PERCORSI DECISIONALI PER LA GESTIONE DEL BAMBINO E DELL'ADLEESCENTE

APLV:le evidenze scientifiche per la prevenzione e per la cura

Giovanni CAVAGNI

Centro Europeo di Ricerca
Per le Malattie Allergiche – DRP
Parma - Roma
www,giovannicavagni.it
giovanni.cavagni@gmail.it

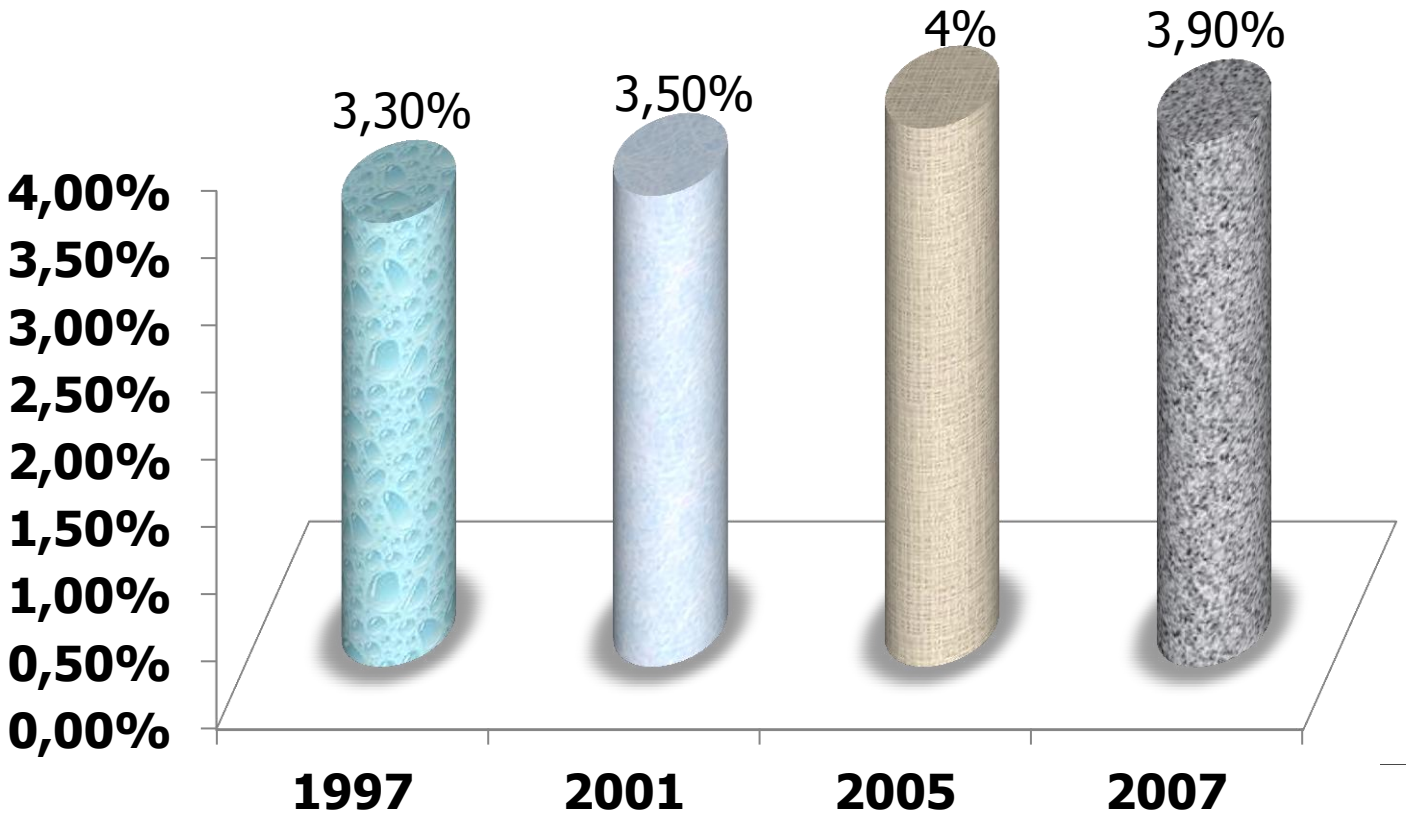
Cipro 14 -22 luglio 2011

Allergie alimentari nel bambino

Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the US. Pediatrics 2009

National Health Interview Survey (NHIS)

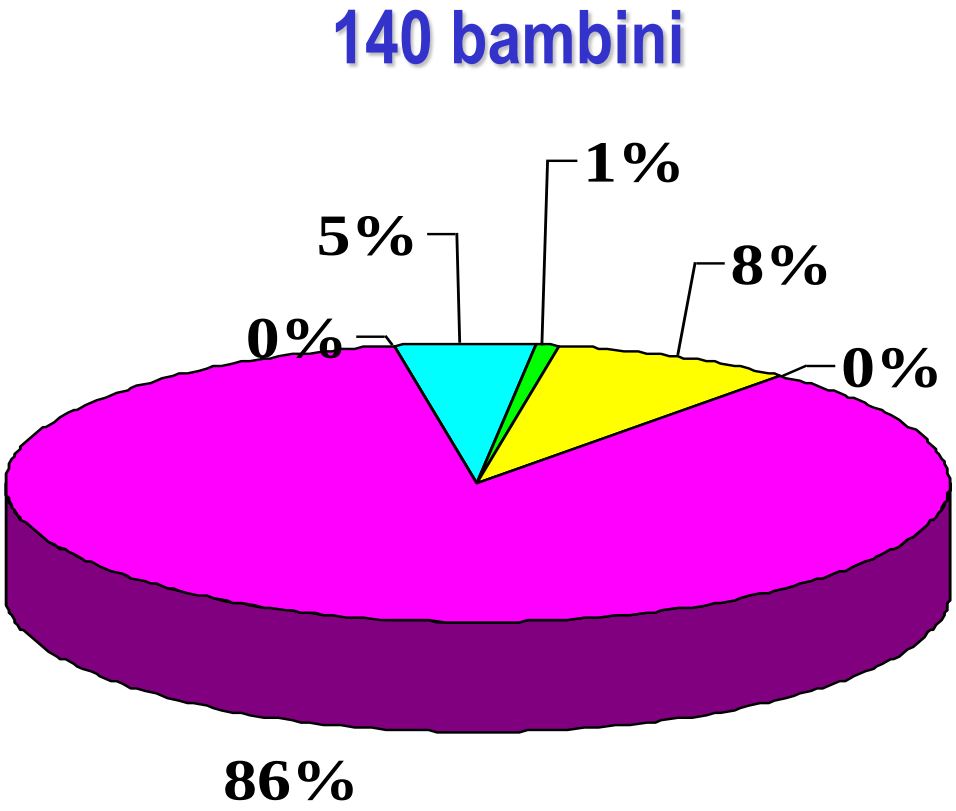
Prevalenza



giovanni.cavagni@gmail.it

POLIAMBULATORIO DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

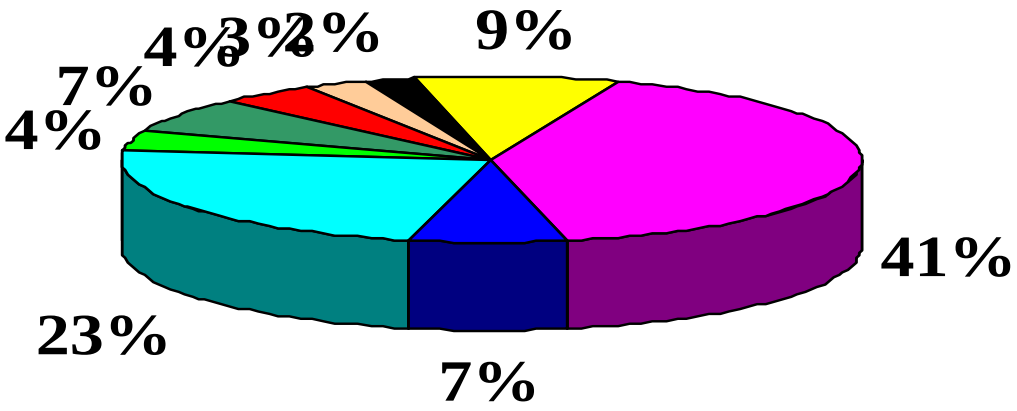
Indagine Conoscitiva sulla Anafilassi



Indagine Conoscitiva sulla Anafilassi

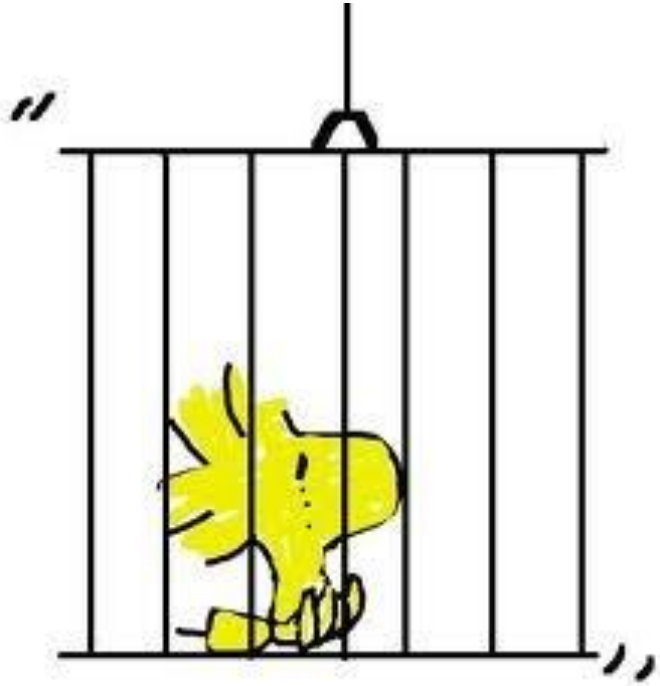
140 bambini

Alimenti responsabili



Latte e derivati	Uovo	Semi
Crostacei	Pesci	Grano
Soia	Vegetali	Frutta

The first culprit



- Allergens: exposure is necessary for sensitisation.
- Allergens have been demonised and ostracized

Did we blamed an innocent?

