PREVENZIONE ALLERGIE ALIMENTARI

Gian Vincenzo Zuccotti

Clinica Pediatrica – AO Luigi Sacco

Università degli Studi di Milano

La marcia allergica…

Fattori genetici

Allergeni inalanti e alimentari

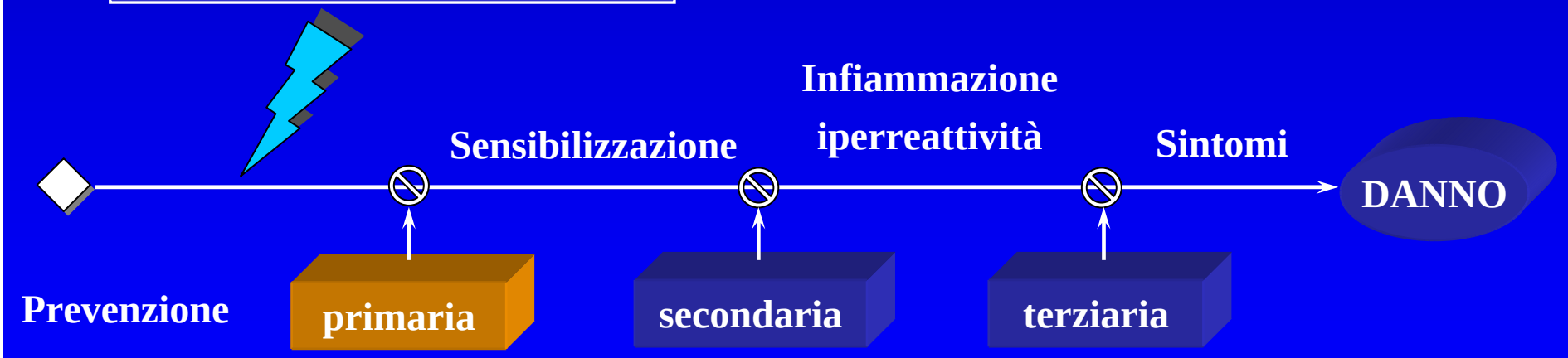
Virus respiratorio sinciziale

Fumo di sigaretta

Urbanizzazione

Stile di vita “occidentale”

Infezioni (?)



Allergia alimentare, eczema → Rinocongiuntivite → Asma

Strategie di prevenzione

- Approccio “proibizionistico”: evitare contatto con allergene

- Approccio “promozionistico”: aggiungere alla dieta fattori protettivi (probiotici, antiossidanti..)

Allergia alimentare: strategie di prevenzione

- <u>Identificare i soggetti ad “alto rischio”</u>
- Dimostrare l’efficacia dell’intervento proposto
- Utilizzare interventi “accettabili”
- Assenza di effetti negativi dell’intervento proposto
- Soddisfacente rapporto costo/beneficio

Prevenzione primaria: chi?

Soggetti “ ad alto rischio”

Lattanti ad alto rischio: lattanti con due parenti di primo grado (entrambi i genitori; un genitore e un fratello) con documentata malattia allergica (asma, rinocongiuntivite, dermatite atopica e/o allergia alimentare)

Joint Statement ESPACI_ESPGHAN, 1999

Committee on Nutrition AAP, 2000

Allergia alimentare: strategie di prevenzione

- Identificare i soggetti ad “alto rischio”
- <u>Dimostrare l’efficacia dell’intervento proposto</u>
- Utilizzare interventi “accettabili”
- Assenza di effetti negativi dell’intervento proposto
- Soddisfacente rapporto costo/beneficio

Categorie di evidenza scientifica e forza delle raccomandazioni secondo OMS

Livelli di evidenza scientifica:

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

Livelli di evidenza scientifica e forza delle raccomandazioni secondo OMS

Forza delle raccomandazioni:

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

Allergia alimentare: strategie di prevenzione

- Identificare i soggetti ad “alto rischio”
- Dimostrare l’efficacia dell’intervento proposto
- Utilizzare interventi “accettabili”
- Assenza di effetti negativi dell’intervento proposto
- Soddisfacente rapporto costo/beneficio

Dieta di eliminazione & gravidanza

“Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing atopic disease in the child”

- Non ci sono evidenze da trials randomizzati che restrizioni dietetiche in gravidanza prevengano il rischio di manifestazioni allergiche

- Possibili rischi nutrizionali per la gestante, da minor apporto di nutrienti, e quindi per il feto

Kramer MS, Kakuma R Cochrane Database Syst Rev 2003

Forza della raccomandazione: livello A

Allattamento al seno

- **L'allattamento al seno è raccomandato per tutti i lattanti indipendentemente dal rischio allergico. *Non è eticamente possibile tuttavia proporre uno studio randomizzato in merito per sostanziare l'affermazione***
- **L'effetto preventivo è più evidente nei lattanti a rischio**
- **Nei lattanti ad "alto rischio" l'allattamento al seno combinato con altre misure preventive (introduzione alimenti solidi non prima del 4-6 mese) è la misura di prevenzione più efficace**

Forza delle raccomandazioni: livello A-B

Dieta di eliminazione & allattamento al seno

- **Alcuni trials dimostrano che l'evitamento in corso di allattamento al seno dei maggiori allergeni (latte, uova, pesce, arachidi) riduce il rischio di *eczema atopico* nei primi anni di vita**

- **Altri trials NON confermano questi risultati**

- **Una recente revisione sistematica (Kramer) suggerisce qualche beneficio sull'eczema atopico ma gli studi presi in considerazione presentano limiti metodologici**

Dieta di eliminazione & allattamento al seno

Non esiste consenso tra i "consensi"…

- **Nessuna dieta in corso di allattamento**

  ESPACI-ESPGHAN

- **Eliminare arachidi e noci dalla dieta materna, *considerare* l'eliminazione di altri allergeni (uova, pesce, latte)** **AAP**

Nella pratica…

- NON evidenza scientifica convincente che la dieta in corso di allattamento sia efficace

- Nessuna restrizione per la dieta della nutrice eccetto… arachidi e noci alle madri "a rischio"

  AAP- British Medical Council 2000

- Comparsa di sintomi allergici nel neonato in corso di allattamento al seno

In assenza del latte materno…

quale formula utilizzare?

