilassi da alimento con esito letale nei bambini e adolescenti.

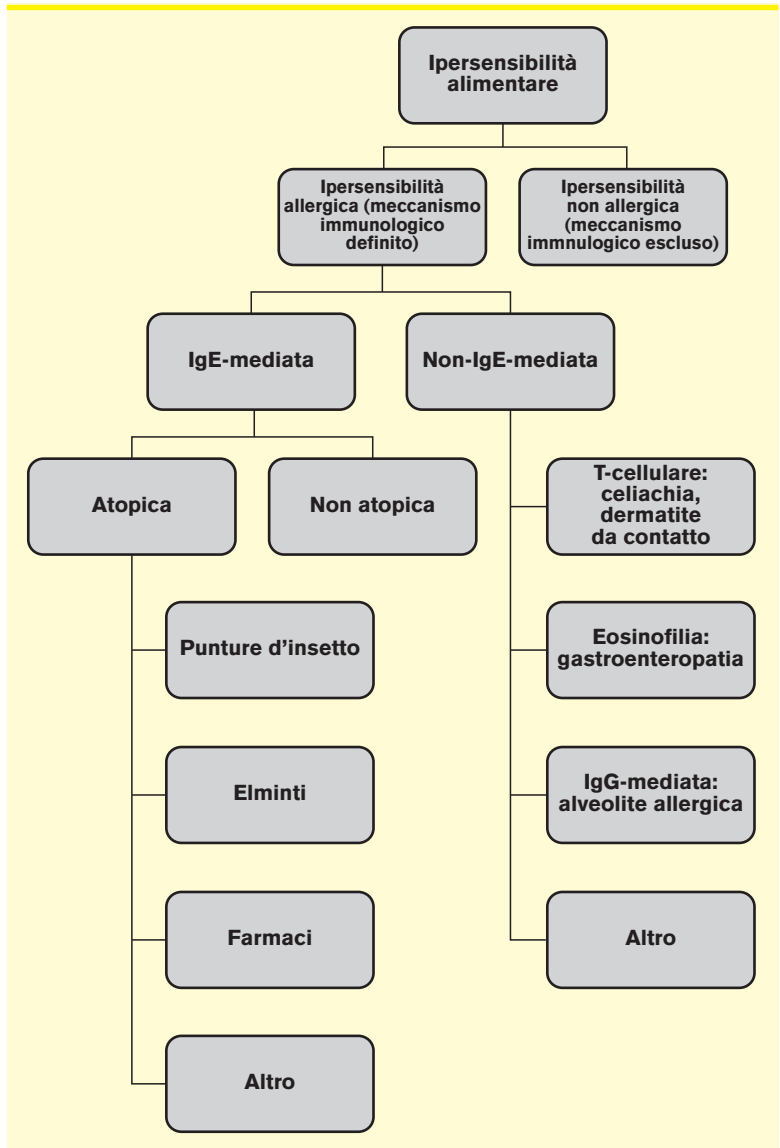
Per questa ragione, l'allergia ad arachidi e frutta secca viene considerata un importante fattore di rischio per

evoluzione grave e potenzialmente letale dell'anafilassi da alimenti al pari dell'età adolescenziale, della concomitante

asma bronchiale in fase attiva e del ritardo nella somministrazione dell'adrenalina.

Figura 1

Reazioni avverse ad alimenti: revisione della nomenclatura. *Position statement dell'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) nomenclature task force.*



Tratto da Johansson SG et al. Allergy 2001; 56(9): 813-824

Bibliografia

- Aardoom HA, Hirasing RA, Rona RJ, Sanavro FL, van den Heuvel EW, Leeuwenburg J. Food intolerance (food hypersensitivity) and chronic complaints in children: the parents' perception. *Eur J Pediatr* 1997; 156(2): 110-112.
- Bock SA. Natural history of severe reactions to foods in young children. *J Pediatr* 1985; 107(5): 676-680.
- Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79(5): 683-688.
- Brugman E, Meulmeester JF, Spee-van der Wekke A, Beuker RJ, Radder JJ, Verloove-Vanhorick SP. Prevalence of self-reported food hypersensitivity among school children in The Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(8): 577-581.
- Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001; 56(5): 403-411.
- Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001; 56(5): 393-402.
- Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10(2): 122-132.
- Arshad SH, Gant C. Allergy to nuts: how much of a problem really is this? *Clin Exp Allergy* 2001; 31(1): 5-7.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9): 813-824.
- Kaiosaari M. Food allergy in Finnish children aged 1-6 years. *Acta Paediatr Scand* 1982; 17: 815-819.
- Keil T. Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr Opin in Allergy Clin Immunol* 2007; 7(3): 259-263.
- Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(4): 884-892.
- Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(2): 167-172.
- Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(10): 1534-1541.
- Rona RJ, Chinn S. Parents' perceptions of food intolerance in primary school children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294(6576): 863-866.
- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-819.
- Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5 Pt 1): 717-728.

Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6): 981-989.

Sandin A, Annus T, Björkstén B, Nilsson L, Riiikjær MA, van Hage-Hamsten M, Bråbäck L. Prevalence of self-reported food allergy and IgE antibodies to food allergens in Swedish and Estonian schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(3): 399-403.

Sicherer SH, Teuber S; Adverse Reactions to Food Committee. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5): 1146-1150.

Sloan AE, Powers ME. A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78(1 Pt 2): 127-133.

Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(4): 298-304.

Epidemiologia nell'adulto

A. Carroccio, A. Notarbartolo

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti, Università degli Studi di Palermo

Le allergie alimentari (AA) e le intolleranze alimentari (IA), comprese entrambe nella definizione generale di ipersensibilità alimentare, interessano circa il 20% della popolazione generale e sono certamente tra le patologie con più significativo incremento di prevalenza rispetto agli anni passati. Trattandosi di due condizioni molto diverse tra loro è giusto affrontare il problema epidemiologico separatamente, iniziando dalle AA.

Allergie alimentari

Una stima corretta della frequenza delle AA nella popolazione adulta è molto difficile da fare. Quello che si può certamente ribadire è che si tratta di una patologia a prevalenza in forte aumento; recenti studi dal Regno Unito e dagli Stati Uniti indicano che negli ultimi 10 anni la prevalenza dell'allergia alle arachidi è raddoppiata. È stato ipotizzato

che ciò avvenga prevalentemente nei Paesi occidentali e industrializzati poiché il sistema immunitario è in queste aree meno "pressato" dagli agenti infettivi. Secondo i dati epidemiologici, infatti, alla ridotta incidenza di infezioni ha fatto da contraltare l'incremento delle malattie immunomediate, sia allergiche sia autoimmuni. Questa esposta è la cosiddetta "*hygiene hypothesis*" che prevede che lo sviluppo "fisiologico" del sistema immune necessiti di un "rinforzo di stimolo" da parte della flora batterica; per lo stesso motivo la terapia con probiotici – lattobacilli e bifidobatteri – risulta essere una terapia valida per le flogosi intestinali e perfino per malattie allergiche extra-intestinali, come la dermatite atopica.

Tornando ai dati numerici epidemiologici, sulla base di precedenti studi si potrebbe indicare una frequenza compresa tra l'1% e il 4%, tuttavia la reale difficoltà nella stima dipende dai diversi criteri diagnostici che vengono adottati.

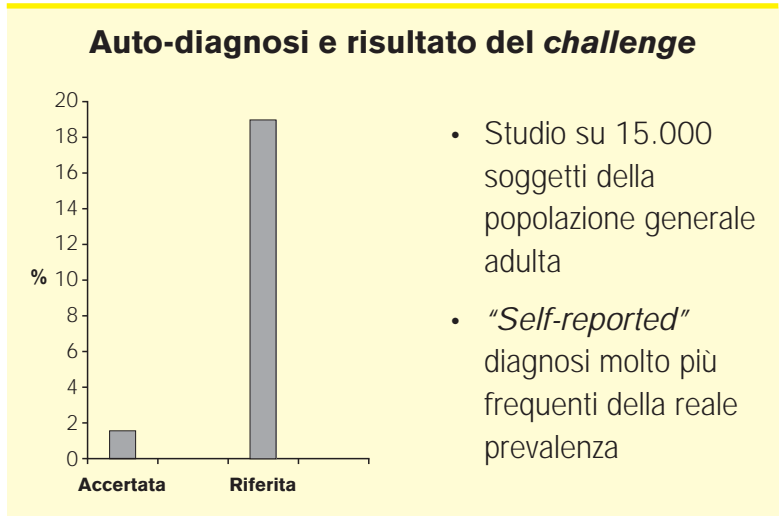
Le AA non sono generalmente diagnosticabili con test di laboratorio, se non per la quota che si presenta con manifestazioni generalizzate (*shock* e anafilassi), cutanee o respiratorie. Queste manifestazioni sono per lo più determinate da meccanismi immunologici di tipo IgE e in questi casi una valutazione di laboratorio basata sul dosaggio delle IgE specifiche è effettivamente in grado di attribuire, con buona accuratezza diagnostica, la sintomatologia lamentata dal paziente a una AA o meno. Tuttavia, è noto che circa il 50% dei pazienti con AA presenta manifestazioni gastroenterologiche e queste sono solo in piccola parte determinate da meccanismi IgE-mediati. Pertanto i pazienti con manifestazioni gastroenterologiche da AA non sono assolutamente diagnosticabili mediante il dosaggio di IgE specifiche. Da quanto detto ne deriva che le stime epidemiologiche delle AA basate sul dosaggio delle IgE specifiche nella popolazione generale finiscono per dare una sottostima della frequenza del problema, escludendo, di fatto, tutti i casi non-IgE-mediati. È per altro noto che le concentrazioni aumentate di IgE non necessariamente identificano un paziente con AA e, quindi, queste stime espongono anche alla possibilità di "falsi positivi". Risulta dunque evidente che

una stima epidemiologica corretta del fenomeno AA dovrebbe basarsi esclusivamente sulla valutazione della reazione clinica dopo esposizione del paziente all'allergene alimentare ("*challenge*"). Tale procedura diagnostica costituisce, infatti, il *gold standard* per la diagnosi di AA. Proprio con l'utilizzazione del *challenge* come metodo diagnostico, uno studio su popolazione, pubblicato a metà degli anni '90, che ha coinvolto oltre 15.000 soggetti della popolazione generale, aveva evidenziato che la frequenza con la quale i pazienti ritengono di soffrire di AA è molto più elevata della reale frequenza di malattia (Figura 1). Occorre dunque sottolineare che la semplice "autodiagnosi" posta dal paziente stesso non può essere indicativa sul piano diagnostico, né ovviamente può essere la base per studi epidemiologici sulla frequenza delle AA. Tuttavia, occorre ricordare che le reazioni cliniche dopo esposizione all'alimento "sospetto" non sempre sono precoci e anzi, proprio nel caso delle manifestazioni "non-IgE-mediate" caratteristiche della sintomatologia gastrointestinale, sono spesso reazioni ritardate. I ricercatori, dunque, sia che si applichino all'aspetto diagnostico, sia che curino l'aspetto epidemiologico delle AA, devono tener conto della possibilità che l'alimento

Figura 1

Percentuale di AA secondo l'autostima dei pazienti e secondo quanto verificato dai ricercatori, in un ampio gruppo di soggetti della popolazione generale.

Tratto da Young E et al.
Lancet 1994; 343(8906):
1127-1130



induca reazioni cliniche ritardate e quindi devono protrarre il challenge e l'osservazione clinica per più giorni. La semplice osservazione dei sintomi indotti nelle 24-48 ore successive al *challenge* non può che sottostimare le diagnosi di AA. Su quest'aspetto si tornerà in seguito parlando delle manifestazioni cliniche delle AA, in relazione ai tempi di latenza fra esposizione all'alimento e sintomi indotti.

Da quanto sopra esposto, si comprende che i diversi approcci diagnostici finiscono per determinare variazioni molto rilevanti nella stima della frequenza delle AA. In sintesi, i test di laboratorio non sono né sensibili, né specifici (al di fuori delle manifestazioni IgE-mediate) e generalmente sottostimano il

fenomeno; le autodiagnosi (dati anamnestici) certamente sovrastimano le AA e non possono essere considerate base attendibile per la diagnosi; il *challenge* controllato (sulle cui modalità di corretta esecuzione si dirà in altra parte di questo volume) è la metodica più corretta di valutazione, ma anch'esso necessita di rigorosa metodologia ed esperienza da parte di chi lo esegue. Si può quindi concludere che la frequenza delle AA nella popolazione adulta è davvero difficile da stimare; i dati di frequenza che oscillano tra l'1% e il 4% fotografano probabilmente la parte emersa dell'iceberg dell'AA (quella legata a reazioni IgE-mediate), mentre quote molto rilevanti, ma al momento non determinate, si nascondono sotto quadri clinici

solitamente etichettati come "colon irritable", "malattia da reflusso gastroesofageo" ecc. Saranno le prossime decadi della ricerca scientifica nel settore ad avere il compito di comprendere le reali dimensioni della parte sommersa dell'iceberg.

Intolleranze alimentari

Le IA hanno una frequenza certamente maggiore rispetto alle AA. Sotto la denominazione di IA vanno, infatti, tutte le manifestazioni cliniche legate a una "reazione avversa all'ingestione di un alimento" per le quali sia esclusa una causa immunologica. Ovviamente le reazioni legate a tossine alimentari devono essere escluse da questa definizione,

tuttavia queste reazioni non immuno-mediate hanno una notevolissima frequenza perché comprendono quelle dovute a difetti enzimatici, quelle "farmacologiche" e quelle idiopatiche. Queste ultime due categorie (reazioni "farmacologiche", per esempio ingestione di alte quantità di tiramina presente in formaggi stagionati, e reazioni idiopatiche) non sono facilmente quantificabili sul piano epidemiologico. Certamente più numerosi sono i dati sulla frequenza dei deficit enzimatici delle disaccaridasi intestinali, prima tra tutte l'intolleranza al lattosio. Poiché si tratta di un deficit geneticamente determinato, la sua frequenza è variabile da una regione geografica all'altra, seguendo la logica dei *cluster* genetici. La Tabella 1 riassume un elenco di alcune delle popolazioni in cui il deficit di lattasi è più o

Tabella 1

Distribuzione geografica ed etnica della prevalenza di deficit di lattasi acquisito ("dell'adulto").

Popolazioni con gruppi etnici a elevata frequenza di deficit di lattasi (60-100% di soggetti con deficit di lattasi)

Medio Oriente e Mediterraneo: Arabi, Ebrei Israeliani, Greci Ciprioti, Italiani del sud

Asia: Tailandesi, Indonesiani, Cinesi, Coreani

Africa: Sud Nigeriani, Bantu

Nord e Sud America: Eschimesi, Indiani canadesi e statunitensi, Indiani Chami

Popolazioni con gruppi etnici a bassa frequenza di deficit di lattasi (2-30% di soggetti con deficit di lattasi)

Europei del Nord

Africa: Fulani Nomadi, Tutsi, Hima

India: Punjab e Indiani di New Delhi

meno frequente. Va tuttavia detto che la frequenza del deficit di lattasi non automaticamente comporta una sintomatologia clinica. Infatti, per svariati motivi che sono stati solo in parte investigati, molti soggetti che presentano un deficit enzimatico non hanno sintomi clinici quando ingeriscono prodotti contenenti lattosio. Questo fenomeno può essere attribuito al tipo di flora del colon, ai tempi di svuotamento gastrico e ad altri fattori. Sul piano epidemiologico, un nostro studio condotto in un'area rurale del sud Italia ha evidenziato una frequenza di deficit di lattasi nella popolazione generale superiore al 40% (dato ottenuto mediante H₂-*Breath* test dopo carico di lattosio); tuttavia, i soggetti sintomatici risultarono essere poco più del 20% dei partecipanti allo studio, confermando così che il deficit rimane asintomatico in una parte consistente dei soggetti. Sul piano clinico, occorre, dunque, distinguere la condizione di "malassorbimento del lattosio" da quella di "intolleranza al lattosio".

Altre IA da deficit enzimatico sono per lo più relative ad altri carboidrati, ma non vi sono dati epidemiologici accurati per stimare la frequenza di deficit e di quadri clinici legati a esse.

Bibliografia

Björkstén B. The epidemiology of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(3): 225-227.

Carroccio A, Montalto G, Cavera G, Notarbartolo A. Lactose intolerance and self-reported milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. *Lactase Deficiency Study Group. J Am Coll Nutr* 1998; 17(6): 631-636.

Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(5): 784-789.

Johansson SG, Nopp A, van Hage M, Olofsson N, Lundahl J, Wehlin L, Söderström L, Stiller V, Oman H. Passive IgE-sensitization by blood transfusion. *Allergy* 2005; 60(9): 1192-1199.

Johnson JD. The regional and ethnic distribution of lactose malabsorption. In: Paige DM, Bayless TM, eds. *Lactose Digestion. Clinical and Nutritional Implications*. 1st ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1981.

Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9372): 1869-1871.

Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(1): 133-140.

Nowak-Węgrzyn A, Conover-Walker MK, Wood RA. Food-allergic reactions in schools and preschools. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(7): 790-795.

Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-819.

Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001; 56(12): 1172-1179.

Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6): 1203-1207.

Warner JO. The hygiene hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14(3): 145-146.

Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343(8906): 1127-1130.

Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE, Niggemann B. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004; 59(3): 338-345.

A spetti patogenetici

M. Leone, A. Marsegli a, S. Caimmi, C. Caramagna,
E. Civardi, G. Marsegli a

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

L'allergia alimentare (AA) è una condizione di frequente riscontro in età pediatrica, soprattutto nei primi anni di vita; gli alimenti interessati sono prevalentemente il latte, l'uovo, il pesce, i cereali, le arachidi e la soia. Dal punto di vista clinico, si tratta di manifestazioni polimorfe ed eterogenee che coinvolgono diversi organi e apparati, anche nello stesso individuo.

L'AA è ormai considerata come una malattia comune in tutto il mondo e, come tutte le altre malattie allergiche, in costante aumento.

Alimentazione e sistema immunitario

Funzione nutritiva e funzione immunitaria sono legate da molteplici e complessi rapporti, cosicché non deve stupire se molteplici e complesse sono anche le situazioni patologiche sottese da blocchi o squilibri nell'ambito di queste

reciproche interazioni. L'alimentazione può essere vista come una forma di interazione – si vorrebbe dire di comunicazione – tra l'individuo (il *self*) e l'ambiente (il *non-self*) per mezzo della quale le molecole del *non-self* vengono assimilate al *self*; i lipidi, i glicidi e le proteine del mondo animale e vegetale, assunti come alimenti, vengono digeriti, assorbiti e metabolizzati, cioè trasformati nei lipidi, nei glicidi e nelle proteine del *self*.

Per sopravvivere, l'individuo deve dunque assimilare al *self* il *non-self* e, per poter essere assimilata, la molecola estranea – l'alimento, in particolare quello proteico – deve perdere la propria originaria specificità antigenico-biologica, ciò che normalmente si verifica grazie ai meccanismi di digestione. Ai fini della sopravvivenza, con in cima la conservazione del proprio *self* biologico, è quindi estremamente importante che l'individuo tenga separato questo *self* dal *non-self* con cui viene continuamente a contatto ed è questa, in ultima

analisi, la funzione discriminativa che – proprio in termini di introduzione di alimenti – conduce alla tolleranza del *non-self* nei termini di una sufficiente degradazione di esso.

L'assimilazione è dunque un processo biologico in cui il *self* incontra il *non-self*: il sistema immunitario riconosce l'antigene direttamente a livello della mucosa intestinale (immunità mucosa o di barriera, che è funzione del GALT, sistema immune legato all'intestino), realizzando in questa sede, insieme alla cooperazione dei meccanismi aspecifici di difesa, il meccanismo dell'esclusione antigenica del *non-self* (Figura 1).

Discriminazione e assimilazione sono dunque meccanismi complementari: le molecole non assimilabili al *self* vengono infatti, in massima parte, escluse dai meccanismi discriminativi immunitari e non immunitari operanti a

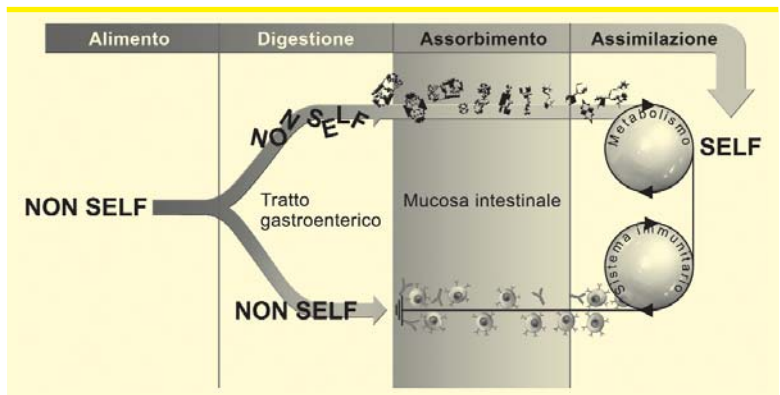
livello della barriera intestinale; va comunque ricordato che l'acquisizione della tolleranza è anche influenzata e condizionata da altri fattori: primo tra tutti la genetica propria di ogni individuo, l'età e quindi la fisiologica maturazione dello stesso sistema immunitario e dei fattori non specifici di difesa.

Ma l'interdipendenza dei due fenomeni – discriminazione e assimilazione – non si ferma qui. Il sistema immunitario necessita, per la sua funzione, di un metabolismo perfettamente funzionante e quindi di una adeguata nutrizione; uno degli effetti più precoci e più gravi della malnutrizione è proprio l'immunodeficienza che, per quello che si è appena detto, è a sua volta causa di malnutrizione.

Figura 1

L'alimentazione può essere vista come una forma di interazione tra l'individuo (il *self*) e l'ambiente (il *non-self*). I lipidi, i glicidi e le proteine del mondo animale e vegetale, assunti come alimenti, vengono digeriti, assorbiti e metabolizzati, cioè trasformati nei lipidi, nei glicidi e nelle proteine del *self*.

Tratto da Ugazio AG, Marseglia GL. Alimentazione: immunità ed allergia. In: Problemi attuali di alimentazione nell'età evolutiva. Plada, Milano, 1982: 145-158



Meccanismi effettori dell'esclusione antigenica gastrointestinale

I meccanismi immunologici, attraverso i quali si realizza il fenomeno della tolleranza, non sono ancora del tutto chiariti. Tuttavia, è da sottolineare che, soprattutto in questi ultimi 10 anni, lo studio dei meccanismi immunologici che sottendono la perdita del controllo di esclusione del *non-self* nell'AA ha fatto passi da gigante, grazie ai progressi nel campo dell'immunologia di base e della biologia molecolare.

Il sistema immunitario assume, a livello mucosale enterico e non, una relativa indipendenza morfo-funzionale nei confronti dell'immunità sistemica. A livello gastroenterico, in particolare, è dimostrata sperimentalmente l'esistenza di una circolazione preferenziale dei linfociti che colonizzano i territori intestinali (GALT – *Gut Associated Lymphoid Tissue*), del tutto indipendente dagli altri distretti dell'organismo. Il GALT comprende le placche di Peyer, i linfonodi mesenterici e le cellule linfoidi della sottomucosa intestinale. Il GALT si trova, comunque, in stretta comunicazione con gli altri distretti mucosi dell'organismo a cui è connesso attraverso la

rete emolinfatica. Il sistema vascolare emolinfatico forma una complessa struttura architettonica fittamente ramificata che consente la disseminazione di cellule immunitarie attivate e, con esse, della risposta immunitaria, da un determinato sito di stimolazione allocato in una parte qualsiasi della mucosa intestinale, a tutto il sistema immunitario mucosale, non solo dell'intestino, ma anche dei bronchi e di altri distretti mucosali. Le placche di Peyer costituiscono la centrale operativa della risposta immunitaria mucosale intestinale: è, infatti, a questo livello che si trovano sia i linfociti B, precursori delle IgA, sia le cellule dendritiche, che svolgono un ruolo chiave nel determinismo della risposta immunitaria, essendo in grado di captare, processare e presentare gli antigeni alimentari ai linfociti immunoattivi in generale, e sia, ancora, i linfociti T immunoregolatori (T *regulatory* o Tr1 e T *helper* 3; vedi oltre), questi ultimi in grado di modulare risposte immunitarie eccessive ad antigeni alimentari o a microrganismi.

Peraltro, al di sopra delle placche di Peyer, cioè a ricoprirle, si trovano cellule epiteliali "superspecializzate", definite cellule M (*microfold*), in grado di facilitare il trasferimento di antigeni alimentari dal lume verso la componente

immunoattiva delle placche stesse. La gran parte dei linfociti T intraepiteliali ha un fenotipo CD8 e comprende quindi cellule ad azione soppressiva (Ts); nelle placche di Peyer nella lamina propria prevalgono invece linfociti con funzione *helper* (Th), CD4 positivi. Recenti studi relativi a queste popolazioni cellulari ne hanno dimostrato una notevole eterogeneità funzionale. Nell'ambito delle cellule Th dell'intestino sono state, infatti, identificate diverse sottopopolazioni: oltre ai Th1 e ai Th2, anche cellule immunoregolatrici che, come è stato detto sopra, sono chiamate Th3 e Tr1. Queste sottopopolazioni linfocitarie, di recente identificazione, svolgono un ruolo determinante nell'induzione del fenomeno della tolleranza immunologica attiva nei confronti degli antigeni alimentari, cioè del *non-self*, e la loro azione è mediata da citochine ad azione immunoregolatrice, in particolare l'interleuchina 10 (IL-10) e il TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*), che vengono prodotte in grande quantità da queste cellule attivate. In condizioni di "normalità" l'assunzione di un antigene per via orale comporta quindi l'attivazione del sistema immunitario che impara a tollerare l'antigene in causa, cioè il *non-self*.

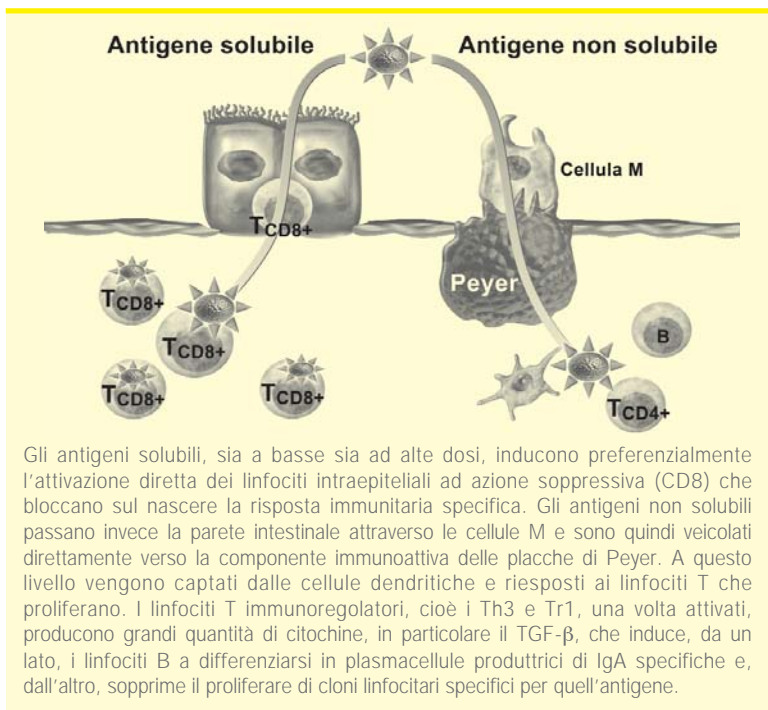
I meccanismi attraverso i quali la

tolleranza viene a determinarsi sono tuttavia diversi e possono agire o non agire in sincronia l'uno con l'altro; peraltro, l'attivazione e la prevalenza di un meccanismo sull'altro dipendono in gran parte dalla dose e dalle caratteristiche chimico-fisiche dell'antigene stesso. Per esempio, gli antigeni solubili, sia a basse sia ad alte dosi, inducono preferenzialmente l'attivazione diretta dei linfociti intraepiteliali ad azione soppressiva (CD8), che bloccano sul nascere la risposta immunitaria specifica (Figura 2).

