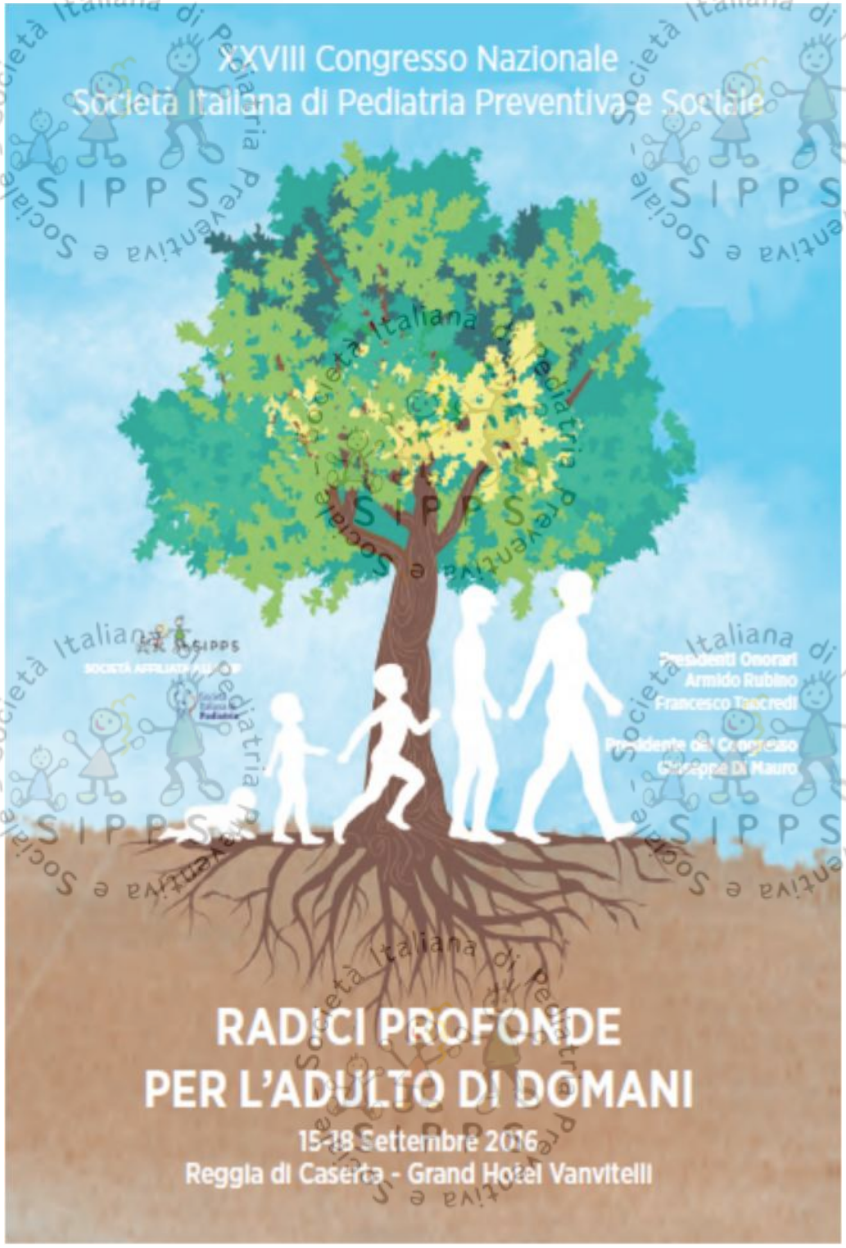


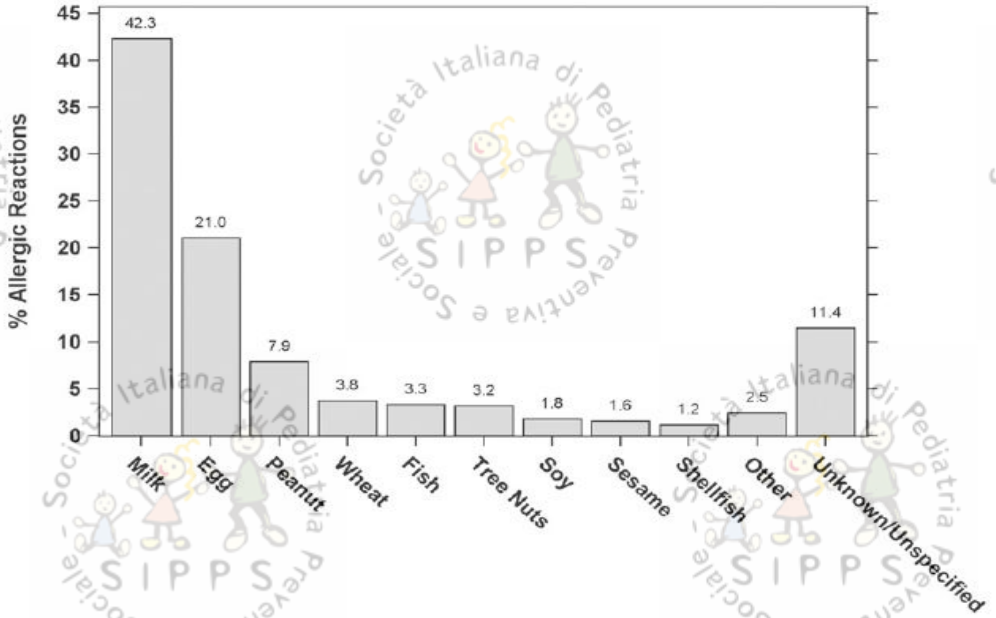
Prevenzione e gestione dell'allergia alle proteine del latte vaccino

Carlo Caffarelli

Università di Parma
carlo.caffarelli@unipr.it

Le reazioni allergiche al cibo in età prescolare

