

## ALLERGIE E INTOLLERANZE ALIMENTARI

Enrica Riva, Enza D'Auria

Clinica Pediatrica- Azienda Ospedale San Paolo-Università degli Studi di Milano

### Definizioni

Il termine "allergia" venne per la prima volta introdotto dal pediatra austriaco Von Pirquet per indicare un'alterata risposta ad alcune sostanze che aveva osservato nei suoi pazienti. Da allora il termine allergia è stato a volte utilizzato in maniera impropria indicando come allergiche reazioni avverse di altra natura generando confusione anche tra gli addetti ai lavori. In realtà, il consenso sulla terminologia è presupposto fondamentale per porre una corretta diagnosi e per poter giungere non solo ad una adeguata terapia, ma anche a una prevenzione efficace. Al fine di assicurare una comunicazione priva di ambiguità tra gli operatori sanitari, è raccomandabile l'uso della terminologia proposta nei documenti dell'European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) e WAO. Secondo questa recente revisione, tutte le reazioni avverse di natura non tossica ad un alimento dovrebbero essere considerate delle reazioni di "ipersensibilità. Qualora si riesca a dimostrare una patogenesi immunologica della reazione si può correttamente parlare di allergia alimentare. In altre parole, per allergia alimentare (AA) si intende una risposta anomala del sistema immunitario, scatenata dal contatto con un alimento che comunemente viene assunto senza problemi.

A seconda del meccanismo patogenetico coinvolto, si possono distinguere un'allergia alimentare IgE mediata ed una allergia alimentare non IgE mediata. Se non è possibile dimostrare un coinvolgimento del sistema immunitario occorre utilizzare l'espressione "reazione da ipersensibilità non allergica". Questo gruppo di reazioni agli alimenti comprende attualmente quelle che in passato venivano chiamate "intolleranze alimentari". Con il termine di intolleranze alimentari si descrivono le risposte anomale all'ingestione di un alimento che avvengono certamente su base non tossica e nelle quali si possa escludere l'intervento del sistema immunitario. Queste costituiscono un gruppo eterogeneo di reazioni le cui manifestazioni sono spesso simili a quelle delle reazioni allergiche ed i cui meccanismi patogenetici possono essere molto variabili (enzimatico, farmacologico oppure non definito).

Tra le intolleranze su base enzimatica la più frequente e forse meglio documentabile nella pratica clinica è il deficit di lattasi intestinale. Nella sua forma primitiva congenita è talmente eccezionale (poche decine di casi descritti al mondo, per lo in Finlandia) da risultare irrilevante ai fini della pratica clinica. Più frequentemente essa si esprime, a qualunque età, nella forma secondaria a un danno dell'enterocita che può essere acuto (es. rotavirus, adenovirus, etc) oppure cronico (giardia, allergia alle proteine del latte vaccino, celiachia). Tuttavia, in caso si danno acuto della mucosa la rigenerazione dell'enterocità è molto rapida per cui la tolleranza ai carboidrati viene recuperata abitualmente in pochi giorni. Questo invita alla cautela nell'attribuire il "persistente" intolleranza al lattosio l'irregolarità dell'alvo successivo ad enterite acuta e suggerisce l'opportunità di ricercare, in questi casi, cause di diarrea cronica preesistenti ma misconosciute (es. celiachia).

Infine la forma di ipolattasia di tipo adulto consiste nella progressiva perdita dell'attività lattasica a partire del 3°-4° anno di vita fino a raggiungere in età adulta il 5-10 % dell'attività enzimatica presente alla nascita. E' una condizione genetica determinata la cui diffusione e l'età di inizio mostrano ampie differenze geografiche. E' più frequente e precoce tra i neri nordamericani, in Africa, nel Sud-Est asiatico ed in Sud America rispetto ai bianchi americani e nel Centro e Nord Europa; in Italia ha una prevalenza di circa 25- 50%. Si tratta, quindi, di un fenomeno più frequente nell'adulto e che in età pediatrica non interessa il bambino piccolo (dove forse più spesso viene ipotizzato) quanto piuttosto il bambino a partire dalla seconda infanzia.

Per quanto riguarda le allergie alimentari, gli allergeni sono antigeni che causano manifestazioni allergiche. La maggior parte degli allergeni che interagiscono con le IgE o le IgG sono proteine, spesso glicoproteine. Gli allergeni più comuni sono, nel bambino più piccolo, latte, uovo, grano, soia, cui si aggiungono grano e noci, mentre nell'adulto sono arachidi, noci, pesce, crostacei, molluschi, frutta, vegetali. Gli epitopi allergenici



alimentari maggiori sono stati identificati e sono anche stati clonati e sequenziali i geni di alcuni dei maggiori allergeni. Le sequenze aminoacidiche strutturali, sia sequenziali che conformazionali, sono responsabili delle reazioni crociate tra alimenti e possono essere particolarmente importanti per la persistenza dell'allergenicità al di là dell'età pediatrica (per esempio, l'ipersensibilità alla caseina): infatti le reazioni crociate sono più frequenti in caso di omologia aminoacidica superiore al 70% o quando due proteine condividano la sequenza di 8 o più aminoacidi.

### **Epidemiologia**

Le patologie allergiche hanno mostrato un trend epidemiologico in aumento negli ultimi dieci anni nei paesi con stile di vita di tipo "occidentale", tanto da configurare una vera e propria "epidemia allergica". Attualmente in Europa ben 17 milioni di individui risultano affetti da allergie alimentari, di cui 3, 5 milioni con meno di 25 anni.

La fascia di età più colpita dalle allergie alimentari in tutta Europa è quella fra zero e cinque anni con ben un milione e 200mila bambini allergici. Sono i dati diffusi in occasione del recente Food Allergy and Anaphylaxis Meeting dell'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Negli ultimi dieci anni il numero dei bambini allergici è raddoppiato, mentre i ricoveri per shock anafilattico nella fascia tra 0 e 14 anni sono aumentati di sette volte e le visite ambulatoriali pediatriche per allergia alimentare sono triplicate. In tutta Europa gli alimenti maggiormente responsabili di allergia sono il latte, le uova e noci, nocciole ed arachidi. La prevalenza delle allergie alimentari in Italia è stimata pari al 4% e l'allergia più frequente in età pediatrica è quella al latte vaccino.

### **Eziopatogenesi: il concetto di "tolleranza orale"**

Negli ultimi due decenni si è assistito ad un incremento sia delle patologie allergiche sia delle patologie autoimmuni. Questo ha portato a rivedere l'ipotesi igienica (teoria secondo la quale l'aumento delle patologie allergiche sarebbe dovuto ad un ridotto numero di infezioni contratto nelle prime epoche di vita legato a sua volta al miglioramento condizioni igienico-sanitarie) che spiegherebbe l'aumento delle allergie ma non delle patologie autoimmuni.

La teoria eziopatogenetica sulla quale la maggior parte degli studiosi attualmente concordano ritiene che alla base del fenomeno dell'aumento di entrambe queste patologie vi sarebbe una alterazione del funzionamento del network dei linfociti T regolatori.

L'allergia alimentare è il prodotto del fallimento del meccanismo della cosiddetta "tolleranza orale": il sistema immunitario mucosale mantiene la sorveglianza nei confronti delle proteine eterologhe che vengono assorbite a livello intestinale, montando una risposta immunitaria attiva nei loro confronti senza però sviluppare reazioni infiammatorie dannose sia a livello locale-mucosale che sistemico. Pertanto, la tolleranza orale non si configura come una "assenza" di risposta agli allergeni, bensì come una complessa "inibizione attiva" della risposta immunitaria nei confronti di questi peptidi.

Lo sviluppo della tolleranza orale sembra avvenire durante le prime critiche tappe dello sviluppo immunitario. Esistono crescenti evidenze che questo fenomeno potrebbe dipendere non soltanto dagli allergeni alimentari, ma piuttosto da un cambiamento nell'esposizione nei confronti di fattori chiave dell'immunomodulazione durante il periodo critico dei primi mesi di vita.