Gli antigeni non solubili ad alte dosi, invece, sono in grado di superare la barriera intestinale e di venire a contatto con i linfociti della sottomucosa e dei linfonodi; questi linfociti sviluppano tolleranza attraverso meccanismi a tutt'oggi poco definiti: a questo livello può infatti realizzarsi una totale mancanza di reazione verso l'antigene (anergia) o può, viceversa, iniziare il riconoscimento e la proliferazione cellulare che tuttavia "abortisce" rapidamente con la delezione dei cloni specifici che si stanno sviluppando (delezione clonale). Gli antigeni non solubili a basse dosi vengono invece captati dalle cellule M e veicolati verso la componente immunoattiva delle placche di Peyer, dove vengono riesposti ai linfociti T dalle cellule dendritiche, favorendone l'attivazione

Figura 2

La via di transito attraverso la parete intestinale, l'attivazione e la prevalenza di un determinato meccanismo immunologico che conduce alla tolleranza nei confronti di un antigene alimentare dipendono strettamente dalle caratteristiche fisico-chimiche dell'antigene stesso.



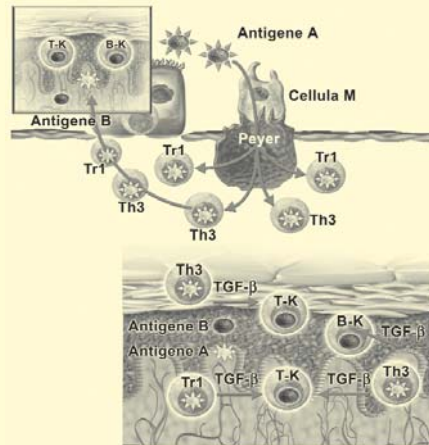
e la proliferazione. I linfociti T immunoregolatori, cioè i Th3 e Tr1, una volta attivati, producono grandi quantità di citochine, in particolare il TGF- β , che induce, da un lato, i linfociti B a differenziarsi verso la produzione di IgA specifiche e, dall'altro, sopprime il proliferare di cloni linfocitari specifici per quell'antigene (Figura 2). Numerose evidenze sperimentali hanno inoltre dimostrato che il TGF- β è in grado di determinare anche un meccanismo di soppressione antigene non-specifico nei riguardi di altri linfociti che si trovano nella stessa

"zona" della reazione immunitaria e che non hanno nulla a che fare con la reazione immuno-mediata che si sta sviluppando in quel contesto: questo fenomeno biologico viene definito *bystander suppression* (Figura 3).

In realtà, l'"effetto barriera" è il frutto della cooperazione e dell'integrazione delle funzioni immunitarie mucose, cui sopra è stato fatto cenno, con i cosiddetti fattori di difesa non specifici. Il mantenimento dell'integrità biologica, cioè del *self*, non può infatti svolgersi al di fuori di un ambiente anatomicamente

Figura 3

Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che il TGF- β è in grado di determinare anche un meccanismo di soppressione antigene non-specifico nei riguardi di altri linfociti che si trovano nella stessa "zona" della reazione immunitaria e che non hanno nulla a che fare con la reazione immunomediata che si sta sviluppando in quel contesto: questo fenomeno viene definito *bystander suppression*.



Il fenomeno della *bystander suppression* è stato "sfruttato" in modo affascinante per l'applicazione di terapie sperimentali volte al controllo di malattie autoimmuni. Il sistema è semplice nella sua logica operativa: si somministra per bocca un antigene (che chiameremo A) che è noto trovarsi nella medesima sede di un determinato autoantigene (autoantigene B) verso cui si sviluppa una reazione autoimmune, per esempio nella cute. Una volta pervenuto a livello del sistema immunitario mucoso intestinale (quindi del GALT), l'antigene A indurrà l'attivazione di cellule immunoregolatrici produttrici di TGF- β . Queste cellule, una volta attivate, ricircolando nel sistema emolinfatico, sono in grado di riconoscere in altre parti dell'organismo, in questo caso nella cute, l'antigene A, di proliferare e quindi di produrre in questa nuova zona di azione grandi quantità di TGF- β . Per il fenomeno della bystander suppression, oltre alla soppressione dei cloni specifici per l'antigene A, verranno però soppressi indirettamente anche i cloni dell'autoantigene B che si trova "nelle vicinanze" di A, con conseguente soppressione dell'effetto autoaggressivo di queste cellule.

e funzionalmente integro, protetto dai microrganismi patogeni; a questo riguardo basterà pensare agli effetti di gravi malassorbimenti causati da enteriti batteriche e virali.

E qui, in tema di "malassorbimento", intendiamo riferirci, da una parte, al classico malassorbimento dei nutrienti che dal lume intestinale non attraversano la mucosa (e quindi si perdono

rimanendo nel lume e venendo eliminati); ma potremmo riferirci anche, d'altra parte, a una sorta di "malassorbimento alla rovescia", inteso come l'effetto di un'eccessiva permeabilità della parete enterica a molecole insufficientemente scisse (ed è ciò che si è dimostrato avvenire a seguito di enteriti); in altri termini, viene a trattarsi di un assorbimento insufficientemente selettivo, che

consente il passaggio nell'organismo di macromolecole, le quali indubbiamente possono funzionare come allergeni. Si può cioè "speculare" su un malassorbimento in due sensi: anzitutto, ovviamente, in senso classico-deficitario (con mancato assorbimento di nutrienti), ma anche in un senso diversamente anormale in quanto non "sufficientemente selettivo".

E questo concetto di "malassorbimento alla rovescia" (*reverse malabsorption*) risulta, in realtà, particolarmente confacente con i presupposti dell'AA, nella quale molecole alimentari che verrebbero normalmente bloccate dai meccanismi effettori dell'esclusione antigenica, quanto meno in massima parte, possono superare la barriera intestinale e causare, in soggetti geneticamente predisposti, reazioni avverse che, coinvolgendo il sistema immunitario dell'ospite, danno luogo a manifestazioni cliniche.

Per questo insieme di motivi, è essenziale che anche le attività digestive (acidità gastrica, peristalsi, sistemi enzimatici) siano integre e funzionanti in modo efficiente. Il muco prodotto dalle cellule calciformi e dall'epitelio colonnare ricopre con un gel glicoproteico l'epitelio intestinale e, inoltre, agisce come una vera e propria "trappola" per parassiti,

batteri, immunocomplessi che vengono poi sospinti ed espulsi dai movimenti peristaltici. Il meccanismo a trappola si realizza non solo con un effetto puramente meccanico, ma la parete di alcune specie batteriche si lega in modo specifico a macromolecole del muco; si viene quindi a determinare una vera e propria paralisi dei patogeni che, immobilizzati, possono essere eliminati più facilmente dai meccanismi di *clearance*. Non può, tuttavia, non essere sottolineato il ruolo determinante dei batteri saprofiti nel mantenimento dell'omeostasi tra *self* e *non-self*: basti solo pensare, a questo proposito, che studi sperimentali hanno dimostrato in modo inequivocabile che il meccanismo della tolleranza immunitaria degli antigeni alimentari non può realizzarsi in un intestino privato dei batteri saprofiti.

Reazioni avverse ad alimenti

L'alimentazione, soprattutto nella tradizione popolare, è stata spesso, a torto, incolpata di essere causa di numerose malattie, specie nell'infanzia; non tutte le reazioni ad alimenti però riconoscono una genesi immunomediata e quindi un'origine allergica. Le reazioni

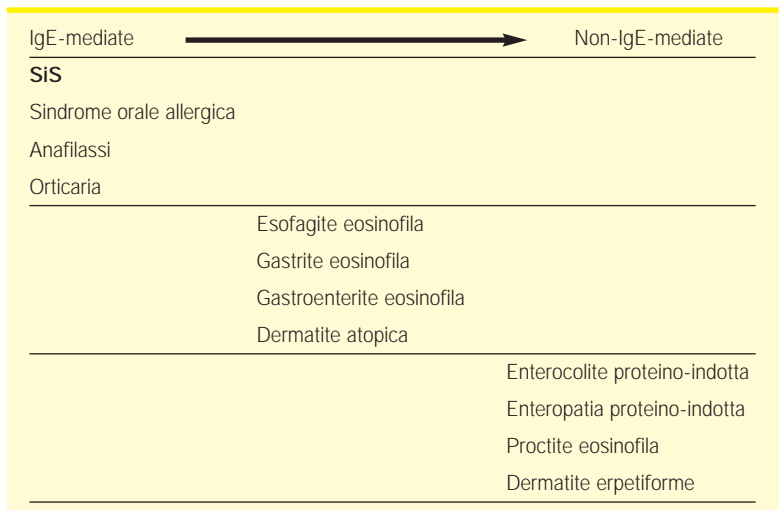
IgE-mediate si manifestano clinicamente con sindrome orale allergica, anafilassi e orticaria acuta (sintomi di durata inferiore alle 6 settimane) accompagnate talvolta da angioedema; le reazioni non-IgE-mediate si manifestano con enterocolite, enteropatia e proctocolite indotte da proteine alimentari e dermatite erpetiforme; le reazioni combinate IgE-mediate e non-IgE-mediate si manifestano con esofagite, gastrite e gastroenterite eosinofila e dermatite atopica (Figura 4).

La standardizzazione e una maggiore semplicità di esecuzione di test *in vitro* e *in vivo*, atti ad accertare reazioni IgE-mediate, hanno avvalorato la tesi secondo la quale in numerosi casi, di fronte a quadri clinici del tutto compatibili

con l'AA, non sono chiaramente dimostrabili reazioni di tipo I. Per esempio, è stato dimostrato come per un assorbimento di peptidi insufficientemente selettivo a livello intestinale si possa generare anche una risposta anticorpale (non-IgE ristretta) che causa la formazione di complessi immuni "antigene alimentare-anticorpo" (reazioni di tipo III). Né si può trascurare il ruolo patogeneticamente rilevante che reazioni cellulomediante, cioè di tipo IV (con la sostanziale modulazione da parte di citochine), esercitano sullo sviluppo e il mantenimento di modificazioni inerenti all'AA. Purtroppo la dimostrazione in laboratorio di queste reazioni è ancora gravata da notevoli limitazioni tecniche.

L'estrema eterogeneità patogenetica

Figura 4
Spettro patogenetico dell'AA.



si riflette in modo del tutto automatico nell'eterogeneità clinica. L'inquadramento nosografico dei sintomi di AA è reso inoltre ulteriormente difficoltoso dal convergere di due momenti apparentemente contraddittori: da un lato un singolo allergene alimentare può causare quadri clinici disparati sia quanto a polimorfismo delle manifestazioni sia per variabilità d'estensione; dall'altro, componenti alimentari diversi, anche antigenicamente non cross-reagenti, possono provocare quadri clinici simili o addirittura sovrapponibili.

Una ripartizione delle manifestazioni distinte per organo colpito può risultare utile operativamente come criterio classificativo (Tabella 1).

A seconda, poi, del rapporto cronologico tra contatto allergene-sistema immunitario ed espressione clinica della reazione immunopatogena, è possibile ulteriormente distinguere "forme immediate" o "di tipo pronto" e forme dalle più alle meno "ritardate". Da un punto di vista patogenetico, le reazioni "di tipo pronto" sono solitamente riferibili a un meccanismo reaginico, mentre le reazioni ritardate sono verosimilmente sottese da meccanismi immunopatogeni più complessi.

Tabella 1

Allergie agli alimenti.

Classificazione per organo colpito

Cutanee

Orticaria e angioedema

Dermatite atopica

Respiratorie

Rinocongiuntivite

Asma

Gastrointestinali

Anafilassi (sintomi gastrointestinali, nausea, vomito ecc.)

Coliche neonatali e dei lattanti

Gastroenterite eosinofila

Enterocolite indotta da alimenti

Sindrome colica indotta da alimenti

Malassorbimento indotto da alimenti

Tratto da Vierucci A. Le allergie alimentari. Edit-Symposia Allergologia Editeam ed. 2000

Bibliografia

- Abstracts of the Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the 12th International Food Allergy Symposium, November 9-15, 2006, Philadelphia, Pennsylvania, USA. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98(1 Suppl 1): A3-A118.
- Burgio GR, Scotta MS. Weaning as an approach to the 'non-self'. *Beitr Infusionsther* 1991; 27: 15-30.
- Dubois B, Goubier A, Joubert G, Kaiserlian D. Oral tolerance and regulation of mucosal immunity. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62(12): 1322-1332.
- Mayer L, Sperber K, Chan L, Child J, Toy L. Oral tolerance to protein antigens. *Allergy* 2001; 56 Suppl 67: 12-15.
- Nagler-Anderson C. Tolerance and immunity in the intestinal immune system. *Crit Rev Immunol* 2000; 20(2): 103-120.
- Nagler-Anderson C, Terhoust C, Bhan AK, Podolsky DK. Mucosal antigen presentation and the control of tolerance and immunity. *Trends Immunol* 2001; 22(3): 120-122.
- Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5 Pt 1): 717-728.
- Smith KM, Eaton AD, Finlayson LM, Garside P. Oral tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 2): S175-S178.
- Spiekermann GM, Walker WA. Oral tolerance and its role in clinical disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(3): 237-255.
- Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of a IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159(4): 1739-1745.
- Ugazio AG, Marseglia GL. Alimentazione: immunità ed allergia. In: *Problemi attuali di alimentazione nell'età evolutiva*. Plada, Milano, 1982: 145-158.
- Vierucci A. *Le allergie alimentari*. Edit-Symposia Allergologia. Editeam ed. 2000.
- Wolf JL, Bye WA. The membranous epithelial (M) cell and the mucosal immune system. *Annu Rev Med* 1987; 166: 1471-1483.
- Worbs T, Bode U, Yan S, Hoffmann MW, Hintzen G, Bernhardt G, Förster R, Pabst O. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med* 2006; 203(3): 519-527.

T est diagnostici

L. Marastoni, C. Val secchi, A. Castel I azzì

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Diagnosi di al lergie e intol l eranze al imentari i

Un quinto della popolazione riferisce di avere reazioni avverse agli alimenti. Il motivo per cui vengono riferiti sintomi riconducibili a questo tipo di reazione può dipendere sia da reazioni di vera e propria allergia alimentare (AA), sia da reazioni di intolleranza alimentare (IA). La letteratura scientifica riporta una grande discrepanza tra le AA veramente diagnosticate e i pazienti che riferiscono sintomi di AA. In molti studi attualmente disponibili, la caratterizzazione dei gruppi di pazienti è incompleta, in quanto i ricercatori non sono stati in grado di distinguere tra reazioni immunologiche e altri tipi di reazioni agli alimenti. Nell'analisi delle reazioni avverse agli alimenti è importante un buon approccio diagnostico e clinico che permetta di definire le diverse reazioni coinvolte.

In questo capitolo ci occuperemo di

descrivere i principali test diagnostici per la diagnosi di AA e IA. Sebbene molti di essi siano entrati ormai nella pratica clinica, in quanto avvalorati da studi scientifici accurati, un altrettanto cospicuo numero di test impiegati per la valutazione di IA non ha ancora avuto una validazione scientifica e, pertanto, non possono essere considerati completamente attendibili ai fini di una diagnosi accurata.

La conoscenza della storia clinica del paziente è un elemento indispensabile per la diagnosi di AA. È, inoltre, importante conoscere, ai fini diagnostici, la relazione tra il momento di ingestione del cibo, l'insorgenza dei sintomi e la loro natura, senza trascurare la differenza tra reazioni allergiche e IA e il tipo di risposta anticorpale indotta (IgE-mediata e non-IgE-mediata) nelle reazioni allergiche.

Nel seguente elenco (www.ministerosalute.it) sono riportati i principali test attualmente in uso per la diagnosi di AA

e IA. Tra essi sono elencati sia i **test convenzionali** per la diagnosi di allergie, accettati e utilizzati dalla comunità scientifica e dalla medicina convenzionale, sia i **test non convenzionali**, per la diagnosi di intolleranze, che non hanno mostrato di avere sufficiente ripetibilità, sensibilità e specificità.

TEST DIAGNOSTICI DELLE FORME IgE-MEDIATE

Test facilmente disponibili

- Test cutanei: *Skin Prick Test* (SPT); *Prick by Prick*
- Determinazione delle IgE alimento specifiche circolanti (RAST o test equivalenti)

Test utilizzabili in ambiente specializzato o di ricerca

- RAST-inibizione
- Rilascio d'istamina dai basofili (*Basophil Histamine Release*) dopo *challenge in vitro*
- Istamina plasmatica
- Triptasi plasmatica
- Rilascio d'istamina dalle mastcellule duodenali
- Dosaggio dell'istamina del liquido gastrico dopo test di provocazione

- alimentare intragastrico
- Anafilassi cutanea passiva

Test non consigliabili perché obsoleti, rischiosi o scarsamente riproducibili

- Test intradermici
- *Scratch test*
- Reazione di Prausnitz-Kustner

TEST DIAGNOSTICI DELLE FORME NON-IgE-MEDIATE

Test facilmente disponibili

Nessuno

Test utilizzabili in ambiente specializzato o di ricerca

- *Atopy Patch Test* (APT)
- Procedure gastrointestinali
- Radiologia dopo test di provocazione alimentare
- Biopsia della mucosa intestinale
- Reattività bronchiale dopo test di provocazione alimentare
- Test d'inibizione della migrazione dei leucociti (*Leukocyte Migration Inhibition test*)
- Eosinofili circolanti e proteine derivate dagli eosinofili
- Test di permeabilità intestinale
- Dosaggio delle citochine

- Risposta proliferativa *in vitro* dei linfociti

Test non consigliabili perché scarsamente riproducibili

- Determinazione IgG (e sottoclassi), IgM e IgA (e sottoclassi) alimento specifiche circolanti
- Attivazione del complemento
- Complessi immuni costituiti da antigeni alimentari

TEST NON VALIDATI

- Test di provocazione/neutralizzazione sottocutanea e sottolinguale
- Misura dell'attività elettrica cutanea (elettro-agopuntura)
- Chinesiologia applicata
- Biorisonanza
- ALCAT test
- Test di citotossicità (*Cytotoxicity test*)
- Test chemiotattico per i neutrofili (*Neutrophil Chemotactic Assay*)
- Conta delle pulsazioni pre- e post-cibo sospetto
- Iniezioni di urina autogena

Test diagnostici convenzionali

Di seguito esaminiamo i test per la

determinazione di AA che più frequentemente si utilizzano nella pratica diagnostica. Sono test validati, che hanno quindi avuto un riscontro scientifico e che vengono quotidianamente utilizzati nella pratica clinica di diagnosi di patologie allergiche.

TEST DIAGNOSTICI DELLE FORME IgE-MEDIATE

Test cutanei

I test cutanei non sono generalmente utilizzati per testare gli alimenti per il rischio di indurre reazioni sistemiche e possibili risposte infiammatorie non specifiche. Gli estratti alimentari sono selezionati in base alla storia clinica del paziente. I test cutanei sono di due tipi: il test percutaneo e intracutaneo. In un **test percutaneo**, i sospetti allergeni vengono strofinati o inseriti in una piccola incisione sulla cute del paziente, solitamente quella dell'avambraccio; il test è condotto per più allergeni contemporaneamente e reazioni quali gonfiore moderato e arrossamento rivelano la reazione agli allergeni presi in considerazione. In un **test intracutaneo**, invece, l'allergene viene iniettato direttamente sotto cute; si tratta di un esame molto più sensibile e che, per

questo motivo, potrebbe anche dare risultati falsati o produrre reazioni sistemiche. Un tipo di test percutaneo è rappresentato dallo **Skin Prick Test**.

- **Skin Prick Test (SPT)**

Per la loro semplicità, gli SPT rimangono i test di scelta per dimostrare una sensibilizzazione di tipo IgE a un determinato antigene alimentare. Il *prick* test viene eseguito ponendo alcune gocce di allergene sulla cute che poi viene leggermente graffiata. La comparsa, entro 20 minuti, di gonfiore e arrossamento localizzato indica che vi è stata una reazione in risposta all'allergene alimentare testato. Per la loro semplicità gli SPT rimangono i test di scelta per dimostrare una sensibilizzazione di tipo IgE a un determinato antigene alimentare. Il *prick* test viene eseguito ponendo alcune gocce di allergene sulla cute, che poi viene leggermente graffiata. La comparsa, entro 20 minuti, di gonfiore e arrossamento localizzato indica che vi è stata una reazione in risposta all'allergene alimentare testato. La specificità e la sensibilità degli SPT sono elevate e qualora fosse possibile, dovrebbero essere utilizzate preparazioni standardizzate di allergeni, che sono disponibili per più di cinquanta alimenti. Le preparazioni commerciali degli SPT spesso mancano di alcune proteine labili, responsabili di

alcune reazioni IgE mediate, derivate da frutta o da ortaggi. Questi ed altri tipi di allergeni alimentari possono essere testati mediante il test *Prick by Prick*.

- **Prick by Prick**

Questo test si esegue pungendo dapprima l'alimento fresco che si intende testare e subito dopo, con lo stesso ago, la cute del soggetto. A differenza degli altri test cutanei, esso permette di usare cibi freschi al posto degli estratti. Sebbene più sensibile e riproducibile, esso è meno specifico degli SPT con estratti standardizzati. Va soprattutto usato:

- 1) nella sindrome da allergia orale, dovuta a frutta e ortaggi con antigeni labili al calore;
- 2) qualora non si disponesse dell'estratto commerciale di un determinato cibo.

Determinazione delle IgE alimento-specifiche circolanti (RAST o test equivalenti)

La ricerca degli anticorpi IgE alimento-specifici nel siero, con metodi che quali *Radio Allergo Sorbent Test* (RAST) o ELISA, è un test fondamentale per la diagnosi di AA. Rappresenta, inoltre, una valida alternativa agli SPT, pur avendone gli stessi limiti sperimentali. La sensibilità e la specificità dei test variano nel valore di riferimento da

alimento ad alimento. Al vantaggio di poter eseguire una determinazione contemporanea per molti alimenti, il RAST associa lo svantaggio dell'elevato costo e della non immediatezza del risultato.

Attualmente sono disponibili set standardizzati per la determinazione delle IgE specifiche per più di 200 alimenti.

Una metodica equivalente al RAST è rappresentata dal CAP-FEIA, con il quale si determina la concentrazione delle IgE sieriche specifiche per un allergene.

TEST DIAGNOSTICI DELLE FORME NON-IgE-MEDIATE

È ben nota nei bambini l'importanza delle reazioni di tipo I IgE-mediate e/o le reazioni di tipo IV cellulo-mediate nei confronti di allergeni alimentari. Questi pazienti hanno una storia pregressa di dermatite atopica successiva all'ingestione di certi tipi di alimenti.

Tra i test più diffusi per diagnosticare forme allergiche non-IgE-mediate descriviamo brevemente l'*Atopy Patch Test* (APT) e la biopsia della mucosa intestinale, praticata soprattutto per la diagnosi della celiachia.

Atopy Patch Test (APT)

È un test specifico per la diagnosi

delle dermatiti allergiche da contatto, indolore, di facile e semplice esecuzione ambulatoriale. Consiste nell'applicare sulla pelle della schiena del paziente alcuni dischetti di alluminio contenenti ciascuno una particolare sostanza (allergene) potenzialmente responsabile della dermatite. Tra i gruppi di sostanze che vengono testate ricordiamo: alcuni metalli (cromo, nichel, cobalto), farmaci (antibiotici, anestetici, antiistaminici), conservanti per prodotti di igiene personale, profumi, resine, sostanze della gomma, tensioattivi contenuti in detersivi e coloranti. Tali dischetti vengono mantenuti sulla cute per 48 ore grazie a particolari cerotti anallergici. Un'eventuale risposta allergica a una o più sostanze applicate sarà individuata per la presenza di arrossamento, prurito e piccole vescicole localizzate alla sede di contatto (Tabella 1).

Biopsia della mucosa intestinale

La biopsia è l'esame indispensabile e, nella maggior parte dei casi, definitivo per la diagnosi di patologie infiammatorie del tratto gastrointestinale come la malattia celiaca. Un frammento di mucosa intestinale normale presenta i villi intestinali come estroflessioni sottili e frastagliate che emergono dalla base; la mucosa atrofica di un soggetto affetto

Tabella 1

Valutazione dell'intensità della reazione dell'APT.

0	Nessuna differenza rispetto ai controlli
+	Eritema
++	Eritema, edema
+++	Eritema, edema, vescicole o papule
++++	Vescicole grosse e confluenti, fiattene

da morbo celiaco è molto ridotta di spessore e mancano completamente i villi intestinali. La biopsia intestinale si effettua introducendo attraverso la bocca sino alla parte superiore dell'intestino tenue un sondino munito di una capsula, che permette di prelevare un piccolo frammento superficiale di mucosa intestinale.

Le reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato agli allergeni alimentari sono state analizzate anche attraverso lo studio di cellule mononucleate del sangue di pazienti con dermatite atopica e sono state riscontrate delle risposte proliferative delle cellule T significativamente più alte. Nonostante non sia chiaro il significato clinico di questi risultati, questo tipo di test è ancora impiegato a fini sperimentali o per altre esigenze specifiche in centri specializzati.

UTILITÀ DEI TEST CONVENZIONALI

La positività ai test cutanei e al dosaggio sierico delle IgE specifiche indicano l'esistenza di un meccanismo IgE-mediato. A causa della loro bassa specificità è però facile avere dei risultati falsi positivi. Dato l'esiguo numero di falsi negativi, la loro negatività deve fare ipotizzare un meccanismo non-IgE-mediato. Quindi, l'esecuzione dei test cutanei (e del RAST) sembrerebbe utile quando nell'anamnesi sia presente una storia di anafilassi per un singolo alimento. I test allergologici non sono indicativi in caso di IA non mediate dagli anticorpi.

Se i test risultano positivi, ma i sintomi non sono chiari, per evitare restrizioni alimentari inutili, si procede all'esecuzione di un ulteriore test che è il **test di provocazione orale**. Queste prove vengono eseguite somministrando

l'alimento sotto forma di gocce, capsule o pappine in modo da eliminare completamente la componente psicologica legata all'assunzione di una porzione di cibo vera e propria e si osservano eventuali reazioni che si sviluppano in seguito all'assunzione dell'alimento.

Questo test permette di avere la conferma dell'effettiva allergia a un dato alimento, che verrà quindi eliminato dall'alimentazione. Il test di provocazione viene anche utilizzato per valutare uno stato di tolleranza che il soggetto allergico abbia eventualmente conseguito nel tempo, quando i test allergologici cutanei o di laboratorio evidenziano un'attenuazione della risposta immunitaria.

Un importante ruolo è rivestito anche dalle **diete di eliminazione**. La dieta di eliminazione si attua principalmente quando sono presenti patologie croniche, come eczema, orticaria o problemi gastroenterici. Tali diete consistono nell'eliminare per un certo periodo di tempo tutti gli alimenti sospetti e tutti quelli più comunemente responsabili di reazioni allergiche. Se i sintomi migliorano, si procede alla reintroduzione graduale degli alimenti, uno alla volta.

Test diagnostici non convenzionali

Comprendono test per diagnosticare AA/IA basati su principi non supportati da evidenze scientifiche. Tra questi annoveriamo: l'elettroagopuntura, la chinesioterapia applicata e la biorisonanza, che sono utilizzati come test putativi per identificare AA o IA nel tentativo di identificare l'esatta correlazione tra l'assunzione di determinati alimenti e i sintomi ad essa correlati. Diversi studi scientifici hanno dimostrato la non validità e la non specificità di questi metodi e che non esistono indicazioni per l'utilizzo di queste tecniche.