Allergia alimentare: formule per la prevenzione

- **In soggetti ad “alto rischio” l’utilizzo di una formula con idrolisato al posto della formula standard, in mancanza del latte materno o in aggiunta, riduce il rischio di manifestazioni allergiche nei primi 4 mesi di vita**
- **Gli idrolisati estensivi rispetto agli idrolisati parziali hanno dimostrato una maggiore efficacia preventiva nei lattanti con familiarità per allergia (riduzione del rischio pari al 50%)**
- **Non esiste evidenza per raccomandare l’utilizzo di formule ipoallergeniche oltre il sesto mese di vita**

Osborn DA, Sinn J. Cochrane database Syst Rev 2003

Formule per la prevenzione

- Gli effetti, per ora, sembrano limitati alla prevenzione dell'allergia alimentare e della dermatite atopica
- Valutazione dei costi e impatto sulla compliance?
- Effetti a lungo termine?
- Valutazione nutrizionale?

Formule per la prevenzione: le formule di soia

Le formule di soia NON sono raccomandate per la prevenzione (raccomandazione di grado A)

Osborn DA, Sinn J Cochrane database Syst Rev 2004

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006

Prevenzione allergie alimentari & divezzamento

- **Introduzione degli alimenti solidi non prima del 4-6 mese (raccomandazione di grado B)**

Pediatrics 2006, LISA Study Group

Timing of Solid Food Introduction in Relation to Atopic Dermatitis and Atopic Sensitization: Results From a Prospective Birth Cohort Study

- No evidence for a protective effect of a delayed introduction of solids **past the sixth month** of life on AD and sensitization at 2 years of age
- No evidence for a protective effect of a delayed introduction of solids on AD and sensitization in children of atopic parents

Systematic Review of the Relationship Between Early Introduction of Solid Foods to Infants and the Development of Allergic Disease

BA. Tarini et al, Arch Pediatr Adolesc Med. 2006

- The evidence that introduction of solid food to infants **before 4 months** of age increases the risk of allergic disease is conflicting and inconsistent
- There is insufficient evidence to suggest that the early introduction of solids to infants is associated with an increased risk of asthma, food allergy,allergic rhinitis, or animal allergies

Prevenzione allergie alimentari & divezzamento

- **In lattanti ad “ alto rischio”: ritardare l’introduzione degli alimenti a > potenziale allergenico (uova non prima del secondo anno di vita; latte vaccino NON prima del 12 mese): forza della raccomandazione D**
- **Introduzione degli alimenti solidi secondo una logica di “allergenicità : forza della raccomandazione D**

Potere allergenico degli alimenti

LATTE: Beta-lattoglobulina > caseina > alfa-lattoalbumina

CEREALI: grano > mais > avena > orzo >riso

UOVO: albume >tuorlo

CARNE: pollo > manzo > vitello > coniglio > maiale > cavallo > tacchino > agnello

PESCE: merluzzo > sogliola > trota, salmone

FRUTTA: arachide > mandorla > noce > nocciola > pesca > albicocca > banana > pera > mela

VERDURA: pomodoro > sedano > spinaci > carota > lattuga > patate

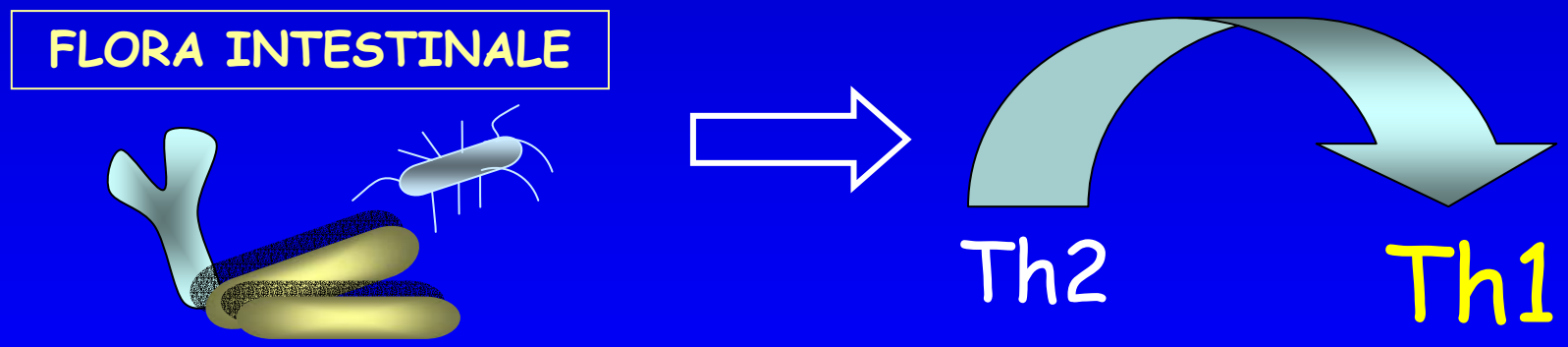
LEGUMI: piselli> soia > ceci > fagioli > lenticchie

Effetti preventivi delle misure dietetiche

Intervento	Effetti
Allattamento al seno esclusivo per almeno 4 mesi	↓Incidenza allergia PLV fino ai 18 mesi ↓ Incidenza dermatite atopica fino ai 3 anni
Formula ipoallergenica + introduzione alimenti solidi ≥ 4-6 mesi	↓ Incidenza di allergia PLV fino a 5 anni e dermatite atopica fino a 4 anni

Prospettive future...