Lo sviluppo di una normale tolleranza in altre parole sembra dipendere oltre che da fattori genetici, da numerosi fattori ambientali presenti durante i primi contatti con gli allergeni, tra i quali una buona colonizzazione batterica intestinale; l'assunzione di fattori immunomodulatori chiave contenuti nel latte materno e nella dieta del bambino; le dosi di allergeni con le quali si viene a contatto ed il timing di esposizione agli allergeni stessi.

### **Manifestazioni cliniche dell'allergia alimentare**

Le manifestazioni da allergia alimentare sono la conseguenza delle reazioni avverse immunomediata che si verificano in seguito alla ingestione di alimenti. Esse riconoscono diversi meccanismi immunologici. Nelle forme IgE mediate la risposta immunologica anomala si verifica a causa della sintesi di IgE specifiche da parte di B-linfociti attivati da T-linfociti. 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. 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 di reazioni da AA. In età pediatrica circa il 50-60% dei casi di allergia alimentare è IgE-mediata, almeno per quanto riguarda l'APLV. Oltre alla non sempre netta distinzione tra allergie IgE mediate e non IgE mediate in termini di manifestazioni cliniche, occorre ricordare che esistono anche condizioni non sicuramente correlate con l'assunzione di alimenti, quali la sindrome del colon irritabile o le malattie infiammatorie croniche intestinali, i cui sintomi possono mimare reazioni avverse ad alimenti. È importante riconoscere tali condizioni cliniche, più frequenti nell'età adulta, per evitare che il paziente abbia una scorretta interpretazione della propria malattia e quindi una diagnosi errata di allergia alimentare. In generale, la popolazione tende ad attribuire all'allergia alimentare la causa di numerosi sintomi a carico di diversi organi e apparati, specialmente sintomatologia neurologica (cefalea-emicrania, sindrome tensionefatica, etc..).

È probabile che alcune di queste patologie in qualche caso possano essere associate ad AA, ma naturalmente la diagnosi deve essere ratificata secondo i criteri già ampiamente enunciati, non dimenticando mai comunque le cause più probabili e frequenti di quella specifica patologia, ricordando semplicemente di esercitare l'arte medica, e che la diagnosi differenziale nelle diverse patologie rappresenta il campo di maggiore impegno professionale da parte del medico.

Riportiamo nelle successive tabelle le principali manifestazioni cliniche dell'AA, sulle quali c'è parere unanime nella letteratura. È importante ricordare che le reazioni allergiche ad alimenti possono essere IgE-mediate o non IgE-mediate.

Le vie di accesso all'organismo dell'alimento possono essere per ingestione, per contatto diretto o per inalazione e possono portare a diverse reazioni sia per sede che per intensità. La cute, l'apparato gastroenterico e l'apparato respiratorio, sono gli organi e apparati più frequentemente interessati dall'allergia alimentare. La reazione allergica alimentare IgE-mediata è tanto più grave quanto più rapida è la sintomatologia che determina a quanti più organi e/o apparati interessa contemporaneamente, fino all'interessamento sistemico (anafilassi e shock anafilattico). L'AA nella sua forma più grave "anafilassi" interessa anche l'apparato cardiocircolatorio e spesso quello respiratorio. Nella maggior parte dei casi le reazioni IgE-mediate avvengono rapidamente, da pochi minuti a due ore circa dal pasto con proteine allergizzanti, ma possono essere anche ritardate rispetto all'assunzione dell'alimento, come nella dermatite atopica e/o nell'allergia gastrointestinale. L'intero apparato gastrointestinale può essere sede di manifestazioni secondarie ad AA con differente patogenesi immunologica. Queste si osservano soprattutto nel primo anno di vita e si risolvono molto spesso spontaneamente entro i 12-36 mesi.

Alcuni quadri clinici sono di gravità modesta anche se a volte disturbanti; altri quadri possono evolvere progressivamente fino a grave disidratazione, malnutrizione ed arresto della crescita. Nella tabella n. 3 sono riportati i differenti quadri clinici di presentazione delle manifestazioni gastrointestinali di AA nel bambino.

Le manifestazioni cliniche di allergia alimentare IgE-mediata a carico dell'apparato digerente sono: vomito, dolori addominali e/o scariche diarroiche, che compaiono dopo l'assunzione di cibi, come, per esempio, latte vaccino e uovo. Tali sintomi possono essere anche i primi sintomi di una reazione sistemica.

Poiché tale sintomatologia non è specifica, nella diagnosi differenziale vanno prese in considerazione altre patologie immunologiche non IgE-mediate (per esempio malattia celiaca e sindromi da malassorbimento) o non immunologiche, frequenti a carico dell'apparato gastroenterico (per esempio la sindrome del colon irritabile). La sintomatologia gastroenterica si manifesta diversamente anche in base all'età del bambino: le coliche del lattante, caratterizzate da pianto, irritabilità, distensione addominale, abbondante emissione di gas intestinale, che persistono per mesi. Esse raramente hanno una comprovata patogenesi immunologica, tuttavia, secondo alcuni studi, fino al 10-15% di coliche del lattante possono riconoscere un meccanismo IgE-mediato. Non essendo l'allergia alimentare IgE-mediata una causa frequente di coliche, non è opportuno, quindi, che il pediatra vi pensi come prima causa possibile di fronte ad un lattante con coliche. Il reflusso gastroesofageo nel



primo anno di vita, caratterizzato clinicamente da vomito alimentare, accompagnato in modo vario da pianto, da risvegli notturni e da scarso accrescimento, è stato ritenuto, in alcuni bambini, causato da allergia non IgE-mediata.

La prevalenza di tale associazione non è chiara e viene stimata tra il 16 e il 42% a seconda del tipo di popolazione studiata e del tipo di tecnica impiegata per studiare la sintomatologia. Pur riconoscendo una malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) primitiva imputabile a disfunzione primaria dello sfintere gastroesofageo inferiore ed una MRGE secondaria ad AA (flogosi allergica in grado di alterare la motilità gastroesofagea) un meccanismo fisiopatologico diverso, in molti casi le caratteristiche cliniche, PH-metriche ed istologiche non differiscono sostanzialmente tra le due condizioni. Pertanto, l'opzione dietoterapeutica deve essere considerata sicuramente in tutte quelle forme resistenti alla terapia antireflusso farmacologica.

La gastroenterite eosinofila (o gastroenteropatia eosinofila) è dovuta all'infiltrazione delle pareti di stomaco ed intestino da parte di eosinofili in assenza di vasculite. Nel 50% dei casi è presente eosinofilia periferica. La presenza di eosinofilia periferica isolata non è, comunque, evidenza sicura di allergia alimentare. La sintomatologia, prevalentemente post-prandiale, può essere legata a malassorbimento da interessamento mucoso (diarrea episodica, steatorrea, compromissione dell'accrescimento nel bambino e perdita di peso nell'adulto, anemia, sangue occulto nelle feci, dema da ipoalbuminemia), o di tipo ostruttivo (nausea, vomito, rifiuto ad alimentarsi, dolori addominali, senso di sazietà precoce), in caso di interessamento settoriale della muscolatura liscia intestinale. La gastroenterite eosinofila è rara nell'adulto.

La diagnosi è basata sull'esame istologico (con evidenziazione dell'infiltrazione eosinofila, che essendo disomogenea, può richiedere fino a 8 biopsie) e sull'eosinofilia periferica. Anche l'esecuzione di prick test e la determinazione sierica di IgE specifiche per alimenti può essere utile, ma, quanto più è precoce l'esordio, tanto è più probabile la negatività di tali tests. È pertanto una patologia allergica che può essere raramente IgE-mediata, più spesso non IgE-mediata. La sintomatologia è indotta da alimenti, generalmente quando sono presenti altri disordini atopici con IgE sieriche elevate, a volte una dieta di esclusione di 6-12 settimane, oltre che essere diagnosticata, può condurre alla risoluzione della sintomatologia.