Rientrano tra questi i test di seguito descritti.

CHINESIOLOGIA APPLICATA

La chinesioterapia applicata (AK) è una metodica diagnostico-terapeutica introdotta nel 1964 da Goodheart e basata sul principio che ogni disfunzione dell'organismo è accompagnata dalla riduzione di forza di determinati gruppi muscolari, valutabile mediante tecniche specifiche. Durante l'esecuzione del test il paziente, in posizione supina, solleva l'arto superiore tenendolo perpendicolare

al corpo mentre stringe nell'altra mano una fiala che contiene l'alimento da valutare. L'esaminatore valuta la forza del braccio controlaterale applicando pressione sul polso. Il test può essere eseguito secondo numerose varianti:

- a) la sostanza da testare può essere posta sul torace del paziente o vicino a esso senza contatto;
- b) *Surrogate testing* nel quale lo stato di salute di un bambino viene valutato testando la forza di uno dei genitori che tiene tra le braccia il bambino;
- c) la sostanza da testare viene applicata a livello sublinguale.

Una metodica, nata e sviluppata in Italia, conosciuta con il nome di DRIA-Test (DT), ha cercato di rendere più "oggettiva" la valutazione della forza muscolare.

DRIA TEST

È un test chinesiológico e si basa sul principio che l'assunzione per bocca dell'alimento a cui si è intolleranti provoca una diminuzione della forza di contrazione muscolare e misura, di conseguenza, la forza di contrazione muscolare del quadricipite femorale prima e dopo la somministrazione di

gocce dell'alimento sospetto. Una diminuzione della forza di contrazione muscolare è indice di intolleranza nei confronti di quell'alimento; se la caduta della forza supera il 10%, il DRIA test è positivo.

Il test mostra però alcuni evidenti problemi, tra i quali la riproducibilità del test (l'individuo non esercita mai la stessa forza per un periodo sufficiente a testare numerosi alimenti) e il fatto che non tutte le allergie/intolleranze si manifestano immediatamente dopo l'assunzione dell'alimento.

VEGA TEST

Il Vega test si basa sul presupposto che la resistenza elettrica della cute misurata in un determinato punto subisce delle variazioni quando la cute è posta in contatto con cibi allergizzanti. Attraverso un particolare strumento che misura il passaggio di corrente attraverso il corpo del paziente, viene determinata la resistenza elettrica della cute prima e dopo il contatto con un alimento.

Solo nel caso in cui ci siano variazioni della resistenza, l'alimento è ritenuto dannoso per la persona.

TEST CITOTOSSICO

Il test citotossico si basa sul principio che i granulociti del soggetto allergico, quando posti a contatto con gli alimenti che causano allergia, subiscono una modificazione della struttura, più o meno evidente, fino ad arrivare alla rottura della cellula. Il sangue prelevato dai pazienti viene messo a contatto con una serie di alimenti e tramite un microscopio si osserva la morfologia dei granulociti.

In base al livello di rigonfiamento dei granulociti, l'intolleranza viene classificata in quattro livelli.

Il test tuttavia presenta dei limiti, in quanto la positività a un particolare alimento determina l'estensione all'intera classe di appartenenza dell'alimento stesso. Presenta, inoltre, una ripetibilità bassissima.

YORK FOODSCAN

Rappresenta la più recente novità tra i test non convenzionali e determina, attraverso un semplice prelievo di sangue, la presenza di particolari anticorpi, le immunoglobuline G (IgG), prodotte nei confronti di più di 100 alimenti. Secondo questo test, la presenza di IgG è indicativa di IA.

Nel tentativo di individuare adeguati marcatori clinici di ipersensibilità agli alimenti, si è focalizzata molto l'attenzione sui cambiamenti nelle immunoglobuline non-IgE e delle loro sottoclassi. Sebbene alcuni studi suggeriscano un possibile ruolo delle IgA, IgG4 o IgG totali, non è stato possibile trovare la correlazione tra i livelli di questi anticorpi e gli obiettivi dei test di provocazione agli alimenti.

ALCAT TEST

L'ALCAT test (*Antigen Leucocyte Cellular Antibody Test*) è una particolare versione del citotest (o test citotossico) realizzato con uno strumento completamente automatizzato che elabora i dati. Il sangue, prelevato dal paziente, viene incubato con i 50 alimenti che più comunemente possono causare intolleranze. Questo test valuta il numero e le dimensioni dei granulociti neutrofili, sia come diametro cellulare sia come volume cellulare. Quando si verifica una variazione nel numero e nelle dimensioni dei granulociti neutrofili significa che è presente una reazione avversa a un determinato alimento. Con l'ALCAT test oltre agli alimenti è possibile testare: coloranti, additivi alimentari, antibiotici, farmaci antiinfiammatori, agenti chimici

e inquinanti ambientali. Gli alimenti non tollerati sono evidenziati dai colori rosso-arancione e giallo proporzionalmente al loro grado di tossicità, mentre quelli "tollerati" sono evidenziati dal colore verde.

Segue quindi la terapia che consiste nell'eliminazione degli alimenti non tollerati e nella loro successiva reintroduzione graduale e controllata (dieta di rotazione).

Bibliografia

Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. In vitro diagnostic methods in the evaluation of food hypersensitivity. In: Metcalfe W, Sampson H, Simon RA, eds. Food allergy. 2nd ed. Cambridge, USA: Blackwell, 1997: 137.

Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy 1995; 50(8): 623-635.

Burks AW, Stanley JS. Food allergy. Curr Opin Pediatr 1998; 10(6): 588-593.

Condemi JJ. Unproved diagnostic and therapeutic procedures. In: Metcalfe W, Sampson H, Simon RA, eds. Food allergy. 2nd ed. Cambridge, USA: Blackwell, 1997: 541.

Høst A, Bahna SL. Cow's milk allergy. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. Food hypersensitivity and adverse reactions. New York: Dekker M, 1999: 99.

Kniker WT. Delayed and non-IgE-mediated reactions. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. Food hypersensitivity and adverse reactions. New York: Dekker M, 1999: 165.

Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. J Allergy Clin Immunol 2006; 118(4): 923-929.

Murali MR. Laboratory diagnosis of food allergy. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. Food hypersensitivity and adverse reactions. New York: Dekker M, 1999: 395.

Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT). A useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. Allergy 2000; 55(3): 281-285.

- Ortolani C, Brujnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Høst A, Ispano M, Jarish R, Madsen C, Nekam K, Paganelli R, Poulsen LK, Wüthrich B. Controversial aspects of adverse reactions to food. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. Allergy* 1999; 54(1): 27-45.
- Pasula MJ. The ALCAT test: in vitro procedure for determining food sensitivities. *Folia Med Cracov* 1993; 34(1-4): 153-157.
- Pradaler A. The diagnosis of allergic diseases. *Rev Prat* 2007; 57(12): 1313-1319.
- Quinti I, Paganelli R, Scala E, Guerra E, Aiuti F. Humoral response to food antigens. *Allergy* 1989; 44 Suppl 9: 59-64.
- Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The 'atopy patch test' in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113(1-3): 379-383.
- Rovatti G. Allergia alimentare nella medicina alternativa tradizionale. *Eur J Pediat Dermatol* 2003; 13: 165-172.
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(4): 444-451.
- Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5 Pt 1): 717-728.
- Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6): 981-989.
- Schwindt CD, Hutcheson PS, Leu SY, Dykewicz MS. Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(6): 627-633.
- Taylor ST, Hefle SL. Allergylike intoxications from foods. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. *Food hypersensitivity and adverse reactions*. New York: Dekker M, 1999: 141.
- Terr AI. Unproven methods of diagnosis and treatment of food allergy. In: Frieri M, Kettelhut B, eds. *Food hypersensitivity and adverse reactions*. New York: Dekker M, 1999: 409.
- Teufel M, Biedermann T, Rapps N, Hausteiner C, Henningsen P, Enck P, Zipfel S. Psychological burden of food allergy. *World J Gastroenterol* 2007; 13(25): 3456-3465.
- Vance G, Warner J. A GP guide to recognising food allergy, intolerance and aversion. *Practitioner* 2000; 244(1609): 352-359.
- Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(2): 86-90.

M

anifestazioni cliniche in età pediatrica

E. D'auria, E. Riva, P. Balista, M. Mandelli

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano, Ospedale San Paolo

Allergie alimentari ige-mediate e non-ige-mediate

Le manifestazioni cliniche di allergia alimentare (AA) possono essere definite come la conseguenza di reazioni avverse immunomediata che si verificano in seguito alla ingestione di determinati alimenti in soggetti geneticamente predisposti, probabilmente a causa del fallimento del meccanismo della tolleranza. Esse riconoscono diversi meccanismi immunologici alla base.

Nelle forme IgE-mediate la risposta immunologica anomala si verifica a causa della sintesi di IgE specifiche da parte di linfociti B attivati da linfociti T. Le IgE si legano ai recettori presenti sulle mastcellule tissutali sensibilizzandole; alla successiva introduzione dell'alimento si verifica il rilascio improvviso di mediatori, come l'istamina, che determinano l'insorgenza di quadri clinici specifici. Questo meccanismo sottende la gran

parte delle reazioni cliniche che si verificano rapidamente (da pochi minuti ad alcune ore) in seguito all'assunzione di un alimento. Esistono poi le allergie cosiddette non-IgE-mediate che sottendono meccanismi immunologici diversi (cellulo-mediati, immunocomplessi ecc.) secondo la definizione di Gell e Coombs, con prevalenza soprattutto dell'immunità cellulo-mediata.

Questa netta distinzione, utile certamente da un punto di vista didattico, è probabilmente meno netta nella realtà, almeno nel primo anno di vita. In un recente studio prospettico eseguito su una popolazione non selezionata di 6209 bambini di cui 118 affetti da allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), 74 soggetti (64%) presentavano una APLV IgE-mediata alla diagnosi iniziale all'età di 7 mesi e tuttavia, nei successivi 12 mesi, ben 32 bambini (il 27%) cambiarono il loro stato rispetto alle IgE specifiche: 21 (28%) si negativizzarono, ma 11 (25,5%) si positivizzarono. Quindi,

almeno nel primo anno di vita, è possibile che alcuni bambini con APLV inizialmente definita non-IgE-mediata per il mancato riscontro di IgE specifiche, possano col passare del tempo sviluppare IgE specifiche verso un determinato alimento, con le conseguenti possibili modificazioni del quadro clinico e della prognosi.

Le manifestazioni cliniche IgE-mediate costituiscono la maggioranza delle reazioni da AA. In età pediatrica circa il 50-60% dei casi di AA è IgE-mediata, almeno per quanto riguarda l'APLV. Si riconoscono due tipi di AA IgE-mediata:

- le allergie di classe I, più comuni nei primi anni di vita, che derivano da un errore di sviluppo della tolleranza orale nei confronti di un alimento ingerito, rivolte più frequentemente verso antigeni stabili, resistenti alla digestione (latte, uovo ecc.);
- le allergie di classe II, che si verificano più spesso nella seconda infanzia o nell'adolescenza, rivolte verso le proteine più frequentemente labili alla digestione, che presentano una somiglianza antigenica con altri allergeni inalanti (frutta e verdura). La sensibilizzazione verso il polline determinerebbe il verificarsi di manifestazioni allergiche anche

verso gli alimenti con struttura antigenica simile.

Gli allergeni alimentari variano a seconda delle popolazioni indagate e quindi delle abitudini alimentari dei differenti paesi. L'allergia alle arachidi, per esempio, è molto frequente negli USA e nel Regno Unito, quella al pesce in Spagna e Portogallo, l'allergia al latte e ai frutti di mare in Italia.

In una casistica italiana di bambini affetti da reazioni allergiche generalizzate o anafilassi, il latte e i derivati risultavano responsabili della maggior parte degli episodi (41%), seguiti dai semi e noci (23%), dalla frutta (9%), dall'uovo e dal pesce (7%).

Esiste una notevole variazione della frequenza con cui alcuni alimenti contribuiscono alla manifestazione di AA in funzione dell'età, dato che il latte, l'uovo, il grano e la soia sono particolarmente frequenti nei primi 2 anni di vita; i semi dopo i 3 anni di vita; i crostacei, i vegetali e la frutta oltre i 7 anni.

Manifestazioni cliniche più frequenti

La frequenza con cui nei vari studi vengono riportati i diversi quadri clinici dipende dal *setting* dello studio e

dall'età della popolazione indagata.

Nella gran parte degli studi eseguiti sulla casistica ospedaliera, la dermatite atopica e la sindrome orticaria-angioedema sono i quadri clinici più frequentemente associati ad AA. Al contrario, negli studi di popolazione la sindrome orale allergica appare la manifestazione più comune.

CLASSIFICAZIONE

Le AA possono essere classificate sulla base del meccanismo immunologico, ma anche dell'apparato principalmente coinvolto (Tabella 1).

Quadri clinici a prevalente (o esclusiva) manifestazione gastrointestinale

L'intero apparato gastrointestinale può essere sede di reazioni immunologiche secondarie ad AA.

Queste si osservano soprattutto nel primo anno di vita e spesso si risolvono spontaneamente entro i 12-36 mesi di età.

Alcuni quadri sono di gravità modesta; altri invece, caratterizzati da malassorbimento, possono essere causa di malnutrizione e deficit di crescita (Tabella 2).

Tabella 1

Classificazione delle AA.

IgE-mediate	
Gastrointestinali	Sindrome orale allergica, anafilassi intestinale
Cutanee	Orticaria, angioedema, <i>rash</i> morbilliforme, <i>flushing</i>
Respiratorie	Rinocongiuntivite acuta, <i>wheezing</i>
Generalizzate	Anafilassi
Miste IgE-mediate e cellulo-mediate	
Gastrointestinali	Esofagite allergica eosinofila, gastroenterite allergica eosinofila
Cutanee	Dermatite atopica
Respiratorie	Asma
Cellulo-mediate	
Gastrointestinali	Enterocolite allergica, proctocolite allergica, enteropatia allergica, celiachia
Cutanee	Dermatite da contatto, dermatite erpetiforme
Respiratorie	Emosiderosi polmonare (malattia di Heiner)

Tratto da Sampson HA. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(5): 805-819

Tabella 2

Principali caratteristiche delle manifestazioni allergiche gastrointestinali IgE e non-IgE-mediate.

	Sindrome orale allergica	Anafilassi gastro-intestinale	Enterocolite	Proctite/proctocolite	Enteropatia	MRGE	Esofagite, gastro-enteropatie eosinofile
Età di esordio	Età adolescenziale	Tutte le età	1-9 mesi	1-3 mesi	1-18 mesi	≥ 1 mesi	≥ 1 mesi
Durata dei sintomi	breve durata	breve durata	9-36 mesi	6-18 mesi	18-36 mesi	18-36 mesi	≥ 1 anno
Meccanismo immunitario	IgE-mediato	IgE-mediato	Cellulo-mediato	Cellulo-mediato	Cellulo-mediato	Cellulo-mediato	IgE-mediato o/e cellulo-mediato
Allergeni alimentari implicati	frutta fresca (mela, kiwi, pesca ecc.) o a vegetali freschi (carota, pomodoro ecc.)	Latte vaccino, uovo, grano e soia	Latte vaccino, soia	Latte vaccino, soia	Latte vaccino, soia, frumento, riso	Latte vaccino, soia	Latte vaccino, uova, soia, frumento, riso
Sintomi principali:							
- Prurito*	Presente	Assente	Assente	Assente	Assente	Moderato	Moderato/severo
- Angioedema*	Presente	Assente	Assente	Assente	Assente	Moderato	Moderato/severo
- Scarso accrescimento o calo ponderale	Assente	Assente	Moderato	Assente	Moderato	Moderato	Moderato/severo
- Vomito	Assente	Presente	Presente	Assente	Spesso	Presente	Presente
- Diarrea	Assente	Presente	Severa	Rara	Moderata	Assente	Lieve
- Ematochezia	Assente	Assente	Moderata	Moderata/severa	Moderata	Assente	Lieve

* Localizzato a labbra, palato, orofaringe e lingua

SINDROME ORALE ALLERGICA

L'insorgenza di una sintomatologia della mucosa orale è il più classico e frequente quadro clinico espressione di una AA IgE-mediata e può manifestarsi in forma isolata o precocemente nel contesto di una reazione allergica generalizzata. Poiché l'ingestione di un

alimento comporta necessariamente l'esposizione della cavità orale e del faringe all'alimento stesso, questo comporta l'elevata frequenza di questa reazione. Si manifesta con prurito o bruciore orale, con angioedema delle labbra, della mucosa orale e talora sensazione di ostruzione del faringe o prurito auricolare di breve durata, che insorge

entro pochi secondi o minuti dall'assunzione di un alimento. Tale sintomatologia può rimanere isolata e localizzata alla cavità orale, oppure associarsi alla comparsa di sintomi generali e talora essere l'inizio di un'anafilassi. La differente evoluzione dipende in gran parte dall'allergene alimentare responsabile. Viene riferita più spesso in età adolescenziale ed è causata soprattutto da allergia alla frutta fresca (mela, kiwi, pesca ecc.) o a vegetali freschi (carota, pomodoro ecc.) che cross-reagiscono con allergeni inalanti. È molto frequente e si verifica nel 50-70% dei soggetti affetti da pollinosi, in special modo alla betulla, ambrosia e graminacee, soprattutto nel periodo successivo all'impollinazione.

L'ipotesi fisiopatologica è che precocemente si verifichi la sensibilizzazione verso un allergene inalatorio e successivamente si sintetizzino IgE capaci di cross-reagire contro allergeni omologhi presenti negli alimenti, il che spiegherebbe il verificarsi del quadro clinico prevalentemente nell'adolescenza. Gli individui con questa sindrome, infatti, hanno spesso una storia di rinite allergica stagionale.

Gli allergeni in questione sono termolabili e in genere la cottura di vegetali e frutta fa sì che non avvenga la

reazione allergica. I *prick by prick* con l'alimento fresco responsabile (mela, melone ecc.) sono caratteristicamente positivi e molto attendibili con una sensibilità e un valore predittivo di circa il 90%.

La diagnostica con allergeni ricombinanti per questi alimenti non sembra aggiungere nulla, mentre sembra utile rispetto agli allergeni in commercio nell'individuare una sensibilizzazione alla soia, alle arachidi e alla nocciola.

In circa il 10% dei casi la sindrome orale allergica precede la comparsa di sintomi sistemici.

IPERSENSIBILITÀ GASTROINTESTINALE IMMEDIATA

Con questo termine si definisce un quadro clinico a esordio acuto, in genere da pochi minuti a 1-2 ore, che segue l'ingestione di alimenti, più frequentemente latte, uovo, grano e soia, ed è caratterizzato dalla comparsa di nausea, vomito, dolori addominali in genere entro pochi minuti dall'ingestione. La diarrea può comparire invece anche diverse ore dopo la comparsa dei sintomi iniziali. Questo tipo di manifestazione clinica interessa sia i lattanti sia i bambini nelle

età successive. Nonostante si tratti di un tipo di reazione immediata, può comparire in maniera isolata senza altri sintomi sistemici. La storia clinica suggestiva insieme alla positività per le IgE specifiche consentono la diagnosi. Nei casi in cui siano presenti sintomi anche a carico di altri organi o apparati si configura una vera e propria anafilassi gastrointestinale, ovvero un'anafilassi con particolare coinvolgimento dell'apparato intestinale.

GASTROENTEROPATIE EOSINOFILIE (ESOFAGITE EOSINOFILA, GASTROENTEROCOLITE E GASTRITE EOSINOFILA)

Questo eterogeneo gruppo di patologie ha in comune una ipereosinofilia tissutale (> 20 eosinofili phf). Altri possibili termini con cui vengono definite queste patologie includono: gastrite eosinofila allergica, gastroenterocolite allergica eosinofila ed esofagite allergica. L'infiltrato eosinofilo può coinvolgere ogni segmento del tratto digerente interessando uno o più strati della parete intestinale. La profondità e la severità dell'infiammazione eosinofila condizionano la sintomatologia. I sintomi provocati

da queste condizioni infiammatorie si sovrappongono a quelli di altre patologie gastrointestinali e includono nausea postprandiale, disfagia, dolore addominale, vomito e diarrea. Nel 50% circa dei casi è presente eosinofilia periferica. Il progressivo aumento della frequenza di questi quadri clinici negli ultimi anni è probabilmente dovuto al fatto che sono aumentati i casi diagnosticati come tali in quanto la biopsia, che rappresenta il *golden standard* per queste forme cliniche, viene attualmente effettuata con maggior frequenza rispetto al passato.

La base fisiopatologica di questi disordini non è ancora chiara e il ruolo degli allergeni alimentari è dibattuto. Nei soggetti affetti da gastroenteropatie eosinofile associate ad AA, le reazioni patogenetiche includono sia reazioni cellulo-mediate sia forme IgE-mediate.

L'esofagite allergica eosinofila è forse tra tutti questi disordini quello più comune e anche più difficile da diagnosticare poiché la sintomatologia è simile anche in altre condizioni, quale per esempio il reflusso gastroesofageo.

Dal punto di vista clinico, due sono le presentazioni più frequenti: nel lattante e nel bambino piccolo (generalmente sotto i 4 anni di età) si ha spesso vomito e una sintomatologia simile a

quella presente nel reflusso gastroesofageo, ma in assenza di segni di reflusso evidenziabili alla pHmetria standard; tipicamente la sintomatologia è resistente al trattamento farmacologico specifico antireflusso, anche ad alto dosaggio. Nel bambino più grande (in genere oltre i 10 anni) la sintomatologia è dominata dalla presenza di severa disfagia per i solidi. La prevalenza di altre condizioni atopiche e di AA è piuttosto frequente nell'esofagite eosinofila, ma l'AA è spesso non-IgE-mediata, come dimostrato dal frequente riscontro di *prick* test e RAST negativi. La positività di questi ultimi, sebbene non dirimente per la diagnosi, può essere utile se esiste una chiara correlazione tra l'assunzione di un alimento e la comparsa dei sintomi, per guidare la dieta di eliminazione.

Possono essere utili ai fini diagnostici altri test non invasivi, quali la ricerca degli eosinofili fecali e della calprotectina fecale, ma la diagnosi viene confermata dal riscontro biotico di infiammazione eosinofila e l'esclusione delle altre possibili cause di eosinofilia, quali parassitosi, malattie infiammatorie intestinali e vasculiti. Quando il numero di eosinofili per campo è maggiore di 7, specialmente al di sopra dei 20, un'infiammazione eosinofila allergica e/o

intrinseca è altamente probabile.

In alcuni casi la dieta di esclusione si è dimostrata efficace nel migliorare l'infiammazione e la sintomatologia clinica, tuttavia non è universalmente curativa e il processo di identificazione dell'allergene in causa è dispendioso e spesso frustrante.

Quando non è possibile identificare con certezza l'alimento coinvolto, nella maggior parte di questi pazienti può risultare efficace una dieta elementare a base di miscele di aminoacidi. Quando non si ottiene una risposta clinica al trattamento dietetico o quando quest'ultima è parziale, occorre una terapia farmacologica: gli steroidi orali si sono dimostrati efficaci, in alcuni casi anche gli steroidi inalatori ad alto dosaggio spruzzati a livello del cavo orale e quindi deglutiti (utilizzo *off-label*). L'utilizzo degli antileucotrieni non ha dato risultati conclusivi e richiede ulteriori studi.

Se c'è risposta alla dieta di esclusione, che richiede almeno 6 settimane di trattamento e può richiedere l'esame biotico per confermare la diagnosi, l'alimento/i saranno quindi progressivamente reintrodotti nella dieta. Lo sviluppo dei sintomi successivi alla reintroduzione di un determinato alimento può essere ritardato, il che aggiunge ulteriori

difficoltà alla diagnosi.

La gastroenterite eosinofila può interessare tutte le età, anche il lattante, nel quale può mimare la stenosi ipertrofica del piloro con vomito a getto postprandiale. Il deficit di crescita e la perdita di peso sono le caratteristiche principali di questa condizione. In base alla localizzazione e all'estensione del processo infiammatorio, i sintomi possono comprendere dolore addominale, vomito, diarrea, perdita di sangue con le feci, anemia sideropenica ed enteropatia protido-disperdente e, seppure raramente, occlusione intestinale. Al pari dell'esofagite eosinofila, può essere dovuta a meccanismi IgE-mediati e non-IgE-mediati.

La storia naturale di queste patologie non è ben definita. Almeno in alcuni casi, sembrano essere permanenti e possono durare, o esordire, in età adulta con un decorso caratterizzato da periodi di remissione e più in generale con tendenza al miglioramento nel tempo.

PROCTITE/PROCTOCOLITE ALLERGICA

La proctite/proctocolite indotta da proteine della dieta si presenta nei primi mesi di vita con ematochezia in assenza

di calo ponderale e/o altri sintomi sistemici. Generalmente il lattante ha un aspetto sano e in anamnesi viene solo riportata la presenza di feci con presenza di sangue macroscopico misto a muco o microscopico.

L'ematochezia è in genere minima e di solito non si accompagna ad anemia. La mancanza di vomito, diarrea e deficit di crescita differenziano questa condizione dalle altre patologie allergiche, inclusa la colite allergica. Gli allergeni più frequentemente coinvolti sono le proteine del latte vaccino (PLV) e la soia. Questa sintomatologia può presentarsi anche in lattanti alimentati al seno e in lattanti alimentati con idrolisati estensivi di PLV. In quest'ultimo caso è necessario ricorrere a miscele elementari a base di aminoacidi per risolvere la sintomatologia. Nel caso di alimentazione con latte materno, è sufficiente eliminare dalla dieta della nutrice latte e derivati e, più raramente, altri alimenti, quali soia o uova. Nei lattanti alimentati con formula adattata o con formula di soia, la sostituzione con un idrolisato estensivo risulta efficace. La dieta di esclusione risolve in genere la sintomatologia entro 72 ore. La persistenza del sanguinamento può costituire indicazione all'esecuzione dell'esame biptico. All'esame endoscopico si può riscontrare

un quadro di lieve infiammazione, dominato da perdita del normale pattern vascolare, follicoli linfoidi prominenti e fragilità mucosale. All'esame istologico predomina l'iperplasia linfoide e l'infiltrazione eosinofila che possono essere considerati quadri caratteristici, ma non specifici di tale condizione. La prognosi di questa condizione è comunque ottima, con l'acquisizione della tolleranza già entro il primo anno o, al più entro, il secondo anno di vita.

ENTEROPATIA

L'enteropatia da alimenti si manifesta nel lattante, spesso nei primi mesi di vita, con un quadro di sindrome da malassorbimento caratterizzata da vomito (nei 2/3 dei pazienti circa), diarrea con steatorrea nell'80% circa dei soggetti e scarso accrescimento. L'enteropatia protido-disperdente può portare a edema, ipoprotidemia e talvolta anemia. La diagnosi differenziale include altre cause di enteropatia (infezioni, malattie metaboliche, linfangectasia intestinale, celiachia). Tale condizione è stata ben descritta per l'enteropatia da PLV, ma può essere determinata anche da altri allergeni (soia, riso, uovo e anche pesce). La diagnosi si basa sull'insieme

dell'esame biptico, della dieta di esclusione e del test di provocazione. A livello istologico, l'enteropatia da alimenti è caratterizzata da alterazioni della mucosa intestinale caratterizzate da alterazioni della mucosa intestinale con atrofia dei villi, infiltrazione di linfociti e, in minor misura, di eosinofili nella lamina propria; la reazione immunitaria alla base è cellulosa-mediata con attivazione dei linfociti T. L'attivazione linfocitaria a livello mucosale determina una riduzione dell'espressione delle disaccaridasi a livello dell'orletto a spazzola intestinale e una secondaria diminuzione del rilascio di enzimi pancreatici, che contribuiscono allo sviluppo delle manifestazioni cliniche. A differenza della malattia celiaca, questa condizione generalmente si risolve entro 1-2 anni e non è associata ad aumentato rischio di neoplasie per l'età adulta. In alcuni casi persiste anche nella tarda infanzia, ma la frequenza anche in età adulta non è nota.