Prescott S, Fiocchi A. Avoidance of exposure to foods in prevention and treatment of food allergy? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010,10:258–66

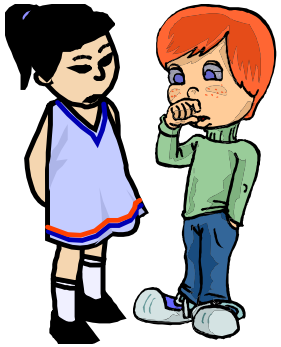
Paternal education and atopy in Italy

None: 15,6%

Matricardi PM. Sibship size, birth order, and atopy in 11,371 Italian young men. J Allergy Clin Immunol 1998;101:439–44

Sibship size, birth order, and atopy in Italy

24,9%



23,7%

9,3%

18,9%

Matricardi PM. Sibship size, birth order, and atopy in 11,371 Italian young men. J Allergy Clin Immunol 1998;101:439–44

Prime Suspect 1: hygiene

The hygiene hypothesis proposes that as a result of modern public health practices, individuals living in the industrialized world experience a relative deficiency in immune stimulation by microbes, rendering them vulnerable to the development of allergic hypersensitivities and their associated diseases.

Prescott S, Fiocchi A. Avoidance or exposure to foods in prevention and treatment of food allergy? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010,10:258–66

an Ounce of Prevention

is

Worth a Pound of Cure

giovanni.cavagni@gmail.it

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Dieta della donna in gravidanza

- Ad oggi non ci sono evidenze sufficienti a favore della dieta di esclusione (incluso latte vaccino e uova) durante la gravidanza, per la protezione dalla malattia atopica nel lattante.

Kramer MS , Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance durin pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. Cochrane Database Syst Rev.2006;(3):CD000133

Greer R. Pediatrics. 2008;121:183-191.

- Sebbene una precedente pubblicazione dell'AAP suggeriva di evitare le arachidi in gravidanza, uno studio successivo non ha dimostrato alcuna associazione tra il consumo di arachidi e la successiva sensibilizzazione del bambino nei confronti di tale allergene.

Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. N Engl J Med 2003;348:977-85.

Allattamento Materno

Il latte materno rappresenta un alimento unico per le sue proprietà sul piano nutrizionale, immunologico e metabolico.

giovanni.cavagni@gmail.it

- **Vantaggi conosciuti**

- Contatto madre figlio
- Specie-specifico
- Ricco di IgA
- Assunzion auto-regolata dal neonato
- Effetto protettivo (asma, patologia infettiva, obesità, aterosclerosi?)
- Composizione ancora in parte “ignota”

- **Novità emergenti**

- Importanza del latte umano nello sviluppo e differenziazione cerebrale
- Importanza nella colonizzazione batterica dell’intestino
- Coinvolgimento del latte materno nello sviluppo delle difese immunitarie
- Efficacia dell’allattamento al seno nella prevenzioni delle malattie cronico-degenerative dell’età adulta

giovanni.cavagni@gmail.it

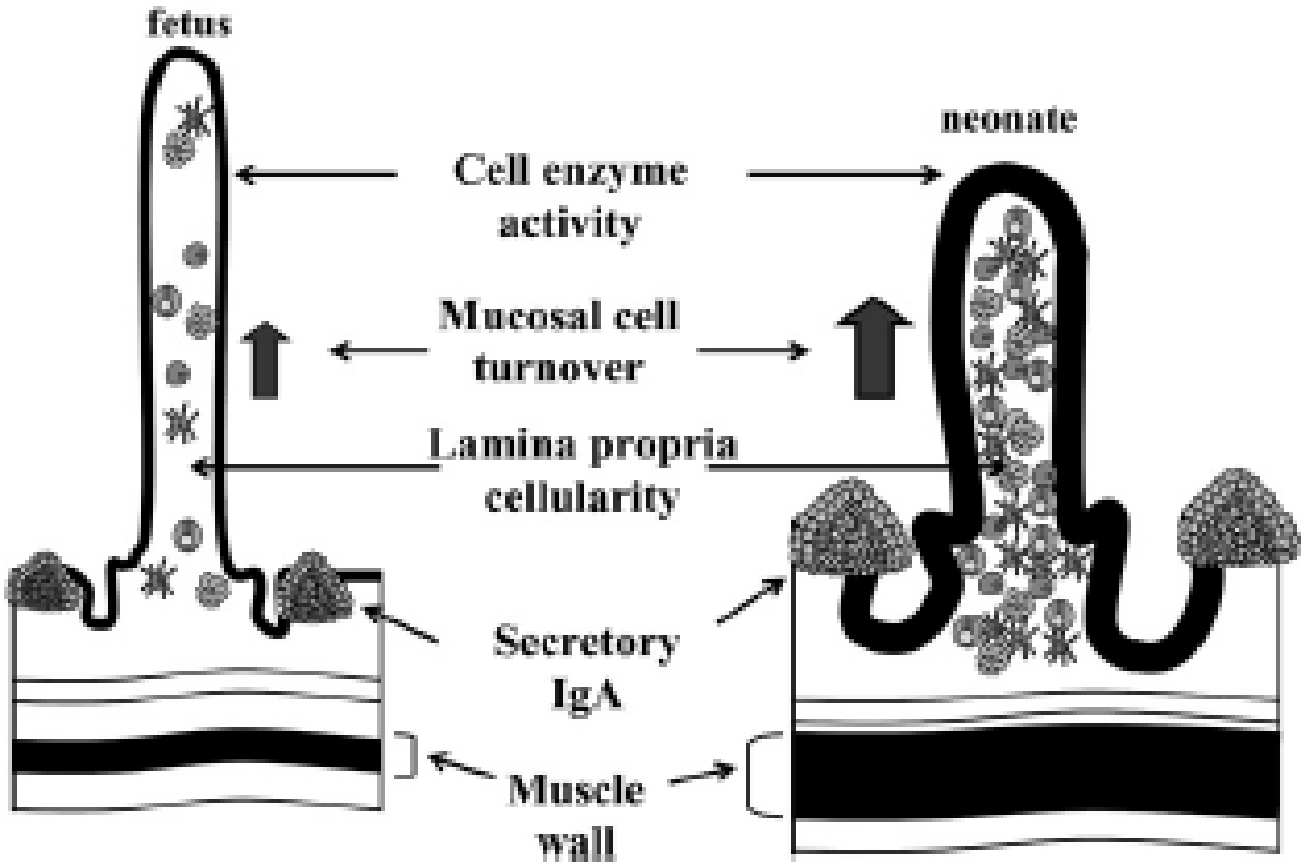
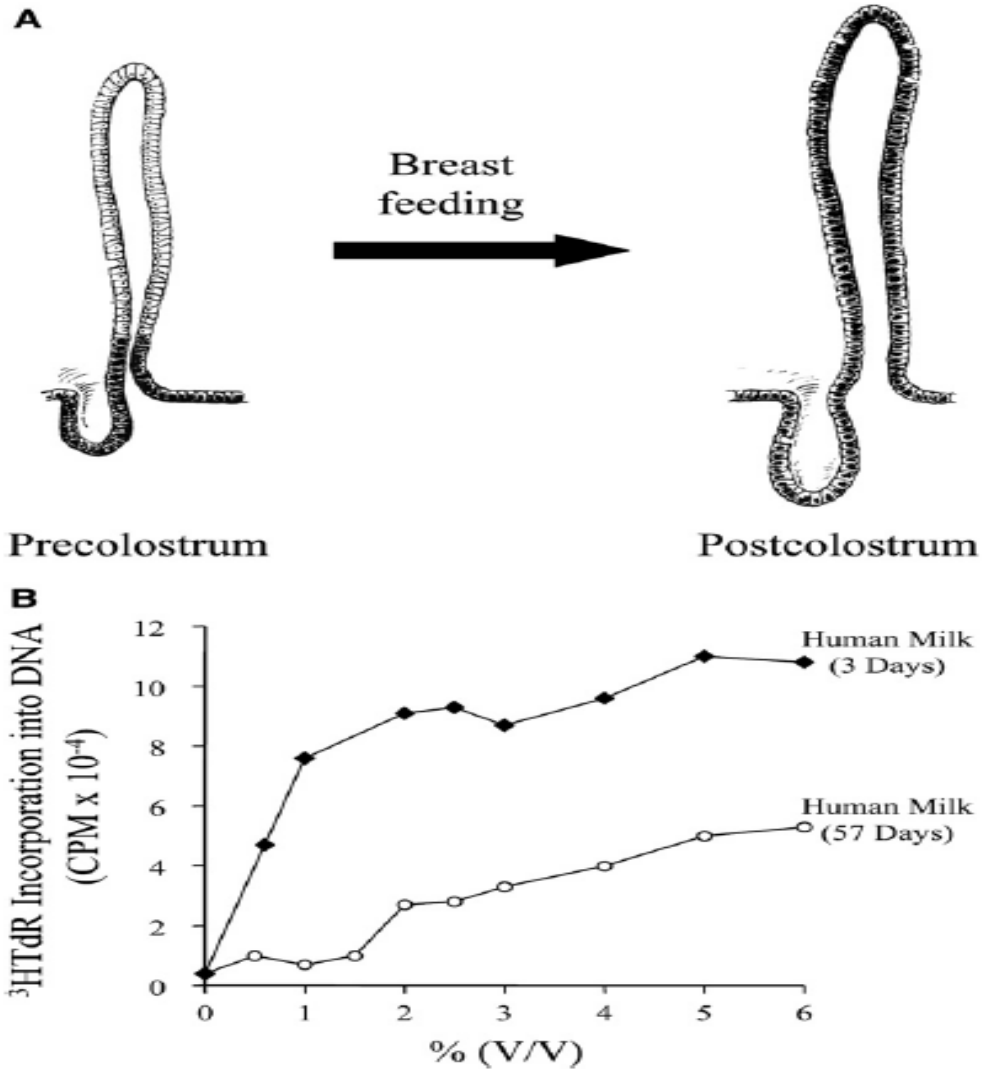
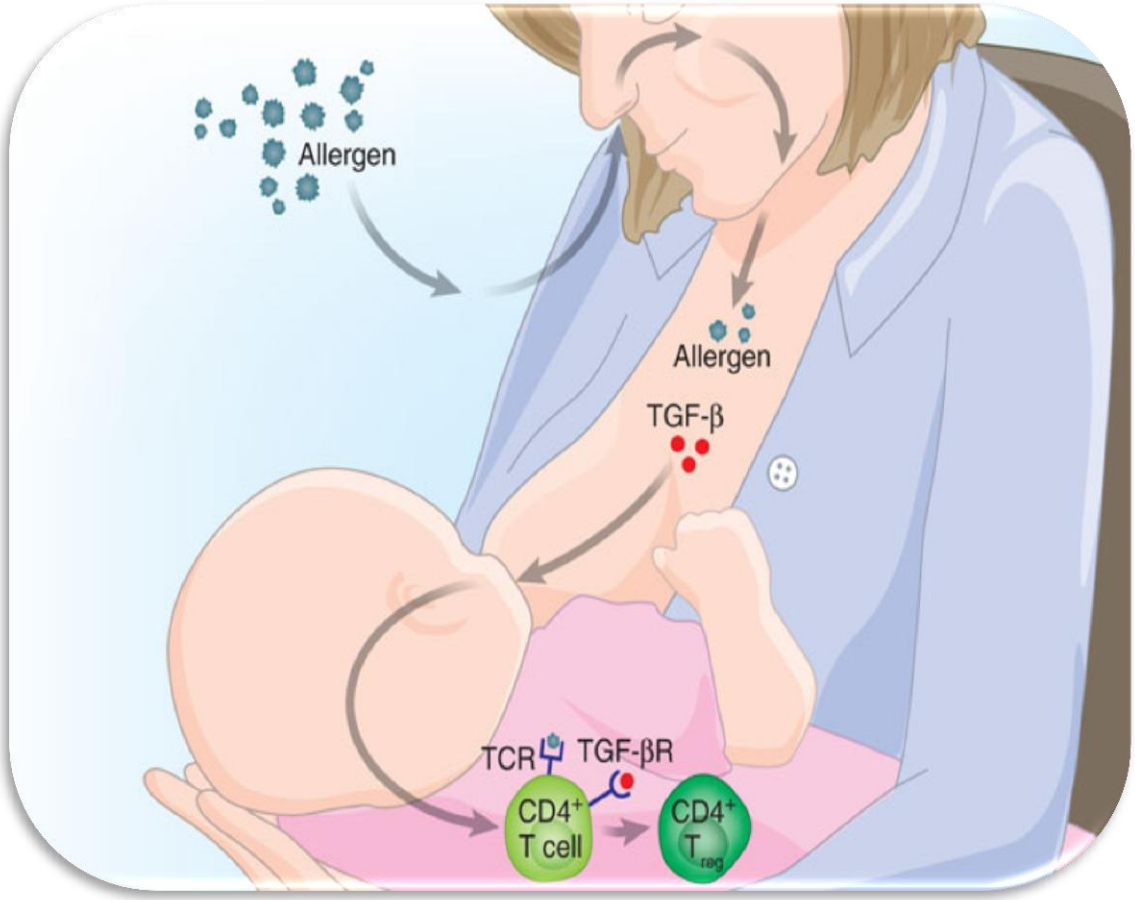


