

Efficacia della prevenzione alimentare delle malattie allergiche nei primi 2 anni di vita: risultati di uno studio condotto per un periodo di 45 mesi

Sono stati reclutati 50 neonati controllati ambulatoriamente a 6, 12 e 24 mesi di vita, con alto rischio familiare atopico, sottoposti ad un programma di prevenzione dietetica e profilassi ambientale. La prevalenza di manifestazioni cliniche di tipo allergico è stata confrontata con dati rintracciabili in letteratura relativi a programmi di prevenzione sovrapponibili al nostro modello ed attuati da altri Autori; nonché paragonandola con il rischio atopico prevedibile di una popolazione simile per familiarità sulla quale non è stato attuato alcun provvedimento preventivo.

Efficacy of the dietary prevention of allergic diseases during the first two years of life: results of a forty-five-month trial

Summary

Fifty new-born babies with a high familial risk of atopic allergy were given a preventive diet and underwent environmental prophylaxis. They were evaluated as outpatients at 6, 12 and 24 months old. The prevalence of clinical allergic events was compared with data found in medical literature concerning similar prevention programmes put into practice by other authors. We also compared our results to the expected risk of atopic allergy in a population with similar family medical histories where no preventive action was taken.

Colombo M, Elsi B, Porrati T, et al. Efficacy of the dietary prevention of allergic diseases during the first two years of life: results of a forty-five-month trial. *Trends Med* 2003; 3(2):151-156.

© 2003 Pharma Project Group srl

Mario Colombo, Barbara Elsi, Tullia Porrati, Luigi Angelo Magni

Unità Operativa di Pediatria
Presidio Ospedaliero di Rho (Milano)

Key words:

**milk
allergy
food
infancy**

Ricevuto il 4-11-2002

Accettato con modifiche il 9-12-2002

✉ **Mario Colombo**

Via Ferrini n°1
Casella postale 14
21052 Busto Arsizio (VA)
tel: 0331340364 - 330222716 - 3385075225
fax : 0331340364
e-mail: colombo.mario1@virgilio.it

Introduzione

L'allergia alimentare è una patologia emergente, ampiamente studiata e dibattuta in questi ultimi 15-20 anni, anche a seguito dell'aumento della sua incidenza e dell'estensione dei quadri clinici di presentazione noti¹⁻².

Nel vasto ambito delle reazioni avverse agli alimenti distinguiamo le intolleranze alimentari, ovvero forme non immunologicamente mediate, a loro volta suddivisibili in enzimatiche, quando il quadro clinico dipende dalla compromissione dell'efficienza di un enzima coinvolto nel metabolismo dell'alimento in questione; farmacologiche, quando le manifestazioni dipendono da un effetto di tipo farmacologico esplicito da una sostanza presente naturalmente o aggiunta agli alimenti (la tiratina presente nei formaggi fermentati); infine reazioni non definite. Con il termine allergia alimentare si definisce, invece, una reazione avversa mediata da un meccanismo patogenetico di tipo immunologico. La forma più frequente è probabilmente quella IgE mediata, propriamente responsabile della reazione atopica (meccanismo di 1° tipo); mentre le vie non IgE si realizzano

tramite altre classi anticorpali (meccanismo di 2° tipo), o la formazione di immunocomplessi (meccanismo di 3° tipo), o l'attivazione di linfociti T (meccanismo di 4° tipo).

La possibilità che si manifesti una reazione di tipo allergico dopo l'assunzione di un alimento dipende, innanzitutto, dalle caratteristiche intrinseche delle proteine contenute nell'alimento stesso, ovvero dalla loro struttura, peso molecolare, termostabilità e affinità di legame con le IgE; ma è anche influenzata da una serie di fattori estrinseci, che rendono relativa e non assoluta la potenzialità atopica del nutriente³. Tra questi:

- la precocità di assunzione dell'alimento nella dieta del bambino;
- l'età del bambino, direttamente proporzionale al processo di "chiusura" della mucosa intestinale nei confronti di macromolecole integre potenzialmente allergizzanti ed al grado di maturità della risposta immunologica sia locale che sistemica²;
- la predisposizione familiare atopica;
- la presenza di patologie intercorrenti, quali gastroenterite acuta, resezione chirurgica intestinale, enteropatia allergica, deficit di IgA, stenosi ipertrofica del piloro, reflusso gastroesofageo, distrofia, disturbo della digestione, fistola tracheo-esofagea e presenza di sondino nasogastrico, ognuna delle quali in grado di facilitare il passaggio in circolo di proteine alimentari intatte.