ENTEROCOLITE

I sintomi osservati nei lattanti affetti da enterocolite sono simili, ma più severi di quelli osservati nell'enteropatia. È utilizzato il termine "enterocolite" perché è coinvolto il piccolo e grosso

intestino. Gli allergeni più frequentemente coinvolti sono le PLV e la soia. Tuttavia anche altri alimenti, specialmente vari tipi di cereali, ma anche uova o pesce, possono essere causa di tale forma di AA nel bambino più grande. L'enterocolite indotta da proteine della dieta si presenta con vomito, diarrea muco-ematica persistenti, che talvolta possono progredire fino a uno stato di severa disidratazione, e acidosi. Durante gli episodi, il lattante può apparire settico e a livello periferico si riscontra leucocitosi neutrofila.

Si manifesta in genere nei primi mesi di vita, ma può comparire anche oltre negli allattati al seno, e nella maggior parte dei casi si risolve entro i primi 2 anni; in alcuni casi tuttavia persiste anche durante l'infanzia. I lattanti allattati al seno virtualmente non presentano i sintomi durante l'allattamento, ma possono sensibilizzarsi agli allergeni attraverso il latte materno e manifestano la prima reazione allergica alla prima introduzione di piccole quantità dell'alimento intero. Tipicamente il lattante presenta vomito che compare in genere entro poche ore dall'ingestione dell'alimento.

La diagnosi si basa sul miglioramento dei sintomi in seguito alla dieta di esclusione e, tipicamente, alla ricomparsa di questi ultimi (vomito e diarrea)

al test di provocazione. Nei casi in cui si effettua l'esame endoscopico, non sempre necessario per la diagnosi, si evidenzia generalmente un quadro macroscopico infiammatorio aspecifico, talvolta caratterizzato da iperplasia linfoide, mentre l'istologia può evidenziare aree di atrofia parziale dei villi e un modesto infiltrato eosinofilo. Gli esami di laboratorio possono evidenziare segni di flogosi nel sangue periferico (leucocitosi, eosinofilia) e nelle feci (sangue micro/macroscopico, leucociti, eosinofili, aumenti di valori di calprotectina e proteina cationica eosinofila), inoltre è presente un'alterazione del test di permeabilità intestinale.

Considerando l'elevata frequenza di co-sensibilizzazione alle PLV e alla soia, è indicato l'utilizzo di una formula idrolizzata; qualora quest'ultima non risultasse efficace, può essere utilizzata una formula elementare.

Nella Tabella 3 sono riassunte le indagini di laboratorio utili per la diagnosi di AA con sintomatologia gastrointestinale.

Tabella 3

Indagini di laboratorio utili per la diagnosi di AA in presenza di sintomi gastrointestinali.

Test principali per individuare la presenza di IgE specifiche per un particolare alimento:

Prick

RAST

Altri test:

Endoscopia/biopsia

Studi di assorbimento

Analisi delle feci (sangue, leucociti, eosinofili)

pHmetria

ALTRI DISTURBI CHE POSSONO ESSERE ASSOCIATI AD ALLERGIA ALIMENTARE (PARTICOLARMENTE ALLERGIA ALLE PROTEINE DEL LATTE VACCINO)

Malattia da reflusso gastroesofageo

Sulla base di studi clinici che hanno utilizzato la dieta di eliminazione e il challenge, è stato dimostrato che alcuni casi di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sono attribuibili ad AA, in particolare APLV. La prevalenza è stimata pari al 15-40% circa dei casi.

In passato è stato suggerito che i pazienti con MRGE secondaria ad AA presentassero un pattern caratteristico del tracciato pHmetrico differente da quello del reflusso non associato ad allergia. Studi successivi, tuttavia, non hanno confermato questa caratteristica.

Il quadro endoscopico macroscopico può essere del tutto negativo o presentare segni di esofagite, specie a carico del terzo distale dell'esofago. L'istologia tradizionale non permette di differenziare le due forme, mentre l'immunoistochimica evidenzia un aumento dei livelli di eotassina (una chemioquina a effetto citotossico per le cellule epiteliali) delle mastcellule tissutali.

La diagnosi di MRGE di natura allergica deve essere considerata soprattutto nei casi poco responsivi o resistenti al trattamento farmacologico standard; in questi casi deve essere considerata l'opzione dietoterapeutica con la dieta di esclusione.

Coliche addominali

Le coliche addominali del lattante si manifestano nei primi mesi di vita, nel 9-19% dei casi. L'eziologia di questo

quadro clinico non è ben chiara ed è probabilmente multifattoriale. In un sottogruppo di questi lattanti, in genere di età compresa tra 2-8 settimane e con sintomatologia particolarmente severa, alcuni *trial* clinici, sebbene tuttora scarsi, hanno dimostrato un beneficio di una dieta ipoallergenica condotta per breve periodo con formule idrolizzate o con dieta di esclusione materna negli allattati al seno. L'allergia al latte vaccino può essere quindi una delle condizioni che contribuiscono alle coliche del lattante, sebbene il meccanismo patogenetico non sia ancora chiaro.

Stipsi

La stipsi nel lattante e nel bambino nella maggior parte di casi (97%) è un disordine su base funzionale. L'APLV è stata suggerita come possibile causa di stipsi in età pediatrica, ma la percentuale di soggetti affetti non è definita, così come i meccanismi fisiopatologici. La manometria anorettale in tali casi suggerisce la presenza di uno spasmo allergene-dipendente dei muscoli dello sfintere anale, piuttosto che un disordine generalizzato della motilità intestinale. Il riscontro all'esame istologico di un infiltrato eosinofilo può indicare un meccanismo immunologicamente mediato.

Quadri clinici cutanei

Come illustrato nella Tabella 1, reazioni immunologiche IgE-mediate, cellulo-mediate e miste possono causare una varietà di quadri clinici a livello cutaneo. La cute rappresenta probabilmente il secondo apparato più frequentemente coinvolto dalle allergie alimentari.

L'orticaria e l'angioedema sono tra i più comuni sintomi di una AA IgE-mediata, ma al contrario l'AA costituisce solo una rara causa di orticaria-angioedema. Il quadro clinico insorge entro pochi minuti, massimo alcune ore dall'ingestione dell'alimento, e ciò permette di sospettare con relativa facilità i casi in cui l'orticaria ha una causa alimentare.

L'orticaria cronica (con sintomi che durano oltre le 6 settimane) è ancor più raramente causata da AA.

La dermatite atopica è un'altra manifestazione cutanea sovente associata alle allergie alimentari, con meccanismo sia IgE-mediato sia non-IgE-mediato.

La dermatite erpetiforme è una patologia cutanea associata all'enteropatia glutine-dipendente ed è caratterizzata da un *rash* papulovesicolare molto pruriginoso, distribuito simmetricamente a livello delle superfici estensorie degli arti e delle natiche.

Dermatite atopica

La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea infiammatoria cronica multifattoriale ad andamento recidivante. Recentemente è stato proposto di utilizzare il termine di "*Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome*" (AEDES) per l'eterogeneità dei pazienti che ne sono affetti.

Nel 90% dei casi insorge nei primi 5 anni di vita, nel 70-80% dei casi entro il primo anno.

Il ruolo patogenetico degli alimenti nella DA è stato esaminato da vari studi di laboratorio e clinici. Dal punto di vista clinico, la presenza di AA nei bambini con eczema è stata studiata mediante la risposta alle diete di eliminazione e ai test di provocazione orale. In accordo con l'esito del test di provocazione, la frequenza di reazioni immediate agli alimenti risulta essere pari al 30-40% nei bambini con DA inviati allo specialista allergologo, al 37% in casi non selezionati e al 27% in bambini inviati al dermatologo. Se oltre alle reazioni immediate si considerano anche quelle tardive, la frequenza di reazioni avverse agli alimenti sale a circa il 50-60%. È da sottolineare che circa il 10% dei test di provocazione positivi per alimenti non è IgE-mediato. In caso di forte sospetto clinico quindi è necessario eseguire il

test di provocazione anche in presenza di *prick* test e IgE specifiche per l'alimento negativi.

Gli alimenti hanno un ruolo importante nell'insorgenza e nel mantenimento della DA, soprattutto nei primi 2 anni di vita e con maggiore gravità della malattia. La diagnosi è prettamente clinica secondo i criteri diagnostici definiti nel 2001 nel corso di una Conferenza Internazionale sulla DA (Tabella 4).

Gli esami allergologici hanno un ruolo di supporto e consentono un approfondimento eziopatogenetico dopo che la malattia è stata riconosciuta secondo criteri clinici. Gli obiettivi degli esami sono essenzialmente due: accertare l'esistenza di sensibilizzazione atopica in atto e identificare allergeni in grado di influenzare il decorso della DA.

Gli esami utilizzati comprendono test cutanei quali *prick* test, *patch* test con allergeni e/o apteni; test *in vitro* (IgE specifiche, eosinofili) e infine la dieta di esclusione diagnostica e il test di provocazione orale. La decisione di eseguire l'uno o l'altro di questi accertamenti e la priorità di esecuzione differisce nei singoli casi in funzione del tipo di informazione che sono in grado di dare, dei costi e della invasività, dell'età del bambino, della fase della malattia e degli eventuali fattori aggravanti e/o

Tabella 4

Criteria diagnostici di dermatite atopica della Conferenza Internazionale DA 2001.

A. Aspetti clinici essenziali

- Prurito
- Eczema (acuto, subacuto, cronico)
 - morfologia tipica e distribuzione specifiche per età
 - storia clinica cronica o recidivante
 - risparmio delle regioni inguinali e ascellari

B. Aspetti clinici importanti (frequentemente riscontrati)

- Età precoce d'insorgenza
- Atopia
 - storia personale
 - iper-IgE
- Xerosi

C. Aspetti clinici associati

- Alterazioni vascolari atipiche (per esempio pallore facciale, dermatografismo bianco)
- Cheratosi pilare/iperlinearità palmare/ittioli
- Alterazioni oculari/periorbitarie
- Altri aspetti osservati in specifiche regioni corporee (per esempio cambiamenti della cute in regione periorale/lesioni periauricolari)
- Accentuazione perifollicolare/lichenificazione/lesioni da grattamento

D. Esclusioni

È molto importante prendere in considerazione le diagnosi differenziali per escludere altre patologie quali la scabbia, la dermatite seborroica, la dermatite allergica da contatto, l'ittiosi, il linfoma cutaneo, la psoriasi e le condizioni di immunodeficienza.

I pattern di distribuzione delle lesioni includono: a) coinvolgimento del viso, del collo e delle regioni estensorie in neonati e bambini; b) attuali o pregresse lesioni in regioni flessorie in adolescenti/adulti di qualsiasi età

scatenanti desumibili dall'anamnesi.

Per quanto riguarda l'interpretazione del risultato, per esempio a proposito del prick test, è importante ricordare che la negatività delle prove cutanee, in presenza di una storia clinica suggestiva, non esclude la possibilità che

comunque questo possa rappresentare un fattore importante nel determinismo delle manifestazioni del bambino. Dall'altra parte, tuttavia, è vero anche che il valore predittivo positivo del *prick* test (VPP = probabilità che il bambino sia realmente allergico una volta che il

test cutaneo sia positivo) è relativamente basso, mediamente variabile dal 30 al 70% a seconda del tipo di pazienti e degli alimenti considerati. Ciò significa che è mediamente elevato il numero di bambini che risultano cutipositivi, ma che poi non trovano conferma della loro sospetta AA quando sottoposti al test di provocazione orale. Per questa ragione, è da proscrivere la pratica di eliminare dalla dieta gli alimenti solo sulla sola positività al *prick* test.

Al contrario, la sensibilità del *prick* test per alimenti è abbastanza elevata e il conseguente valore predittivo negativo (VPN), ovvero la probabilità che il soggetto non abbia una vera allergia IgE-mediata una volta che il test cutaneo sia risultato negativo, è mediamente molto alta (> 90-95%). Ne deriva che la negatività di un *prick* test verso l'alimento esclude praticamente la possibilità di una reazione severa e immediata all'ingestione dell'alimento in una altissima percentuale di casi, ma non permette, ovviamente, di escludere che il bambino possa soffrire di allergia verso quell'alimento mediata da una diversa risposta immunologica. In altre parole, il *prick* test rappresenta un ottimo strumento per escludere la possibilità di una reazione pronta, grave quando risulta negativo, ma ha un valore per lo

più indicativo e di supporto alla diagnosi di AA quando risulta positivo. In tal caso, la positività va sempre interpretata alla luce dell'anamnesi e delle manifestazioni cliniche e soprattutto confermata dalla dieta di esclusione/test di provocazione, prima di intervenire con una dieta terapeutica di evitamento dell'alimento testato.

Quadri clinici respiratori

Nel corso di una AA, l'interessamento dell'apparato respiratorio è meno frequente rispetto a quello dell'apparato gastroenterico o cutaneo, tuttavia quando si verifica indica in genere una possibile maggiore gravità del quadro clinico, specie se si verifica in bambini affetti da asma.

Nella pratica la rinite allergica o l'asma isolati possono essere raramente attribuiti ad AA. I sintomi respiratori isolati andrebbero sempre testati in cieco con l'alimento sospettato per escludere altri fattori scatenanti ed evitare diete di eliminazione incongrue. In generale, un interessamento delle basse vie respiratorie sembra riscontrato in meno del 30% dei casi nelle casistiche pediatriche, più frequentemente in bambini piccoli e affetti da dermatite atopica. Si stima che l'incidenza dei sintomi respiratori causati da AA possa

essere del 2-8% nei bambini affetti da asma. I sintomi possono interessare sia le alte vie aeree (ostruzione nasale, rinorrea, starnuti ecc.) sia le basse vie (sibili, dispnea, tosse ecc.). Sono stati inoltre descritti casi di polmoniti ricorrenti attribuiti a inalazione di latte. Tali casi rientrano per lo più nel quadro della sindrome di Horner, caratterizzata da infiltrati polmonari, cronici o ricorrenti, da rinite allergica, asma, scarsa crescita o arresto della crescita. Il 10% di tali bambini presenta emosiderosi polmonare, verosimilmente in relazione alla deposizione di immunocomplessi contenenti latte nel parenchima polmonare. I sintomi scompaiono con la dieta di eliminazione del latte vaccino.

In Tabella 5 sono riportati i quadri clinici che possono richiedere una valutazione per AA.

Reazioni generalizzate

Le reazioni generalizzate implicano il coinvolgimento di più organi o apparati nel corso di una reazione allergica. L'ultima *Position Paper* della *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) definisce l'anafilassi una "grave reazione allergica sistemica o generalizzata, pericolosa per la vita". Più recentemente invece una commissione di esperti ha inteso definire anafilassi solo le reazioni più gravi, cioè quelle che interessano non solo la cute, ma anche l'apparato respiratorio e/o cardiovascolare. Questo perché l'interessamento di questi due apparati conferisce maggiore gravità e pericolo alla reazione allergica. Tuttavia, considerando anche la possibilità che in successive occasioni le reazioni allergiche generalizzate possano

Tabella 5

Quadri clinici che possono richiedere una valutazione diagnostica per AA o intolleranza.

Sintomi gastrointestinali immediati (prurito orale, vomito, diarrea) dopo l'ingestione di particolari cibi
Malassorbimento o enteropatia protidodispendente
Feci muco-ematiche
Vomito cronico o subacuto, diarrea o disfagia
Scarso accrescimento
Sintomi gastroenterici in paziente atopico (dermatite atopica)
Reflusso gastroesofageo non remittente alle terapie
Coliche addominali del lattante non responsive agli interventi comportamentali
Stipsi cronica non responsiva al trattamento standard

evolvere in maniera più grave, è stato proposto di considerare anafilassi anche le reazioni allergiche generalizzate, se insorte dopo l'inavvertita assunzione di un allergene noto in un soggetto con pregressa reazione allergica. I nuovi criteri diagnostici (Tabella 6) dovrebbero semplificare la diagnosi e permettere di identificare almeno il 95% dei casi di anafilassi. Non identificano però quei casi in cui l'anafilassi si manifesta con improvvisa ipotensione o *shock* senza evidente esposizione ad allergeni.

L'anafilassi si sviluppa di solito gradualmente, più spesso entro pochi minuti dall'assunzione della sostanza responsabile, iniziando con prurito buccale, ai palmi delle mani, alle piante dei piedi o con elementi isolati di tipo orticarioide; successivamente si verifica l'interessamento di altri organi, tra cui spesso predomina quello dell'apparato respiratorio, con una grave crisi asmatica e possibile insorgenza di ipotensione e *shock*.

Tabella 6

Criteri per la definizione di anafilassi.

L'anafilassi è molto probabile se viene soddisfatto uno dei tre seguenti criteri

- 1) Esordio acuto (da minuti ad alcune ore) con coinvolgimento della cute o delle mucose o di entrambe (per esempio orticaria generalizzata, prurito o *flushing*, rigonfiamento di labbra, lingua, ugola) e almeno uno dei seguenti:
 - compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia)
 - riduzione della pressione arteriosa o sintomi di disfunzione d'organo (ipotonia, collasso, sincope, incontinenza)
- 2) Due o più dei seguenti eventi che si verifichino rapidamente dopo l'esposizione a un probabile allergene per il paziente (da minuti ad alcune ore):
 - interessamento della cute-mucose (orticaria generalizzata, prurito o *flushing*, rigonfiamento di labbra, lingua, ugola)
 - compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia)
 - riduzione della pressione arteriosa o sintomi associati (ipotonia, collasso, sincope, incontinenza)
 - sintomi gastrointestinali persistenti (dolori addominali crampiformi, vomito)
- 3) Riduzione della pressione arteriosa dopo esposizione certa a un allergene per il paziente:
 - nei lattanti e nei bambini: bassa pressione sistolica (per l'età) o diminuzione di oltre il 30% della pressione sistolica
 - adulti: pressione sistolica inferiore a 90 mmHg o diminuzione di oltre il 30% della pressione basale

Tratto da Sampson HA et al.
J Allergy Clin Immunol 2006;
117(2): 391-397

Prevenzione

Nelle ultime due decadi si è assistito a un sensibile incremento delle malattie allergiche nei Paesi con stile di vita di tipo occidentale. Il loro sviluppo è il risultato di un processo multifattoriale in cui interagiscono predisposizione genetica e fattori ambientali, quali esposizione più o meno precoce ad allergeni e fattori coadiuvanti quali fumo passivo, inquinanti e infezioni.

La prevalenza della patologia allergica nella popolazione pediatrica è stimata pari al 25-30%.

Il *trend* di crescita sembra aver riguardato anche l'AA; tuttavia la stima della prevalenza dell'AA è imprecisa e varia nelle diverse casistiche, in relazione non solo alle diverse realtà nelle quali è stato condotto lo studio, ma anche in relazione alle tecniche diagnostiche utilizzate, che fanno sì che spesso l'AA venga sovra- o, viceversa, sottostimata. I pochi studi che hanno impiegato il *challenge* (o test di provocazione orale) per confermare la diagnosi di allergia riportano una prevalenza complessiva reale tra l'1 e il 4% nella popolazione generale.

Questi dati epidemiologici rendono ragione dell'enorme interesse scientifico e sociale sul tema della prevenzione.

L'adozione di strategie preventive può essere attuata a tre livelli:

- 1) prevenzione primaria, finalizzata a evitare la sensibilizzazione allergica nei confronti dell'allergene;
- 2) prevenzione secondaria, finalizzata a impedire l'espressione clinica della malattia allergica nonostante la sensibilizzazione già avvenuta;
- 3) prevenzione terziaria, il cui obiettivo è di evitare la progressione della malattia nei pazienti già sintomatici; può essere ottenuta efficacemente con l'evitamento degli allergeni e in questo si identifica con la terapia stessa dell'AA.

La prevenzione primaria è certamente il campo più indagato.

Le strategie di prevenzione primaria "tradizionali" sono orientate a evitare la sensibilizzazione allergica attraverso l'evitamento dell'allergene (approccio "proibizionista").

Accanto a questo tipo di strategia, negli ultimi anni sono emerse nuove acquisizioni suggerite dagli studi epidemiologici sul ruolo della flora intestinale nella genesi dell'allergia e sulla possibilità di modulare il sistema immunitario attraverso l'utilizzo di fattori proattivi nella dieta (approccio "promozionista"), piuttosto che attraverso l'esclusione di fattori di rischio. L'obiettivo di queste

strategie sarebbe quello di modulare in qualche modo il sistema immune del lattante, ma addirittura, prima ancora, della mamma durante la gravidanza, in modo da ottenere una *down-regulation* della risposta Th2 o una *up-regulation* della risposta Th1.

È evidente che in realtà i due modi di affrontare il problema non sono alternativi, ma rappresentano due facce della stessa medaglia in quanto pongono l'accento su aspetti diversi della fisiologia del sistema immune.

Per quanto riguarda il primo tipo di approccio, è cruciale identificare i candidati "a rischio" con estrema precisione (Tabella 7). La familiarità per patologie

sviluppo successivo di patologia allergica nel bambino è limitato: come emerso da studi epidemiologici, la maggior parte dei bambini affetti da malattia allergica presentano una storia familiare negativa e, pertanto, questi soggetti verrebbero identificati alla nascita a basso rischio. Sono stati proposti vari marcatori immunologici per identificare in altro modo i soggetti a elevato rischio di malattia atopica, ma nessuno di questi *marker* ha dimostrato sino a oggi un potere predittivo tale da poter essere utilizzato come *screening* di massa.

In attesa che venga identificato in futuro un metodo più accurato per identificare la popolazione a elevato ri-

Tabella 7

Strategie di prevenzione.

Obiettivi
Identificare i soggetti ad "alto rischio"
Dimostrare l'efficacia dell'intervento proposto
Utilizzare interventi "accettabili"
Assenza di effetti negativi dell'intervento proposto
Soddisfacente rapporto costo/beneficio

allergiche è oggi il criterio che viene utilizzato per identificare i soggetti a rischio sui quali orientare le strategie preventive.

Tuttavia, va precisato che il suddetto criterio di scelta è limitativo, in quanto il valore predittivo di una storia familiare positiva per malattia atopica sullo

schio atopico, il criterio della familiarità resta quello attualmente utilizzato, anche se non esiste univocità su tale definizione. Per l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) rientrano in questa categoria soggetti con entrambi i genitori affetti o un genitore e un fratello

atopici, mentre il documento congiunto dell'*European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology* (ESPACI) e dell'*European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) definisce lattanti ad alto rischio quelli con un solo genitore o un fratello atopici.

L'approccio proibizionista, che si propone di ridurre la frequenza della sensibilizzazione allergica eliminando il contatto con l'allergene, è quello per il quale esistono il maggior numero di dati derivati da studi epidemiologici e interventistici.

Tuttavia, la maggior parte degli studi esistenti in tema di prevenzione presenta diversi limiti metodologici che fanno sì che anche le raccomandazioni basate sui risultati degli stessi debbano essere valutate e considerate con occhio critico.

Alcuni dei limiti metodologici degli studi presenti includono, per esempio, eterogeneità nei criteri con cui vengono definiti l'ipoallergenicità delle formule utilizzate, i criteri diagnostici e il livello di gravità di alcune patologie allergiche, la mancanza di controllo per alcune variabili confondenti e ancora la scarsa *compliance* all'intervento dietetico proposto. Tutto questo fa sì che alcune raccomandazioni, sebbene siano state

talvolta proposte in passato come raccomandazioni basate su evidenza scientifica certa, siano in realtà di fatto discutibili.

Affronteremo di seguito il tema della prevenzione primaria riportando le raccomandazioni che si possono considerare attualmente valide e proponibili, tenendo conto del livello di evidenza scientifica su cui sono basate e della forza delle stesse (Tabella 8).

L'ipotesi di intervenire attraverso strategie preventive in epoche molto precoci, addirittura in epoca prenatale, è basata sulla dimostrazione del passaggio di allergeni dalla madre al feto per via transplacentare e sulla possibilità di sensibilizzazione allergica già nella vita intrauterina.

Di fatto, tuttavia, la dieta di esclusione per allergeni durante la gravidanza non si è dimostrata efficace nel prevenire la comparsa di manifestazioni allergiche future nei bambini. Accanto alla non dimostrata efficacia in termini preventivi, è stato invece documentato un rischio reale di possibili deficit nutrizionali della gestante e del feto causati dalla dieta in gravidanza, che allo stato attuale non è quindi raccomandabile ai fini preventivi.

Nonostante le precedenti raccomandazioni dell'AAP suggerissero

Tabella 8

Evidenza scientifica secondo l'OMS.

Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Livello di evidenza scientifica

- Ia: evidenze derivanti da metanalisi di *trial* randomizzati controllati
- Ib: almeno un *trial* randomizzato e controllato
- IIa: almeno un *trial* controllato non randomizzato
- IIb: almeno un altro tipo di studio clinico non randomizzato
- III: studi descrittivi (studi di correlazione, caso-controllo)
- IV: opinioni di esperti

Forza delle raccomandazioni

- A basate sul livello I di evidenza scientifica
- B basate sul livello II di evidenza scientifica
- C basate sul livello III di evidenza scientifica o estrapolate dai precedenti livelli
- D basate livello IV di evidenza scientifica o estrapolate dai precedenti livelli

l'evitamento delle arachidi alle gestanti, uno studio più recente ha riportato che non esiste associazione tra il consumo di arachidi in gravidanza e lo sviluppo successivo di allergia alle stesse durante l'infanzia.

Le precedenti raccomandazioni dell'AAP suggerivano inoltre l'evitamento di arachidi e noci durante l'allattamento e di considerare l'eventuale eliminazione anche di uova, latte e pesce dalla dieta materna durante l'allattamento. Diversi studi hanno dimostrato la presenza di trofoallergeni nel latte materno, ma non è ancora chiaro se tali quantità siano sufficienti a sensibilizzare il lattante o, di contro, possano favorire la tolleranza. Le raccomandazioni

dell'AAP risultavano basate sulle conclusioni di alcuni studi caratterizzati da carenze metodologiche tali da non permettere di poter legittimare le conclusioni degli stessi, né tanto meno di fornire raccomandazioni certe.

Considerando inoltre che l'eliminazione dei principali allergeni alimentari può indurre nella nutrice deficit nutrizionali e problemi psicologici, allo stato attuale non vi sono evidenze conclusive, come suggerito anche da una recente revisione sistematica e dai comitati scientifici ESPACI-ESPGHAN, che la dieta di eliminazione per allergeni in gravidanza possa avere effetti protettivi sullo sviluppo di patologie allergiche nel bambino.

Sin dal 1930 numerosi studi hanno esaminato i benefici dell'allattamento al seno sullo sviluppo successivo delle malattie allergiche.

L'evidenza attuale indica che l'allattamento al seno, almeno per i primi 4 mesi di vita, si associa a un rischio inferiore di sviluppare dermatite atopica, AA, in particolare alle PLV, ed episodi di *wheezing* nei primi anni di vita rispetto all'allattamento con formula a base di proteine intere del latte vaccino. Come dimostrato nel recente studio di intervento *German Infant Nutritional Intervention Program* (GINI), l'allattamento al seno per 4 mesi si associa a un minor rischio di dermatite atopica, dati concordanti con quelli di una precedente metanalisi.