Figure 1. Representations of cross-sections of the same level of small intestine in the human fetus and infant. The epithelium of the fetal intestine is immature and proliferates very slowly, and contains a paucity of lymphoid elements. In contrast, the infant's small intestine is mature and rapidly proliferating, expresses all subclasses of enterocytes, and has a plethora of lymphoid tissues after the newborn infant starts breastfeeding.



Representation of epithelial proliferation in the immature intestine before and after exposure to breast milk colostrum. ^{3}H-thymidine is incorporated into intestinal stem cells, and the migration of radiolabeled cells from the crypt to the villus is measured. As shown, the turnover in migration of labeled enterocytes is greater after the newborn intestine is exposed to colostrum. **B,** Proliferation of enterocytes as measured by the incorporation of ^{3}H-thymidine exposed to early breast milk (3 days) and late breast milk (57 days). Enterocyte proliferation is greater in early breast milk exposure.

Tolleranza neonatale indotta dall'allattamento al seno



Nel topo, gli allergeni inalati dalla madre sono presenti nel latte materno.

L'allergene ingerito dal topo è accompagnato dal TGF-β presente nel latte; allergene e TGF-β, sono sufficienti ad indurre differenziazione T cellulare.

Il risultato è che, nei modelli animali, il topo durante l'allattamento, è provvisto di cellule regolatorie CD4+ con protezione specifica per l'allergene.

TCR: T cell receptor;
Treg: regulatory T cell;
TGF-βR: TGF-β receptor.

Verhasselt V. Neonatal Tolerance under Breastfeeding Influence: The presence of allergen and Trasforming Growth Factor-beta in breast milk protects the progeny from allergic asthma. The Journal of Pediatrics; Febbraio 2010, Vol 156, No2, Suppl.1

Latte materno e prevenzione delle allergie

Alcuni studi hanno riportato un effetto protettivo dell'allattamento materno prolungato, sull'asma e sull'allergia.

Gdalevich M. J Am Acad Dermatol 2001; Gdalevich M. J Pediatr 2001;

Saarinen UM. Lancet 1995; Dell S. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;

Kull I. J Allergy Clin Immunol 2004; Rothenbacher D.Clin Exp Allergy 2005

Altri studi tuttavia non hanno dimostrato alcuna riduzione, ma addirittura hanno riportato un incremento del rischio di asma e allergia, in bambini con allattamento materno prolungato.