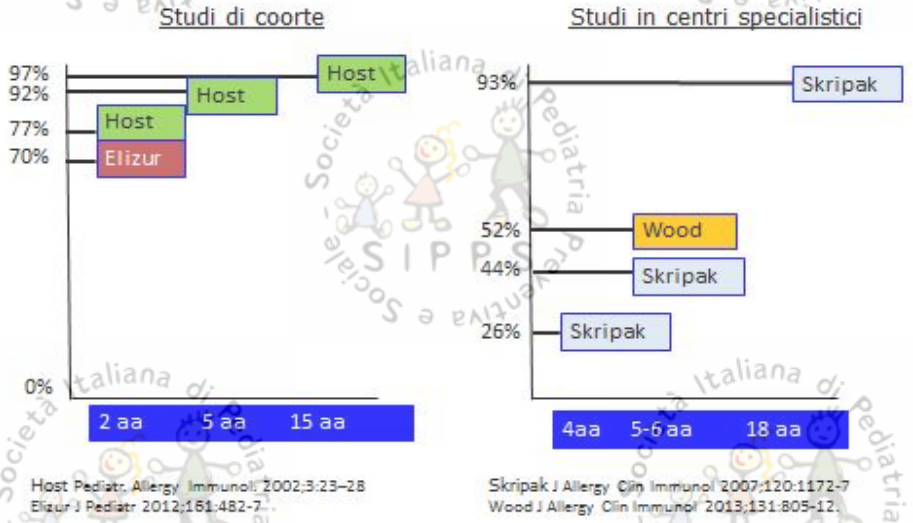
Fleischer et al. Pediatrics 2012,130,e25



[Prognosi]

[Allergia IgE mediate al latte]

- La risoluzione avviene più rapidamente in studi di popolazione , 85% entro 3-5 aa, che in studi condotti in centri specialistici. Prosegue in adolescenza.