L'allattamento al seno, inoltre, sembra essere associato a una riduzione degli episodi di *wheezing* nei primi anni di vita, spesso associati a infezioni respiratorie, mentre non si può concludere, almeno sulla base delle evidenze finora disponibili, che abbia un effetto preventivo sullo sviluppo successivo di asma.

In generale, tutti gli studi riguardanti l'allattamento al seno non sono randomizzati, poiché per ovvie ragioni etiche non è possibile effettuare la randomizzazione per la variabile allattamento al

seno. Pur con questa limitazione e sebbene gli studi osservazionali e di intervento di buona qualità metodologica siano pochi, l'evidenza attuale indica ancora che l'allattamento al seno è fortemente raccomandabile, indipendentemente dalla storia familiare di atopia. I benefici dell'allattamento al seno sono talmente numerosi e polivalenti che, al di là dei possibili effetti sullo sviluppo di allergia, è tuttora raccomandato come strategia universale, come suggerito anche dall'OMS.

La questione ancora molto dibattuta e per la quale non esistono tuttora certezze è quella riguardante l'utilizzo o meno di una formula ipoallergenica nel caso di latte materno non disponibile o insufficiente. A tal proposito è utile ricordare come i programmi di intervento di prevenzione primaria nei soggetti a elevato rischio atopico utilizzino in realtà vari interventi combinati, per esempio utilizzo di formule ipoallergeniche ed evitamento di alimenti solidi nei primi mesi di vita, il che rende più complicato valutare il peso di ciascun intervento sull'effetto preventivo finale.

L'evidenza disponibile suggerisce che vi è un modesto effetto preventivo dell'utilizzo di formule idrolizzate rispetto alla formula standard sullo sviluppo di manifestazioni allergiche, in particolare

per la dermatite atopica e l'APLV, limitato ai primi anni di vita.

Gli studi comparativi sulle diverse formule idrolizzate indicano inoltre che l'effetto non è equivalente per i diversi tipi di formule idrolizzate. A tal proposito, nello studio di intervento GINI, l'incidenza della dermatite atopica risultava inferiore nel gruppo alimentato con idrolisato estensivo di caseina e nel gruppo con idrolisato parziale di sieroproteine, ma non nel gruppo alimentato con idrolisato estensivo di sieroproteine, rispetto al gruppo con formula standard. Tuttavia, se si considerava l'effetto preventivo globale delle tre formule idrolizzate rispetto alla formula standard sullo sviluppo di patologie allergiche (dermatite atopica, orticaria e AA) il risultato era meno eclatante. In conclusione, questo studio ha messo in evidenza che le differenti formule idrolizzate hanno effetti differenti, e che in particolare potrebbe esserci un vantaggio per l'idrolisato estensivo di caseina.

Tuttavia, i risultati dello studio GINI sono stati sottoposti a critiche di ordine metodologico, tra cui la non chiara definizione di familiarità atopica e il tipo di analisi dei dati effettuata.

Inoltre, nessuno degli studi in esame, incluso lo studio GINI, ha effettuato un'analisi costo/beneficio dell'utilizzo di

tali formule.

Non da ultimo, ricordiamo che la strategia preventiva viene proposta a soggetti che non hanno ancora manifestato sintomi allergici, ovvero soggetti sani.

Questo è utile da ricordare, se consideriamo che le formule idrolizzate, con particolare riferimento agli idrolisati estensivi, possono presentare delle caratteristiche di composizione e delle valenze nutrizionali ben diverse dalle formule standard. Considerando quindi il modesto effetto preventivo dimostrato, limitato per ora ai primi anni di vita, e la scarsità di dati sul piano nutrizionale, in particolare sul metabolismo, dell'utilizzo di tali formule in lattanti peraltro sani, si può considerare valido un atteggiamento prudenziale quale quello suggerito da una recente Cochrane sull'argomento. Quest'ultima conclude affermando che non vi sono evidenze certe per raccomandare l'utilizzo di *routine* di una formula speciale a effetto preventivo.

Ragionevolmente si può concludere che la scelta dell'eventuale utilizzo di una formula idrolizzata a scopo preventivo va effettuata caso per caso, di fronte al singolo, tenendo conto del rapporto rischio/beneficio e operando una scelta informata e concordata con la famiglia.

L'utilizzo delle formule di soia non è

raccomandato ai fini preventivi in lattanti ad alto rischio di sviluppare allergia.

Per quanto riguarda il tema del divorzamento, le evidenze disponibili certe sono ancora meno numerose e, di conseguenza, anche le raccomandazioni che ne possono conseguire.

Attualmente non c'è evidenza che l'introduzione degli alimenti solidi oltre il sesto mese di vita abbia un effetto preventivo sullo sviluppo successivo di patologie allergiche. Anche nei soggetti a elevato rischio atopico è quindi valida la raccomandazione di introdurre gli alimenti solidi tra il quarto e il sesto mese come consigliato dalle linee guida OMS. Del resto anche l'attuale raccomandazione sull'introduzione di glutine tra il quarto e il settimo mese di vita iniziando da piccole quantità, mentre il lattante è ancora allattato al seno, è consistente con queste raccomandazioni. Per quanto riguarda l'introduzione di specifici alimenti solidi considerati a maggior potenziale allergenico, quali per esempio pesce e uova, precedenti linee guida e raccomandazioni consigliavano di ritardarne l'introduzione oltre l'anno di vita, addirittura oltre il secondo anno per il pesce e oltre il terzo per le uova, come si legge nelle linee guida AAP del 2000.

Tuttavia, queste raccomandazioni

non sono basate su un livello di evidenza scientifica convincente, tanto che recentemente la stessa AAP ha riconsiderato le precedenti raccomandazioni, come si evince dallo stesso recentissimo documento.

Riassumendo, non esiste attualmente evidenza scientifica convincente che l'introduzione ritardata di tali alimenti possa avere un effetto preventivo sullo sviluppo successivo di allergia. Anzi, per alcuni alimenti è stato addirittura dimostrato che una ritardata introduzione possa avere un effetto contrario. Se si considera oltre l'aspetto allergologico anche quello nutrizionale, ricordando che pesce e uova sono alimenti a elevata valenza nutrizionale grazie al loro contenuto in LCPUFA, oligoelementi, fosfolipidi e altro e che la crescita cerebrale è esponenziale proprio nei primi 2 anni di vita, non si può che trarne l'unica raccomandazione *evidence-based*, ovvero quella di non cambiare le generiche attuali indicazioni sull'introduzione di questi alimenti, che possono variare a seconda del contesto culturale e sociale, ma che comunque possono ritenersi valide indipendentemente dal rischio atopico. Infine, è opportuno ricordare che non vi sono dati a supporto di un qualunque intervento a scopo preventivo oltre il 4-6 mese di vita.

Fino a questo punto sono state presentate le evidenze disponibili riguardo all'approccio di tipo proibizionista, ovvero mirato all'evitamento dell'allergene.

Ma recentemente l'attenzione dei ricercatori si è rivolta a un altro fattore determinante, il microbiota intestinale. È stato infatti ipotizzato che la flora batterica intestinale rappresenti un fattore modulatore chiave per lo sviluppo di reazioni immunitarie in senso antiallergico, e che la pressione antigenica persistentemente esercitata dai batteri che colonizzano il tratto gastrointestinale possa prevenire lo sviluppo di malattia allergica.

Da ciò deriva l'enorme interesse per la composizione del microbiota intestina-

le nelle prime epoche di vita e sulla sua manipolazione a opera dei cosiddetti bio-modulatori della flora intestinale, quali i probiotici (microrganismi vivi), i prebiotici (carboidrati non digeribili) e i simbiotici (associazione di entrambi).

Sebbene l'ipotesi di utilizzare fattori proattivi nella dieta risulti affascinante e vi siano anche alcuni dati incoraggianti, non si possono trarre raccomandazioni generali sull'utilizzo estensivo nei soggetti a elevato rischio atopico di questi fattori come intervento dietetico in attesa di studi di conferma.

Nella Tabella 9 sono riassunte le raccomandazioni in tema di prevenzione secondo l'evidenza scientifica attuale.

Tabella 9

Prevenzione primaria delle allergie.

Raccomandazioni basate sull'attuale evidenza

Popolazione generale:

- nessuna dieta di esclusione durante la gravidanza e l'allattamento
- allattamento al seno esclusivo almeno fino ai 4 mesi, preferibilmente per i primi 6. Se necessaria una supplementazione è raccomandato l'utilizzo di una formula standard (di derivazione dal latte vaccino)
- introduzione di alimenti solidi fra il 4°-6° mese di vita

Raccomandazioni aggiuntive per i soggetti ad alto rischio di sviluppare allergie

- Allattamento al seno esclusivo almeno fino ai 4 mesi, preferibilmente per i primi 6 mesi di vita
- Se necessaria una supplementazione, può essere considerato l'utilizzo di una formula con documentata ridotta allergenicità almeno nei primi 4 mesi di vita; successivamente i lattanti ad alto rischio possono essere trattati come la popolazione generale
- Introduzione di alimenti solidi non prima del 4° mese, preferibilmente tra il 4°-6° mese
- Non ci sono evidenze che giustificano il ritardo nell'introduzione di specifici alimenti potenzialmente allergizzanti

Non esiste evidenza di un effetto preventivo dell'intervento dietetico oltre il 4°-6° mese di vita

Terapia

Una volta posta correttamente diagnosi di AA e identificato l'allergene responsabile dei sintomi allergici, il passo successivo consiste nella sua eliminazione dalla dieta.

I genitori del bambino allergico dovranno quindi essere educati a leggere con attenzione le etichette dei vari alimenti e a riconoscere i vari nomi con cui possono essere indicati gli allergeni, per identificare le possibili fonti di allergeni occulti, poiché è stato dimostrato che anche piccole dosi di un allergene sono in grado di evocare reazioni allergiche, anche potenzialmente fatali (Tabella 10).

Per i 12 alimenti considerati più allergizzanti, la direttiva 2003/89/CE e l'*American Drug and Food Administration* hanno stabilito che devono essere dichiarati anche se presenti in tracce nelle composizioni alimentari (Tabella 11).

Questo ha determinato la necessità di dichiarare chiaramente nelle etichette il contenuto degli alimenti. Tuttavia l'applicazione di questa direttiva non ha completamente risolto il problema dell'etichettatura. Soltanto i prodotti confezionati vengono monitorati attraverso questa normativa, che tuttavia

non stabilisce di riportare sulle etichette eventuali presenze di allergeni come contaminanti né fissa una soglia al di sotto della quale cessa l'obbligo di dichiararne la presenza, fatta eccezione per i solfiti.

Le industrie e i supermercati stessi possono fornire liste dei propri prodotti prive dei maggiori allergeni, utili per identificare quei prodotti che possono essere inseriti con sicurezza nella dieta del bambino. Non raramente si rende necessario che i genitori stessi contattino direttamente l'azienda produttrice per chiedere informazioni dettagliate relative alla composizione del prodotto commerciale.

Una volta eliminato l'allergene responsabile delle manifestazioni allergiche, è fondamentale fornire indicazioni sulla scelta degli alimenti sostitutivi e in generale prescrivere diete corrette. Questo aspetto è di cruciale importanza in età pediatrica, poiché gli allergeni più frequentemente coinvolti nelle reazioni allergiche in età pediatrica sono proteine di origine animale contenute in alimenti di elevato valore nutrizionale (latte, uovo). Fortunatamente i soggetti allergici a questi alimenti tendono ad acquisire nel tempo la tolleranza nei confronti dell'allergene. Il 50% dei lattanti con APLV può introdurre senza problemi

Tabella 10

Fonti e termini indicanti gli allergeni.

Alimenti	Fonti principali	Termini indicanti l'allergene	Fonti occulte	Nutrienti principali
Latte vaccino	Burro, formaggio, yogurt, gelato	Caseina, caseinati, crema, crema acida, lattosio, siero, caglio, aromi di burro artificiali, aromi di caramello	Carne, cereali per la colazione, noci, gomme da masticare, dolcificanti	Calcio, magnesio, fosforo, iodio, vitamina A, B6, B12, D, riboflavina, acido pantotenico
Uovo	Biscotti, torte, pasta, maionese,	Albumina, lecitina di uovo, lisozima, globulina, livetina, ovomucoidi	Cioccolato, gelato, salse, pasticceria, yogurt, dolci	Vitamina B12, acido pantotenico, folati, riboflavina, selenio, biotina
Grano	Pane, cereali per la colazione, pasta, torte, biscotti, pastella	Glutine, proteine idrolisate del grano, fette biscottate, amido gelatinizzato, gomma vegetale, amido, farina di grano duro	Yogurt, formaggio, maionese, birra, cioccolato, patatine fritte	Tiamina, riboflavina, niacina, ferro, selenio, cromo
Soia	Sostituti della carne, pane, salsa di soia, prodotti alla soia	Aromi, proteine vegetali idrolisate, lecitina di soia, tofu, brodo vegetale, amido vegetale, brodo vegetale	Qualche cibo confezionato	Tiamina, riboflavina, vitamina B6, folati, calcio, fosforo, magnesio, ferro, zinco
Arachidi	Burro di arachidi, merendine confezionate, dessert congelati, piatti asiatici	Arachide	Tracce sono contenute in alcuni cibi, per esempio cereali e cioccolato	Magnesio, manganese, cromo, vitamina E

Tabella 11

**Direttiva 2003/89/CE
Federalimentare:
etichettatura degli
allergeni.**

Arachidi o frutta secca a guscio
Latte e derivati (incluso lattosio)
Pesce (inclusi i crostacei)
Sedano
Semi di sesamo
Senape
Soia
Cereali contenenti glutine
Biossido di zolfo e solfiti (a concentrazione superiore a 10 mg/kg)

l'alimento già a 12 mesi di vita, mentre solo il 44% dei bambini allergici alle proteine dell'uovo raggiunge la tolleranza verso i 30 mesi circa, con un aumento sino al 66% ai 5 anni d'età. Ciò significa che, in media, l'allergia all'uovo persiste con una frequenza circa tre volte maggiore di quella al latte vaccino.

L'allergia al pesce è da considerarsi permanente; i casi di tolleranza riportati sono rari e sono state spesso segnalate risensibilizzazioni dopo un periodo di temporanea tolleranza. In generale, anche l'allergia a frutta secca e arachidi viene considerata perenne.

L'allergia ad alimenti a "basso rischio nutrizionale", come frutta e vegetali, è invece rara in età pediatrica e poco si conosce sulla storia naturale di queste allergie.

ALLERGIA ALLE PROTEINE DEL LATTE VACCINO: DIETOTERAPIA

Il latte, che rappresenta la principale fonte di nutrienti nel primo anno di vita, è l'allergene più comunemente responsabile di reazioni allergiche in età pediatrica, con una prevalenza del 2-3% nel primo anno di vita. La terapia dell'APLV consiste nell'eliminazione del latte vaccino e dei suoi derivati dalla dieta del bambino. Anche gli allattati esclusivamente al seno possono sviluppare sintomi allergici in corso di allattamento, dovuti alla reazione immunitaria nei confronti degli allergeni trasferiti dalla madre al bambino attraverso il latte materno. Nei lattanti che sviluppano sintomi di APLV in corso di allattamento al seno, l'eliminazione del latte vaccino e derivati dalla dieta della nutrice conduce

generalmente a una riduzione della sintomatologia, permettendo di proseguire l'allattamento al seno, fonte di enormi benefici per la salute del bambino, grazie alle caratteristiche nutrizionali uniche e alla ricchezza in fattori antiinfettivi e antiinfiammatori.

Per i lattanti nutriti artificialmente, devono essere utilizzate formule speciali che consentano sia il miglioramento della sintomatologia allergica sia un adeguato accrescimento e un corretto equilibrio metabolico. L'*European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology* (ESPACI) e l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) hanno stabilito dei criteri per definire le formule "ipoallergeniche" e quindi utilizzabili nella terapia dell'APLV. Per poter essere definite ipoallergeniche le formule utilizzate devono essere tollerate *in vivo* almeno dal 90% (con il 95% di confidenza) dei pazienti con accertata APLV. Questi criteri sono rispettati da alcune formule con allergenicità altamente ridotta, i cosiddetti idrolisati spinti, costituiti per la maggior parte da peptidi di peso molecolare inferiore ai 1500 dalton, e da prodotti a base di aminoacidi di sintesi (miscele elementari). Al contrario, le formule a base di proteine parzialmente idrolizzate contengono sostanziali quantità di peptidi

immunogeni e hanno causato reazioni allergiche in molti bambini allergici al latte. Queste formule non rispettano i criteri di ipoallergenicità e non dovrebbero essere prescritte in bambini allergici al latte. Le formule idrolisate a idrolisi estensiva dovrebbero essere utilizzate come prima scelta nella dietoterapia dell'APLV. Dal punto di vista nutrizionale, è stato dimostrato che gli idrolisati spinti sono in grado di garantire un adeguato accrescimento staturale-ponderale in lattanti affetti da APLV. Tuttavia, i dati riguardanti la tollerabilità "biochimica" di queste formule, in particolare gli indici del metabolismo proteico e del bilancio azotato, sono ancora pochi. Poiché teoricamente nessun idrolisato, sia pure a idrolisi estensiva, può essere considerato tollerato nel 100% dei casi, come misura precauzionale occorre sempre effettuare un *prick* test con la formula da somministrare ed eventualmente, qualora positivo, un test di provocazione prima dell'utilizzo *in vivo*. Le formule elementari trovano indicazione nei casi di APLV intolleranti anche agli idrolisati spinti.

Questi bambini presentano in genere sintomi severi di APLV già all'esordio: eczema atopico di grado severo, sintomatologia gastrointestinale (esofagite da reflusso, enterocolite allergica)

complicata da malassorbimento e deficit della crescita. In casi selezionati, particolarmente se presente un quadro di poliallergia alimentare associato a sintomatologia severa, le formule elementari possono essere utilizzate anche come trattamento iniziale. Gli svantaggi di queste formule sono l'elevato costo e la scarsa palatabilità, ancora inferiore rispetto a quella degli idrolisati estensivi, che ne limitano l'utilizzo a casi selezionati.

Prima della disponibilità sul mercato delle formule a base di proteine idrolizzate derivate dal latte vaccino, il latte di soia è stato l'unica formula utilizzata per l'alimentazione dei soggetti affetti da APLV, già a partire dal 1929. L'adeguatezza nutrizionale delle formule di soia di seconda generazione nei nati a termine è stata dimostrata nel corso degli anni da numerosi studi.

Neonati a termine alimentati con formule di soia, anche per lunghi periodi di tempo, presentano un normale sviluppo antropometrico, normali livelli di protidemia e un adeguato sviluppo neuro-comportamentale. Al contrario, il latte di soia è responsabile di scarso accrescimento nei nati pretermine; l'elevato contenuto in alluminio delle formule di soia inoltre, sebbene non sia stato associato a effetti tossici nei nati a termine,

ne sconsiglia l'impiego anche nei bambini con insufficienza renale. L'utilizzo delle formule di soia è stato oggetto di interminabili dibattiti e discussioni nel corso degli anni, soprattutto per il rischio di sensibilizzazione secondaria alle proteine della soia, riportata nell'8-14% di bambini allergici al latte con il test di provocazione. Questa percentuale risulta tuttavia più elevata, pari al 30-50%, nelle forme di APLV con sintomatologia gastrointestinale prevalentemente non-IgE-mediata. Oltre al rischio allergologico legato all'utilizzo delle formule di soia, ulteriori perplessità sul piano nutrizionale derivano anche dal loro contenuto elevato di sostanze quali gli isoflavoni, appartenenti alla classe dei fitoestrogeni, i cui potenziali effetti endocrino-metabolici nel medio-lungo termine sono tuttora oggetto di ricerca. Alla luce delle attuali evidenze scientifiche, il latte di soia non dovrebbe essere utilizzato nei lattanti affetti da APLV nel primo semestre di vita, a causa della scarsità di dati disponibili, e nelle APLV non-IgE-mediate con sintomatologia gastrointestinale. Qualora le formule a base di proteine della soia siano prescritte dopo il sesto mese di vita per la migliore palatabilità e il costo inferiore rispetto agli idrolisati, dovrebbe esserne testata la tollerabilità clinica attraverso il

"challenge". Un'altra formula utilizzabile per il trattamento dei bambini allergici al latte è l'idrolisato di soia e collagene, bovino fino al 1995 e successivamente suino. Tale formula ha ricevuto scarsa attenzione dal punto di vista allergologico; alcuni studi ne hanno rilevato una allergicità residua, probabilmente dovuta alla cross-reattività degli epitopi di proteine del collagene con proteine bovine. Tuttavia, questa sensibilità crociata sembra avere scarso rilievo clinico ed è dimostrato che raramente i sieri dei bambini affetti da APLV reagiscono a questa formula.

Un'altra possibile fonte proteica di origine vegetale è rappresentata dalle proteine del riso (*Oryza sativa*), che sono state recentemente utilizzate per la preparazione di un latte formulato a base di proteine idrolizzate di questo cereale. Sebbene il riso possa scatenare

reazioni allergiche, la frequenza di queste ultime è bassa e questo cereale viene da tempo impiegato con successo nelle diete oligoantigeniche. I presupposti teorici per l'utilizzo di questo latte sono buoni in termini di tollerabilità ed efficacia terapeutica; i dati provenienti da studi clinici con *outcome* nutrizionale, sebbene incoraggianti, sono ancora limitati. Nella pratica clinica, l'idrolisato di riso può costituire nelle forme di APLV non complicate un'alternativa all'idrolisato spinto, almeno dopo il sesto mese di vita. Da non confondere l'idrolisato di riso con il "latte di riso", paragonabile in realtà a una "bevanda" e quindi del tutto inadatto a essere utilizzato come un latte formulato. Diversi tipi di latte di mammifero sono stati proposti negli ultimi anni per la dietoterapia dell'APLV in alternativa alle formule di soia e agli idrolisati (Tabelle 12 e 13). L'entusias-

Tabella 12

Composizione percentuale media (g/100 ml) e valore energetico medio (kcal/l) dei latti di mammifero.

	Lipidi	Proteine	Lattosio	Residuo secco	Valore energetico
LATTE MATERNO	3,83	0,9	6,81	12,20	690
Latte di partenza	3,57	1,56	6,60	13,66	680
Latte di proseguimento	3,12	2,02	5,30	13,79	700
Asina	0,38	1,72	6,88	8,84	408
Capra	4,00	3,10	4,25	12,05	650
Cavalla	1,36	2,1	6,16	10,04	496
Vaccino	3,7	3,20	5,00	12,70	660

Tabella 13

Concentrazione media di sali minerali dei latti di mammifero.

	Calcio (mg/kg)	Fosforo (mg/kg)	Calcio/ Fosforo	Potassio (mg/kg)	Cloro (mg/kg)	Sodio (mg/kg)	Magnesio (mg/kg)
LATTE MATERNO	340	140	2,40	530	379	134	39
Latte di partenza	561	330	1,70	626	450	205	53
Latte di proseguimento	900	650	1,38	995	648	315	75
Asina	677	487	1,48	497	337	219	37
Capra	1260	970	1,30	1844	1600	380	130
Cavalla	900	700	1,29	550	450	135	-
Vaccino	1170	900	1,30	1448	999	491	121

simo nei confronti di questi latti "alternativi" è stato inizialmente alimentato dal basso costo rispetto alle formule classiche e dalla buona palatabilità, migliore di quella degli idrolisati e delle formule di soia. Tuttavia, l'iniziale entusiasmo è stato successivamente ridimensionato dalla relativa scarsità di dati presenti in letteratura. Il latte di capra viene tutt'oggi spesso proposto come valida alternativa al latte vaccino e venduto nei supermercati con l'indicazione al possibile utilizzo nei casi di APLV. Tuttavia, importanti riserve, di ordine sia allergologico sia nutrizionale, possono essere sollevate nei confronti di questo vasto impiego. Dal punto di vista allergologico, a fronte delle scarse prove a favore dell'utilità del latte di capra nella diaterapia dell'APLV, sono più numerosi e

consistenti le prove a favore di un'elevata percentuale di cross-reazione, superiore al 90%, tra il latte vaccino e il latte di capra per la presenza di epitopi in comune. In altre parole, quasi tutti i bambini con APLV sono allergici anche al latte di capra e la probabilità di reazioni allergiche *in vivo* è elevata. Dal punto di vista squisitamente nutrizionale, il latte di capra è caratterizzato da un contenuto proteico relativamente elevato, simile a quello del latte vaccino; risulta carente di alcune vitamine quali B6, B12 e acido folico che ne rendono necessaria la supplementazione; non da ultimo presenta un contenuto elevato di sali minerali, il che comporta un eccessivo carico di soluti per il rene del lattante. Pertanto, considerandone il profilo squisitamente nutrizionale, non dovrebbe

essere assunto almeno nel primo anno di età e, in seguito, qualora utilizzato, dovrebbe essere comunque sempre integrato con vitamina B12 e acido folico. Rispetto al latte di capra, i latti di cavalla e di asina, specie animali filogeneticamente differenti dai bovini, risultano più simili al latte materno in termini di qualità organolettiche, di composizione in macro e micronutrienti e di potenziale allergenico. Per quanto riguarda il latte di cavalla, è stato dimostrato *in vivo* il basso potenziale allergizzante di questo latte in bambini selezionati con allergia severa al latte vaccino IgE-mediata. Il latte d'asina è stato utilizzato in lattanti affetti da pluriallergia, compresa l'allergia al latte vaccino con sintomi severi e, più recentemente, anche in bambini affetti da APLV, oltre il primo anno di vita, intolleranti o con scarsa *compliance* al trattamento con idrolisati spinti e formule elementari con risultati incoraggianti.

Nonostante la loro maggior somiglianza con il latte umano, la scarsità di lipidi e di calorie sul piano nutrizionale e la difficoltà nel reperirli non consentono ancora di utilizzare questi due tipi di latte nella pratica clinica routinaria così come si presentano in natura, almeno nel primo anno di vita.

In conclusione, non è attualmente presente in commercio una formula

sostitutiva per così dire "ideale", ovvero al tempo stesso adeguata dal punto di vista nutrizionale, "ipoallergenica", di buona palatabilità e di costo contenuto. Il latte sostitutivo va scelto caso per caso di fronte al singolo bambino, valutando di volta in volta l'età, il tipo di sintomatologia, la *compliance* alla dieta prescritta e, non da ultimo, anche il costo.

La dieta di eliminazione deve essere gestita singolarmente, poiché ogni bambino possiede un proprio pattern allergenico. Un buon esempio è fornito proprio dall'APLV: alcuni bambini possono tollerare il latte di capra o la carne bovina, mentre altri non li tollerano.

In generale, ogni qualvolta un alimento o un gruppo di alimenti viene eliminato dalla dieta, è importante considerare quali nutrienti vengono a mancare, quali alimenti inserire nella dieta del bambino per soddisfare i fabbisogni nutrizionali e, infine, considerare l'eventualità di supplementazioni farmacologiche. Per esempio, nel caso dell'allergia al latte, vengono a essere carenti nella dieta gli *intake* di calcio, fosforo, riboflavina, acido pantotenico, vitamina A e D. Nel latte e nei prodotti caseari in genere, l'assorbimento del calcio è massimale, poiché il rapporto calcio/fosforo risulta a favore del primo e per il contenuto relativamente elevato di vitamina D

che facilita l'assorbimento intestinale del calcio. Poiché risulta difficile ottenere adeguati *intake* di calcio dai prodotti non caseari, nelle diete prive di latte è necessaria una supplementazione con calcio e vitamina D, tenendo conto dei fabbisogni (Tabella 14) e di eventuali altri preparati vitaminici che il lattante assume. La dose da somministrare è un aspetto importante: il calcio viene assorbito meglio se somministrato in dosi uguali o inferiori a 500 mg/die.