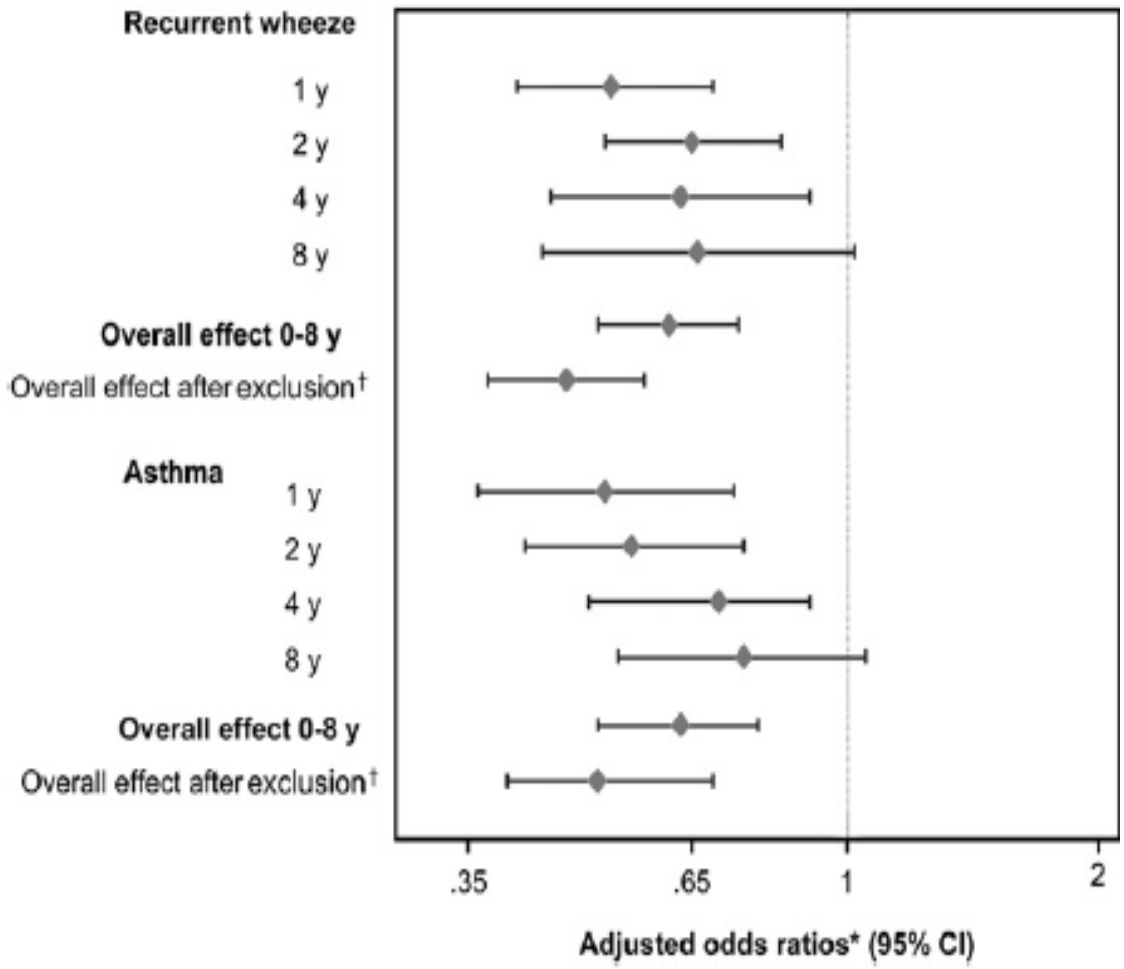
Stabell Benn C. Am J Epidemiol 2004; Burgess SW. Pediatrics 2006;

Takemura Y.Am J Epidemiol 2001; Sears MR, Lancet 2002; Purvis DJ. Br J Dermatol 2005;Wegienka G. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;

Kramer MS.BMJ 2007; Duncan JM, Sears MR Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008

Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young school children

Inger Kull JACI, 2010



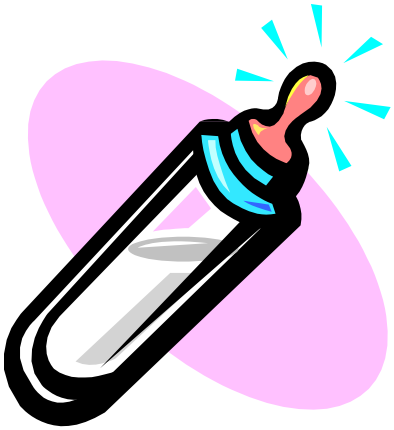
Exclusive breast-feeding (>4 months) and asthma during the first 8 years of life among children in a birth cohort from Stockholm (N= 3825).

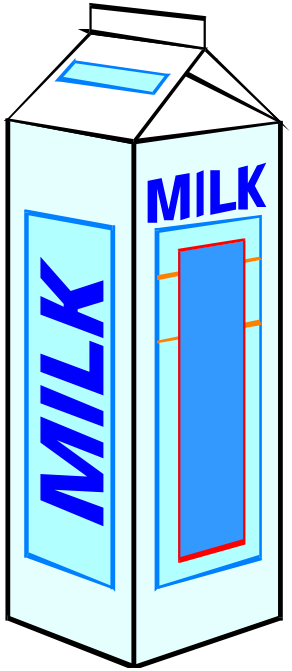
Prevenzione primaria in bambini ad alto rischio (o per tutti i lattanti?!?!)

	EAACI (2008)	AAP(2008)	ESPGHAN (2008)	NIAID Expert panel (2010)
Allattamento al seno esclusivo	Fino a 4-6* mesi	Per almeno 4 mesi riduce la frequenza di eczema e APLV nei primi 2aa di vita e wheezing precoce.	4-6 mesi	Fino a 4-6 mesi anche nei neonati non a rischio

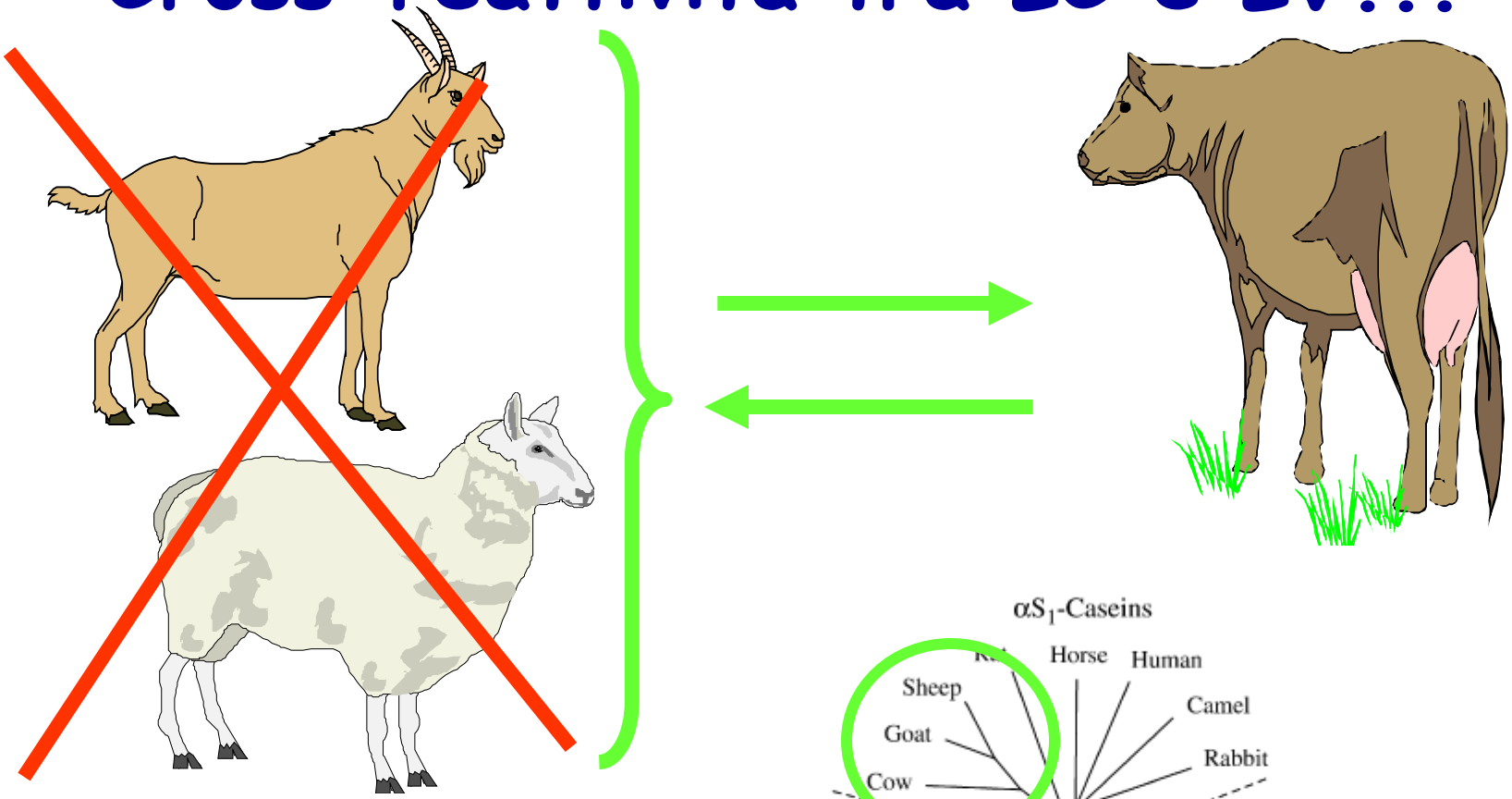
*raccomandato WHO per nutrizione

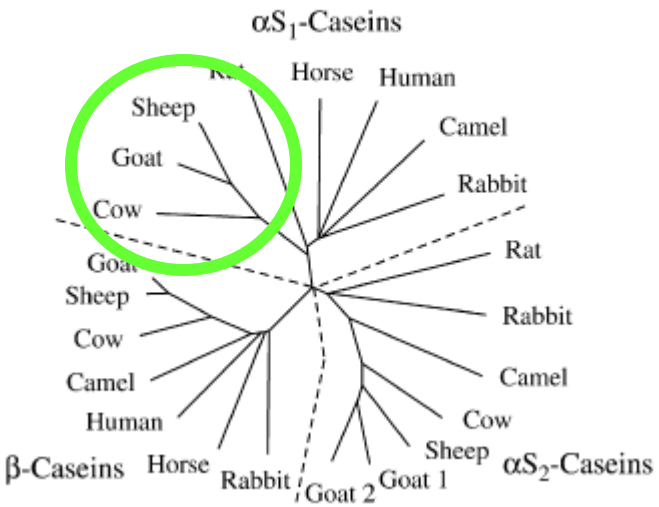
Allergia alle proteine del latte vaccino