Il latte materno dovrebbe rappresentare l'unica fonte di nutrimento per il neonato e per il lattante nei primi mesi di vita. Peraltro l'utilizzo di formule derivate dal latte vaccino ha portato ad una profonda modificazione nelle abitudini alimentari del lattante, giocando probabilmente un ruolo decisivo nella emergenza di allergie alimentari⁴. E', infatti, l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) la manifestazione atopica più comune nella prima infanzia, con incidenza variabile, nei diversi studi, fra lo 0,5% ed il 7,5%²⁻⁵. E' soprattutto la β -lattoglobulina, sieroproteina contenuta nel latte vaccino, responsabile delle reazioni allergiche, sebbene tutte le proteine, inclusa la caseina, siano potenzialmente allergizzanti⁶.

Le manifestazioni cliniche possono principalmente interessare:

- l'apparato gastrointestinale: enteropatia allergica (vomito, coliche, diarrea, stipsi con più o meno grave malassorbimento);
- la cute: con eczema, episodi di orticaria recidivante ed angioedema;

- l'apparato respiratorio (sede più rara nei primi anni di vita): con tosse, bronchiti recidivanti ed episodi di broncospasmo.

Lo stesso bambino può presentare contemporaneamente sintomi a carico di più organi e apparati; inoltre il quadro clinico può modificarsi sia per sede come per intensità nel tempo⁶⁻⁷.

La conferma diagnostica definitiva richiede sempre la dimostrazione di una relazione causa/effetto tra l'alimento presunto e la sintomatologia. Una buona anamnesi, un'attenta osservazione clinica, l'eventuale supporto di prick test e di una diagnostica di laboratorio, aiutano il pediatra nella diagnosi differenziale.

Con l'inizio della dieta di eliminazione si assiste, in un arco di tempo variabile, alla remissione completa della sintomatologia, alla quale segue un graduale declino della potenzialità di reagire immunologicamente all'alimento: Host e coll.⁸ hanno osservato che la sintomatologia allergica scompare entro un anno nel 56% dei bambini a dieta adeguata, entro due anni nel 77% e tre anni nel 90% dei casi. Tuttavia, soprattutto nelle forme IgE mediate, tali reazioni allergiche possono persistere per diverso tempo, evolvendo verso manifestazioni cliniche meno eclatanti rispetto a quelle di esordio⁹.

Nelle stesse forme IgE mediate è anche più alta la probabilità di sviluppare reazioni allergiche verso altri cibi oltre al latte vaccino (poliallergie alimentari), così come la possibilità di manifestare una sintomatologia nei confronti degli inalanti negli anni successivi¹⁰.

Tutto questo può comportare una compromissione dello stato di salute del bambino, che si accompagna non solo ad un disagio familiare in termini economici e di gestione, ma anche ad un aumento del distress emozionale del piccolo paziente, a causa di ripetute visite specialistiche, ricoveri ospedalieri, ridotta frequenza scolastica, limitata partecipazione ad occasioni sociali e conseguente isolamento.

Risulta pertanto doveroso intervenire non solo nei confronti di una patologia allergica che si è già resa manifesta, ma cercare anche di individuare e, se possibile, agire sui principali fattori di rischio che ne facilitano l'insorgenza, in termini preventivi.

In ultima analisi lo sviluppo di una malattia allergica dipende dall'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali: è ormai da tempo risaputo che una storia familiare positiva per atopia predispone il bambino allo sviluppo di tali

malattie¹⁰. E' così che un'adeguata prevenzione sui lattanti a rischio si potrebbe basare sul contenimento della esposizione nei confronti di sostanze inalanti e alimenti potenzialmente allergizzanti.