Si trovano spesso in letteratura

Allo stato attuale, nella pratica è cruciale prescrivere diete bilanciate che rispettino i fabbisogni per la nostra popolazione per la quota di carboidrati, lipidi, proteine e micronutrienti in base all'età. Per esempio, a un bambino allergico al grano deve essere garantito un adeguato *intake* di carboidrati da cereali alternativi per prevenire gli stati di chetosi. In questa situazione, l'utilizzo di prodotti commerciali quali pasta, dolci, cracker a base di cereali alternativi (per esempio riso, mais, orzo, avena), oltre a

Tabella 14

Fabbisogni di calcio secondo NIH 1994 e LARN 1996.

Età	NIH 1994 (mg/die)	LARN 1996 (mg/die)
Dalla nascita ai 6 mesi	400	
Dai 6 mesi all'anno	600	600
Dall'anno ai 3 anni	800	800
Dai 4 agli 8 anni	800 (4-5 anni) 800-1200 (6-8 anni)	800 (4-6 anni) 1000 (7-8 anni)
Dai 9 ai 18 anni	800-1200 (9-10 anni) 1200-1500 (11-18 anni)	1000 (9-10 anni) 1200 (11-18 anni)

affermazioni del tipo "la dieta adottata dovrà garantire i fabbisogni dal punto di vista dei macro e micronutrienti", tuttavia quali siano i reali fabbisogni del bambino allergico non è di fatto ancora ben definito, poiché sono sorprendentemente pochi gli studi disegnati con l'obiettivo di valutare lo stato nutrizionale di bambini allergici in dietoterapia.

garantire una buona *compliance* alla dieta stessa, permette di soddisfare i fabbisogni nutrizionali.

Un altro aspetto da tenere in considerazione nella costruzione delle diete è quello della conoscenza della cross-reattività tra differenti alimenti, presupposto indispensabile per evitare inutili restrizioni dietetiche: è il caso, per

esempio, della cross-reattività tra carne bovina e latte vaccino. Benché questi alimenti condividano uno o più antigeni comuni, nella stragrande maggioranza dei bambini allergici al latte non è necessario eliminare dalla dieta la carne, in particolar modo quella bovina, fonte preziosa, insieme a latte e uovo, di proteine di elevato valore biologico e di preziosi oligoelementi quali ferro e zinco. Infatti, solo il 10% dei bambini allergici al latte risulta allergico anche alla carne bovina; al contrario, tutti gli allergici alla carne bovina sono allergici anche al latte vaccino. Il trattamento termico casalingo, ma soprattutto industriale, può modificare l'allergenicità delle carni rendendo possibile il consumo di carni omogeneizzate o liofilizzate anche nel soggetto allergico alla carne. Pertanto non vi sono dati scientifici che giustificano l'eliminazione acritica e generalizzata delle carni bovine negli allergici al latte. Le allergie multiple non sono frequenti e i test di provocazione dimostrano che la gran parte dei bambini sono allergici a uno o due alimenti e che solo una dozzina di allergeni sono responsabili della sintomatologia, quindi non è necessario escludere troppi alimenti dalla dieta in base alla ipotizzata cross-reattività tra di essi (per esempio tra legumi). Una eventuale reazione

crociata deve essere valutata caso per caso considerando l'eventuale esclusione di più alimenti della stessa famiglia, tenendo conto dei dati statistici ed epidemiologici sulla cross-reattività e soprattutto delle documentate reazioni avverse all'ingestione dell'alimento *in vivo*.

Dare indicazioni ai genitori riguardo alla scelta degli alimenti alternativi, fornendo anche del materiale scritto, è fondamentale per ottenere una buona *compliance* alla dieta.

Infine, sono attualmente in studio alcuni protocolli di "desensibilizzazione orale", o induzione attiva della tolleranza orale attraverso la somministrazione di dosi crescenti dell'allergene. I protocolli utilizzati sono differenti tra i vari gruppi che la praticano. Infatti, pur iniziando tutti dalla dose massima tollerata in caso di test di provocazione, differente è la gradualità, differente è la modalità di procedere nell'aumento del dosaggio dell'alimento, il cui scopo è quello di ridurre il rischio di reazioni severe ed evitare restrizioni dietetiche nei bambini affetti da AA.

I meccanismi coinvolti in questa induzione attiva della tolleranza orale non sono sufficientemente dimostrati.

Inoltre, l'immunoterapia con allergeni alimentari non si è ancora dimostrata efficace e sicura. Effetti collaterali severi

si sono verificati dopo somministrazione sottocutanea di estratti di arachide, naturali o modificati, e anche la possibilità di desensibilizzazione per via orale verso le PLV ha fatto insorgere dubbi sulla reale efficacia di questa procedura, mancando studi condotti in doppio cieco. Dalle evidenze aneddotiche presenti in alcune serie di pazienti, la "tolleranza" indotta infatti scompare se il latte vaccino non viene assunto quotidianamente nelle dosi terapeutiche. Inoltre, non è dimostrato che l'esposizione graduale a dosi crescenti di alimento offendentente possa indurre tolleranza immunologica verso quell'alimento, al contrario vi sono evidenze cliniche indirette che l'aumentata esposizione possa incrementare la specifica sensibilizzazione e l'AA; per esempio, è noto che l'esposizione neonatale a piccole quantità di latte vaccino induce un aumento del rischio di AA.

I meccanismi coinvolti nell'induzione attiva della tolleranza orale non sono ancora sufficientemente dimostrati e i protocolli di desensibilizzazione, ove applicati, non sono ancora standardizzati. In definitiva, l'effetto immunomodulante dell'esposizione a piccole o a grandi dosi somministrate con protocolli incrementali è una realtà ancora da esplorare e chiarire, sia per quanto riguarda le conseguenze per il paziente sia per

l'evoluzione della malattia. Per tutti questi motivi, l'ACAAI *Food Allergy Practice Parameter* del 2006 classifica l'immunoterapia per l'AA come una pratica "sperimentale" che non dovrebbe attualmente essere considerata un'opzione da utilizzare nella pratica clinica quotidiana.

Attualmente, quindi, l'unica terapia risulta essere l'esclusione dell'alimento allergizzante dalla dieta e la prescrizione della dieta è, e deve essere considerata, un atto medico. Come tale deve sempre essere giustificata, prescritta e supervisionata dal pediatra, coadiuvato da figure professionali qualificate (Tabella 15), tra cui quella del dietista. Il pediatra riveste un ruolo centrale nel seguire e monitorare il bambino affetto da AA, impostando un *follow-up* nutrizionale specifico e mirato, finalizzato a valutare la *compliance* dietetica nel tempo e il mantenimento di un adeguato stato di nutrizione.

Per il pediatra, la valutazione della velocità di crescita è sicuramente il modo migliore per monitorare nel tempo il bambino in dietoterapia ed evidenziare l'insorgenza di deficit nutrizionali. Un rallentamento o un arresto della velocità di crescita suggeriscono la necessità di effettuare una valutazione dell'*intake* nutrizionale. Nel primo semestre di vita

Tabella 15

Caratteristiche della dieta di esclusione.

La dieta di esclusione

Non è scevra da rischi e non è "a costo zero" né per il bambino né per la sua famiglia

È un vero e proprio trattamento e, come tale, deve essere:

- giustificata (indicazione corretta)
- limitata al solo alimento veramente "*offending*" (nell'80% dei bambini 1 solo alimento)
- opportunamente dosata (rapporto rischi/benefici)
- limitata alla durata strettamente necessaria
- adeguatamente monitorata

può essere sufficiente un *recall* alimentare delle 24 ore; a partire dal secondo semestre di vita, che solitamente coincide con l'introduzione degli alimenti solidi nella dieta del bambino, è necessario un diario dei tre giorni che permetta di ottenere informazioni di tipo quantitativo relative alla dieta del bambino. In alcuni casi, qualora il quadro clinico lo richieda, sarà necessario eseguire esami ematochimici appropriati, inclusi gli indici del metabolismo proteico, utili per individuare tempestivamente eventuali deficit nutrizionali.

Bibliografia

- Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, Lodi F, D'Auria E, Zuccotti G, Giovannini M. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(7): 599-606.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106(2 Pt1): 346-349.
- Baig MA, Qadir A, Rasheed J. A review of eosinophilic gastroenteritis. *J Natl Med Assoc* 2006; 98(10): 1616-1619.
- Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 1089-1113.
- Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(5): 900-904.
- Brand PL, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE. Dietary prevention of allergic disease in children: are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(6): 475-479.
- Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, Lucaroni F, Pini C, Di Felice G, Iacovacci P, Curadi C, Orlandi M. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5): 1031-1034.
- Canani RB, Rutolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Manguso F, Terrin G, Troncone R. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007; 62(7): 738-743.
- Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, D'Amico D, Alabrese L, Iacono G. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11): 1597-1603.
- Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, Hall DE. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. *Pediatrics* 2001; 107(4): E46.
- D'Auria E, Agostoni C, Giovannini M, Riva E, Zetterström R, Fortin R, Greppi GF, Bonizzi L, Roncada P. Proteomic evaluation of milk from different mammalian species as a substitute for breast milk. *Acta Paediatr* 2005; 94(12): 1708-1713.
- Dreborg S. Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 (Suppl 14): 24-30.
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6): 1178-1184.
- Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59(Suppl 78): 86-92.
- ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, Rieu D, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(4): 352-361.
- European Commission (2003). Directive 2003/89/EC of the European Parliament and of the Council of 10 November 2003 amending Directive 2000/13/EC as regards indication of the ingredients present in foodstuff. *Official Journal of European Communities* L308, 15-18.
- Fiocchi A, Travaini M, D'Auria E, Banderali G, Bernardo L, Riva E. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(11): 1576-1580.

- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121(1): 183-191.
- Grimshaw KE. Dietary management of food allergy in children. *Proc Nutr Soc* 2006; 65(4): 412-417.
- Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(3): 220-225.
- Heiner DC, Sears JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child* 1960; 100: 500-502.
- Hernell O, Lönnerdal B. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas in healthy term infants: plasma amino acids, hematology, and trace elements. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(2): 296-301.
- Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino-acid based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(6): 808-822.
- Host A, Halken S, Jacobsen HP, Eastmann A, Mortensen S, Mygil S. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S490.
- Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, Arshad SH, von Berg A, Carlsen KH, Duschén K, Eigenmann PA, Hill D, Jones C, Mellon M, Oldeus G, Oranje A, Pascual C, Prescott S, Sampson H, Svartengren M, Wahn U, Warner JA, Warner JO, Vandenplas Y, Wickman M, Zeiger RS. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(1): 1-4.
- Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45(8): 587-596.
- Høst A, Halken S. Hypoallergenic formulas – when, to whom and how long; after more than 15 years we know the right indication! *Allergy* 2004; 59 (Suppl 78): 45-52.
- Høst A, Halken S. Primary prevention of food allergy in infants who are at risk. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(3): 255-259.
- Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, Bresson JL, Hernell O, Lafeber H, Michaelsen KF, Micheli JL, Rigo J, Weaver L, Heymans H, Strobel S, Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81(1): 80-84.
- Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Soresi M, Balsamo V. Use of ass' milk in multiple food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14(2): 177-181.
- Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11): 1605-1610.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9262): 1076-1079.
- Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2002; 4(9): 563-570.

- Kull I, Bergström A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006; 61(8): 1009-1015.
- Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 977-985.
- Lee LA, Burks AW. Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 539-565.
- Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, Flick J, Kelly J, Brown-Whitehorn T, Mamula P, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(12): 1198-1206.
- Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3): 1645-1653.
- Monti G, Bertino E, Muratore MC, Coscia A, Cresi F, Silvestro L, Fabris C, Fortunato D, Giuffrida MG, Conti A. Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(3): 258-264.
- Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, Arshad SH, Berg Av A, Carlsen KH, Duschén K, Eigenmann P, Hill D, Jones C, Mellon M, Oldeus G, Oranje A, Pascual C, Prescott S, Sampson H, Svartengren M, Vandenplas Y, Wahn U, Warner JA, Warner JO, Wickman M, Zeiger RS. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(4): 291-307.
- Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(2): 78-82.
- Niggemann B, Heine RG. Who should manage infants and young children with food induced symptoms? *Arch Dis Child* 2006; 91(5): 379-382.
- Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, Giovane A, Vierucci A. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998; 101(4): E8.
- Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81(5 Pt 2): 1059-1065.
- Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003741.
- Prescott SL, Tang ML; Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children. *Med J Aust* 2005; 182(9): 464-467.
- Restani P. Goat milk allergenicity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(4): 323-324.
- Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescent. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(10): 1534-1541.
- Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005; 60(10): 1320-1322.
- Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(4): 869-875.

Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107(5): 669-675.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2): 391-397.

Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-819.

Seppo L, Korpela R, Lönnerdal B, Metsäniitty L, Juntunen-Backman K, Klemola T, Paganus A, Vanto T. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 140-145.

Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB, Christie L, Burks AW, Sampson HA. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr* 2001; 138(5): 688-693.

Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl Mini-Primer): S470-S475.

Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3): 1609-1616.

Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(2): 363-368.

Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85(6 Pt 1): 473-476.

von Berg A, Koletzko S, Grühl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D: German Infant Nutritional Intervention Study Group. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3): 533-540.

Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, Cullinan P. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004; 89(4): 303-308.

M

anifestazioni cliniche nel l'adulto

A. Carroccio, A. Notarbartolo

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti, Università degli Studi di Palermo

Allergie alimentari

Le allergie alimentari (AA) possono dare manifestazioni cliniche sistemiche, respiratorie, dermatologiche e gastroenterologiche. In genere, le manifestazioni sistemiche, quelle cutanee e quelle respiratorie si hanno a distanza di pochi minuti, o al massimo entro un'ora, dall'assunzione dell'alimento e si tratta di classiche manifestazioni anafilattiche con meccanismo "reaginic", IgE-mediate. Le manifestazioni gastroenterologiche sono invece per lo più ritardate, manifestandosi fra le 24 e le 72 ore dopo l'assunzione dell'alimento, a volte anche dopo tempi superiori ai 7 giorni, e sono legate a meccanismi non di tipo IgE, ma più probabilmente "cellulo-mediati".

La Tabella 1 riassume le principali reazioni cliniche indotte dagli alimenti nei pazienti affetti da AA, mettendoli in relazione ai probabili meccanismi immunologici che le determinano. Da questo

elenco abbiamo escluso la malattia celiaca e la dermatite erpetiforme che sono certamente patologie causate da alimenti (il glutine contenuto in diversi cereali) e che pertanto ben a ragione potrebbero essere classificate come intolleranze alimentari (IA), ma a cui in realtà sottendono meccanismi patogenetici molto più complessi con aspetti che le avvicinano più alle malattie autoimmuni che alle intolleranze o alle AA.

Le reazioni cliniche di tipo IgE-mediate sono certamente le più pericolose, perché possono anche determinare *shock* anafilattico ed essere responsabili della morte del soggetto che ne soffre. È stato stimato che negli USA si verificano circa 150 decessi l'anno per *shock* anafilattico da AA e il numero di soggetti che ne soffre oscilla tra i 6 e i 10 milioni. Tutti gli alimenti possono provocare simili reazioni, perché esistono manifestazioni di ipersensibilità allergica verso proteine di qualsiasi tipo. Tuttavia, il latte vaccino è l'allergene più

Tabella 1

Elenco delle principali manifestazioni cliniche dovute ad AA, in relazione all'apparato che può essere interessato e al meccanismo immunologico scatenante.

	Allergie alimentari		
	IgE-mediate	Meccanismi misti	Cellulo-mediate
Sistemiche	Anafilassi		
Tratto gastrointestinale	Anafilassi gastrointestinale Sindrome allergica orale	Esofagite eosinofila allergica Gastroenterite eosinofila allergica Stipsi cronica Alvo alterno e dolore addominale	Enterocolite/proctite/enteropatia da proteine alimentari
Cute	Orticaria/angioedema Rash morbilliforme e <i>flushing</i>	Dermatite atopica	Dermatite da contatto
Vie respiratorie	Rinite allergica Broncospasmo acuto	Asma	Emosiderosi polmonare da alimenti (<i>Heiner's Syndrome</i>)

frequentemente implicato nello scatenamento delle manifestazioni cliniche di AA; la Tabella 2 riassume la frequenza con la quale diversi alimenti determinano nella popolazione generale reazioni allergiche IgE-mediate. Ovviamente non tutte le reazioni da AA IgE-mediate mettono a

rischio la vita dei pazienti; la sindrome allergica orale, per esempio, è caratterizzata soltanto da prurito al cavo orofaringeo quando il paziente assume gli alimenti ai quali è intollerante. Rinite e rash orticarioide sono altri esempi di manifestazioni IgE-mediate che, pur molto

Tabella 2

Frequenza di AA nei confronti di diversi allergeni, riscontrata nella popolazione degli USA, in soggetti adulti e in età pediatrica.

Alimento	Bambini (%)	Adulti (%)
Latte vaccino	2,5	0,3
Uovo	1,3	0,2
Nocciole	0,8	0,6
Arachidi	0,2	0,5
Pesce	0,1	0,4
Molluschi	0,1	2,0
Totale	6	3,7

Tratto da Sampson H. J. Allergy Clin Immunol 2004; 113(5): 805-819.

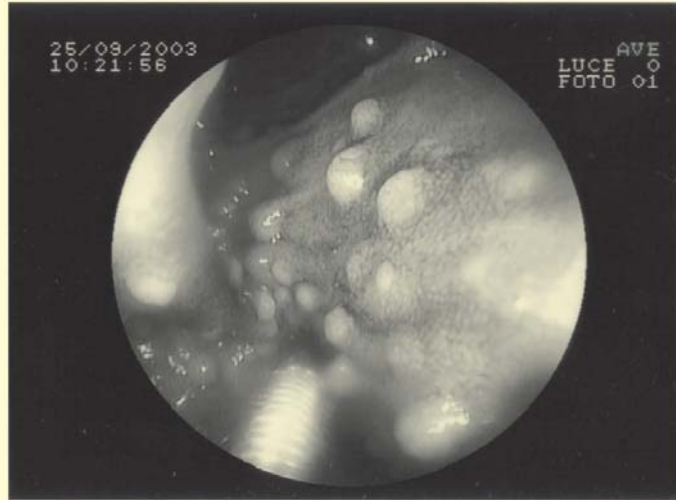
fastidiose, non sono certamente gravate da prognosi sfavorevole.

Asma bronchiale e dermatite atopica sono invece due tipiche manifestazioni da AA che si verificano con meccanismo cellulo-mediato. Si tratta certamente di manifestazioni molto più frequenti in età pediatrica che in età adulta, ma specialmente il quadro dermatologico non di rado è legato ad AA anche negli adulti. Le manifestazioni gastroenterologiche di tipo cellulo-mediato (proctocolite ed enteropatia) sono considerate classicamente di pertinenza dell'età pediatrica e più esclusivamente del primo anno di vita. Vi sono tuttavia crescenti evidenze che queste manifestazioni possano trascinarsi fino all'adolescenza e poi nell'adulto. La colite allergica, in particolare, è stata descritta in adolescenti e si manifesta con dolore addominale e rettorragie ripetute. Ciò che rende molto difficile la diagnosi è la mancanza di test di laboratorio attendibili, poiché, non trattandosi di manifestazioni legate alla iperattivazione dei meccanismi IgE, i classici *prick* test o il dosaggio delle IgE specifiche sono sempre negativi. Altre indagini potenzialmente utili, come i *patch* test e il *flow cast* non hanno ancora sufficiente diffusione, né adeguata letteratura che ne indichi con esattezza l'accuratezza

diagnostica. Dunque, questi adolescenti o spesso giovani adulti con colite allergica sono sottoposti a ripetuti esami endoscopici nel sospetto di malattia infiammatoria cronica intestinale, ma è costante l'assenza di lesioni erosive/ulcerative a carico del retto e degli altri tratti del colon. Peraltro, in contrasto con la prima età pediatrica quando il quadro endoscopico si caratterizza per l'iperemia e il facile sanguinamento delle sezioni coliche esplorate nelle età più avanzate questi aspetti endoscopici sono spesso assenti. Tuttavia, recentemente è stato evidenziato un aspetto endoscopico che sembra essere molto indicativo di colite allergica dell'adolescente: l'iperplasia nodulare linfoide della mucosa del colon e dell'ileo terminale (Figura 1). Questo dato è stato inizialmente evidenziato in pazienti afferiti presso divisioni pediatriche e consecutivamente sottoposti a colonscopia per varie presentazioni cliniche; in 48 casi su 52 che presentavano come unico dato endoscopico l'iperplasia follicolare linfoide, si è giunti a una diagnosi di poliallergia alimentare e la dieta di eliminazione ha determinato la risoluzione dei sintomi. L'età dei pazienti inclusi in questo studio, e che si è dimostrato essere affetti da AA, era compresa fra i 3 e i 14 anni, dunque ben più elevata di

Figura 1

Quadro di iperplasia linfonodulare del colon in paziente di 14 anni con sintomi caratterizzati da dolore addominale ricorrente e rettorragia. Evidente la protrusione dei follicoli linfoidi nel contesto della mucosa. L'iperplasia linfonodulare si presenta sempre in *cluster* di noduli in diverse regioni del colon e/o dell'ileo terminale.



La foto è stata fornita per cortesia del dott. Giuseppe Iacono, Direttore dell'U.O. di Gastroenterologia Pediatrica dell'Ospedale Di Cristina di Palermo.

quella considerata tipica delle coliti allergiche (< 1 anno). Su queste basi, il nostro gruppo ha poi eseguito uno studio su soggetti adulti con presentazione clinica sovrapponibile a quella sopra riportata (dolore addominale ricorrente e rettorragia), i cui dati sono in corso di pubblicazione e non possono pertanto essere anticipati. Può, comunque, essere confermato che anche negli adulti l'AA è causa di colite allergica e l'iperplasia linfonodulare del colon-ileo è un *marker* endoscopico di questa condizione.

È interessante che lo stesso aspetto endoscopico, l'iperplasia linfonodulare della mucosa del colon-ileo, sia stato

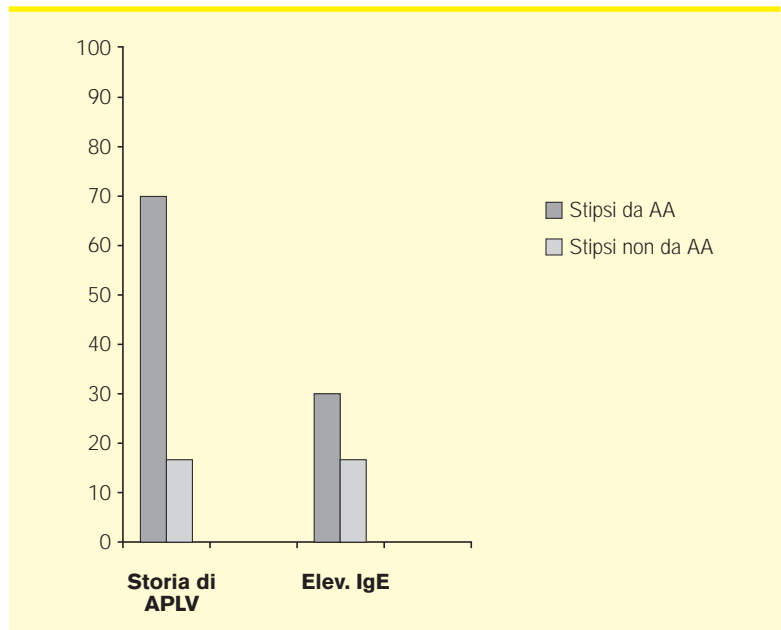
indicato come caratteristico di casi con stipsi cronica dovuta ad AA in età pediatrica. Nel caso del sintomo "stipsi cronica", infatti, il suo inserimento tra le manifestazioni cliniche dell'AA è stato davvero una sorta di rivoluzione rispetto a quanto si ritenesse potesse essere la presentazione clinica dell'AA fino a poco più di un decennio fa. Anche in questo caso i primi studi sono stati condotti in età pediatrica e hanno dimostrato che pazienti in età scolare, o poco meno, che soffrivano di stipsi cronica severa non responsiva ai comuni lassativi erano affetti da AA e la dieta di eliminazione faceva sparire il sintomo stipsi.

Alcuni dati relativi al primo lavoro sulla relazione stipsi-AA hanno evidenziato come una storia personale di allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) nel corso del primo anno di vita sia molto più frequente nei pazienti che successivamente soffrono di stipsi dipendente da AA piuttosto che nei pazienti nei quali il sintomo stipsi non dipende da AA. Questa pre-esistenza di una condizione di AA viene spesso ignorata, perché i sintomi presenti nel primo/secondo anno di vita sono differenti da quelli che si manifestano successivamente. Il medico non è dunque portato ad attribuire il sintomo stipsi a una AA, pur

sapendo che quel paziente ha una storia personale di AA, perché i sintomi presenti in precedenza erano diversi dalla stipsi, e spesso – paradossalmente – potevano essere stati diarrea e malassorbimento. Questa variabile presentazione clinica di AA con il trascorrere degli anni, è stata ben evidenziata da un nostro studio che ha mostrato il persistere della condizione di AA, pur con presentazione clinica molto variabile negli anni. La Figura 2 mostra anche, ancora una volta, che i test basati sull'iper-reattività IgE non sono utili all'indirizzo diagnostico di questi casi. Alcune altre caratteristiche che sono

Figura 2

Dati relativi al primo studio della letteratura che ha indicato la stipsi cronica come sintomo di APLV.



Tratto da Iacono G et al. J Pediatr 1995; 126(1): 34-39

spesso presenti in pazienti con stipsi da AA che hanno un'età superiore ai primissimi anni di vita sono:

- a) frequente persistenza dei sintomi al momento della reintroduzione dell'alimento che causa AA (*challenge* di reintroduzione);
- b) presenza di lesioni perianali (anite) che potrebbero avere un significato patogenetico diretto nel determinismo della stipsi (causa di dolore perianale che inibisce la defecazione).

Il rapporto tra stipsi cronica non responsiva a terapia medica e AA è stato ormai definitivamente confermato in bambini in età scolastica e, recentemente, il nostro gruppo ha descritto i primi casi nell'adulto. Anche quest'ultimo studio prendeva in considerazione pazienti con stipsi refrattaria al trattamento. Tra questi soggetti, quattro pazienti presentavano caratteristiche "anamnestiche" correlabili col sospetto clinico di AA:

- diagnosi di AA in età pediatrica [non presentazione con stipsi, ma con diarrea cronica (n = 2), vomito (n = 1), asma (n = 1)];
- stipsi sin dall'infanzia in tre dei quattro casi;
- dolore addominale ricorrente e autolimitazioni alimentari in tutti e quattro;

- ipersensibilità ad allergeni respiratori con rinite e/o asma in tutti i casi.

In questi pazienti si associavano, inoltre, dispepsia con nausea ed epigastralgia. Quando le caratteristiche cliniche e di laboratorio di questi pazienti venivano confrontate con quelle presentate da altri 13 soggetti con stipsi refrattaria a ogni trattamento, osservati nello stesso periodo di tempo, ma senza i "caratteri" anamnestici di allergia (Tabella 3), si osservavano alcune differenze significative che possono essere considerate utili per un iniziale sospetto diagnostico.

I dati ottenuti, seppur su un campione molto piccolo di pazienti, hanno quindi evidenziato e maggiormente consolidato l'idea che l'AA è una possibile causa di stipsi refrattaria anche nell'adulto e non semplicemente una condizione patologica esclusiva dell'età pediatrica.

Nei casi descritti, gli alimenti che causavano allergia e determinavano la stipsi erano: latte vaccino (4/4 casi), frumento (4/4 casi), uovo (4/4 casi), carne bovina (3/4 casi), pomodoro (3/4 casi), cacao (3/4 casi), soia (3/4 casi), agrumi (2/4 casi), latte di capra (2/4 casi), pesce (1/4 casi), legumi (1/4 casi), pera (1/4 casi), banana (1/4 casi).