La malattia può localizzarsi in qualsiasi tratto dell'intestino: è così denominata esofago-gastroenteropatia eosinofila. L'interessamento esofageo non è frequente nel bambino e può essere associato con il reflusso gastroesofageo. Nei bambini, d'altra parte, di regola il reflusso gastroesofageo non è associato ad eosinofilia. L'enterocolite alimento-indotta, generalmente non IgE-mediata, è presente nei bambini da 1 settimana a 3 mesi di vita e tende a risolversi, nella maggior parte dei casi, entro il terzo anno di vita.

La sintomatologia è caratterizzata da vomito, diarrea, a volte fino alla disidratazione e all'ipotensione, che si manifestano molte ore dopo l'assunzione di proteine alimentari, come latte e soia, ma, a volte, anche latte materno, presumibilmente per allergeni che vi sono passati.

I test cutanei sono spesso negativi, ma è presente sangue occulto nelle feci e in un terzo dei pazienti presenta inoltre acidosi e metaemoglobinemia.

La biopsia intestinale rileva appiattimento dei villi con infiltrazione della parete intestinale da parte di linfociti, eosinofili e mastociti. L'esecuzione di challenge orale con alimenti sospetti determina vomito e diarrea entro 3 ore e nel 15% dei casi anche ipotensione grave. La dieta di eliminazione risolve la sintomatologia entro 72 ore. In bambini più grandi e in adulti sono stati descritti sintomi simili dopo alimentazione con uovo, riso, grano, avena, noci, pollo, tacchino, pesce e arachidi.

La sindrome orale allergica è il più classico e frequente quadro clinico di una allergia alimentare IgE mediata e può manifestarsi in forma isolata o precocemente nel contesto di una reazione allergica generalizzata. La differente evoluzione dipende in gran parte dall'allergene alimentare responsabile. Il quadro clinico più frequente, quello localizzato alla cavità orale, è caratterizzata da eritema, edema e prurito della mucosa orale e faringea al diretto contatto con cibi scatenanti.

In questi casi l'allergene responsabile è più frequentemente un allergene nativo. Viene riferita più spesso nella adolescenza ed è causata soprattutto da una allergia alla frutta fresca (mela, kiwi, pesca, etc) o a vegetali freschi che cross-reagiscono con allergeni inalanti.

È molto frequente e si verifica nel 50-70% dei soggetti affetti da pollinosi, in specie da betulla, ambrosia o graminacee, soprattutto nel periodo successivo alla impollinazione.

L'inizio della sintomatologia avviene entro 5 minuti dal contatto con l'alimento e la risoluzione è spontanea. Solo nell'1-2% dei casi si ha l'evoluzione della sintomatologia verso reazioni sistemiche fino all'anafilassi. La cottura dell'alimento può diminuire l'allergenicità dell'alimento stesso.

La diagnosi è legata alla storia naturale e all'esito positivo di prick test e/o di prick by prick per gli alimenti in causa.



Sintomatologia gastroenterica (prevalentemente diarrea e sintomi da malassorbimento) è presente anche in errori congeniti del metabolismo come l'intolleranza al lattosio. Altri deficit enzimatici sono: il deficit di disaccaridasi, la galattosemia e la fenilchetonuria. In tali patologie, ovviamente la causa della patologia non è un meccanismo immunitario, ma il deficit genetico più o meno grave di un enzima.

Tra le manifestazioni cutanee di allergia alimentare, l'orticaria-angioedema è, tra le patologie cutanee di origine allergica, la più "famosa", cioè quella più frequentemente riferita dai pazienti. In realtà la prevalenza effettiva dell'allergia alimentare nell'orticaria viene stimata in meno del 5% dei casi.

Essa è caratterizzata da pomfi eritematosi che possono localizzarsi in qualsiasi regione corporea ed associarsi o meno ad angioedema soprattutto al volto, alle mani e ai genitali. Quando l'assunzione di alimento determina tale sintomatologia, la reazione ha inizio dopo pochi minuti dall'ingestione dell'alimento stesso e consente, quindi, una diagnosi agevole. Gli allergeni alimentari possono anche penetrare attraverso la cute integra o attraverso interruzioni della barriera cutanea.

Gli alimenti più frequentemente associati a questa sindrome sono nel bambino, uovo, latte, noci e arachidi; sono stati descritti quali causa dell'orticaria anche carne e vegetali crudi, frutta, riso, senape, birra e molti altri alimenti.

L'orticaria/angioedema acuto, che è IgE-mediato deve essere distinto dalla dermatite da contatto allergica e da irritanti, che riconoscono altri meccanismi patogenetici. Per quanto riguarda l'orticaria cronica (durata superiore ai 6 mesi), per la quale viene spesso sospettata l'allergia quale causa, raramente l'ipotesi di una patogenesi allergica viene confermata: nel bambino l'allergia sarebbe causa di orticaria/angioedema cronico nell'8% dei casi, mentre nell'adulto, nell'1,4% dei casi.

La dermatite atopica (DA) è una malattia cutanea cronica caratterizzata da lesioni eritemato-papulose che, cronicizzandosi, si evolvono verso la lichenificazione. Esse sono localizzate al volto, sulla superficie estensoria degli arti nel lattante, sulla superficie flessoria degli arti nella seconda infanzia e a livello di mani, piedi e superfici flessorie nell'adolescente e negli adulti. Caratteristica imprescindibile è il prurito. Anamnesticamente è spesso presente una storia familiare e/o personale di atopìa. L'EAACI ha coniato il termine di "AEDS", ovvero Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome, per correlare il ruolo dell'allergia (atopico) a quello della diagnosi clinica (eczema/dermatite).

L'associazione tra DA e allergia è studiata da lungo tempo ed è particolarmente rilevabile nei primi anni di vita. Soprattutto nel primo anno di vita la DA può essere aggravata da una ipersensibilità allergica agli alimenti. In questo caso, l'osservazione dei genitori ha un ruolo estremamente importante nella valutazione clinica: in ambienti diversi, senza modificare l'alimentazione, la dermatite può avere un'evoluzione diversa, riducendo la possibile correlazione dermatite-alimentazione.

È invece facilmente riconducibile ad una allergia alimentare l'eczema che compare o si aggrava quando il bambino assume un determinato alimento: in tal caso i test saranno spesso diagnostici. L'approccio in caso di DA prevede una fase di osservazione, più o meno lunga a seconda della gravità della sintomatologia.

L'esecuzione di skin prick test (SPT) e la ricerca di IgE specifiche per i più comuni allergeni alimentari (latte, uovo, grano, soia, poi arachide, noce e pesce) sono indicati laddove vi sia il sospetto di un possibile ruolo eziopatogenetico dell'allergia alimentare, ovvero in caso di dermatite di grado medio-severo e ad insorgenza precoce nei primi due anni di vita.

Nei casi di positività degli SPT o delle IgE specifiche si procede a dieta di esclusione mirata degli alimenti risultati positivi; nei casi più gravi quando il risultato dei tests sia negativo può essere indicata la dieta di eliminazione oligoantigenica (carboidrato noto, un frutto, un tipo di carne e olio d'oliva).

Il miglioramento della sintomatologia cutanea consente di eseguire, nella prima evenienza, un challenge di conferma, o, nella seconda evenienza, una reintroduzione graduale degli alimenti. A questo va associata la terapia medica, topica e sistemica, soprattutto in assenza di miglioramento della sintomatologia con la dietoterapia. Un'altra patologia che si presenta con sintomatologia cutanea è la dermatite erpetiforme. È una sindrome non IgE-mediata caratterizzata da un rash papulovesicolare cronico, intensamente pruriginoso a distribuzione simmetrica a livello delle superfici estensorie delle estremità e delle natiche. Molti pazienti con questa dermatite sono affetti anche da enteropatia sensibile al glutine. Nella cute, sia sana sia malata, dei pazienti affetti da dermatite erpetiforme sono presenti infiltrati di neutrofili con depositi di IgA e C3, caratteristicamente a livello della giunzione dermoepidermica, il cui riscontro istologico in altra sede è aspecifico. La diagnosi può essere raggiunta anche grazie all'immunofluorescenza diretta e ad accertamenti immunologici specifici. La dermatite erpetiforme può manifestare anche sintomi gastroenterici caratteristici della malattia celiaca, della quale rappresenta una variante clinica.