Probiotici ed allergia alimentare: un possibile ruolo?



Martinez FD, 1999

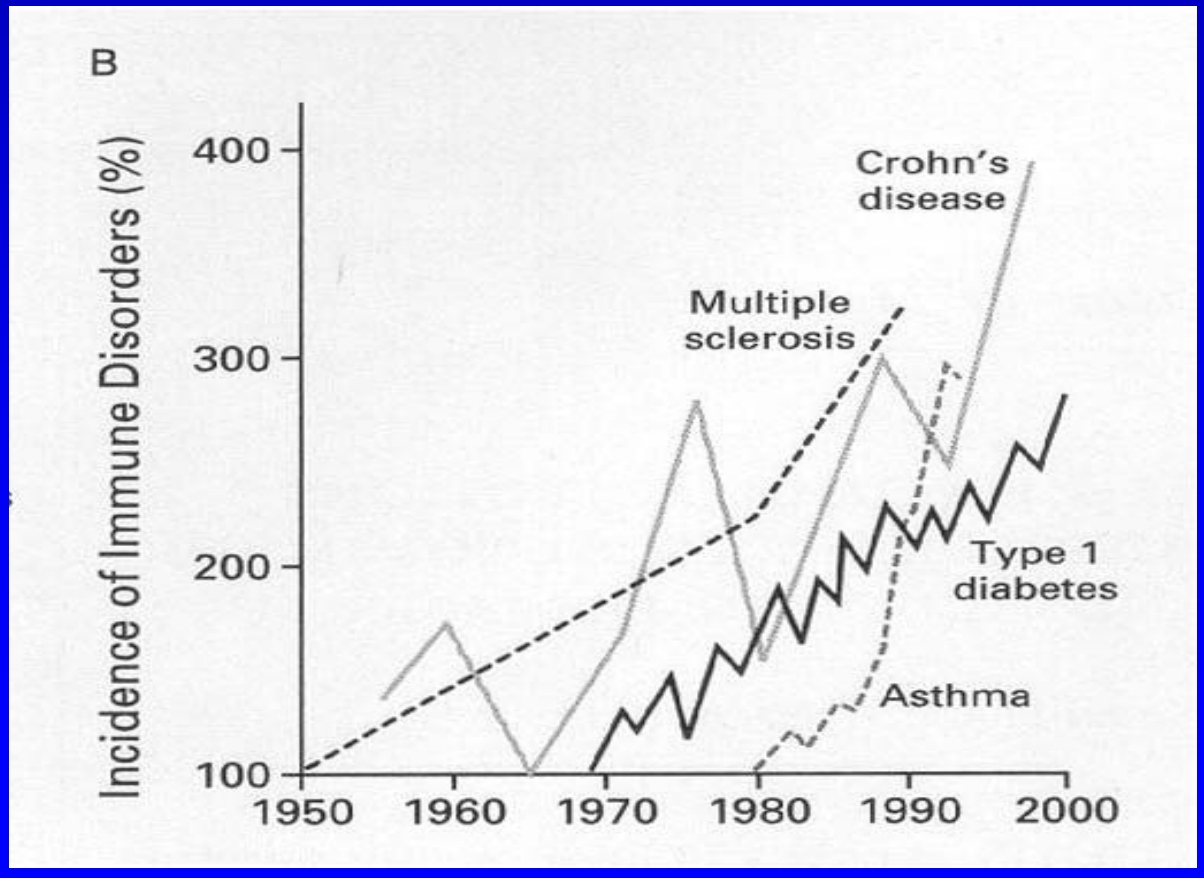
Strategie di prevenzione

- **Approccio “proibizionistico”: evitare contatto con allergene**

- **Approccio “promozionistico”: aggiungere alla dieta fattori protettivi (probiotici, antiossidanti..)**

Neonato e bilancio Th2/Th1

- Nei Paesi industrializzati allergie e malattie autoimmuni sono sempre più frequenti