Tabella 3

Caratteristiche cliniche in 4 pazienti con stipsi refrattaria e IA (Gruppo A) e in 13 soggetti con stipsi refrattaria non dovuta a IA (Gruppo B).

	Gruppo A	Gruppo B	Significatività
Età	40 ± 11	41 ± 19	n.s.
Indice di Massa Corporea (BMI)	21	27	0,03
Durata della stipsi (anni) (±DS)	39 ± 7	26 ± 4	0,03
Autodiagnosi di IA	4/4	0/13	0,01
Anamnesi positiva per IA	4/4	0/13	0,01
Dolore addominale notturno	4/4	0/13	0,01
Prurito anale	4/4	0/13	0,01
Allergia a farmaci	3/4	1/13	0,04

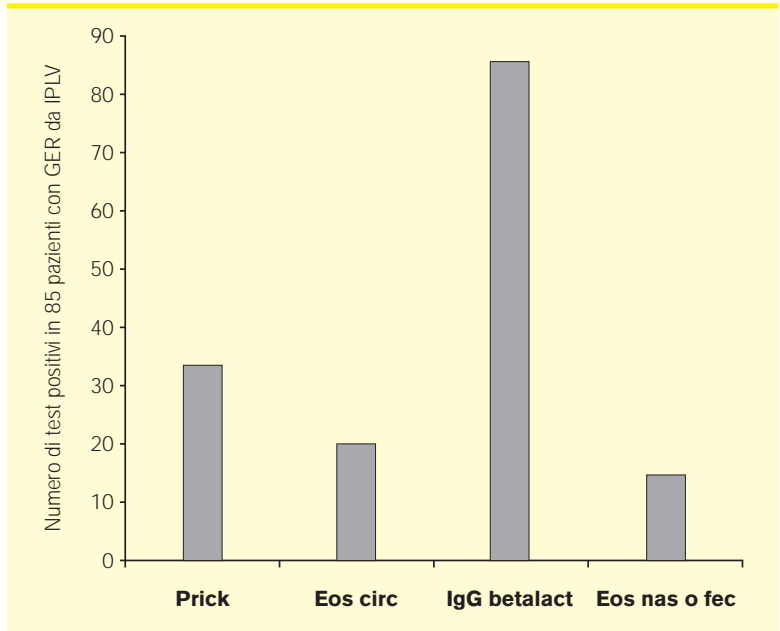
Tratto da Carroccio A et al.
Scand J Gastroenterol 2006;
41(4): 498-504

Un'altra manifestazione clinica recentemente inserita tra le espressioni di AA è la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), associazione ormai considerata certa in età pediatrica e oggetto di studio nell'adulto. La Figura 3 riassume i dati di laboratorio che potrebbero essere utili per una diagnosi di AA, evidenziati in un gruppo di soggetti in età pediatrica con MRGE. Come si può vedere, anche questa manifestazione clinica di AA non è IgE-mediata, essendo molto più frequente la positività (e dunque la sensibilità) degli anticorpi di classe IgG anti- β -lattoglobulina, rispetto alle IgE e test a esse correlate. Tuttavia è noto che elevati livelli di IgG sieriche antialimenti non sono specifici per la diagnosi di AA; nostri dati hanno però mostrato come innalzando il *cut-off* le IgG anti- β -lattoglobulina sono un

test attendibile come ausilio diagnostico nella MRGE da AA in età pediatrica. Per quel che concerne la relazione MRGE e AA negli adulti, l'attenzione deve probabilmente essere concentrata sulla "esofagite eosinofila". Questa condizione suscita un interesse crescente anche per la difficoltà a ottenere una soddisfacente risposta alla "classica" terapia con inibitori di pompa protonica. La caratteristica presenza degli eosinofili nella mucosa esofagea (in genere considerabile un possibile *marker* istologico di allergia) e la positiva risposta agli steroidi e/o alla dieta di eliminazione sembrano fortemente orientare per un legame tra "esofagite eosinofila" e AA.

Figura 3

Frequenza della positività di alcuni test allergologici in pazienti con MRGE e APLV.



Tratto da Cavataio F et al. Am J Gastroenterol 1996; 91(6): 1215-1220

Diverse altre manifestazioni cliniche sono state aneddoticamente riferite alle AA, ma il loro reale rapporto con l'allergia deve essere dimostrato con studi controllati.

Clinica del l' e intolleranze alimentari

Le manifestazioni cliniche delle intolleranze alimentari (IA) a patogenesi legata a deficit enzimatici sono in genere più semplici e inquadrabili delle manifestazioni da AA.

Il paradigma di queste forme di IA è l'intolleranza al lattosio da deficit acquisito di lattasi intestinale. Questa è una condizione molto frequente nella popolazione adulta che interessa in Italia una percentuale di soggetti prossima al 50% della popolazione generale. Non tutti i soggetti con deficit di lattasi mostrano tuttavia sintomi quando assumono alimenti contenenti lattosio; la documentata deficienza di lattasi non è, dunque, sinonimo di "intolleranza al lattosio". Diversi fattori, pur non esattamente identificati, sembrano influenzare la "sintomaticità" dei pazienti con deficit di lattasi: la quantità di lattosio ingerito,

il tempo di svuotamento gastrico, il tempo di transito intestinale, il tipo di flora batterica presente nel colon ecc.

Nel caso di sintomaticità, la clinica dei pazienti con IA include dolore addominale diffuso, tensione addominale, flatulenza e diarrea. Queste manifestazioni sono legate alla presenza di carboidrati (disaccaridi) che, non venendo digeriti e assorbiti a livello dell'intestino tenue, raggiungono il colon. In quella sede, l'eccesso di soluti determina una diarrea osmotica che spesso è diarrea acquosa; inoltre, i carboidrati vengono metabolizzati dai batteri presenti nel colon, determinando flatulenza e tensione addominale per la formazione di gas intestinale.

Simile alla clinica dell'intolleranza al lattosio è quella dell'intolleranza ad altri carboidrati.

Non di IA si deve invece parlare quando a causare il disturbo è un alimento di natura proteica o un alimento complesso (per esempio uovo, pesce ecc.); molto probabilmente una reale e costante reazione clinica all'ingestione di questi alimenti è dovuta a una forma di AA della quale non si riesce a chiarire il meccanismo patogenetico e non si evidenziano positività nei test allergologici "tradizionali".

Terapia

Appare ovvio che la terapia più efficace per i pazienti che soffrono di allergia o IA è l'esclusione degli alimenti che causano i disturbi ("dieta di eliminazione"). Tuttavia, questa "semplice prescrizione" è in realtà molto difficile da rispettare per i pazienti, non tanto perché la volontaria aderenza alla dieta di eliminazione non sempre è costante, quanto perché in molti casi si può assumere involontariamente l'alimento che causa i disturbi (usato come additivo o "presenza occulta" in alimenti che non dovrebbero contenerne). Per tali motivi è necessario considerare sia alternative terapeutiche alla dieta di eliminazione sia ricordare i diversi tipi di approccio dietetico.

Nel proseguo della trattazione è, ovviamente, necessario distinguere la condizione di AA da quella di IA, sia perché la gravità delle manifestazioni cliniche è ben diversa tra le due patologie, sia perché gli approcci terapeutici farmacologici sono diversi.

Le manifestazioni cliniche delle AA con meccanismo IgE-mediato, essendo certamente le più pericolose sul piano clinico, richiedono come caposaldo terapeutico la dieta di eliminazione. In genere, i pazienti hanno chiara cognizione

anamnestica degli alimenti che causano la sintomatologia; comunque, l'eliminazione degli alimenti dalla dieta può essere utile guidata anche dai test di laboratorio: *prick* test e dosaggio delle IgE specifiche riescono a identificare gli alimenti che possono causare manifestazioni cliniche. Un'alternativa alla rigorosa eliminazione dalla dieta degli alimenti che causano le reazioni allergiche IgE-mediate è stata recentemente proposta da un gruppo di ricerca italiano che ha pubblicato dei lavori sulla "desensibilizzazione orale". Questi Autori hanno somministrato ai pazienti, per via orale, dosi minime dell'allergene che causa loro disturbi; questa procedura di "desensibilizzazione" viene effettuata dopo un congruo periodo di dieta di eliminazione (in genere circa 1 anno) e quando il paziente è del tutto asintomatico. Le precauzioni devono comunque essere massime, il paziente deve essere ospedalizzato per essere certi di poter intervenire tempestivamente in caso di reazione anafilattica e la quantità di antigene somministrata deve essere minima. In caso di assenza di reazione, nei giorni successivi, si procede aumentando gradualmente la quantità di antigene somministrato, fino a raggiungere dosi equivalenti a una normale razione dietetica. Questa procedura non

è, tuttavia, universalmente accettata perché considerata eccessivamente rischiosa. Personalmente riteniamo che possa essere utilissima e consigliabile in pazienti con AA che non abbiano storia di anafilassi o, meglio ancora, che non abbiano evidenza di reazioni IgE-mediate.

Per i pazienti con AA non legata a meccanismi IgE-mediate, la dieta è comunque l'opzione terapeutica più congrua. Per i pazienti con chiara cognizione anamnestica dei cibi-allergeni che causano i disturbi, la dieta può essere basata sulle loro stesse indicazioni. Tuttavia, non è molto frequente che i pazienti sappiano riconoscere tutti gli allergeni responsabili dei loro disturbi; si può allora decidere di utilizzare due diversi approcci:

- a) eliminare, oltre ai cibi indicati dal paziente, anche gli allergeni più frequentemente responsabili di manifestazioni di AA (frumento, latte vaccino, uovo, pomodoro, pesce/molluschi, cioccolato);
- b) prescrivere una dieta "minima" che includa solo i cibi meno allergenici: riso, carni bianche (agnello, coniglio), patate, olio d'oliva, sale e zucchero.

La reintroduzione degli alimenti esclusi deve poi avvenire con grande

cautela, quando il paziente è asintomatico e in genere dopo almeno 1 anno di dieta di eliminazione (tempo che deve essere ridotto per i pazienti che sono sottoposti a diete di eliminazione particolarmente ristrette). Al momento della reintroduzione, si deve aggiungere alla dieta un singolo alimento e solo dopo almeno 15 giorni, non osservandosi alcuna reazione clinica, si può considerare tollerato quell'alimento e passare all'introduzione di un altro alimento. Questi tentativi di reintroduzione di alimenti in precedenza esclusi dalla dieta possono essere condotti a domicilio del paziente in tutti i casi in cui è escluso un meccanismo IgE-mediato. In caso di evidenza di elevati livelli sierici di IgE, o con una anamnesi positiva per manifestazioni anafilattiche, la reintroduzione deve essere tentata sempre in ambiente ospedaliero e adottando ogni possibile cautela per il trattamento dello *shock* anafilattico.

Occorre dire, tuttavia, che il percorso terapeutico basato sulle diete di eliminazione è estremamente pericoloso per il rischio di malnutrizione che esso comporta. Il paziente che segue una dieta di eliminazione deve, quindi, essere regolarmente seguito in ambulatorio ed eventualmente supplementato con polivitaminici; fondamentale anche una

valutazione e un supporto psicologico, perché le diete molto "ristrette" sono causa di depressione e di possibili disturbi comportamentali. Inoltre, per quel che riguarda il contributo di uno psicologo, bisogna dire che esso può essere importantissimo anche in fase diagnostica, perché molti pazienti con autoriferita AA e con un quadro clinico concorde con questa ipotesi possono in realtà soffrire di anoressia nervosa.

Sul piano strettamente farmacologico, numerosi approcci sono stati suggeriti per alleviare i disturbi dei pazienti con AA: antiistaminici, disodiocromoglicato, steroidi (inclusa la budesonide) sono tra i farmaci più usati; nessuno di questi approcci è in grado, tuttavia, di risolvere i sintomi dell'AA e possono solo essere considerate terapie "adiuvanti" per le forme non-IgE-mediate. Recenti studi hanno anche sperimentato terapie biologiche basate sull'uso di anticorpi monoclonali anti-IgE: al momento non vi sono tuttavia dati clinici sufficienti per pensare a una loro utilizzazione su ampia scala.

Come già detto, anche per le IA l'eliminazione dell'alimento che causa il disturbo costituisce la terapia più efficace. Per il più comune deficit di disaccaridasi, l'intolleranza al lattosio, è stata tuttavia proposta una terapia enzimatica

sostitutiva a base di lattasi. La terapia orale va assunta durante il pasto con posologia direttamente proporzionale al contenuto in lattosio del cibo consumato.

Bibliografia

Carroccio A, Di Prima L, Iacono G, Florena A, D'Arpa F, Sciumè C, Cefalù AB, Noto D, Averna MR. Multiple food hypersensitivity as a cause of refractory chronic constipation in adults. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(4): 498-504.

Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Campagna P, Notarbartolo A, Carroccio A. Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnostic examinations are useful? *Am J Gastroenterol* 1996; 91(6): 1215-1220.

Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Carroccio A. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-oesophageal reflux secondary to cows' milk protein allergy. *Arch Dis Child* 1996; 75(1): 51-56.

Daher S, Solé D, de Moraes MB. Cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1999; 340(11): 891.

Daher S, Tahan S, Solé D, Naspitz CK, Da Silva Patricio FR, Neto UF, De Moraes MB. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(6): 339-343.

Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, Soresi M, Notarbartolo A. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(3): 822-827.

Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339(16): 1100-1104.

Iacono G, Ravelli A, Di Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S, Pirrone G, Licastri G, Carroccio A. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(3): 361-366.

Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr* 1995; 126(1): 34-39.

Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(7): 817-823.

Kokkonen J, Karttunen TJ. Lymphonodular hyperplasia on the mucosa of the lower gastrointestinal tract in children: an indication of enhanced immune response? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(1): 42-46.

Kokkonen J, Tikkanen S, Karttunen TJ, Savilahti E. A similar high level of immunoglobulin A and immunoglobulin G class milk antibodies and increment of local lymphoid tissue on the duodenal mucosa in subjects with cow's milk allergy and recurrent abdominal pains. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(2): 129-136.

Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, Pedone C, Gasbarrini G, Buonomo A, Schiavino D. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007; 52(7): 1662-1672.

Pelto L, Impivaara O, Salminen S, Poussa T, Seppänen R, Lilius EM. Milk hypersensitivity in young adults. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53(8): 620-624.

Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-819.

Shah N, Lindley K, Milla P. Cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1999; 340(11): 891-892.

Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004; 145(5): 606-611.

Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, Young RJ. Allergic constipation: association with infantile milk allergy. *Clin Pediatr* 2001; 40(7): 399-402.

Prospective della ricerca: aspetti patogenetici

A. Castelli

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

L'aumento di patologie derivanti da un difetto della regolazione immune, quali l'allergia e le patologie autoimmuni, è stato per un certo periodo correlato alla riduzione dell'incidenza delle malattie infettive, dando origine alla cosiddetta "*Hygiene Hypothesis*", quell'ipotesi secondo la quale uno stile di vita più "pulito", con minori contatti con agenti patogeni, aveva portato il sistema immune a rispondere in maniera attiva ad antigeni innocui (allergia) o ad antigeni delle proprie componenti organiche (malattie autoimmuni).

Questa ipotesi è stata recentemente rivisitata e corretta a seguito di alcune osservazioni e di alcuni risultati sperimentali.

L'incidenza delle patologie allergiche negli Stati Uniti e in Europa è aumentata a partire dal XIX secolo e sembra addirittura raddoppiata in alcuni decenni, particolarmente negli anni 1960 e 1970.

Come ho detto, dapprima questa

tendenza venne attribuita alla "ipotesi igienica". Le patologie allergiche, da un punto di vista strettamente immunologico, sono fatte risalire a una risposta *T-helper* 2 (Th2) e un bilanciamento tra la risposta *T-helper* 1 (Th1) e Th2 è considerato fondamentale per l'omeostasi del sistema immunitario. L'idea originale era, perciò, che gli alti standard igienici avevano portato a una minore esposizione ai microrganismi, responsabili di indurre una risposta Th1, in grado, a sua volta, di controbilanciare la risposta Th2. Questo sbilanciamento immunologico non rispondeva però all'evidente incremento di incidenza di altre patologie immuni quali il morbo di Crohn, il diabete di tipo 1 (insulino-dipendente) e la sclerosi multipla, che sono sostenute da una risposta Th1. È stato inoltre riportato che l'incidenza di allergia (Th2) e di diabete di tipo 1 (Th1) è diffusa in molti Paesi sia europei sia extraeuropei.

La prevalenza di asma allergica in

Europa è molto elevata con una mediana del 20,7% (dall'8,5% a Pavia al 32,0% a Dublino).

Contemporaneamente c'è stato un enorme incremento di patologie autoimmuni, quali malattia infiammatoria dell'intestino (IBD), diabete di tipo 1 e sclerosi multipla, e un alto livello igienico è stato sempre chiamato in causa come fattore di rischio per lo sviluppo di tali patologie. Ma, tra tutte le malattie autoimmuni, l'artrite reumatoide sembra un'eccezione, in quanto non è stato notato alcun incremento negli ultimi decenni e, non solo, non è stata notata alcuna correlazione tra le condizioni igieniche o non igieniche ambientali e il rischio di sviluppare un'artrite reumatoide giovanile.

Originariamente l'ipotesi igienica si fondava sul riscontro che, negli USA, nel periodo compreso fra il 1960 e il 1985, c'era stato un forte decremento delle patologie infettive, correlato con un notevole aumento di quelle infiammatorie. Un'analisi attenta dei dati epidemiologici europei ha però evidenziato come una ridotta esposizione ai patogeni si poteva far risalire a molti anni prima e, per giunta, dati pubblicati fra il 2004 e il 2005 dimostravano che le infezioni infantili provocavano un aumento, piuttosto che un decremento,

nell'incidenza delle patologie allergiche.

Considerato che né una ridotta stimolazione dei linfociti Th1, né una diminuita incidenza delle infezioni può dare una spiegazione convincente dell'aumento delle patologie immuni nei Paesi industrializzati, ci devono essere altri fattori ambientali, correlati allo stile di vita attuale, che possono limitare il normale sviluppo dei meccanismi di regolazione immune.

A livello dell'immunità mucosale esistono due meccanismi principali di risposta non-infiammatoria che si sono evoluti nel tempo: il primo è **l'immuno-esclusione**, mediato dagli anticorpi secretori che modulano o inibiscono la colonizzazione da parte dei microrganismi e riducono la penetrazione della superficie mucosa da parte di fattori solubili potenzialmente pericolosi, l'altro comprende quei meccanismi che permettono di sopprimere l'ipersensibilità locale e periferica ad antigeni innocui. La **toleranza orale** fa parte di questi meccanismi e spiega la normale e fisiologica assenza di risposta infiammatoria alle proteine alimentari e agli antigeni della microflora commensale.

La decisione su quale tipo di risposta dare, se una risposta infiammatoria locale e sistemica con danno tissutale e infiammazione o una risposta di tipo

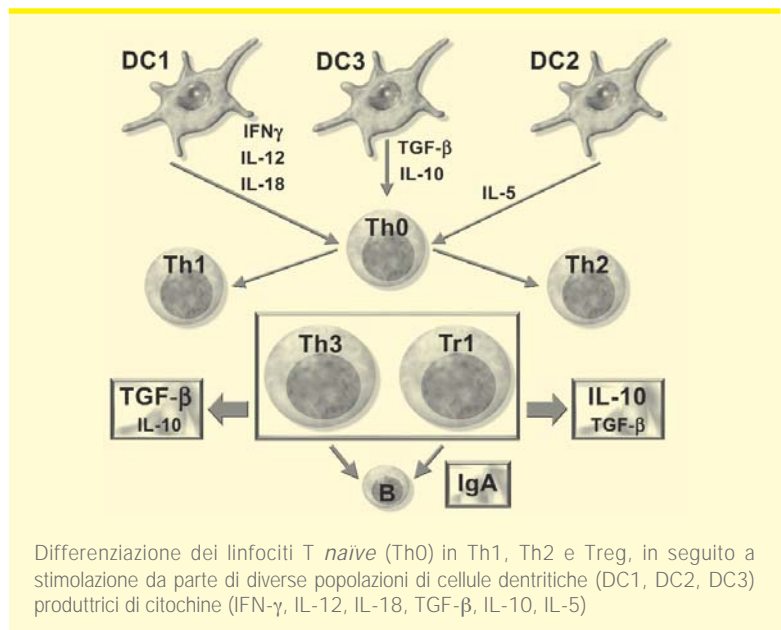
“tollerogenico”, sembra dipendere ampiamente dall’impatto della flora microbica sulle cellule presentanti l’antigene (APC), di cui le cellule dendritiche (DC) rappresentano la popolazione maggiormente coinvolta, e i linfociti T, presenti a livello intestinale. Le cellule T *naïve* CD4⁺ Th sono attivate dalle APC che forniscono appropriati segnali co-stimolatori per la loro differenziazione in Th1 o Th2. In alcune circostanze, le APC possono anche indurre varie sottopopolazioni di cellule T-regolatorie (Treg). Attraverso la secrezione di citochine come IL-10 e TGF- β o attraverso una diretta interazione cellulare, le Treg possono

sopprimere sia la risposta Th1 sia la risposta Th2 e, per giunta, l’attività del sistema immunitario innato.

Un adeguato bilanciamento del sistema immunitario sembra dipendere da un appropriato “dialogo” tra l’immunità innata e quella acquisita in un periodo precoce della vita neonatale. Le APC possono successivamente essere condizionate a indurre la maturazione di Treg da alcuni fattori ambientali quali i lipidi di membrana di alcuni parassiti o proteine *heat-shock* microbiche che posseggono una capacità intrinseca di stimolare eventi immunoregolatori (Figura 1).

Figura 1

Differenziazione dei linfociti T. *naïve*



C'è un forte legame tra l'attività delle Treg e la malattia. I pazienti con patologie autoimmuni e con allergia presentano un'attività dei Treg deficitaria. Curiosamente i pazienti con artrite reumatoide hanno Treg funzionalmente attivi sia nel sangue periferico sia nel liquido sinoviale. Sembra, perciò, che l'incidenza di solo quelle patologie che hanno alla loro base un difetto dei Treg stia aumentando nei Paesi industrializzati.

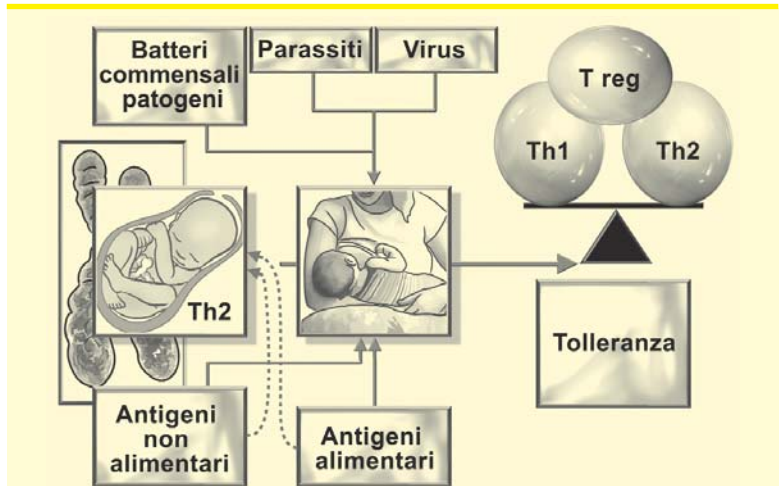
Ci sono dati sperimentali che suggeriscono come l'induzione di Treg da

parte di certi microrganismi possa prevenire o alleviare le malattie infiammatorie sia autoimmuni sia allergiche.

L'induzione di meccanismi regolatori dell'immunità mucosale (Treg) avviene soprattutto a livello del sistema immunitario legato all'intestino (GALT) e la presenza di microrganismi commensali è indispensabile per l'induzione della tolleranza. L'intestino è perciò il luogo dove l'evento avviene e il suo dinamico ecosistema sembra cruciale per lo sviluppo di un'adeguata omeostasi tra l'individuo e l'ambiente (Figura 2).

Figura 2

I batteri commensali della microflora intestinale sono la più importante fonte di stimolazione microbica e possono rappresentare quel segnale primario in grado di guidare sia la maturazione postnatale del sistema immunitario sia l'induzione di una immunità bilanciata.



In utero, il feto ha un profilo di tipo Th2 che lo aiuta a essere tollerato dalla madre durante la vita fetale. La flora intestinale promuove l'immunità di tipo Th1 e porta, di conseguenza, a un bilanciamento dei due bracci della risposta dei T-helper. Differenti stimoli antigenici portano all'acquisizione della tolleranza verso essi stessi e al mantenimento di un bilanciato profilo Th1/Th2/Treg. La ridotta esposizione batterica durante il primo anno di vita può essere una delle possibili cause della persistenza di una polarizzazione Th2, caratteristica dei bambini allergici.

I batteri costitutivi vengono acquisiti soprattutto alla nascita e nel primo anno di vita, mentre i microrganismi transitori sono continuamente introdotti, per ingestione, dall'ambiente esterno.

Alcuni metodi molecolari hanno potuto evidenziare la diversità di patrimonio microbico di ciascun individuo, che sembra essere determinata, almeno in parte, dal genotipo dell'individuo stesso. Sono molto più simili le composizioni microbiche di una coppia di gemelli che quelle di una coppia di coniugi, non geneticamente correlati, che condividono lo stesso ambiente e le stesse abitudini alimentari. La composizione della microflora fecale è stabile nel tempo nell'adulto, ma si possono osservare temporanee fluttuazioni dovute a variabili ambientali. Per esempio, gli individui ricoverati in ospedale mostrano un ridotto numero e una diversità di specie di alcuni anaerobi e un aumento degli enterobatteri.

Diversi studi hanno dimostrato una **relazione tra composizione della microflora e allergia**. Rispetto ai bambini sani, i bambini allergici, in Estonia e in Svezia, erano meno spesso colonizzati con lattobacilli, ma avevano un maggior numero di microrganismi aerobici, particolarmente coliformi e *Staphylococcus aureus*. In uno studio

di ibridizzazione con fluorocromi *in situ* si è dimostrata una maggior presenza di clostridi e una minor presenza di bifidobatteri in bambini con dermatite atopica rispetto ai bambini sani, con il risultato di un ridotto rapporto bifidobatteri/clostridi nelle feci.

Ci sono molti dati sperimentali che mostrano come i batteri commensali possano modulare la risposta immune. Diversi ceppi modulano direttamente la produzione di citochine, l'immunità naturale e quella acquisita.

Grazie alla millenaria convivenza tra l'uomo e i batteri commensali, essi vengono riconosciuti dal sistema immune innato come innocui. Alcuni ceppi batterici hanno dimostrato di essere in grado di indurre la maturazione delle cellule dendritiche, facilitando la loro abilità a stimolare la risposta delle cellule Treg (Figura 1). Questi nostri "vecchi amici" sono, tuttavia, depleti nell'ambiente dei Paesi industrializzati. Il ridotto numero di questi "vecchi amici" potrebbe giustificare l'incremento di patologie, quali l'allergia, con un difetto dei meccanismi di regolazione.

La "ipotesi igienica" della patogenesi dell'allergia potrebbe essere sostituita, come proposto da Björkstén, dalla cosiddetta "sindrome di deficienza microbica".