Le caratteristiche istologiche delle lesioni intestinali nella dermatite erpetiforme sono sovrapponibili, infatti, a quelle della malattia celiaca, con atrofia dei villi e infiltrati infiammatori. Auto antigeni transglutaminasi,



patognomonici di malattia celiaca, sono stati rilevati a livello epidermico nella dermatite erpetiforme. Talvolta anche manifestazioni cliniche delle alte e basse vie aeree, quali rinocongiuntivite, edema laringeo e asma bronchiale, possono essere causate da allergia IgE-mediata per ingestione o inalazione di allergeni alimentari. Tali sindromi respiratorie da esposizione ad alimenti sono raramente presenti in modo isolato, mentre si accompagnano generalmente a sintomi che coinvolgono il tratto gastrointestinale e la cute. In pazienti già affetti da rinite allergica la prevalenza di rinite da allergia alimentare è circa il 6,5%, mentre la percentuale di pazienti con allergia alimentare che presentano, dopo challenge orale, sintomatologia rinica è tra il 5 e il 20% dei casi. Va distinta dalla rinite allergica da alimenti, tra le altre, anche la rinite gustativa, che si manifesta senza arrossamento al volto (presente nella sindrome di Frey) e che rappresenta una manifestazione di rinite vasomotoria.

L'asma è stata, invece, rilevata nel 5% dei bambini affetti da allergia alimentare. Gli alimenti che possono scatenare una sintomatologia asmatica mediante inalazione, sono le arachidi, la carne, il pesce, i molluschi, il latte, con crisi che possono anche essere particolarmente severe. In ambito professionale molti alimenti sono stati chiamati in causa per sintomi respiratori da inalazione: farine, granchio, soia, pesce, frutta, tè essiccato, caffè tostato, caseina, vongole, gamberetti. Comunque anche in altri ambienti sono possibili sintomi respiratori all'inalazione di alimenti in soggetti estremamente sensibilizzati. I soggetti che sviluppano una reazione da inalazione di allergene alimentare non presentano necessariamente reazione in caso di ingestione dello stesso allergene (per esempio l'asma professionale di Baker), ma i soggetti, sensibilizzati originariamente per via inalatoria, possono sviluppare una reazione da ingestione dell'alimento.

La diagnosi di asma da allergia alimentare si basa sull'anamnesi, sulla valutazione clinica e strumentale con la spirometria, sui test allergologici in vivo ed in vitro, confermati sempre dall'esecuzione di challenge, preferibilmente in doppio cieco. La terapia è basata sull'eliminazione dalla dieta del/degli alimenti confermati dai challenge, ponendo attenzione alle eventuali possibili contaminazioni alimentari ed alle modalità alternative di contatto con gli allergeni alimentari (inalazione).

La sindrome di Heiner o emosiderosi polmonare indotta da latte vaccino va sospettata nel lattante che presenta tosse cronica, broncospasmo, arresto dell'accrescimento, cui si associano anemia microcitica ipocromica, presenza di sangue occulto nelle feci, emosiderosi e infiltrati polmonari ricorrenti. È una rara condizione di ipersensibilità polmonare non IgE-mediata, caratterizzata dalla presenza, nel siero dei pazienti affetti, di proteine precipitine del latte vaccino, correlate alla patogenesi della malattia, il cui meccanismo immunopatogenetico non è ancora stato completamente chiarito. In altri casi la sindrome di Heiner è stata correlata all'uovo e alla carne di maiale. La presenza di eosinofilia nel sangue periferico, associata ad anticorpi precipitanti l'antigene responsabile, viene considerata una condizione necessaria, ma non sufficiente a porre la diagnosi. Una dieta priva di proteine del latte vaccino può condurre ad un miglioramento clinico, mentre la reintroduzione nella dieta delle suddette proteine può provocare la ripresa dei sintomi e un peggioramento del decorso clinico.

L'anafilassi è l'"end point" di questa descrizione sintomatologica di allergia alimentare.

È la sindrome più temibile per potenziale gravità, con cui si può manifestare l'allergia alimentare IgE-mediata. Essa è una reazione generalizzata, che coinvolge più di due organi e che mette a rischio la vita del paziente. Recentemente una commissione di esperti ha inteso definire l'anafilassi le gravi reazioni allergiche che comprendono oltre all'interessamento cutaneo, anche un interessamento delle basse vie respiratorie e/o dell'apparato cardiovascolare. L'anafilassi da allergene alimentare è causata dal contatto diretto con l'alimento a cui il paziente è allergico. Gli allergeni alimentare sono più facilmente causa di grave anafilassi in pazienti asmatici e allergici ad arachidi, noci o frutti di mare. Anafilassi in pazienti asmatici e allergici ad arachidi, noci o frutti di mare. In bambini che vivono nel nord dell'America l'anafilassi si verifica più frequentemente dopo ingestione di arachidi, noci pesce, crostacei, latte e uova. Generalmente il pallore e la riduzione della pressione sono preceduti da manifestazioni cutanee, come prurito, orticaria/angioedema (edema delle palpebre, delle labbra, della lingua), respiratorie, come rinocongiuntivite (starnutazione, rinorrea, lacrimazione), spasmo laringeo (stridore, disfonia), asma bronchiale (tosse, sibili, dispnea), gastroenteriche come crampi addominali, vomito, diarrea), neurologiche con variazioni nel livello di attività, generali (sensazione di "malessere" riportata dal paziente).

In tali evenienze si deve intervenire prontamente con un adeguato trattamento salvavita, altrimenti il collasso cardio-circolatorio può aggravarsi e condurre al decesso. In caso di anafilassi IgE-mediata, la diagnosi si basa sulla presenza di IgE specifiche seriche e/o cutanee.

La beta-triptasi serica (che viene liberata durante la de granulazione mastocitaria) è elevata nella prima ora dall'inizio dell'episodio e può rimanere elevata fino a 12 ore, specie negli episodi di anafilassi da puntura d'insetti o da farmaci. Essendo stabile a temperatura ambiente, può essere dosata anche su campioni di siero



ottenuti post-mortem. In caso di anafilassi da alimenti, comunque, la betatriptasi è raramente elevata, probabilmente perché, in questo tipo di reazione, sono coinvolti basofili e monociti-macrofagi, più che mastociti. Elevati livelli di alfatriptasi (o triptasi immatura) possono, però, anche indicare la presenza di mastocitosi, come agente causale dell'episodio. Infatti, questa patologia è caratterizzata da iperproduzione basale di alfatriptasi. Fino a 24 ore dopo l'inizio dei sintomi è possibile anche ritrovare nelle urine metili stammina.

I segni e i sintomi generalmente insorgono entro pochi minuti raggiungendo il loro apice in 3-30 minuti, ma, occasionalmente, compaiono anche dopo un'ora dall'ingestione dell'agente scatenante. Possono seguire un decorso unifasico, con risoluzione entro alcune ore dall'inizio della terapia, o, come succede nel 20% dei casi, hanno un andamento bifasico. Il tempo medio di comparsa delle reazioni di seconda fase è di 10 ore, anche se sono stati documentati casi di reazioni di seconda fase insorte dopo 24-48 ore dalle manifestazioni iniziali. L'anafilassi in generale e l'anafilassi alimentare in particolare devono essere distinte da altre patologie sottoelencate.