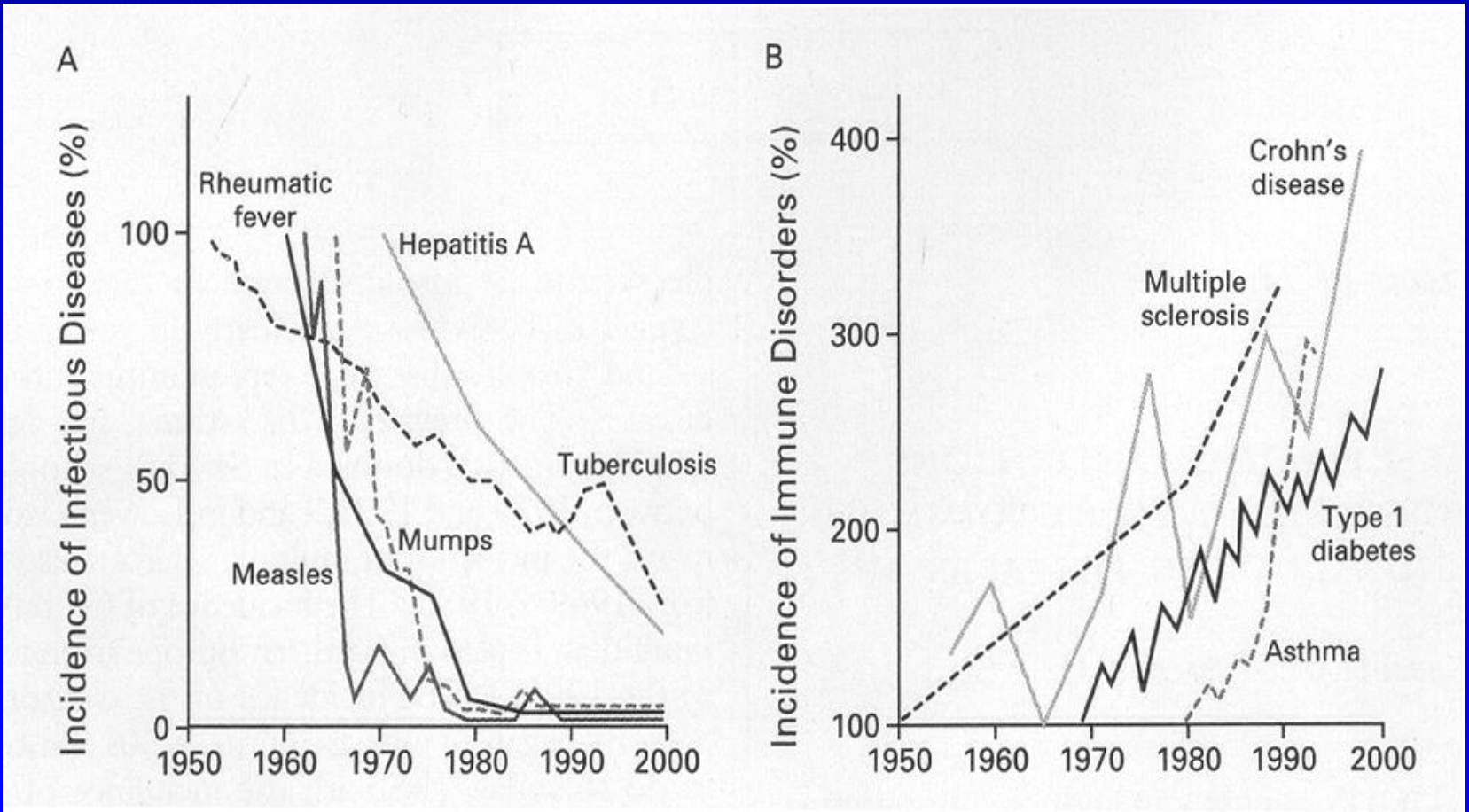
Neonato e bilancio Th2/Th1

- **CAUSE:**

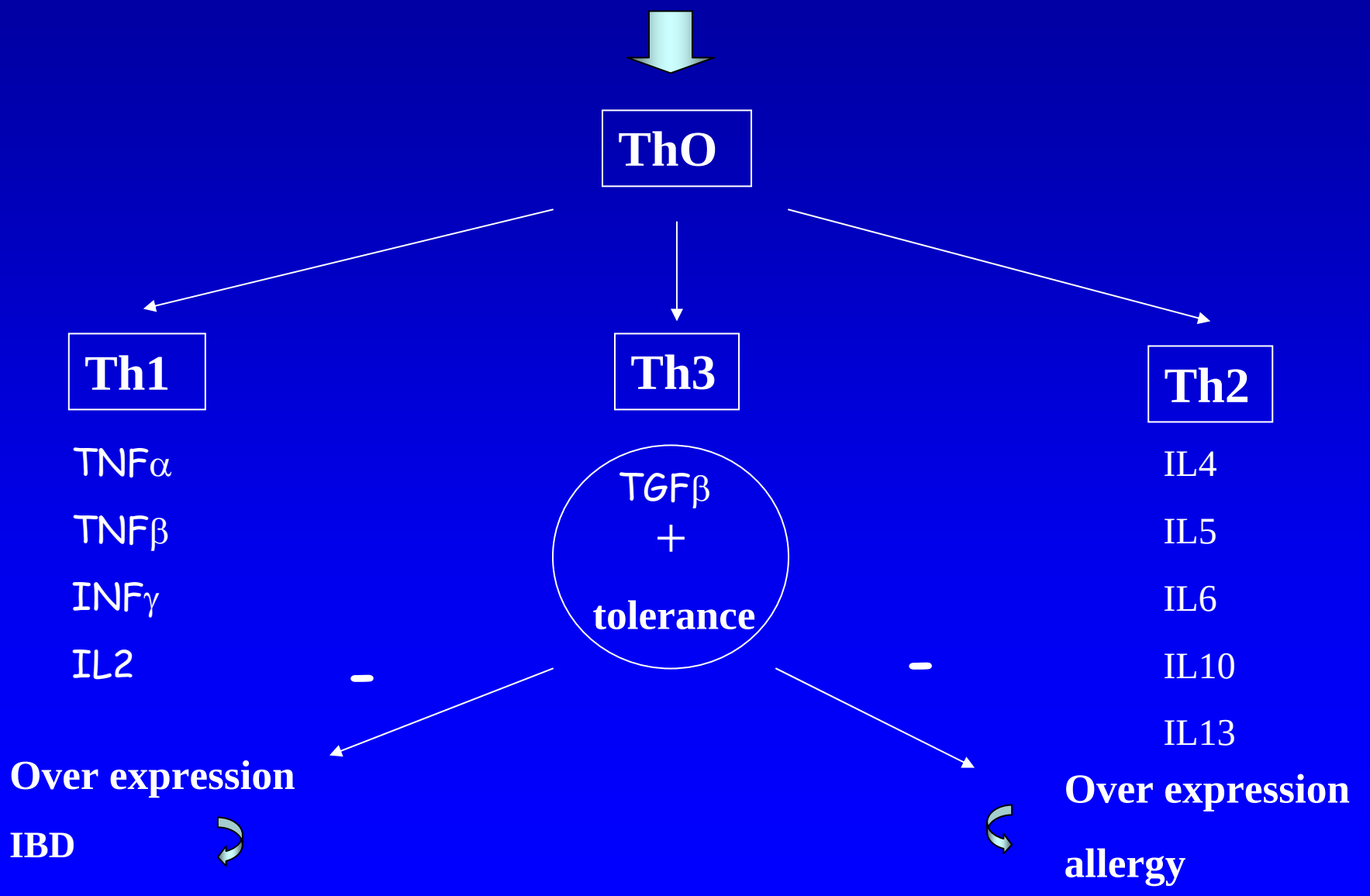
1. alterata maturazione della funzione immune nei primi mesi di vita ("hygiene hypothesis": mancato contatto con agenti infettivi)