Il latte materno rappresenta, sicuramente, il mezzo migliore di prevenzione alimentare delle malattie allergiche, per il suo contenuto in fattori immunologici e trofici che proteggono e che favoriscono la maturazione della mucosa enterica del neonato e del lattante. Diversi studi condotti tra gli anni '70 ed '80, hanno dimostrato una minore incidenza di malattie allergiche nei neonati allattati al seno, rispetto a quelli alimentati con latte vaccino formulato, soprattutto se l'allattamento esclusivo materno era mantenuto per almeno 6 mesi⁵.

Tuttavia è possibile per il lattante, soprattutto se ad elevato rischio atopico, sensibilizzarsi a proteine alimentari veicolate dal latte materno: a riguardo Kilshaw e coll.¹¹ hanno dimostrato la presenza di β -lattoglobulina e di proteine dell'uovo nel latte umano a distanza di 4-6 ore dalla loro ingestione. Ancora, Hattevig e coll.¹² hanno messo a confronto l'incidenza di dermatite atopica in bambini con familiarità positiva per allergie, alimentati al seno con nutrice a dieta libera, rispetto a quelli alimentati da nutrice con dieta priva di latte vaccino, uova e pesce per almeno 4 mesi: i risultati hanno confermato una ridotta incidenza di malattia allergica ad un anno di età nei lattanti del secondo gruppo (28% rispetto 10%).

Qualora non sia possibile l'allattamento materno, sempre a scopo preventivo, potrebbe essere opportuna la somministrazione di particolari latti formulati, purchè questi sappiano rispettare le esigenze nutrizionali, metaboliche e psicologiche del bambino, oltre a quelle immunologiche richieste dal caso specifico³.

In tale ambito, una categoria di latti molto utilizzata è rappresentata dalle formule ipoallergeniche (HA), caratterizzate da un'idrolisi parziale delle proteine derivate dal latte vaccino, associata o meno a loro esposizione al calore. Le componenti sottoposte a trattamento possono essere le sieroproteine, oppure miscele di sieroproteine e caseina, con formazione di peptidi che possono superare un peso molecolare di 5.000 Dalton. Il vantaggio di questi latti a ridotta allergenicità è quello di mantenere un buon sapore ed un costo ridotto. Syed e coll.¹³ hanno in effetti constatato una diminuzione dell'incidenza di reazioni allergiche in bambini, con familiarità positiva, messi in profilassi, per i primi 9 mesi di vita, con un

latte semi idrolisato (HA) rispetto ai casi controllo.

Tuttavia la maggior parte degli Autori, concordando nell'affermazione che i peptidi ad elevato peso molecolare contenuti nei latti HA possano stimolare sia una sensibilizzazione che lo sviluppo di una sintomatologia atopica nei bambini ad alto rischio familiare, consigliano l'utilizzo, a fini preventivi, di latti idrolisati spinti^{2,4}. A riguardo Oldaeus¹⁴ mette a confronto, in casi con elevata familiarità allergica, diversi schemi di allattamento: esclusivo al seno con madre a dieta libera, semi idrolisato (HA), idrolisato spinto, latte di soia e latte vaccino formulato. I suoi risultati confermano che solo somministrando un latte idrolisato spinto si ottiene una efficace prevenzione dell'allergia alimentare (anche se ciò non può comunque superare i vantaggi correlati all'allattamento esclusivo al seno pur con nutrice a dieta libera).

Questi ultimi (latti idrolisati propriamente detti) sono formule che si caratterizzano per un'idrolisi spinta delle proteine, tali da portare, quale risultato, a peptidi di peso molecolare inferiore a 5.000 Dalton e ad aminoacidi singoli. Le proteine sottoposte ad idrolisi possono essere le sieroproteine (come in Alfarè, Nutrilon Pepti 1, Nutrilon Pepti 2), oppure la caseina (Nutramigen, Pregestimil, Polilat), infine miscele di soia e collagene bovino (Pregomin). Questi latti non contengono lattosio tranne Nutrilon Pepti 1 e Nutrilon Pepti 2, i quali, pertanto, si dimostrano più completi dal punto di vista nutrizionale anche per differenziazione degli apporti delle due formule in funzione dell'età del bambino²⁻¹⁵.