Sono quadri clinici importanti per frequenza e gravità, facilmente distinguibili dall'anafilassi:

- Il distress respiratorio, a volte determinato da corpi estranei in trachea;
- Le sindromi epilettiche, in cui prevale l'ipotonìa e la perdita di coscienza;
- Manifestazioni orticarioidi in corso di gastroenteriti, specie se persistenti

Inoltre, le reazioni vaso-vagali, che più frequentemente mimano un'anafilassi, sono caratterizzate da ipotensione, pallore, debolezza, nausea, vomito e sudorazione profusa; riconoscono come causa, di solito, uno stress fisico o emozionale. Esse presentano bradicardia e non tachicardia, mentre la pressione arteriosa può essere normale; poiché la frequenza cardiaca può essere normale o ridotta anche in corso di anafilassi vera (come riportato in corso di anafilassi da puntura d'insetto), un importante criterio di diagnosi differenziale è l'assenza di broncospasmo e soprattutto di manifestazioni cutanee, quali orticaria, angioedema e flush. L'anafilassi va, inoltre, distinta da altre cause di shock. Lo shock ipovolemico può seguire a sintomi gastroenterici (diarrea e dolori addominali) ma, come in tutte le forme ipotensive, è assente l'interessamento cutaneo. Gli shock ipovolemico, settico e cariogeno, inoltre, presuppongono solitamente una patologia di base, che facilita la diagnosi differenziale.

## Diagnosi

La diagnosi di allergia alimentare è complessa e parte innanzitutto dall'anamnesi familiare e personale e da un accurato esame obiettivo.

L'anamnesi costituisce il cardine della diagnosi e in caso di reazioni acute come l'anafilassi e/o l'orticaria verificatosi dopo l'ingestione isolata di un singolo alimento (es. uovo) presenta un elevato valore predittivo. La clinica fornisce informazioni atte a selezionare i test diagnostici a cui sottoporre il paziente e consente di decidere se sia possibile effettuare il test di provocazione orale con l'alimento (TPO). Il TPO rileva obiettivamente come solo il 30-40% delle riferite reazioni alimentari sono da ricondurre ad allergia. Nel raccogliere l'anamnesi sarà fondamentale insistere sull'attenta descrizione dei sintomi, sul tempo intercorso tra l'ingestione dell'alimento e la loro comparsa, sulla frequenza delle reazioni, sulla quantità di alimento necessaria ad evocarle e dello stato fisico dell'alimento (cotto, crudo), sull'epoca in cui si è verificata l'ultima importante reazione, su eventuali fattori associati (attività fisica, assunzione di farmaci), sui farmaci somministrati per contrastarla, sul contatto accidentale con altre sostanze (contaminazione con altri cibi; acari della polvere), sulla riproducibilità dei sintomi, specialmente quelli soggettivi (disturbi dell'umore, cefalea), sintomi, questi ultimi, spesso attribuiti all'allergia alimentare, ma con scarse evidenze in proposito.

L'anamnesi è importante anche per la descrizione del quadro presentato dal bambino, che spesso giunge all'osservazione medica a sintomatologia scomparsa o modificata rispetto a quella che ha indotto i genitori a chiedere il consulto. La diagnosi attenta di allergia alimentare è anche il presupposto fondamentale per fornire informazioni adeguate alla famiglia, da un lato, evitando di creare false malattie e/o stati d'ansia, che possono degenerare in isolamento o iperprotezione del bambino, dall'altro, consentendo alla famiglia di attuare una terapia, oltre che corretta, anche realmente efficace.

I bambini possono diventare allergici ad alimenti nei modi più vari. L'anamnesi è fondamentale per conseguire i migliori risultati con i test specifici, anche se gli skin prick test (SPT) ed il dosaggio delle IgE specifiche non diagnosticano con precisione lo sviluppo di malattia in seguito all'ingestione di un determinato alimento.

Se per l'allergia alimentare possono essere eseguiti la determinazione di IgE totali sieriche, il prick test, la determinazione di IgE specifiche, il patch test, è certo che il test di scatenamento o test di provocazione orale con l'alimento in causa è uno strumento indispensabile per la diagnosi corretta di allergia alimentare. Mentre per la diagnosi di allergia respiratoria i test cutanei sono spesso diagnostici e raramente si deve ricorrere ad altri



accertamenti per confermare la diagnosi, l'allergia alimentare incontra maggiori difficoltà diagnostiche e i tests assumono valore diagnostico diverso per ciascun alimento.

Il prick test consiste nell'applicazione sulla pelle del bambino di una goccia dell'allergene da testare, nel pungere la cute con una apposita lancetta ed osservare la reazione dopo 15 minuti, considerando positivo un pomfo di diametro superiore a 3 millimetri con o senza alone di iperemia. Lo SPT ha un ruolo accessorio nella diagnosi di allergia alimentare. Se confrontato con i risultati forniti dal test di provocazione alimentare (= allergia clinica: sì o no), lo SPT per alimenti è caratterizzato da un valore predittivo positivo (VPP= probabilità che il bambino sia realmente allergico una volta che lo SPT sia risultato positivo) relativamente basso per la maggior parte degli alimenti: solo il 25-30% dei pazienti con SPT positivi sviluppano una reazione immediata quando sottoposti a test di provocazione orale con alimenti. Inoltre, un test cutaneo può permanere positivo anche dopo l'acquisizione di tolleranza all'alimento specifico.

Al contrario, il valore predittivo negativo del prick test è elevato (80-90%), sempre rispetto al test di provocazione, per cui una risposta negativa esclude nella quasi totalità dei casi una risposta IgE mediata. In altre parole, gli SPT possiedono in generale una elevata specificità ma una scarsa sensibilità anche se tuttavia, entrambe queste caratteristiche variano con il tipo di alimento considerato. Infatti, se l'accuratezza viene valutata alimento per alimento ed allergene per allergene, si possono registrare eccezioni a questa regola. Per esempio la sensibilità e la specificità di uno skin prick test commerciale per la carne bovina risultano sorprendentemente elevate con l'impiego del teorema di Bayes.

E' da proscrivere la pratica clinica, a volte tutt'ora seguita, di eliminare dalla dieta di un bambino alcuni alimenti sulla base della sola positività del prick test, senza considerare attentamente la storia clinica del paziente. E' utile ricordare che prick preparati con estratti del commercio possono rappresentare un'indagine indicativa per l'allergia a proteine stabili, come quelle del latte vaccino e dell'uovo, mentre per frutta e verdura il test va eseguito con l'alimento fresco (il cosiddetto prick by prick), perché queste proteine allergeniche sono labili e vengono spesso alterate dalla preparazione industriale. Benché limitati dal medesimo problema metodologico, dati simili sono stati prodotti anche per il dosaggio delle IgE specifiche mediante CAP system. Le loro specificità e sensibilità sono paragonabili a quelle dello SPT.

Per positività elevate, alcuni dosaggi CAP (quello per latte, uovo, grano, soia, arachide e pesce) sono stati accreditati di un alto valore predittivo positivo, tale da rendere praticamente evitabile l'esecuzione del Tdp (tabella n.6), anche se tuttavia a tale riguardo non è unanime il consenso sulla opportunità di evitare l'esecuzione del test di provocazione. D'altro canto, la sensibilizzazione ad alimenti è un potente fattore predittivo dello sviluppo successivo di sensibilizzazione allergica per i comuni aeroallergeni dell'infanzia. In particolare è stato documentato che la presenza di IgE specifiche per l'albumina (>0,35 kUI/L) correla con lo sviluppo di asma. In combinazione con un'anamnesi familiare positiva per atopia, questo fattore è altamente predittivo di allergia ad inalanti all'età di 3 anni con una specificità del 99% ed un valore predittivo positivo del 78%. Un terzo ausilio per la diagnosi di allergia alimentare è l'atopy patch test (APT), attualmente sotto attenta investigazione, perché potrebbe fornire molte indicazioni sulle reazioni agli alimenti mediate dai linfociti T. E' stato recentemente osservato che mentre i genitori spesso riconoscono gli alimenti che scatenano eczema associato ad orticaria e li evitano, è assai più difficile per loro identificare gli alimenti responsabili di reazioni ritardate. Quest'osservazione conferisce interesse a tali studi.