Mechanisms of Disease: the effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases

Bach, J-F. NEJM, 2002



Peyer's Patches antigen presentation



Neonato e bilancio Th2/Th1

- **CAUSE:**

2. presenza di **flora microbica alterata** che favorisce la persistenza di citochine derivanti dai linfociti Th2 (IL4, IL5, IL13), prevalenti alla nascita, e che non consente il riequilibrio Th1/Th2 (cioè prevalenza di una risposta di tipo Th1, con produzione di IL12 e IFN γ)

PROBIOTICI E ATOPIA

Kalliomaki M Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003

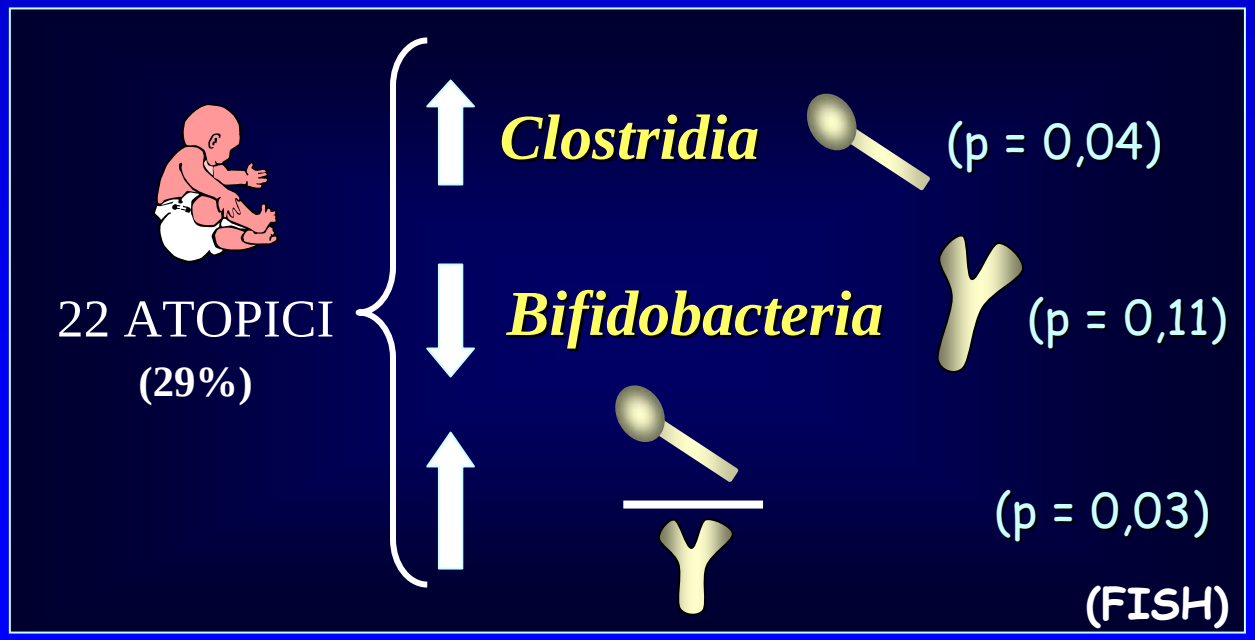
- Studies examining fecal flora in atopic children have shown a delay in the development of beneficial commensals, reflecting that the microbial stimulus for postnatal maturation of Th1-like immunity may indeed be lacking

Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing

M. Kalliomaki, E. Isolauri *J. Allergy Clin Imm2001 Jan; 107 (1): 129-134*

76 neonati ad alto rischio di atopia

ATOPICO = almeno 1 Prick test positivo a 12 mesi



HYGIENE HYPOTHESIS

- ✓ Nei bambini Estoni, a bassa prevalenza di allergia, la flora intestinale è ricca di Lattobacilli e Eubatteri, mentre nei bambini Svedesi , ad alta prevalenza di allergia, la flora è dominata da Clostridi *(Sepp E, et al, Acta Pediatr. 1997)*

PROBIOTICI E ATOPIA

I PROBIOTICI POSSONO AGIRE IN MODO SIGNIFICATIVO SUL SISTEMA LINFATICO INTESTINALE (GALT) DEI NEONATI PERMETTENDO LO SHIFT Th2/Th1