Bibliografia

- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307(5717): 1915-1920.
- Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo ME. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70(6): 3575-3581.
- Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 2): S466-S472.
- Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004; 328(7450): 1223.
- Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(3): 342-346.
- Björkstén B. Epidemiology of allergy: does it fit with the "hygiene hypothesis"? 5th Danone International Probiotics Convention. Paris 13th-14th December 2007.
- Braat H, McGuirk P, Ten Kate FJ, Huibregtse I, Dunne PJ, Hommes DW, Van Deventer SJ, Mills KH. Prevention of experimental colitis by parenteral administration of a pathogen-derived immunomodulatory molecule. *Gut* 2007; 56(3): 351-357.
- Castellazzi AM, Valsecchi C, Montagna L, Malfa P, Ciprandi G, Avanzini MA, Marseglia GL. In vitro activation of mononuclear cells by two probiotics: *Lactobacillus paracasei* I 1688, *Lactobacillus salivarius* I 1794, and their mixture (PSMIX). *Immunol Invest* 2007; 36(4): 413-421.
- GenBank. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html>
- Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, Versalovic JV, Rook GA. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(5): 275-284.
- Haddeland U, Karstensen AB, Farkas L, Bø KO, Pirhonen J, Karlsson M, Kvåvik W, Brandtzaeg P, Nakstad B. Putative regulatory T cells are impaired in cord blood from neonates with hereditary allergy risk. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(2): 104-112.
- Helgeland L, Brandtzaeg P. Development and function of intestinal B and T cells. *Microbiol Ecol Health Dis* 2000; 12(Suppl 2): S110-S127.
- Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 129-134.
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(4): 331-341.
- Stene LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 2001; 357(9256): 607-608.
- Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996; 74(5): 422-426.
- Uhling T, Kvien TK. Is rheumatoid arthritis disappearing? *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 7-10.
- van Eden W, van der Zee R, Prakken B. Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(4): 318-330.
- Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, Le Moine A, Brunet LR, Kemeny DM, Bowen G, Rook G, Walker C. Suppression of airway eosinophilia by killed *Mycobacterium vaccae*-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 2002; 8(6): 625-629.

Prospective della ricerca: aspetti clinici

A. Carroccio, A. Notarbartolo

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti, Università di Palermo

Introduzione

Come per molti altri capitoli della medicina, anche per le allergie alimentari (AA) la ricerca deve ancora chiarire diversi aspetti. Sul piano epidemiologico, non è ancora stata esattamente stabilita la frequenza delle AA che non hanno un meccanismo IgE-mediato, essendo probabile che quelle attualmente riconosciute costituiscano solo la parte emersa di un iceberg di manifestazioni. Sul piano della patogenesi, i dubbi più rilevanti riguardano i meccanismi che sostengono le manifestazioni gastroenterologiche non-IgE-mediate. Sul piano della clinica, vi sono moltissimi dubbi da chiarire e citiamo per tutti quello che è certamente più rilevante per la sua frequenza: il rapporto tra sindrome del colon irritabile e AA. Per quel che riguarda la diagnosi, numerose questioni sono attualmente irrisolte e impegneranno i prossimi anni della ricerca: tra esse, il ruolo dei test sierologici nei casi di AA

non-IgE-mediate e l'utilizzazione di test "ancillari" – dati istologici, pHmetrici ecc. – nell'iter diagnostico delle AA. Infine, anche gli aspetti della terapia farmacologica e desensibilizzante presentano prospettive di ricerca molto ampie.

Per brevità, in questo capitolo dedicheremo maggiormente la nostra attenzione agli aspetti clinici che hanno maggiore importanza nella pratica quotidiana.

Prospettive della ricerca nel settore della clinica delle allergie alimentari

Come già accennato, la sfida di maggiore rilevanza per chi conduce ricerche cliniche e sperimentali nel settore delle AA è la definizione del rapporto tra alcune frequentissime manifestazioni cliniche e le AA stesse. Il principale quadro clinico che viene spesso "empiricamente", ma non sempre scientificamente,

correlato a una possibile AA è la sindrome del colon irritabile. Quanto questa patologia sia clinicamente rilevante, lo dicono i dati epidemiologici e socio-sanitari: nei Paesi industrializzati circa il 20% della popolazione generale è affetto da sindrome del colon irritabile e negli USA il costo sanitario in termini di spese per la diagnostica è stato calcolato pari a 2753 dollari/paziente, mentre il costo per "trattamento efficace" è stato stimato pari a 11.697 dollari/paziente. Ma quali sono oggi i dati che ci indicano una relazione tra sindrome del colon irritabile e AA? Molti studi sull'utilizzazione delle diete di eliminazione in pazienti con colon irritabile hanno dato risultati discordanti ed è noto che le autodiagnosi di AA, basate dunque solo su quanto riportato dai pazienti, si considerano decisamente sovrastimate rispetto al reale. Un recente studio sembra però avere dato delle indicazioni utili su quale sottogruppo di pazienti con sintomi da sindrome del colon irritabile potrebbe, in realtà, essere affetto da AA e risolverebbe la propria sintomatologia con una dieta di eliminazione che escluda gli alimenti che determinano i disturbi. Atkinson e collaboratori hanno trattato con terapia dietetica un ampio gruppo di soggetti con sintomi da sindrome del colon irritabile; gli Autori

hanno preliminarmente dosato le IgG4 sieriche dei soggetti arruolati nello studio e hanno quindi diviso i pazienti in due gruppi: un gruppo riceveva una "vera" dieta di eliminazione che escludeva gli alimenti per i quali si era osservata un'elevata concentrazione di IgG4 sieriche, un altro gruppo (controllo) riceveva una "falsa" dieta di eliminazione che escludeva alimenti per i quali i pazienti non presentavano alti livelli di IgG4. Dopo 12 settimane di dieta, i pazienti che ricevevano la "vera" dieta e che vi avevano aderito strettamente nel corso dello studio, mostravano una riduzione dello score di severità dei sintomi del 26% e significativamente maggiore ($p < 0,001$) dei soggetti ai quali era stata somministrata la "falsa" dieta. Inoltre, il ritorno a una dieta non ristretta determinava la ripresa dei sintomi. È interessante sottolineare che il trattamento dietetico, nel gruppo di soggetti inseriti in questo studio, ha determinato il successo terapeutico (scomparsa dei sintomi da colon irritabile) con un NNT (numero di pazienti che era stato necessario trattare per ottenere un successo terapeutico) di 2,5. Questo dato è estremamente positivo, perché qualsiasi trattamento per il colon irritabile è solitamente poco efficace e i farmaci utilizzati in precedenti studi hanno

mostrato un NNT maggiore di 2,5. Dunque, è probabile che nell'ambito delle molteplici espressioni del colon irritabile vi sia una consistente percentuale di soggetti che sono in realtà affetti da AA: obiettivo delle future ricerche è quello di identificare questo sottogruppo di pazienti al fine di potere praticare un efficace trattamento dietetico.

Simile a quella appena esposta può essere considerata la problematica clinica della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), altra patologia con elevatissima prevalenza nella popolazione generale. Gli studi condotti su pazienti in età pediatrica hanno dimostrato che circa 1/3 dei lattanti con reflusso gastroesofageo soffre di allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) e in questi bimbi la dieta priva di questo alimento è in grado di risolvere la MRGE, cosa che al contrario non succede in corso di classica terapia con inibitori di pompa. La presentazione clinica di queste forme include vomito, dolore epigastrico/toracico, disfagia e in alcuni casi substenosi esofagee, non differendo, dunque, dalla classica presentazione della MRGE. Una caratteristica clinica che può contraddistinguere i soggetti con MRGE dovuta ad AA è la concomitante presenza di manifestazioni atopiche "classiche", come la rinite o l'asma

bronchiale. Altre differenze sostanziali si trovano dunque nella diversa risposta alla terapia, come detto, e nel quadro istologico della mucosa esofagea che è caratterizzato dall'infiltrato di leucociti eosinofili. Recentemente, grande attenzione è stata data proprio alla cosiddetta "esofagite eosinofila", condizione non più esclusivamente pediatrica, ma descritta anche nell'adulto. Tuttavia, l'etichetta di "esofagite eosinofila" e la sua associazione con la AA nell'adulto viene attualmente limitata a forme caratterizzate da un aspetto endoscopico di fini granulosità con istologia che include *clustering* di eosinofili peripapillari o iuxtaluminali. È molto probabile, però, che MRGE e AA siano legate in una percentuale molto più elevata di pazienti. Il problema è, ancora una volta, trovare test accurati per identificare il sottogruppo di pazienti con MRGE da AA al fine di potere praticare un efficace trattamento dietetico.

Gli esempi di manifestazioni cliniche, come la sindrome del colon irritabile e la MRGE, danno un'idea di quanto ancora ci sia da comprendere sulla reale rilevanza delle AA sul piano epidemiologico e clinico. È evidente che il problema riguarda l'accuratezza diagnostica dei test utilizzati per le forme di AA non-IgE-mediate. Questa è, dunque,

un'altra delle grandi sfide della ricerca dei prossimi anni. Tra i test sierologici, l'unico che sembra essere utile è il dosaggio degli anticorpi di classe IgG anti-componenti proteiche alimentari. Questo è quanto dimostrato nella MRGE e in altre manifestazioni cliniche di AA. Tuttavia, è noto che la presenza di IgG antialimento nei primi mesi e anni di vita è un fenomeno fisiologico, quindi è probabile che solo livelli molto elevati di IgG specifiche siano indicativi di AA. Altro interessante test recentemente utilizzato è il CAST-ELISA (*Cellular Allergen Stimulation Test*) basato sul rilascio di leucotrieni da parte dei basofili *in vitro*, tuttavia si tratta di metodica non ancora ampiamente utilizzata e quindi che è necessario rivalutare. Ancor più sperimentale è un approccio *ex vivo* su biopsie intestinali che misura il rilascio *in vitro* di triptasi, *tumor necrosis factor* e altre citochine dopo stimolazione con antigeni alimentari. Alcuni di questi mediatori/marcatori di flogosi, prevalentemente quelli di origine dagli eosinofili (ECP, eotassina), possono essere dosati nelle feci e possono essere considerati tra i possibili *marker* di una condizione di AA, ma, ancora una volta, vi sono dati insufficienti per proporre questi test nella *routine* della diagnostica delle AA.

Quello che va comunque ricordato

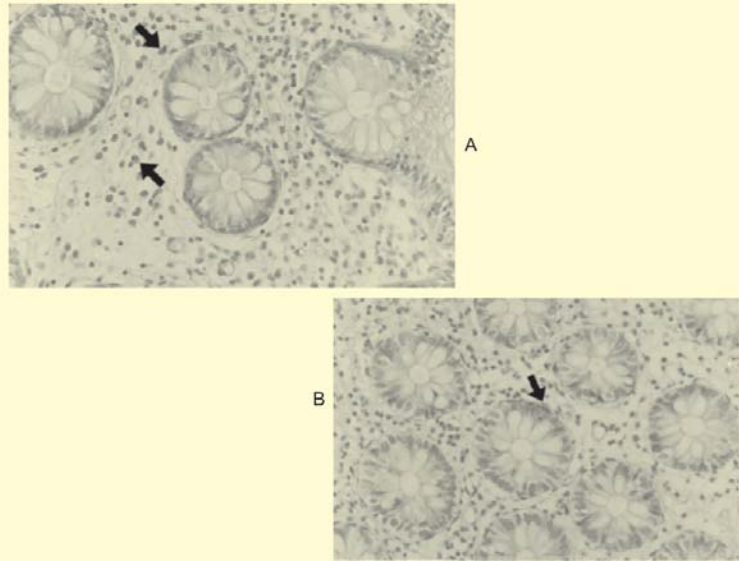
è che, in assenza di semplici e accurati test diagnostici, per le AA non-IgE-mediate si ricorre spesso alla composizione di "un *puzzle* diagnostico" e che il *gold standard* della diagnosi rimane la reazione al *challenge* clinico. Il "puzzle diagnostico" ha tra le sue "tessere" principali l'esame istologico. Ancora una volta, quel che viene ricercato nei preparati istologici è l'infiltrato intraepiteliale e nella lamina propria di linfociti e di leucociti eosinofili. Gli eosinofili sono stati segnalati come elementi caratteristici dell'istologia della mucosa del retto-colon in pazienti con stipsi da AA (Figura 1).

Altri elementi istologici considerati "suggestivi" di AA sono i linfociti gamma/delta, segnalati sia nella stipsi allergica sia in pazienti con iperplasia linfonodulare e AA. Tra gli aspetti che possono contribuire al "puzzle diagnostico" anche quelli endoscopici; tra essi, proprio la già citata iperplasia linfonodulare della mucosa intestinale (Figura 2) ha dimostrato di avere un buon valore predittivo per la diagnosi di AA.

Nella MRGE, un altro test strumentale, la pHmetria di 24 ore, ha dimostrato di avere un ottimo valore predittivo nella diagnosi di MRGE dovuta ad AA; in questo caso è la morfologia del tracciato pHmetrico a essere predittiva

Figura 1

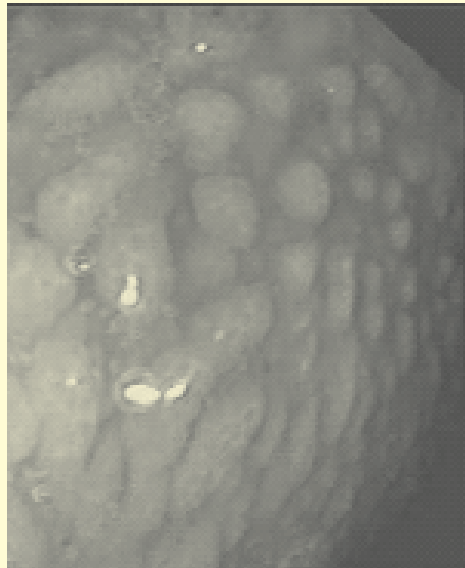
Istologia della mucosa rettale in un paziente con stipsi da AA. Si possono notare (frecche) eosinofili tra le strutture ghiandolari (A) ed eosinofili intraghiandolari (B).



Tratto da Iacono G et al. N Engl J Med 1998; 339: 1100-1104

Figura 2

Quadro di iperplasia follicolare dell'ileo terminale in un paziente con AA e sintomi gastroenterologici.



di AA. Nei pazienti con AA e sintomi da MRGE, infatti, il tracciato ha un andamento "fasico" caratterizzato da risalite del pH esofageo in corrispondenza di ogni pasto e da una progressiva caduta nelle ore successive (Figura 3).

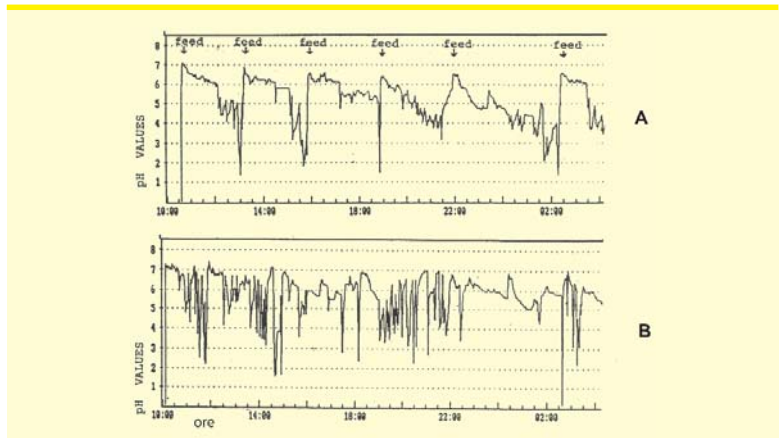
Il valore predittivo positivo per AA di questa tipologia di tracciato, in pazienti d'età pediatrica, è superiore al 90%.

lungo debba essere il tempo di osservazione. Generalmente, infatti, si ritiene che le reazioni dopo il *challenge* avvengano al massimo entro 24-48 ore dalla somministrazione dell'alimento sospetto. Tuttavia, vi sono dati che indicano che le reazioni cliniche possono divenire evidenti anche dopo 7 giorni dall'inizio del *challenge*. Questo fenomeno sembra

Figura 3

Tracciati pHmetrici di un paziente con MRGE da AA (A) e di un paziente con MRGE non dipendente da AA (B). Nei pazienti con AA si ha una progressiva e costante discesa del pH dopo ogni pasto (*feed*); nei pazienti senza AA si registrano severi e frequenti episodi di reflusso indipendenti dai pasti.

Tratto da Cavataio F et al. Am J Gastroenterol 1996; 91(6): 1215-1220



Tutti gli elementi citati, e altri ancora, componenti il *puzzle* della diagnosi di AA, necessitano di essere ulteriormente validati da ulteriori studi. Le future ricerche cliniche devono quindi proseguire in tal senso.

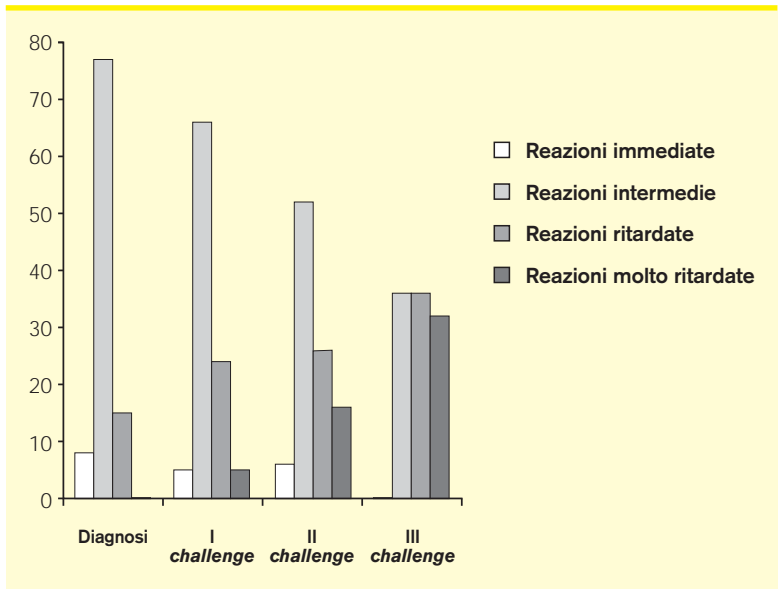
Infine, per quel che riguarda il "*challenge* diagnostico", cioè la valutazione della reazione clinica del paziente al momento della reintroduzione dell'alimento sospetto, è ancora da chiarire quanto

divenire sempre più frequente con il passare degli anni dal momento della diagnosi di AA (Figura 4). Ulteriori studi dovranno chiarire quanto frequenti sono le reazioni di AA molto ritardate e dunque, quali dovranno essere le modalità di corretta esecuzione dei *challenge* diagnostici.

Passando dalle prospettive di ricerca nel settore della diagnosi alla ricerca patogenetica, i punti da chiarire sono

Figura 4

Frequenza di reazioni immediate (entro 3 ore dal *challenge*), intermedie (entro 24 ore), ritardate (fra 24 e 72 ore) e molto ritardate (oltre 72 ore) al momento della diagnosi di AA e negli anni successivi. È evidente che con il passare degli anni le reazioni divengono sempre più ritardate rispetto all'esposizione all'alimento.



Tratto da Carroccio A et al. Allergy 2000; 55(6): 574-579

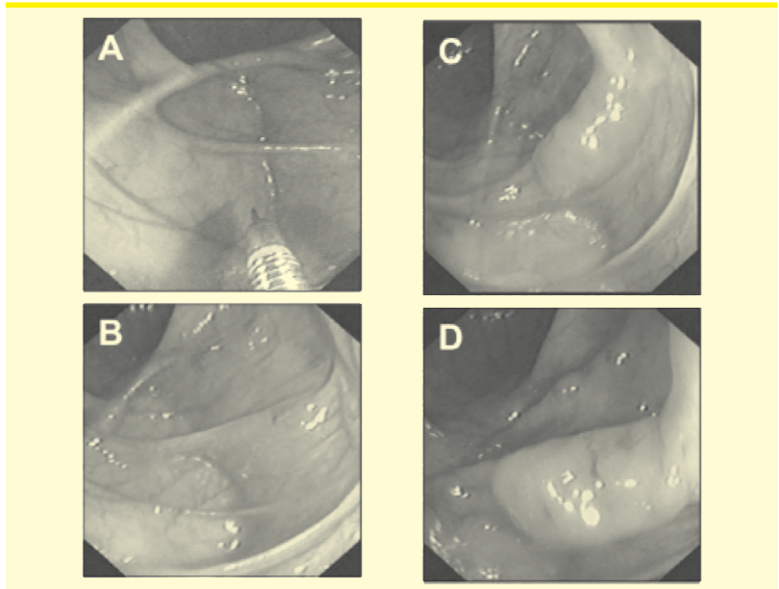
davvero numerosi. In termini un po' semplicistici si può affermare che l'obiettivo più importante è comprendere se le reazioni non-IgE-mediate dipendano da meccanismi immunologici Th1 o Th2. Non essendoci evidenza sierologica di elevati valori di IgE e osservando il ritardo delle reazioni cliniche del quale si è appena parlato, si potrebbe concludere che i meccanismi patogenetici siano "cellulo-mediati". Tuttavia, è stato dimostrato che in sede di mucosa intestinale, un test di provocazione con infiltrazione sottomucosa di antigene determina la formazione di un pomfo (Figura 5) esattamente come succederebbe con un *prick* test cutaneo nei

pazienti con allergia IgE-mediata. Questo fa pensare che i meccanismi immunologici possano essere molto simili e coinvolgere gli stessi elementi cellulari; quello che potrebbe differire è la "localizzazione" degli elementi di flogosi; in altre parole, nei pazienti con AA e manifestazioni gastroenterologiche non immediate è possibile che vi sia un "*homing* linfocitario" che fa della sede intestinale l'unico sito di reazione allergica. Poiché non vi sono assolutamente sufficienti elementi per affermare questa teoria, uno sviluppo della ricerca in questo settore sarebbe indispensabile.

Per quel che concerne, infine, le prospettive di ricerca terapeutica vi sono

Figura 5

Colonoscopic allergen provocation. In pazienti con IgE sieriche normali e con *prick* test cutanei negativi è stato dimostrato che l'inoculazione dell'allergene nella mucosa intestinale (A) causa la progressiva formazione di un pomfo che aumenta di dimensioni a distanza di 5, 10 e 15 minuti dall'inoculazione (B, C e D).



Tratto da Reimann HJ et al. Am J Gastroenterol 1988; 83: 1212-1219

molti filoni interessanti: la sperimentazione di peptidi tollerogenici, proteine ricombinanti, anticorpi neutralizzanti e antagonisti dei recettori delle citochine. Per esempio, è stato dimostrato che la sostituzione di un singolo aminoacido dell'allergene, nel sito di legame con le IgE, è in grado di determinare l'impossibilità di riconoscere l'antigene e, dunque, consente di prevenire la reazione allergica; ulteriori dati sperimentali in questa direzione sembrano indicare che si possa lavorare in teoria con qualunque antigene, così da ottenere "vaccini" utili in tutte le reazioni da AA IgE-mediate. In modelli animali, e più recentemente in studi pilota sull'uomo, sono

stati utilizzati anticorpi anti-IgE che sembrano essere utili nell'evitare le reazioni da AA. Il "mondo delle citochine" è poi un'attissima e stimolante fucina di ricerca; sia le citochine modulanti, che riducono la flogosi (IL-10 e TGF- β), sia le citochine proinfiammatorie stanno costituendo il *target* per nuovi approcci farmacologici. Tutti gli approcci terapeutici che abbiamo accennato non costituiscono però ancora la realtà del trattamento dei tanti pazienti che soffrono di AA; si tratta di terapie che necessitano di essere ulteriormente validate e sviluppate e che certamente sono una delle più interessanti e complesse prospettive della ricerca nel settore.

Bibliografia

- Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53(10): 1459-1464.
- Bentley SJ, Pearson DJ, Rix KJ. Food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983; 2(8345): 295-297.
- Bischoff SC, Mayer J, Wedemeyer J, Meier PN, Zeck-Kapp G, Wedi B, Kapp A, Cetin Y, Gebel M, Manns MP. Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy. *Gut* 1997; 40(6): 745-753.
- Burden S. Dietary treatment of irritable bowel syndrome: current evidence and guidelines for future practice. *J Hum Nutr Diet* 2001; 14(3): 231-241.
- Carroccio A, Montalto G, Custro N, Notarbartolo A, Cavataio F, D'Amico D, Alabrese L, Iacono G. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. *Allergy* 2000; 55(6): 574-579.
- Carroccio A, Scalici C, Maresi E, Di Prima L, Cavataio F, Noto D, Porcasi R, Averna MR, Iacono G. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(1): 33-42.
- Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Carroccio A. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-oesophageal reflux secondary to cows' milk protein allergy. *Arch Dis Child* 1996; 75(1): 51-56.
- Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Campagna P, Notarbartolo A, Carroccio A. Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnostic examinations are useful? *Am J Gastroenterol* 1996; 91(6): 1215-1220.
- Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, Walker NI. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(4): 516-522.
- Di Leo V, Yang PC, Berin MC, Perdue MH. Factors regulating the effect of IL-4 on intestinal epithelial barrier function. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129(3): 219-227.
- Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, Soresi M, Notarbartolo A. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(3): 822-827.
- Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339(16): 1100-1104.
- Iacono G, Ravelli A, Di Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S, Pirrone G, Licastro G, Carroccio A. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(3): 361-366.
- Jenmalm MC, Björkstén B. Exposure to cow's milk during the first 3 months of life is associated with increased levels of IgG subclass antibodies to beta-lactoglobulin to 8 years. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4 Pt 1): 671-678.
- Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M, Orkman E, Hunter JO. Food intolerance: a major factor in pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982; 2(8308): 1115-1117.
- Kapel N, Matarazzo P, Haouchine D, Abiola N, Guérin S, Magne D, Gobert JG, Dupont C. Fecal tumor necrosis factor alpha, eosinophil cationic protein and IgE levels in infants with cow's milk allergy and gastrointestinal manifestations. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(1): 29-32.

- Kokkonen J, Karttunen TJ, Niinimäki A. Lymphonodular hyperplasia as a sign of food allergy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(1): 57-62.
- Kósa L, Kereki E, Börzsönyl L. Copro-eosinophil cationic protein (ECP) in food allergy. *Allergy* 1996; 51(12): 964-966.
- Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975; 50(5): 351-356.
- Lee SS, Lee KY, Noh G. The necessity of diet therapy for successful interferon-gamma therapy in atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2001; 42(2): 161-171.
- Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR Jr; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 986-993.
- MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158(3): 1438-1445.
- McKee AM, Prior A, Whorwell PJ. Exclusion diets in irritable bowel syndrome: are they worthwhile? *J Clin Gastroenterol* 1987; 9(5): 526-528.
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Frémont S. Laboratory tests for diagnosis of food allergy: advantages, disadvantages and future perspectives. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003; 35(4): 113-119.
- Nanda R, James R, Smith H, Dudley CR, Jewell DP. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; 30(8): 1099-1104.
- Niec AM, Frankum B, Talley NJ. Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11): 2184-2190.
- Rabjohn P, West CM, Connaughton C, Sampson HA, Helm RM, Burks AW, Bannon GA. Modification of peanut allergen Ara h 3: effects on IgE binding and T cell stimulation. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128(1): 15-23.
- Raithel M, Weidenhiller M, Shaban M, Abel R, Tuchbreiter H, Backhaus B, Donhauser N, Baenkler HW, Hahn EG. Diagnostic use of mucosa oxygenation and histamine release experiments in patients with gastrointestinally mediated allergy (GMA). *Inflamm Res* 2003; 52(Suppl 1): S13-S14.
- Reimann HJ, Lewin J. Gastric mucosal reactions in patients with food allergy. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(11): 1212-1219.
- Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3): 1609-1616.
- Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004; 145(5): 606-611.
- Valenta R, Vrtala S, Focke-Tejkl M, Bugajska-Schretter, Ball T, Twardosz A, Spitzauer S, Grönlund H, Kraft D. Genetically engineered and synthetic allergen derivatives: candidates for vaccination against type I allergy. *Biol Chem* 1999; 380(7-8): 815-824.



www.istitutodanone.it