I TPO o test di scatenamento o, con il termine inglese, i "challenges" sono prove diagnostiche, in vivo, che vengono eseguite per confermare, in via definitiva, una preliminare e sospetta diagnosi di allergia alimentare. I TPO possono essere condotti con tre diverse modalità:

In aperto dove tutti sono a conoscenza del tipo di alimento che viene proposto

In cieco semplice dove il Pediatra è al corrente ed il bambino e i genitori no

In doppio cieco contro placebo (DBPCFC) dove né il pediatra né il bambino con i genitori sono al corrente del tipo di alimento somministrato in quel momento

Nel 1972, May iniziò, nei bambini con asma bronchiale, un'indagine sistematica per le reazioni allergiche ad alimenti utilizzando i DBPCFC che rappresentano oggi il gold standard per la diagnosi di allergie alimentari. La prova consiste nella somministrazione per os, in doppio cieco e, di norma, in giorni diversi, di quantità crescenti di placebo e dell'alimento in questione. In realtà, nell'età pediatrica, spesso è sufficiente effettuare il test di provocazione in aperto, somministrando l'alimento come tale, poiché la componente psicologica è trascurabile. Il cieco deve essere triplo perché neanche i genitori devono essere a conoscenza dell'alimento proposto in quel momento (verum o placebo). Ciascuno di questi tre test è in grado, da solo, di svelare le reazioni allergiche immediate (IgE-mediate) e tardive (non IgE-mediate) agli alimenti. Benché in assenza di studi comparativi per alcuni parametri specifici (come ad esempio l'intervallo di tempo fra due challenge successivi o l'incremento





delle dosi proposte) non sia possibile stilare delle linee guida, che possano uniformare ogni passaggio nelle procedure dei TPO, una position paper dell'EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) ha contribuito a definire e standardizzare alcune caratteristiche dei TPO.

Le novità nella diagnosi di allergia alimentare sono legate alle nuove conoscenze di biologia molecolare, che hanno permesso di mappare gli epitopi (porzioni di antigene che entra in contatto con il sito di legame specifico di un anticorpo IgE o con il recettore per l'antigene delle cellule T; gli epitopi sono formati da pochi aminoacidi (8-15) e si distinguono in maggiori o dominanti e minori) di molti degli allergeni principali di svariati alimenti e la sede in cui le IgE specifiche dei pazienti si legano a queste proteine. E' emerso chiaramente che sia epitopi conformazionali (che dipendono dalla struttura terziaria delle proteine) sia quelli sequenziali (cioè legati alla struttura primaria) possono essere responsabili di reazioni allergiche. Tuttavia gli individui che possiedono IgE verso epitopi sequenziali reagiscono al cibo in ogni forma (cibo cotto o estremamente idrolizzato), mentre coloro che reagiscono agli epitopi conformazionali possono tollerare piccole quantità di cibo dopo estensiva cottura o parziale idrolisi; dato che questi metodi alterano la struttura tridimensionale delle proteine con conseguente perdita di allergenicità delle stesse. Inoltre è stato dimostrato che i pazienti allergici agli epitopi sequenziali (almeno per latte e uovo) tendono ad avere una allergia persistente nel tempo.

Ulteriori dati hanno dimostrato che valutando l'eterogeneità del numero di IgE che si legano ad antigeni di un determinato cibo si potrebbero individuare quei soggetti che hanno reazioni più severe all'alimento: coloro che hanno IgE che legano molti epitopi hanno reazioni più gravi rispetto a coloro che ne legano in minor numero. Tali moderne tecniche di microarray, derivate da quelle per la sequenziazione del DNA, consentono di ottenere con pochissimi microlitri di siero il profilo delle IgE specifiche del paziente verso un elevatissimo numero di antigeni (sia molecole purificate, ottenute con tecnica di ingegneria molecolare, sia epitopi).

Si spera che, nel giro di pochi anni, con queste nuove tecnologie miniaturizzate, in via di avanzato sviluppo, possiamo identificare i pazienti che reagiranno ad uno specifico cibo, identificando potenziali cross-reattività sulla base di epitopi omologhi e predire la severità della loro allergia e se essi potranno divenire tolleranti con il passare del tempo. In conclusione la diagnosi di allergia alimentare è sempre più basata su dati scientifici ed è una parte importante della professionalità del medico e del pediatra in particolare.

Oltre ad essere fondamentale per una terapia corretta, assume un importante valore prognostico in considerazione del fatto che la sensibilizzazione ad alimenti rappresenta un fattore predittivo del successivo sviluppo di sensibilizzazione allergica ai comuni aeroallergeni dell'infanzia. Pertanto un'accurata diagnosi di allergia alimentare rappresenta oggi più che mai un possibile contributo alla comprensione dello sviluppo della marcia allergica.

### **Trattamento delle allergie alimentari: dieta di esclusione e immunoterapia**

In generale si può affermare che la gestione dell'allergia alimentare è basata su 3 capisaldi fondamentali: evitamento, educazione, farmacoterapia.

Attualmente il solo trattamento disponibile è l'evitamento dell'alimento o degli alimenti identificati come allergizzanti per il paziente in esame. Comunque una dieta di evitamento sembra più facile da prescrivere che da mettere in pratica visto che i bambini possono essere estremamente sensibili a minime quantità e lo scatenamento della sintomatologia può essere un ingrediente comunemente usato in altri alimenti. Oltre all'ingestione, anche il contatto cutaneo e l'inalazione.

Come già segnalato, possono essere fattori scatenanti di reazioni gravi. La cottura e specialmente i processi industriali di trattamento al calore dell'alimento possono permettere ad individui sensibilizzati di tollerare alimenti che, crudi, possono aver provocato reazioni a rischio vita. Il controllo del percorso di assunzione (assimilazione) è l'unico fattore di rischio modificabile che interessa tutte le manifestazioni cliniche di allergia alimentare, comprese le reazioni ritardate e la dermatite atopica. Tuttavia, mentre una dieta di eliminazione può essere realizzata facilmente quando l'alimento incriminato è consumato solo saltuariamente e possiede un valore nutrizionale limitato o è facilmente sostituibile, essa è difficilmente proponibile in presenza di molteplici fattori scatenanti allergizzanti, che sono ubiquitari, ma anche in caso di diete che richiedano l'eliminazione di proteine ad alto valore nutrizionale.

Studi clinici in doppio cieco controllati con placebo evidenziano che il latte vaccino, l'uovo, il grano, la soia, il pesce e l'arachide sono responsabili di più del 90% delle allergie alimentari in età pediatrica. Sorprendentemente pochi studi sono stati intrapresi per valutare l'impatto nutrizionale di una dieta di esclusione di un singolo alimento o di una dieta di esclusione estensiva.



La principale preoccupazione dei pediatri resta l'accrescimento: per esempio la qualità dello sviluppo sembra ridotta tra i bambini allergici, in particolare quelli con dermatite atopica. Secondo le ipotesi correnti, una crescita ridotta nell'infanzia potrebbe segnalare o determinare effetti negativi negli anni successivi. Tuttavia non è ancora chiaro se siano responsabili, insieme o separatamente, la malattia in sé, una dieta ristretta o fattori genetici. Indipendentemente dalla causa reale, i lattini formulati per lattanti e per le diete dei bambini richiedono una precisa valutazione degli aspetti nutrizionali su una base strettamente individuale. Di conseguenza è consenso nella letteratura che diete estensive possono essere utilizzate come mezzo diagnostico solo per brevi periodi e che è fondamentale fornire una dieta bilanciata che contenga in modo adeguato proteine, calorie, oligoelementi e vitamine.