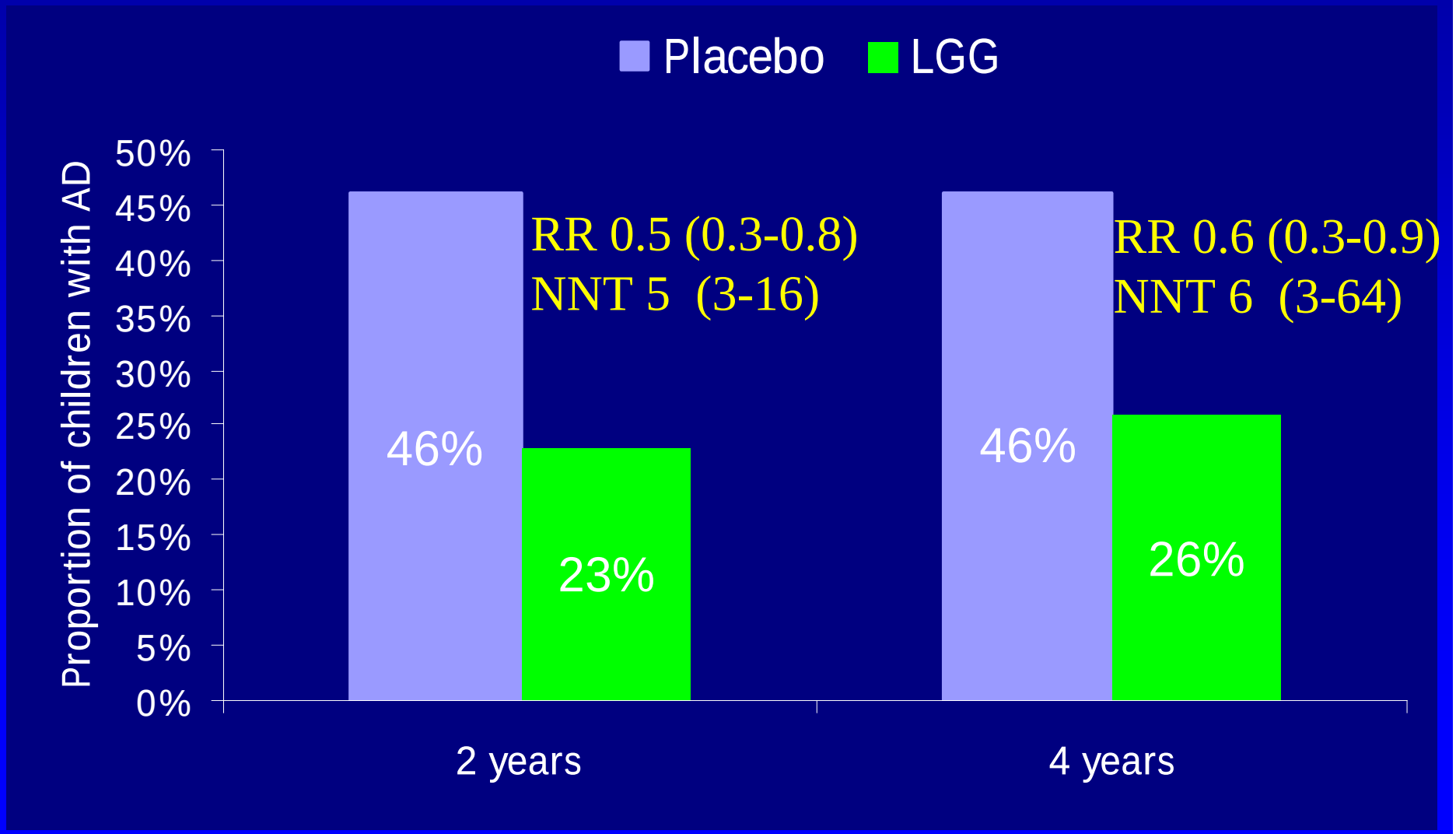
Probiotic in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial

(Kalliomaki M, et al., Lancet, 2001)

- L. GG per 2-4 settimane pre-parto a gravide con casi di atopia in famiglia + per 6 mesi ai neonati (132)
- **ENDPOINT**: eczema cronico/ricorrente nei primi 2 anni di vita
- **RISULTATI**: eczema atopico nel 46% dei bambini controllo vs 23% dei bambini supplementati con L.GG

Prevenzione della dermatite atopica

(Kalliomaki M, et al., Lancet, 2001)



ATTENZIONE!!!!!

Lactobacillus sepsis associated
with probiotic therapy

Land MH, et al, Pediatrics 2005

- 2 casi di batteriemia da L.GG (confermata da analisi molecolare del DNA batterico)
- In entrambe i casi però si trattava di pazienti "critici"

Componenti delle fibre prebiotiche

1. Galatto-oligosaccaridi (GOS)

- Derivati e composti da galattosio e glucosio

2. Fructo-oligosaccaridi (FOS)

- Composti da fruttosio e glucosio:

Fonti naturali degli oligosaccaridi

GOS: Latte – fermentazione di prodotti lattei

FOS: cicoria, banane, frumento, porri

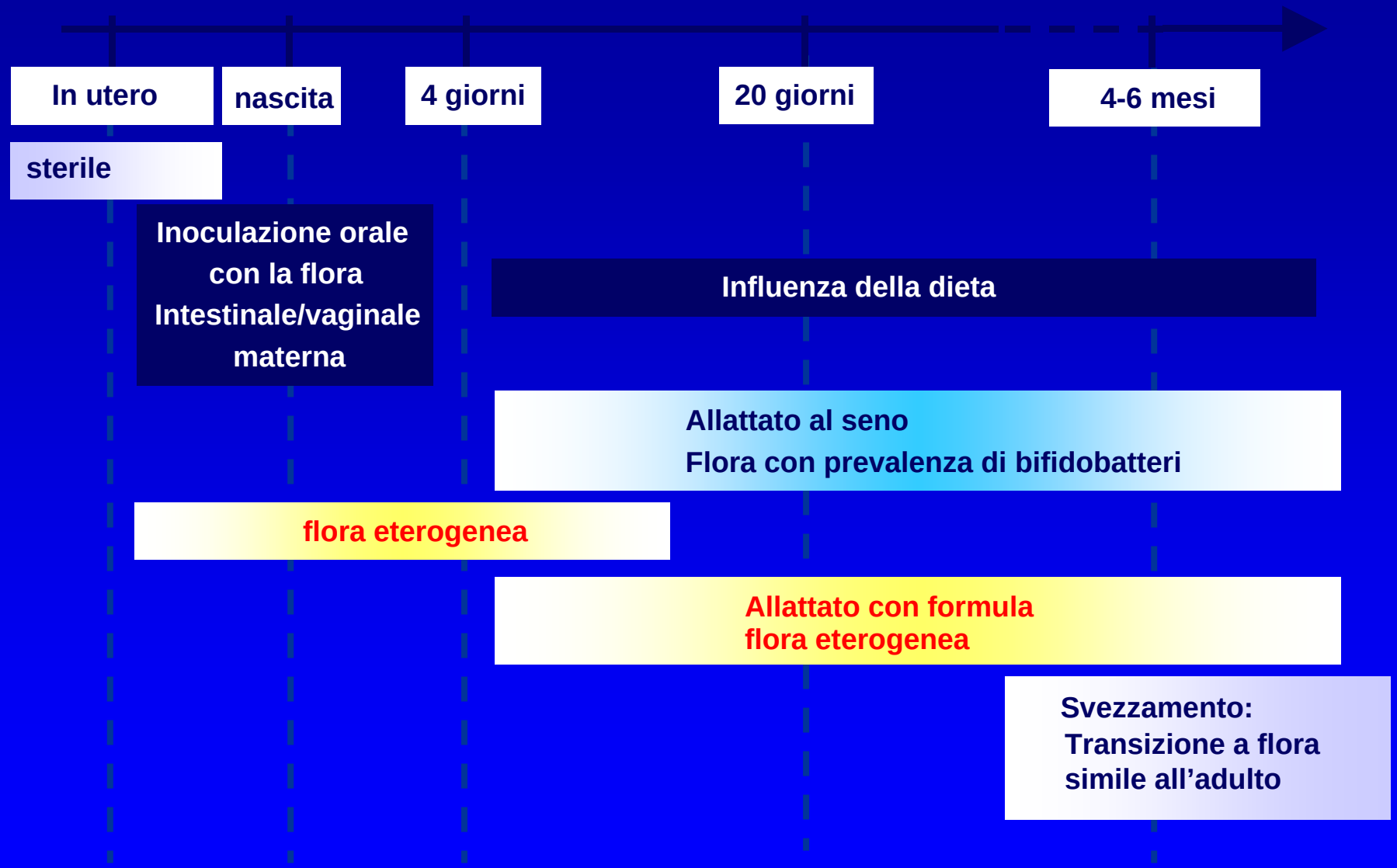
<u>Componenti naturali della dieta umana</u>

PREBIOTICI: effetti

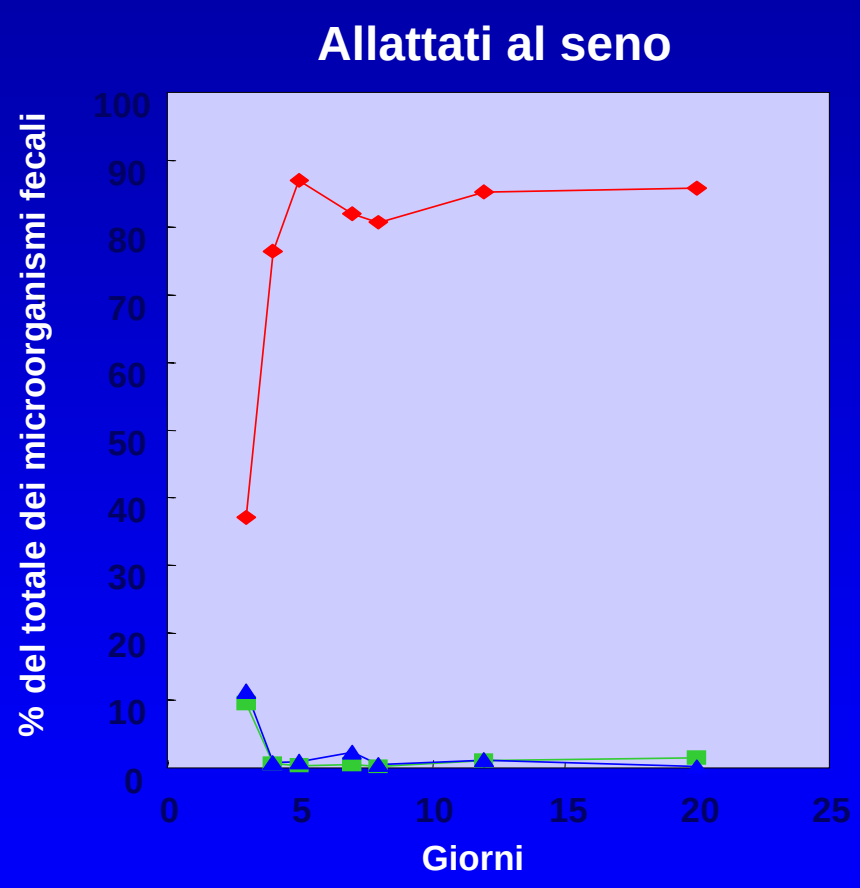
- <u>crescita selettiva di bifidobatteri</u>
- Facilitano l'assorbimento a livello del colon di minerali (Ca^{2+} and Mg^{2+})
- effetto ipolipidemizzante