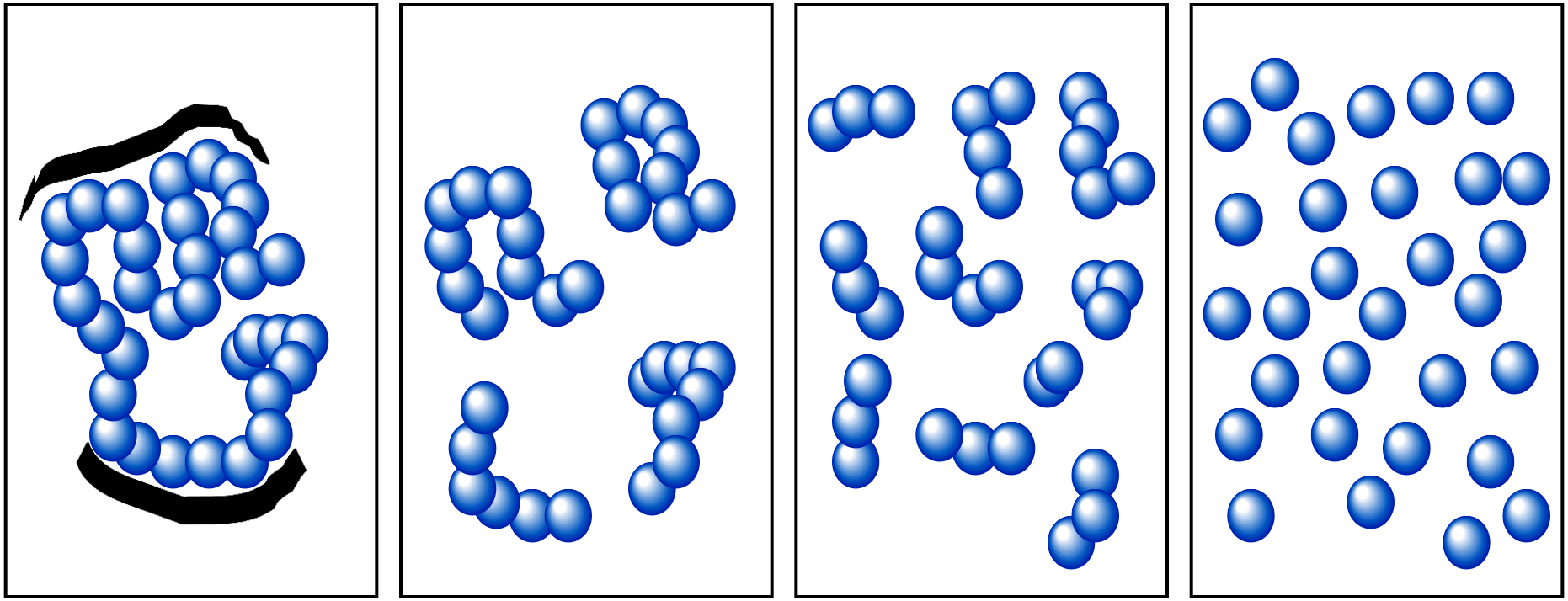
Cross-reattività tra LC e LV...





Jenkins JA, jaci 2007

Hydrolysed formulae



Intact Protein pHF eHF Amino Acids

Allergenicity

...A: Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9:234-7

Prevenzione dell'allergia
Sostituti del latte materno

Latti	Cross-reattività con latte	Caratteristiche
Soia	-	Può sensibilizzare (> il GI)
Idrolisati "spinti" Caseina/ Sieroproteine	+/++	Scarsa palatabilità , costosi
Idrolisati "parziali"	+++	Non indicato negli allergici al latte

giovanni.cavagni@gmail.it

Svezzamento

- Sino non molto tempo fa si suggeriva di evitare i "potenziali allergeni"sia nei bambini senza fattori di rischio sia in quelli con storia familiare di atopia:

prima dell'anno di età **no** latte vaccino

prima dei due anni **no** uovo

fino ai tre anni **no** ar n ol

Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. Pediatrics 2003; 11: 1662-1671.

Epidemiologic risks for food allergy

Gideon Lack, MD *London, United Kingdom*

TABLE I. Food allergies among allergy clinic patients

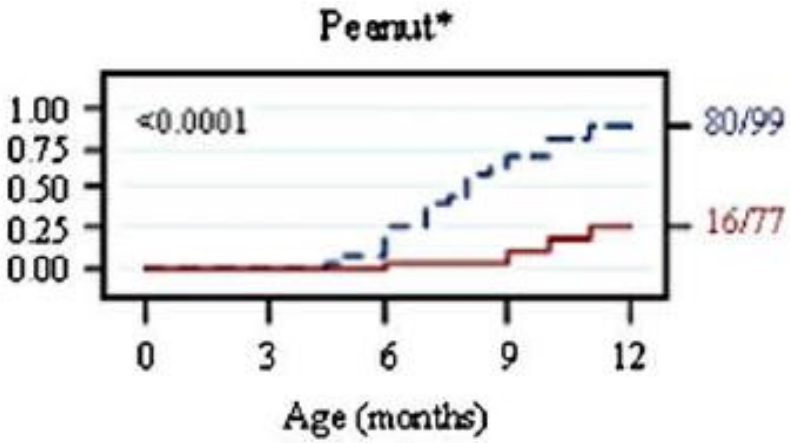
Country	Peanut allergy (%)	Dietary practice recommendations (infant peanut consumption)
United Kingdom (n = 191)[44]	25	Avoidance
United States (n = 300)[45]	69	Avoidance
Israel (n = 992)[46]	2.1	High infant consumption
Philippines (n = 184)[47]	0	High infant consumption

giovanni.cavagni@gmail.it

Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy

George Du Toit, FRCPCH,[a] Yitzhak Katz, MD, PhD,[b] Peter Sasieni, PhD,[c] David Mesher, MSc,[c] Soheila J. Maleki, PhD,[d] Helen R. Fisher, BSc,[a] Adam T. Fox, FRCPCH,[a] Victor Turcanu, MD, PhD,[a] Tal Amir,[e] Galia Zadik-Mnuhin, MD,[f] Adi Cohen, MD,[f] Irit Livne, MD,[g] and Gideon Lack, FRCPCH[a] *London, United Kingdom, Tel Aviv, Haifa, and Jerusalem, Israel, and New Orleans, La*

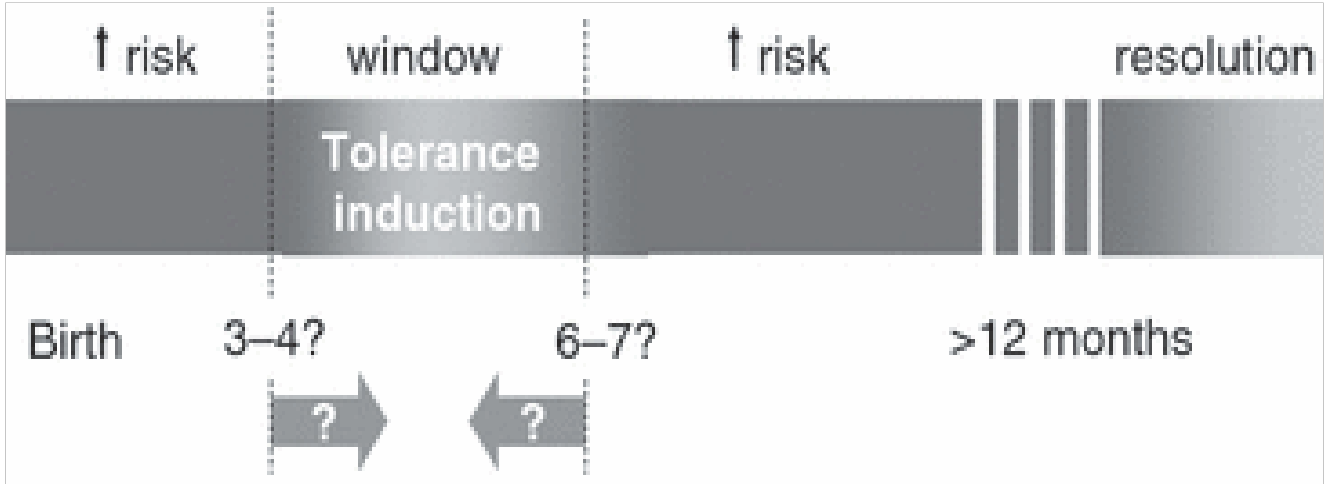
Peanut	
Israel	UK
8 (0.17)	73 (1.85)



giovanni.cavagni@gmail.it

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Finestra di tolleranza per l'introduzione di alimenti complementari



Factors that influence the capacity for tolerance:

- optimal colonisation
- genetic pre-disposition
- allergen properties (dose, interval, timing, preparation)
- gut permeability/maturity/pH
- continued breast feeding?
- other immunomodulatory factors (fatty acids? stress? antioxidants?)