Questo è più importante per i bambini più piccoli con allergia alle proteine del latte vaccino, le cui esigenze nutrizionali richiedono la garanzia di un bilanciato rapporto calorico-proteico, una composizione aminoacidica e una sorgente adeguata di calcio. Ignorare questi principi può condurre a diete improprie, a volte con effetti drammatici.

Un'ultima considerazione nella pianificazione della gestione dietetica dell'allergia alimentare viene dalla storia naturale della malattia: molti lattanti non presentano più reazione clinicamente evidente all'alimento all'anno di vita. Così il 90% dei bambini allergici alle proteine del latte e il 50% di quelli allergici all'uovo nel primo anno di vita, possono tollerare il latte e l'uovo dal terzo anno di vita.

L'allergia, o la percezione familiare dell'allergia alimentare, può anche influenzare lo sviluppo di salutari abitudini alimentari. Clinicamente questo comporta la necessità di rivalutare annualmente tutti gli interventi dietetici e le strategie di esclusione alimentare con i genitori del paziente. La desensibilizzazione (immunoterapia) nell'allergia alimentare non rappresenta attualmente un'alternativa alla dieta di eliminazione. Un protocollo di desensibilizzazione, che riduca il rischio di reazioni più gravi, associato a diete di eliminazione nei bambini affetti da allergie alimentari potrebbe ipoteticamente essere utile. Tuttavia l'immunoterapia con allergeni alimentari non si è dimostrata decisamente efficace o sicura. La somministrazione sottocutanea di estratti naturali o modificati di arachidi è stata tentata, ma le somministrazioni hanno provocato reazioni sistemiche o gravi effetti avversi. In assenza di studi di coorte in cieco, restano dubbi sull'effettiva efficacia della desensibilizzazione orale con proteine del latte vaccino.

Dall'evidenza aneddotica in alcuni casi numerose argomentazioni sono contrarie a questo metodo d'induzione alla tolleranza. Innanzitutto l'allergia alle proteine del latte vaccino non è una condizione permanente per tutta la vita. Inoltre la tolleranza tende a scomparire se il bambino non assume giornalmente le proteine del latte vaccino. Clinicamente l'evidenza indiretta di miglioramento della sintomatologia, in pazienti sensibilizzati alle proteine del latte vaccino, assumendo dosi crescenti di latte, suggerisce, al contrario, l'aumento della sensibilizzazione e dell'allergia alimentare. Questo è anche dimostrato dall'aumentato rischio di allergia alle proteine del latte vaccino in caso d'introduzione precoce in epoca neonatale di latte vaccino; parimenti tale rischio viene ridotto ritardando l'introduzione di allergeni alimentari.

Nel 2006, pertanto, l'ACAAI Food Allergy Parameter ha qualificato l'immunoterapia per allergia alimentare come sperimentale e non come un'attuale opzione clinica. Comunque, la ricerca è in corso e l'uso futuro di allergeni ricombinanti o peptidi sintetici per desensibilizzazione potranno divenire più promettenti. Un altro problema nella gestione dell'allergia alimentare è rappresentato dai prodotti alimentari del commercio. L'etichettatura è una questione rilevante per i consumatori allergici agli alimenti sia in ordine agli alimenti trattati, sia per quanto riguarda gli alimenti preconfezionati. L'assunzione accidentale di allergeni alimentari di alimenti trattati preconfezionati, dovuta ad etichettature non chiare, è certamente un fattore di rischio modificabile. Una siffatta legislazione, volta alla protezione del consumatore, ha determinato ora, per assurdo, il rischio opposto: pur non prevedendo l'indicazione in etichetta di potenziali contaminanti. Molti produttori indicano sull'etichetta la scritta può contenere, come avvertimento di una contaminazione che potrebbe essersi verificata nella preparazione di quell'alimento.

Per quanto riguarda le reazioni crociate tra alimenti è noto che le allergie multiple ad alimenti sono rare e il challenge alimentare conferma l'allergia a non più di uno o due alimenti. Pertanto raramente è necessaria una dieta di eliminazione estensiva e sono da evitare diete di eliminazione basate su presunte reazioni crociate tra proteine diverse. Perfino per quanto riguarda la carne bovina, che contiene antigeni comuni e sequenze aminoacidi che omologhe al latte vaccino, con una prevalenza d'ipersensibilità alla carne bovina in bambini allergici al latte vaccino fino al 20% e la presenza di allergia al latte vaccino praticamente nel 100% dei bambini allergici alla carne bovina, è possibile modificare la reattività clinica in bambini allergici alla carne bovina con trattamenti termici industriali, più che con la cottura domestica.



Liofilizzati e omogeneizzati di carne diventano così alternative alimentari efficaci in bambini allergici alle proteine del latte vaccino. In bambini allergici al latte l'eliminazione degli alimenti potenzialmente crossreattivi con il lattice (banana, castagna, avocado, kiwi, papaya, mango, frutto della passione, ananas, pompelmo, arancia, pesca, melone, patata, pomodoro, sedano e arachide) è giustificato dopo un'attenta valutazione allergologica solo per gli alimenti più frequentemente cross-reattivi, salvo per quelli finora già consumati liberamente dal paziente.

La prescrizione della dieta è e deve essere considerato un atto medico. Come tale la dieta deve sempre essere giustificata, prescritta e supervisionata dal pediatra, coadiuvato da figure professionali qualificate. La dieta di esclusione, se opportunamente prescritta, comporta dei benefici in termini di riduzione della flogosi allergica immuno-mediata.

Il pediatra riveste un ruolo centrale nel seguire e monitorare il bambino affetto da allergia alimentare, 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 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 permette 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.

### **Dietoterapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino: la scelta della formula**

Per quanto riguarda il trattamento dietetico vero e proprio dell'APLV, che risulta essere l'allergia alimentare più frequente, per i lattanti nutriti artificialmente, devono essere utilizzate formule speciali che consentano da un lato il miglioramento della sintomatologia allergica e dall'altro 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 allergia alle proteine del latte vaccino. 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). Nel caso in cui il lattante non sia allattato al seno, viene raccomandato l'utilizzo delle formule idrolisate ad idrolisi estensiva come prima scelta.

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. Poiché teoricamente nessun idrolisato, sia pure ad 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 soggetti affetti da APLV intolleranti agli idrolisati spinti; per quanto riguarda invece l'utilizzo primario di queste formule in lattanti ad alto rischio di intolleranza agli idrolisati estensivi (manifestazioni gastrointestinali severe complicate da scarsa crescita, eczema grave) l'evidenza è meno chiara. In pratica, il criterio della severità dei sintomi dovrebbe essere il criterio per valutare l'eventuale utilizzo di queste formule come prima linea di trattamento, tenendo conto del rapporto costo/beneficio. Le formule di soia non dovrebbero essere utilizzate nel primo semestre di vita e nel soggetto allergico alle PLV con sintomatologia gastrointestinale per il rischio di sensibilizzazione secondaria alla soia. Inoltre, le recenti segnalazioni sui possibili effetti legati al contenuto in fitati delle formule di soia e le preoccupazioni sui potenziali



effetti dei fitoestrogeni ne limitano ulteriormente l'utilizzo nella pratica clinica. Per questi motivi negli ultimi anni è stata rivolta l'attenzione ad altre possibili soluzioni. La formula di riso idrolisato (HFR) rappresenta in tal senso una delle ultime alternative in ordine di tempo nella gestione dell'allergia alimentare e in particolare dell'APLV. Questo cereale, da tempo utilizzato nelle diete oligoantigeniche a causa del suo basso potenziale allergenico, è stato recentemente utilizzato per la preparazione di un latte formulato a base di proteine idrolizzate del riso, consigliato proprio per la terapia dell'APLV e nell'allergia alla soia.