I latti di soia e di capra, non trovano oggi alcuna indicazione nella prevenzione dell'allergia alimentare, a causa della facile emergenza di sensibilizzazione alle loro proteine, nonché della scarsa adeguatezza nutrizionale¹⁶⁻¹⁷.

Materiali e metodi

Per verificare quanto espresso in precedenza, nella nostra Divisione Pediatrica, dal gennaio 1998 al settembre 2001, sono stati reclutati 50 neonati controllati ambulatorialmente a 6, 12 e 24 mesi di vita, con alto rischio familiare atopico, sottoposti ad un programma di prevenzione dietetica e profilassi ambientale.

Sono stati inclusi nello studio solo bambini ad elevato rischio, ovvero con minimo due genitori atopici, oppure un genitore e un fratello, almeno uno dei quali affetto da forma clinicamente importante e comunque con prick test e/o rast positivi.

L'allattamento al seno esclusivo, con nutrice a dieta priva di latte vaccino, derivati del latte, uova, pesce di mare e frutta secca (ovvero gli alimenti che più frequentemente possono scatenare una reazione allergica nei primi mesi di vita) è stato incoraggiato per tutti i neonati e raccomandato sino al 6° mese, consigliando alle madri una supplementazione quotidiana di calcio e vitamine. Nei casi in cui il latte materno non fosse disponibile o sufficiente è stato indicato un allattamento con latte idrolisato di siero proteine (Nutrilon Pepti 1 fino al 4° mese e Nutrilon Pepti 2 fino al 6° mese di vita). Nessun altro alimento è stato introdotto prima di tale termine.

Dopo i 6 mesi di età la nutrice passava a dieta libera e/o si introduceva nel lattante un comune latte di proseguimento, associati all'inizio dello svezzamento. Quest'ultimo è stato modulato e controllato in base a principi validi per ogni bambino, ovvero scegliendo i tempi in successione di introduzione di ogni nuovo alimento in modo direttamente proporzionale all'importanza nutrizionale ed inversamente proporzionale alla potenzialità allergizzante del nutriente³.

Alla prevenzione alimentare è stata associata una profilassi ambientale consistente nel:

- evitare il fumo passivo (diversi studi hanno dimostrato un aumento di IgE non solo nel sangue di adulti fumatori, ma anche nei loro bambini¹⁸);
- evitare il contatto con allergeni inalanti domestici: acari della polvere ed epiteli di animali;
- ritardare dopo i tre anni l'inserimento in comunità infantili (effetto favorente le malattie allergiche da parte di precoci infezioni enteriche e respiratorie: fattore quest'ultimo ritenuto comunque meno rilevante negli ultimissimi anni, rispetto al fine che ci si prefigge).

Inoltre è stata aggiunta una profilassi dermo-cosmetologica basata sull'utilizzo di prodotti privi di sostanze potenzialmente allergizzanti attraverso il contatto cutaneo.

Si sono considerate espressioni cliniche di fallimento della procedura preventiva le seguenti malattie: dermatite atopica, orticaria ed angioedema; nonché broncospasmo e disturbi gastrointestinali, con eventuale presenza di sangue occulto positivo nelle feci, non riferibili a infezioni virali o batteriche intercorrenti.

Risultati

Dei 50 bambini reclutati 6 sono stati esclusi per

mancata aderenza alle indicazioni, 15 sono stati seguiti fino a 6 mesi, 12 lattanti fino a 12 mesi e i rimanenti 17 bambini fino a 24 mesi.

In tutti i soggetti esaminati le condizioni generali, i parametri di accrescimento e l'evenienza di patologia comune del lattante non si sono discostati da quanto prevedibile in rapporto all'età, ad ulteriore riprova che l'allattamento esclusivo sino al 6° mese, anche con l'impiego di idrolisato di sieroproteine, è perfettamente idoneo a soddisfare le esigenze nutrizionali del bambino.