Prescott S. Pediat Aller Immunol 2008; Poole JA. Pediatrics 2006; Filipiak B. J Pediatr 2007; Mihrshahi S. Clin Exp Allergy 2007 Poole JA. Pediatrics 2006; Norris JM. JAMA 2005

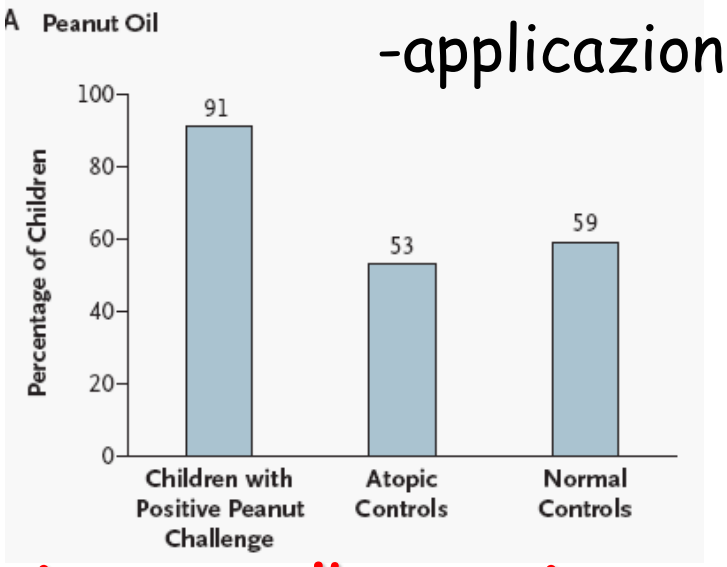
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Factors Associated with the Development of Peanut Allergy in Childhood

Gideon Lack, M.B., B.Ch., Deborah Fox, B.A., Kate Northstone, M.Sc., and Jean Golding, Ph.D.,
for the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team

-"cute infiammata"

-applicazione di olio all'arachide



Nessuna relazione con l'assunzione orale di arachidi

POLIAMBULATORIO DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

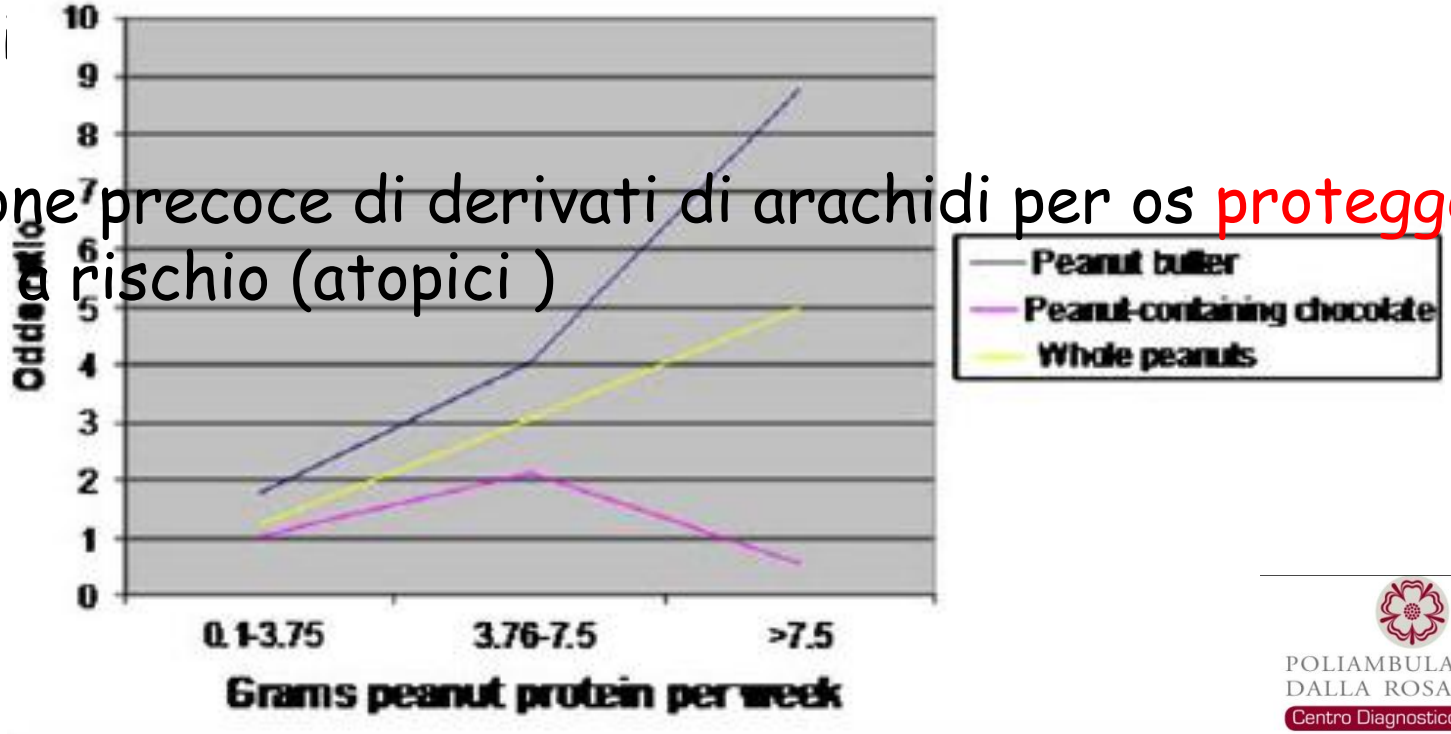
Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy

Adam T. Fox, FRCPCH,[a] Peter Sasieni, PhD,[b] George du Toit, FRCPCH,[a] Huma Syed, PhD,[b] and Gideon Lack, FRCPCH[a] *London, United Kingdom*

Il **rischio di allergia alle arachidi** e' correlato all'esposizione ambientale (quante arachidi e derivati che "girano" per casa…) e non all'assunzione individuale orale (via percutanea)

Il piu' per

L'assunzione precoce di derivati di arachidi per os protegge i soggetti a rischio (atopici)

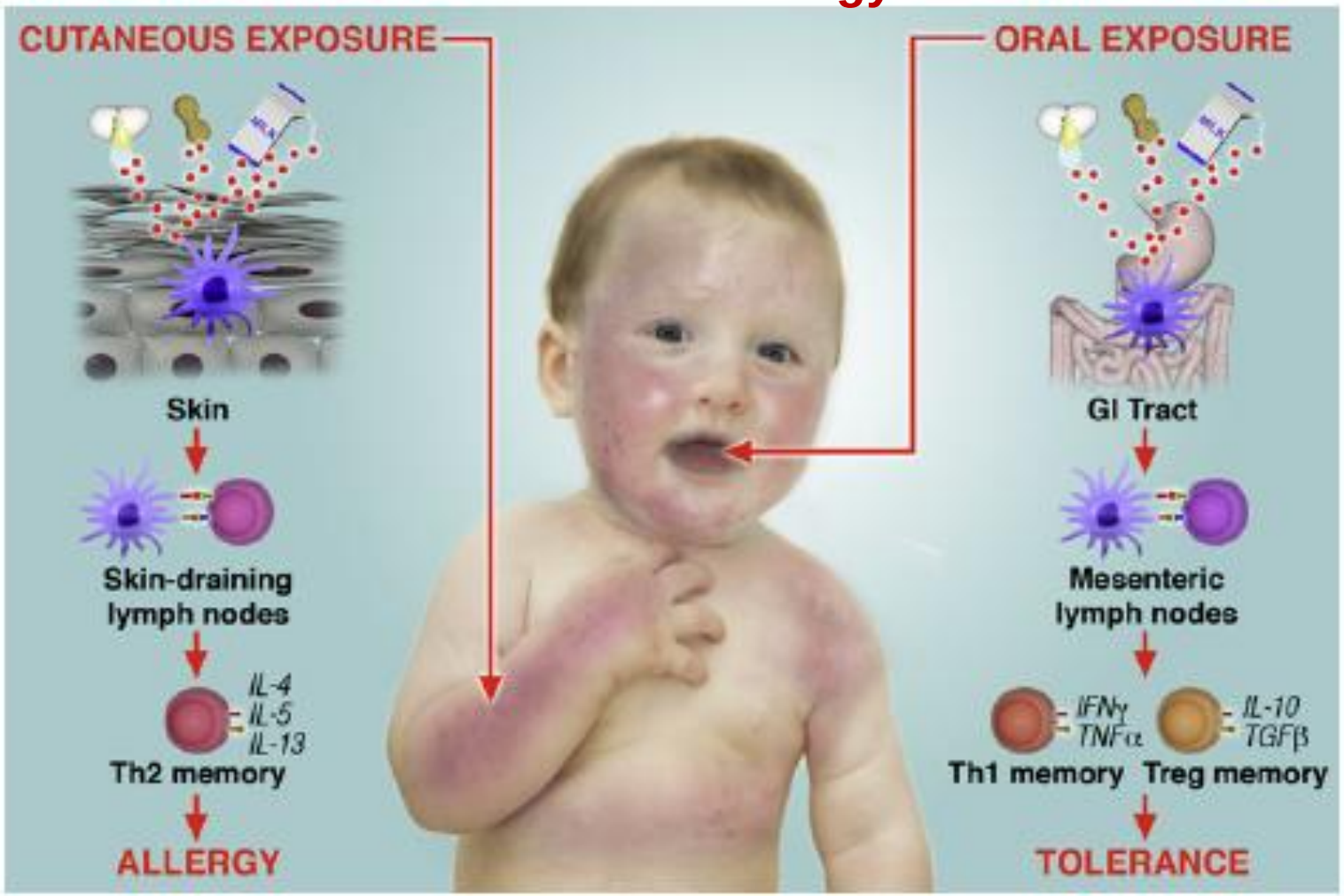


POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Epidemiologic risks for food allergy