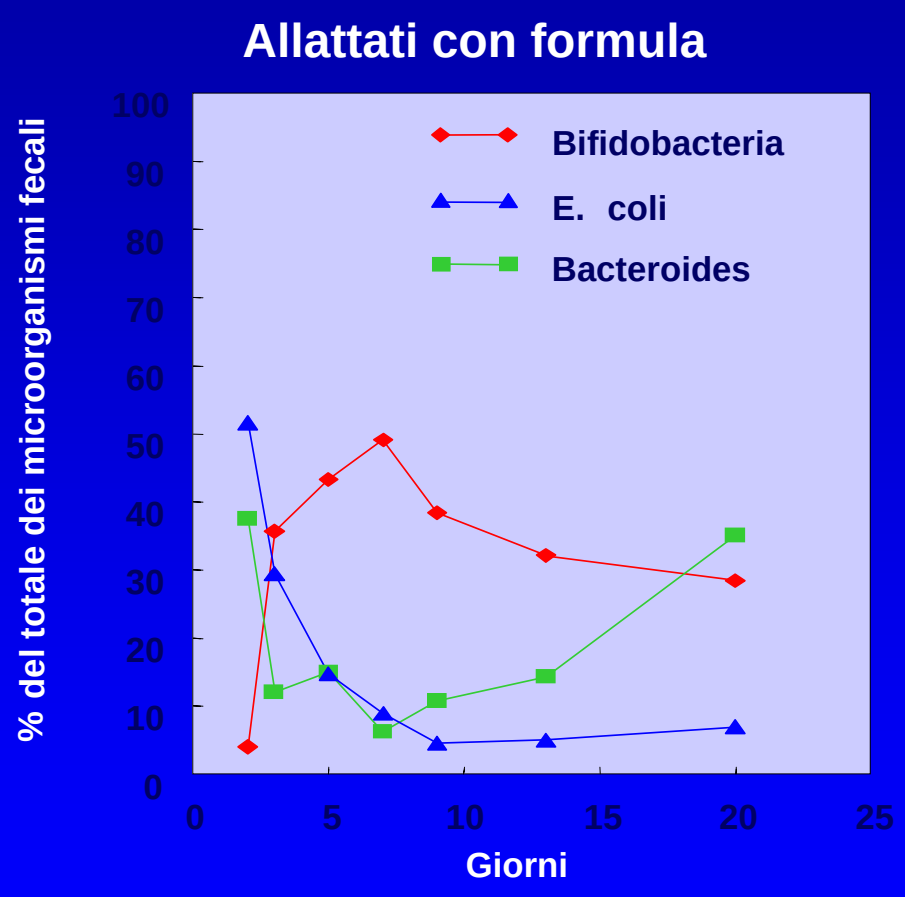
Scheppach W et al. Br J Nutr 2001: S23-30

Sviluppo della flora intestinale



Differente Sviluppo della flora con allattamento materno e formula





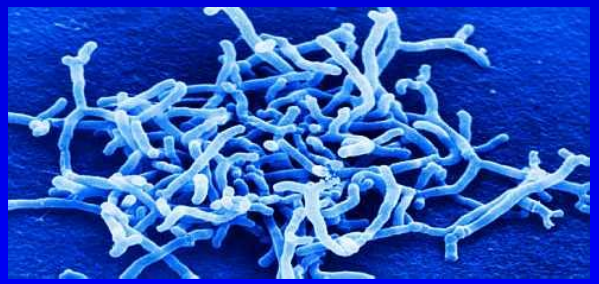
Harmsen et al., 2000

Proprietà protettive della Flora a predominanza di Bifidi

Inibizione dei germi patogeni colonizzazione competitiva

Attivazione del sistema immunitario

Sintesi di vitamine



Abbassamento del pH intestinale

Sintesi di enzimi digestivi

According to Gibson & Roberfroid , 1995

PubMed

Probiotico → 2981

Prebiotico → 1063

12 giugno 2006

CONCLUSIONI

Livello di evidenza sufficiente solo per la

↓

enterite acuta virale

Raccomandazioni basate sull'evidenza e … sulla pratica

Strategie per tutti *indipendentemente* dal rischio allergico

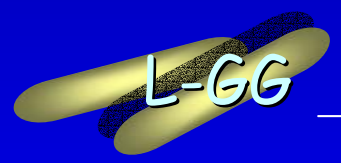
- **No restrizioni dietetiche in gravidanza e allattamento**
- **Allattamento al seno esclusivo possibilmente fino al sesto mese, ma almeno fino al 4°**
- **Introduzione alimenti solidi preferibilmente non prima del sesto mese, almeno dopo il 4°**

Raccomandazioni basate sull'evidenza e… sulla pratica

Strategie "aggiuntive" per lattanti a rischio allergico

- Nessuna restrizione dietetica in gravidanza; per la dieta della nutrice evitare arachidi e noci nelle madri "a rischio"
- In mancanza di latte materno: formula ad idrolisi estensiva per i primi 4-6 mesi; se i costi e/o la compliance familiare non lo consentono: formula ad idrolisi parziale
- Divezzamento non prima del 6° mese; introduzione progressiva degli alimenti secondo potenziale allergenico

FLORA INTESTINALE E ATOPIA



↑ TGF β_1

↑ IL-10

ORAL TOLERANCE

TH-2 induced

ALLERGIC INFLAMMATION

Isolauri E, 2000
Pessi T, 2000
van den Biggelaar AHJ, 2000

Hansen G, 2000
Pessi T, 2000