I presupposti teorici per l'utilizzo di questo tipo di latte sono buoni; due recenti studi clinici ne hanno dimostrato la buona tollerabilità ed un buon out come sul piano nutrizionale. Tuttavia, sono necessari studi prospettici con un campione più numeroso per saggiare pienamente la possibilità di utilizzo di questa formula nella dietoterapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino in alternativa agli idrolisati. In alternativa alla suddette formule, è stato proposto anche l'utilizzo di alcuni tipi di latte di mammifero. Questi latti offrono il vantaggio di un basso costo e di un gusto migliore della soia o degli idrolisati, ma la possibilità di cross-reazione tra le proteine del latte vaccino e quelle dei latti di mammifero è elevata, per la presenza di epitopi in comune, e pertanto questi latti non sono in generale adatti per il trattamento di soggetti allergici alle proteine del latte vaccino. In particolare, l'impiego del latte di capra andrebbe accuratamente evitato, almeno nel primo anno di vita in maniera assoluta, in quanto le proteine ivi contenute crossreagiscono in percentuale molto elevata con le PLV; la maggior parte dei bambini con APLV sono allergici anche al latte di capra. Quest'ultimo, tra l'altro, è carente dal punto di vista nutrizionale (vitamina D, C, B6, B12 e acido folico) e presenta un eccesso di osmolarità che non lo rende adatto alla nutrizione del lattante. Il latte d'asina, sebbene più simile al latte materno in termini di quantità e qualità proteica, presenta tuttavia uno scarso contenuto lipidico e di conseguenza un basso apporto calorico che lo rendono inadatto all'utilizzo immodificato, ovvero come si presenta in natura, per il trattamento dietetico dell'APLV, almeno nel primo anno di vita.

In conclusione, non esiste un latte ideale da utilizzare nel bambino allergico alle proteine del latte vaccino. La scelta va effettuata di volta in volta di fronte al singolo, tenendo conto della sintomatologia, dell'età del soggetto e delle caratteristiche nutrizionali dei vari tipi di latte. Nella scelta della formula si deve tener conto dell'età del paziente, della sintomatologia clinica, della palatabilità della formula che condiziona la compliance e non da ultimo anche dei costi. 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. Ad esempio, nel caso dell'allergia al latte, vengono ad 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 spesso necessaria una supplementazione con calcio e vitamina D, tenendo conto dei fabbisogni 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.

### Terapia farmacologica

Da ultima, ma non per importanza, va considerata la terapia medica.

Essa gioca un ruolo fondamentale soprattutto nelle reazioni gravi generalizzate, come l'anafilassi. La somministrazione pronta di adrenalina è un presidio fondamentale salvavita ancora troppo poco utilizzato dal medico e poco conosciuto dai pazienti. Oltre all'utilizzo, tra gli altri farmaci, di cortisonici (72%) e di antistaminici (19%) per via generale, l'adrenalina viene somministrata solo nel 18% dei casi di anafilassi. Negli USA l'allergia alimentare è causa di 30000 episodi/anno di anafilassi, di 2000 casi/anno di ospedalizzazione e di 200 morti/anno. Tra i bambini allergici la possibilità di ricorrenza di episodi gravi anafilassi è 1 episodio ogni due anni, con una mortalità dello 0,6-5% degli episodi. La maggior parte di tali episodi in bambini, la cui allergia



alimentare è nota, sono evitabili. La maggior frequenza di tali episodi fuori dal domicilio sottolinea l'importanza sociale della malattia.

Il dosaggio dell'adrenalina è di 0,01 mg/kg, fino a 0,5 mg e la somministrazione può essere ripetuta, se necessario, dopo 5-30 minuti. Qualora non fosse noto il peso un dosaggio approssimativo è di 50 ug fino a 6 mesi, 120 ug tra i 6 mesi e i 6 anni, 250 ug tra 6 anni e 12 anni e 500 ug oltre i 12 anni. La somministrazione deve avvenire per via intramuscolare nella coscia. Esistono oggi in commercio preparati pronti all'uso, il cui utilizzo è estremamente facile, ma che richiede comunque un'adeguata illustrazione al paziente e/o ai genitori e/o alle persone in stretto contatto con il bambino.

L'informazione e l'educazione degli insegnanti e del personale sanitario è molto importante per un efficace intervento, che eviti inutili o errori di somministrazione.

### **Conclusioni e prospettive future**

L'unica attuale forma di trattamento dell'allergia alimentare resta la dieta di eliminazione.

L'efficacia di tale trattamento nella popolazione dei bambini affetti da allergia alimentare dipende dalla modifica di quattro sorgenti di rischio alimentare: la sottovalutazione del problema, la mancata considerazione di allergeni cross-reattivi in altri alimenti (rimediato con i provvedimenti legislativi suddetti), le informazioni non esemplificate o non fornite in modo adeguato alla famiglia o alla scuola (è importante il rapporto empatico medico/paziente) e il riconoscimento sociale che l'allergia alimentare è un problema di salute pubblica in crescita (inclusi provvedimenti che riguardano i processi di produzione/commercializzazione e risoluzione di carenze legislative).

La dieta di esclusione rappresenta un atto di equilibrio nella gestione dell'AA, un atteggiamento basato sul principio di precauzione in mancanza di prove incontrovertibili che l'esposizione accorci o allunghi la durata dell'AA.

L'immunoterapia orale per alimenti offre risultati incoraggianti anche se rimangono ancora poco chiari i meccanismi immunologici alla base di questa acquisizione indotta della tolleranza. Per questi motivi l'immunoterapia per l'allergia alimentare viene considerata ancora come una pratica "sperimentale" che non dovrebbe attualmente essere considerate una opzione da utilizzare nella prassi clinica quotidiana.



## Bibliografia

Johansson SGO, Horiuhane JO'B, Bousquet J et al. *Position paper. A revised nomenclature for allergy : an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force.* Allergy 2001;56:813-24

American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Hypoallergenic infant formulas.* Pediatrics 2000;106:346-349

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 Nov;18(7):599-606.

Niggemann B., Von Berg .A, Bollrath et al., *Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2007

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 followon formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006 Apr;42(4):352-61.

Kim, JS, Sicherer, S., *Should avoidance of foods be strict in prevention and treatment of food allergy?* Curr Op Allergy Clin Immunol 2010

Vlieg-Boerstra BJ., van der Heide S., Bijleveld CMA, et al., *Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention.* Eur J Clin Nutr 2006; 60:1384–1390.

Chapman JA., Bernstein IL., Lee RE., Oppenheimer J., Nicklas RA., Portnoy JM., Sicherer SH., Schuller DE., Spector SL., Khan D., Lang D., Simon RA., Tilles SA., Blessing-Moore J., Fallace D., Teuber SS. *Food allergy: a practice parameter.* Annals Allergy Asthma Immunol 2006; 96:S3, 1-68

Ulrich Wahn. *Aspects of nutritional management of food allergy.* Pediatr Allergy and Immunol 2001;12(s14):75-77

Sicherer SH., *Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood.* Pediatrics 2003;111:1609-1616

Roher CC., Reibel S., Ziegert M., Sommerfield C., Whan U., Niggemann B., *Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need of oral food challenges in children with atopic dermatitis.* JACI,2001 ;107: 548-53.

*Methodological Issues in the Diagnostic Work-up of Food Allergy. A Real Challenge.* M. Gellerstedt, U. Bengtsson, B. Niggemann. J. Investig, Allergol Clin Immunol 2007; Vol.17 (6):350-356

Niggemann B, Beyer K., *Pitfalls in double-blind, placebo controlled oral food challenges.* Allergy 2007; 62: 729-732

Niggemann B, Beyer K. *Diagnosis of food allergy in children: Toward a standardization of food challenge.,* J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Oct; 45(4);399-404

Muraro A., Roberts G., Clark A., Eigenmann PA., Halken S., Lack G., et al., *EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of allergology and clinical immunology.* Allergy 2007: 62:857-71.