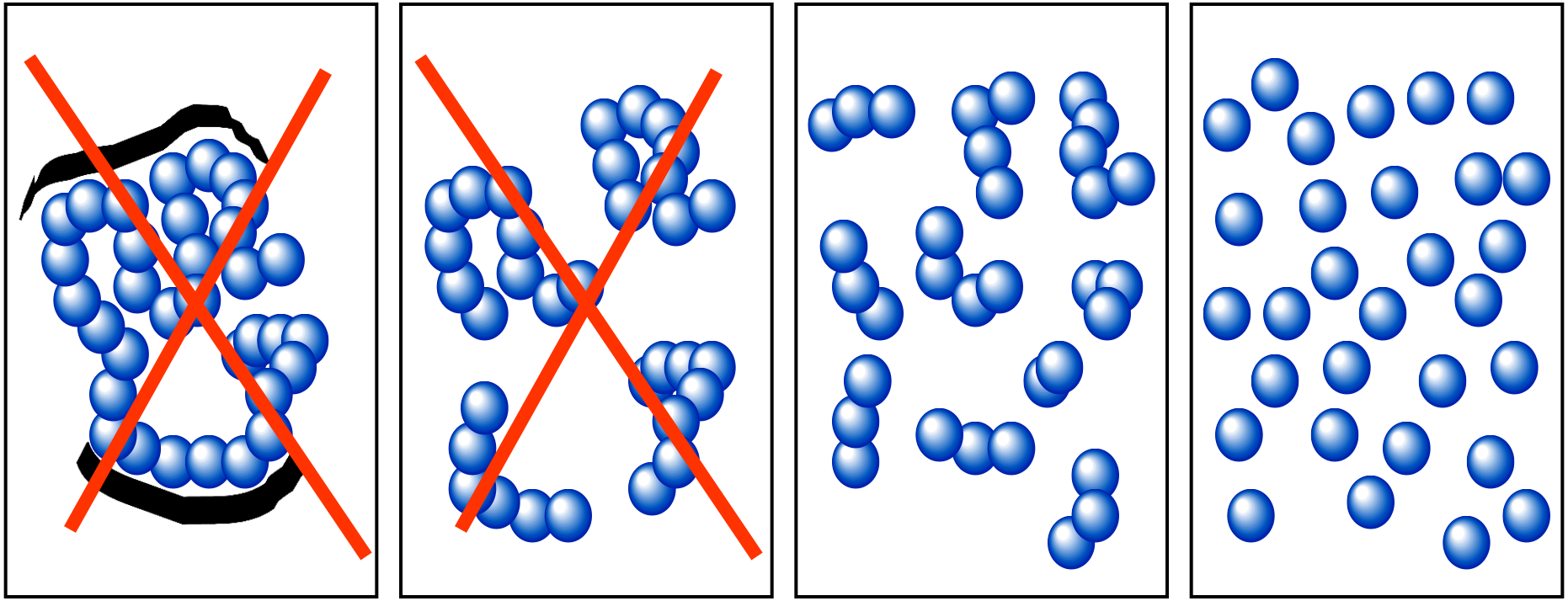
Gideon Lack, MD *London, United Kingdom*

Dual-allergen-exposure hypothesis for pathogenesis of food allergy.



POLIAMBULATORIO DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Hydrolysed formulae



Intact Protein pHF eHF Amino Acids

Allergenicity

...A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9:234-7

LATTI IDROSILATI SPINTI E A BASE DI AMINOACIDI

PRODOTTI	FORMULAZIONE	DITTA
Nutramigen	Idrolisato di caseina	Meat Johnson
Nutramigen 1	“ “	Meat Johnson
Nutramigen 2	“ “	Meat Johnson
Pregestimil	“ “	Meat Johnson
Polilat 1	Idrolisato di caseina	Mellin
Polil	“ “	Mellin
Neocate	Aminoacidi	Mellin

LATTI IDROSILATI SPINTI E A BASE DI AMINOACIDI

PRODOTTI	FORMULAZIONE	DITTA
Aptamil Pepti junior	sieroproteine del latte	Milupa
Aptamil Pregomin AS	aminoacidi	Milupa
Alfarè	siero proteine del latte	Nestlè
Hypolac	siero proteine del latte	AFR-Italia

Nutramigen

Manufacturer	Mead Johnson Nutrilon srl
Labelled for	hypoallergenic infant formula for term infants who are sensitive to the intact proteins in cow's milk and soy formulas, as well as other foods.
Protein source	Casein
Technological process	Enzymatic hydrolysis
Carbohydrate source	86% corn syrup solids , 14% modified corn starch
Lipid source	44% palm oil, 19.5% soy oil, 19.5% coconut oil, 14.5% sunflower oil, 2.5% Lipil

Nutramigen

Price in € per litre	8 €
kCal/L	672
Omega-3 fatty acids	
Docosahexaenoic acid (DHA), mg/L	116
Alpha - Linolenic acid, g/L	0.44
Omega-6 fatty acids	
Arachidoinic acid mg/L	230
Linoleic acid g/L	5.79

The DRACMA repository of formulae composition

HYPOLAC - Profylac

Produzione/commercializ	PBM Nutritionals UC / AFR-Italia
Indicazioni	formula ipoallergenica per lattanti a termine sensibili alle proteine intere del latte vaccino e della soia, come per altri cibi.
sorgente proteica	sieroproteine
processo tecnologico	idrolisi enzimatica
sorgente carboidrati	50% maltodestrima , 30% amido
sorgente lipidica	acido linoleico

HYPOLAC - Profylac

LIPIDI	LATTE MATERNO	HYPOLAC
Acidi grassi saturi	42,5%	36,6%
Monoinsaturi	44,5%	45,5%
Polinsaturi	13,0%	17,9%
• *Acido linoleico*	*12,0%*	*13,0%*
• *Acido α-linolenico*	*1,0%*	*1,6%*

The DRACMA repository of formulae composition

HYPOLAC - Profylac

Price in € per litre	7 €
kCal/L	660
Omega-3 fatty acids	
Alpha - Linolenic acid, g/L	0.43
Omega-6 fatty acids	
Linoleic acid g/L	3.5

HYPOLAC – Profylac

caratteristiche

- frazioni proteiche inferiori a 6000 Dalton
- sapore più gradevole dovuto all'idrolisi bilanciata
- ipoallergenicità controllata in ogni lotto (con metodi immunochimici RIE ed ELISA -Rast inibizione)

Suggested retail prices in Italy

Milk/formula	Cost per liter (Euro)	Cost per 6 months (Euro)
normal cow's milk	1.0	144
normal formula (powder)	3.1	446
normal formula (liquid)	5.8	835
HA formula	5	720
eHF: Hypolac	7	1008
eHF: Nutramigen	8	1152
amino acid formula	14	2016

Retail prices obtained from a local drugstore

Paltability of formulae - total

Cow's milk	11.90
Starting formula	9.88
Partial hydrolisate	9.54
Soy formula	8.44
Hydrolised rice formula	7.94
Hydrolised soy formula	7.62
Whey hydrolisate	**6.38**
Casein hydrolisate	**5.74**

Pedrosa M, Palatability of hydrolysates and other substitution formulas for cow's milk-allergic children: a comparative study of taste, smell, and texture evaluated by healthy volunteers. J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16:351-6

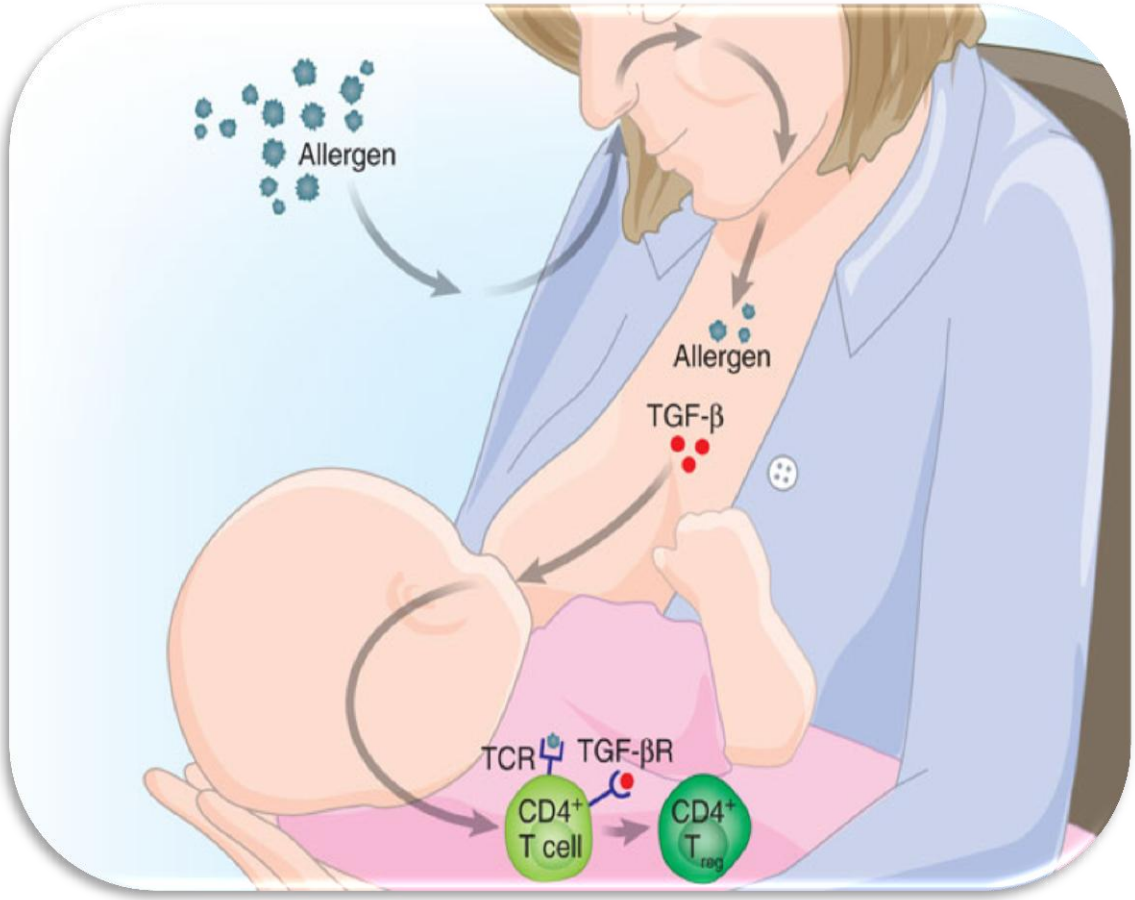
In sintesi: quale sostituto ?