Le analisi dei risultati clinici da noi ottenuti hanno evidenziato che:

- dei 15 bambini seguiti per 6 mesi, solamente 1 (7%) ha sviluppato eczema durante allattamento misto;
- dei 12 casi osservati per un anno, 2 (16%) hanno avuto episodi di broncospasmo in corso di allattamento esclusivo con idrolisato nei primi 6 mesi di vita;
- dei 17 bambini valutati per 2 anni, 4 (23%) hanno sviluppato sintomatologia di tipo atopico nel secondo semestre di vita: in particolare un caso di eczema (allattato nei primi 6 mesi al seno con nutrice a dieta controllata), un altro di orticaria ricorrente (latte idrolisato nei primi 6 mesi), un bambino con eczema associato a bronchite asmatica (latte materno nei primi 6 mesi) ed infine un soggetto affetto da sola bronchite asmatica (allattamento misto nei primi 6 mesi).

Discussione e conclusione

La significatività dei nostri risultati va pesata attraverso due differenti confronti con dati rintracciabili in letteratura: in primo luogo paragonandoli con quelli ottenuti in programmi di prevenzione, quanto più possibile sovrapponibili al nostro modello in termini di:

- grado di rischio atopico familiare
- tipo di alimentazione della nutrice
- caratteristiche del latte artificiale somministrato
- epoca di svezzamento
- tipo di svezzamento,

inoltre confrontando la percentuale dei nostri casi con manifestazioni cliniche di tipo atopico, nonostante l'applicazione corretta del programma di prevenzione stabilito, con il rischio atopico prevedibile di una popolazione paragonabile per familiarità sulla quale non è stato attuato alcun provvedimento preventivo.

Zeiger e coll.¹⁹ somministrando latte materno, con nutrice a dieta controllata, associato o meno ad

Tabella 1. Confronto fra le diverse prevalenze rilevate in rapporto all'età del bambino.

	6 mesi	Età 12 mesi	24 mesi
Rischio medio prevedibile ⁶⁻¹³⁻²⁰⁻²³	33%	38%	48%
Zeiger ¹⁹	-	16%	-
Vandenplas ²⁰	6%	21%	-
Hide ²¹	-	12%	15%
Mallet ⁶	-	6%	13%
Marini ²³	-	13%	-
Arshad ¹³	12%	14%	-
Nostri dati	7%	16%	23%

un idrolisato di caseina per i primi 6 mesi di vita, in 108 bambini con spiccata familiarità allergica, hanno osservato una prevalenza di manifestazioni atopiche a 12 mesi del 16% contro il 27% dei casi controllo.

Vandenplas e coll.²⁰ hanno somministrato a 32 bambini, con significativa familiarità allergica, un idrolisato di siero-proteine per i primi 6 mesi di vita: la prevalenza di manifestazioni atopiche a 6 e 12 mesi è stata, rispettivamente, del 6% e 21%, contro il 40% e 48% dei casi controllo.

Hide e coll.²¹, per 9 mesi, hanno messo in proflassi, tramite dieta controllata alla nutrice ed eventuale idrolisato di siero-proteine, 58 lattanti a rischio atopico: la prevalenza di reazioni allergiche a 12 e 24 mesi è stata rispettivamente del 12% e 15%, rispetto al 40% e 48% dei controlli.

In assenza di provvedimenti preventivi il rischio prevedibile di sviluppare una patologia allergica entro i primi due anni di vita, in bambini ad elevato rischio familiare atopico, rilevabile dai dati della letteratura, risulta del 25-40% nei primi 6 mesi, 30-45% a 1 anno di vita e 40-55% a 24 mesi⁶⁻¹³⁻²⁰⁻²³ (tabella 1).