- **Lattanti con APLV IgE mediata, enterocolite o enteropatia da LV : secondo le linee guida ESPACI/ESPGHAN sono di scelta le formule di idrolisati proteici "spinti"**

  (*previo SPT con l'eHF ed eventuale TPO in ambiente protetto, se SPT è positivo*)

- **Allergia o successiva enteropatia all'idrolisato: trovano indicazione gli aminoacidi di sintesi.**

Tolleranza neonatale indotta dall'allattamento al seno



Nel topo, gli allergeni inalati dalla madre sono presenti nel latte materno.

L'allergene ingerito dal topo è accompagnato dal TGF-β presente nel latte; allergene e TGF-β, sono sufficienti ad indurre differenziazione T cellulare.

Il risultato è che, nei modelli animali, il topo durante l'allattamento, è provvisto di cellule regolatorie CD4+ con protezione specifica per l'allergene.

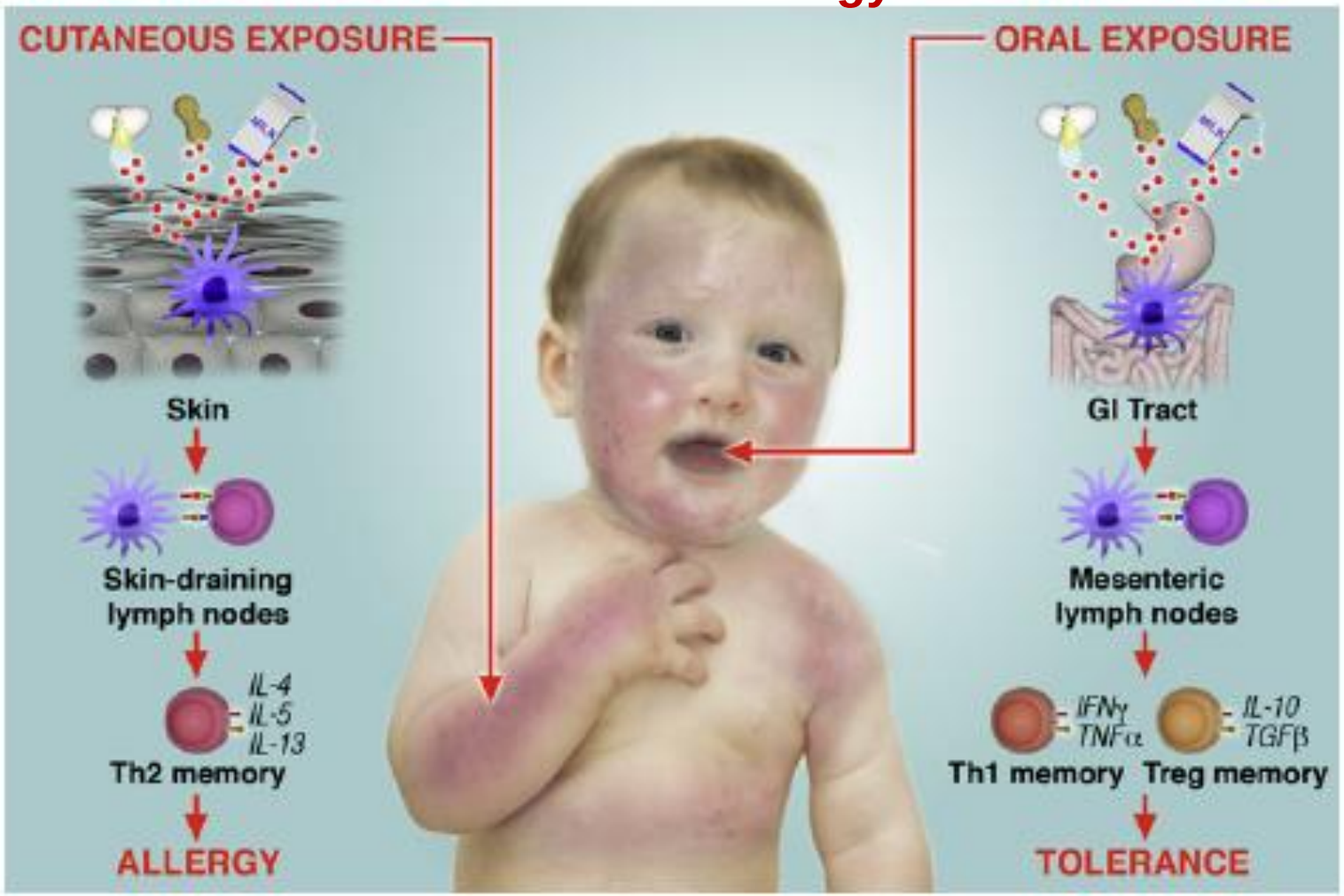
TCR: T cell receptor;
Treg: regulatory T cell;
TGF-βR: TGF-β receptor.

Verhasselt V. Neonatal Tolerance under Breastfeeding Influence: The presence of allergen and Trasforming Growth Factor-beta in breast milk protects the progeny from allergic asthma. The Journal of Pediatrics; Febbraio 2010, Vol 156, No2, Suppl.1

Epidemiologic risks for food allergy

Gideon Lack, MD *London, United Kingdom*

Dual-allergen-exposure hypothesis for pathogenesis of food allergy.



POLIAMBULATORIO DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

anche per il lattante ad alto rischio atopico

- non vi sono evidenze scientifiche che l'esclusione dalla dieta di alimenti considerati allergizzanti prevenga qualsiasi tipo di allergia: in gravidanza, alla mamma nutrice, al bambino;

- uno svezzamento "normale" con l'inserimento precoce anche di LV e uovo possa favorire la tolleranza nei loro confronti;

- la sensibilizzazione allergica sarebbe imputabile alla via extra-intestinale;

- se c'è la dermatite atopica, va curata come m
non come malattia potenzialmente allergica.

Consigli dietetici per il lattante

… anche per il bambino ad alto rischio atopico

-l'allattamento **al seno** per quanto si vuole ma **senza accanimento**

-Svezzamento tra i 4 e i 6 mesi senza esclusione alcuna dei principali alimenti tipici delle abitudini alimentari della famiglia

con solo dermatite atopica

-trattamento locale antinfiammatorio (**stero**

ed **emollienti**, **dimenticando l'allergia ali**

(!!!)

con reazione anafilattica all'assunzione del latte …

giovanni.cavagni@gmail.it

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

APLV IgE mediata

Il dosaggio (molecolare) delle IgE definisce solo
il tipo di CMA
il rischio di TPO positivo
il rischio di sviluppare altre sensibilizzazioni

L'approccio astensionistico con latti idrolizzati spinti (
perseguito in attesa della "tolleranza naturale" e non è
ricorso a latti di altre specie animali

Il test di provocazione deve essere eseguito sempre e ripetuto ogni 6-12 mesi

L'approccio tollerogenico presso centri specializzati e cautela per l'alto rischio di eventi avversi. Iniziando dalla ultima dose di LV tollerata al TPO. Non abbiamo dati sulla protezione nei confronti di ulteriori sensibilizzazioni

Sanchez-Valverde F et al, allergy 2009 modificato

l'adagio *"an Ounce of Prevention is Worth a Pound of Cure"* è accettabile solo quando il programma di prevenzione è vantaggioso per il futuro del bambino con concreti risparmi per il Servizio Sanitario……

MARZO 1992

X INCONTRO PEDIATRICO AD OSTIA LIDO

giovanni.cavagni@gmail.it

POLIAMBULATORIO DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Il bambino allergico e la sua famiglia ci chiedono...

l'alimentazione, la respirazione, la cura, lo stile di vita per star meglio

Convegno Regionale di Allergologia Pediatrica

Parma, 11 - 12 Novembre 2011
Starhotels Du Parc