E' così che i risultati delle nostre osservazioni si pongono quale conferma dell'efficacia nel prevenire o almeno ritardare l'insorgenza di una patologia allergica nei primi anni di vita attraverso l'at-

tuazione di precisi provvedimenti preventivi: l'emergenza di problematiche allergiche, nonostante l'attuazione rigorosa del programma di prevenzione descritto, è comunque possibile per il variabile innesco eziopatogenetico di tali malattie che può andare ben oltre l'assunzione di alimenti scatenanti.

Tale programma comporta però un impegno realizzativo per la famiglia, dei costi supplementari per i lattini idrolisati, oltre al rischio di innescare uno stato di iperprotezione sul bambino da parte dei genitori: pertanto, per tutti questi motivi, riteniamo che debba essere riservato solo ai soggetti con alto e documentato rischio familiare di atopia (che non costituiscono più del 4-5% dei neonati) e debba essere basato su un solido rapporto di fiducia tra la famiglia ed il medico che ne cura l'attuazione.

Una metodologia preventiva alternativa, che stiamo iniziando ad utilizzare, di più agevole attuazione e meno costosa, prevede l'assunzione di probiotici da parte della nutrice o del lattante per i primi 6 mesi di vita: tali fattori biologici favorirebbero la chiusura della barriera intestinale e modulerebbero la risposta immune mucosale con esito favorevole nel ridurre l'emergenza di malattie allergiche pur con un'alimentazione libera e normale per la nutrice e/o per il lattante. **TiM**

Bibliografia

1. Colombo M, Selvaggio G, Maestri L, et al. Reazione avversa ad alimenti ed apparato urinario. Riv Ital Ped 1996; 22:931-933.
2. Halken S, Jacobsen HP, Host A, et al. The effect of hypo-allergenic formulas in infants at risk of allergic disease. Eur J Clin Nutr 1995; 49:77-83.
3. Colombo M, Magni LA. Malattie allergiche: i presupposti della prevenzione alimentare. Scientific Nutrition Today 1998; 12:15-8.
4. Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Prevention and management of food allergy. Acta Paediatr 1999; 430:104-109.
5. Bahna SL. Breast milk and special formula in prevention of milk allergy. Immunology of Milk and the Neonate. New York, Plenum Press 1991; 445-451, 587-596.
6. Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of aller-

- gic disease by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr* 1992; 121:95-100.
7. **Castro M.** *Gastroenterologia pediatrica*. Milano, Mc Graw Hill 1998; 152.
 8. **Host A.** Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr All Immunol* 1994; 5:1-36.
 9. **Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al.** Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing face of the same disease. *Clin Exp All* 1998; 28:817-823.
 10. **Host A, Halken S.** A prospective study in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45:587-596.
 11. **Kilshaw PJ, Cant AJ.** The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int Arch All Appl Immunol* 1984; 75:8-15.
 12. **Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, et al.** Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation upon allergic manifestation in infants. *Clin Exp All* 1989; 19:27-32.
 13. **Arshad SH, Matthews S, Gant C, et al.** Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339:1493-1497.
 14. **Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, et al.** Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77:4-10.
 15. **Makinen Kiljunen S, Sorva R.** Bovine lactoglobulin levels in hydrolysed protein formulas for infants feeding. *Clin Exp All* 1993; 23:287-291.
 16. **Zeiger RS.** Soy allergy in infants and children with IgE associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 134: 614-22.
 17. **Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, et al.** Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J All Clin Immunol* 1999; 103:1191-1194.
 18. **Kjellman NI.** Effect of parental smoking on IgE levels in children. *Lancet* 1981; 1:993.
 19. **Zeiger RS.** Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomised study. *J All Clin Immunol* 1989; 84:72-89.
 20. **Vandenplas Y, Hauser B, Van-den-Borre C, et al.** Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann All* 1992; 68:419-424.
 21. **Hide DW.** Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J All Clin Immunol* 1994; 93:842-846.
 22. **Vandenplas Y.** The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eu J Pediatr* 1994; 154:488-492.
 23. **Marini A, Agosti M, Motta G, et al.** Prevenzione dietetica in neonati ad alto rischio atopico. Follow-up 0-36 mesi: valutazioni cliniche e di laboratorio. *Riv Ital Ped* 1990; 16:391-398.