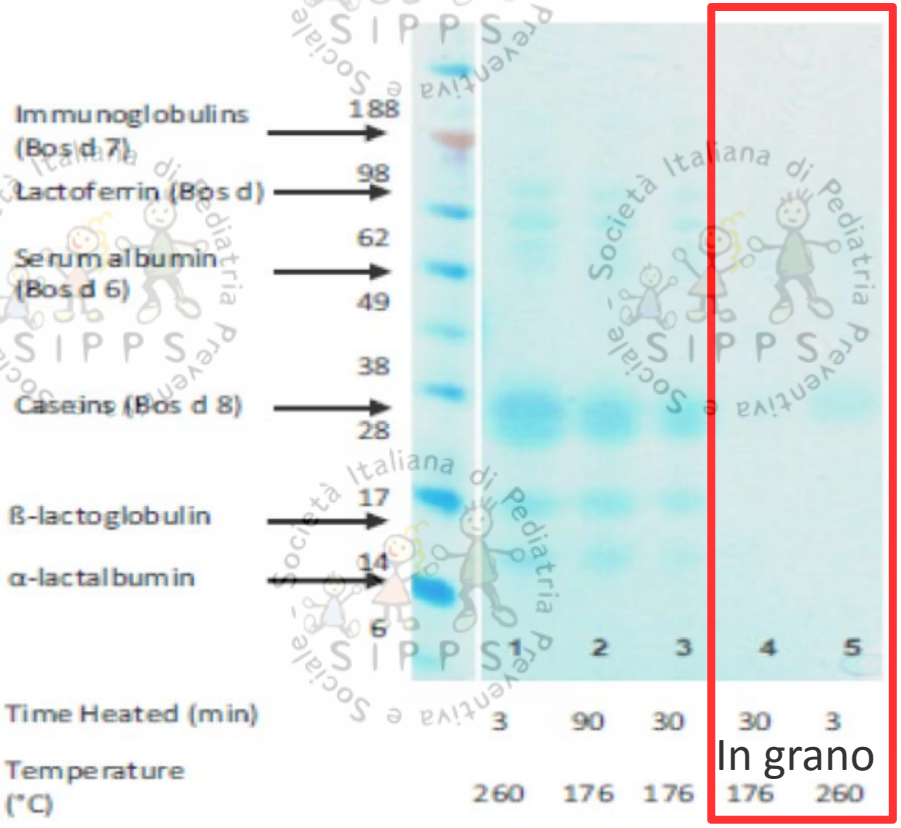


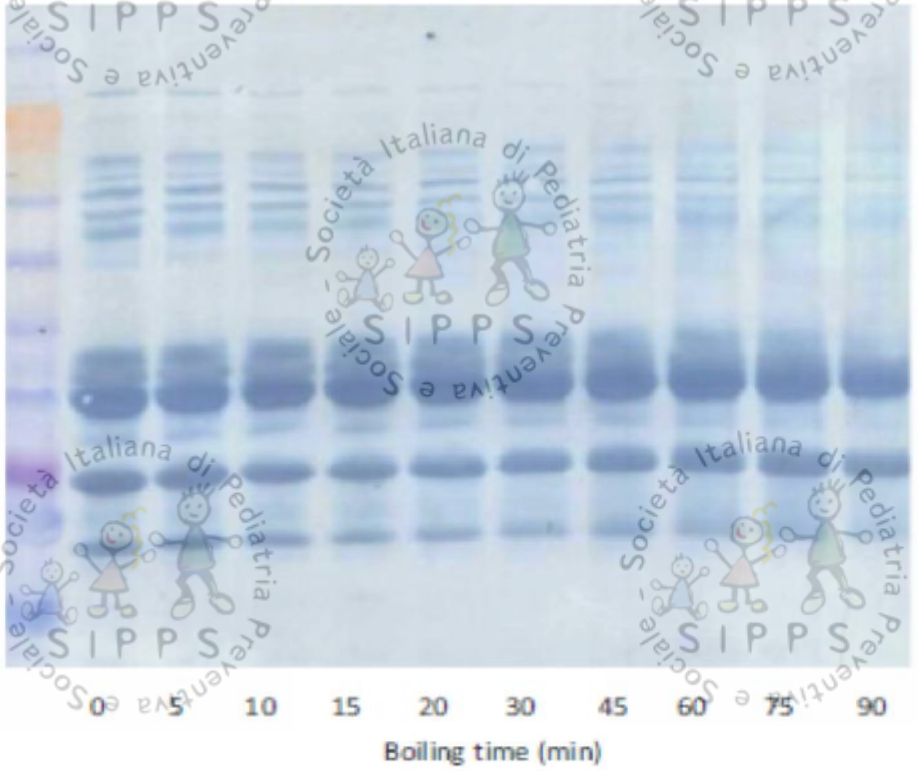
[Allergia non-IgE mediata al latte]

- La proctocolite si risolve nel 1 anno, l'enterocolite entro 3 anni, ad eccezione delle reazioni alla soia. L'esofagite eosinofila appare essere persistente.

Prevalenza di allergia al latte

- Il 75% dei bimbi con TPA positivo per latte tollerano muffin e waffle contenenti latte.
  (Nowak-Wegrzyn AJ All Clin Immunol 2008;122:342)
- L'83% dei bambini allergici al latte lo tollera se cotto in forno in torte con grano a 180°
  (Bartnikas LM Ann All Asthma Immunol 2012;109:309-313).





Bloom KA Pediatr Allergy Immunol 2015: 25: 740

CMA is associated with:

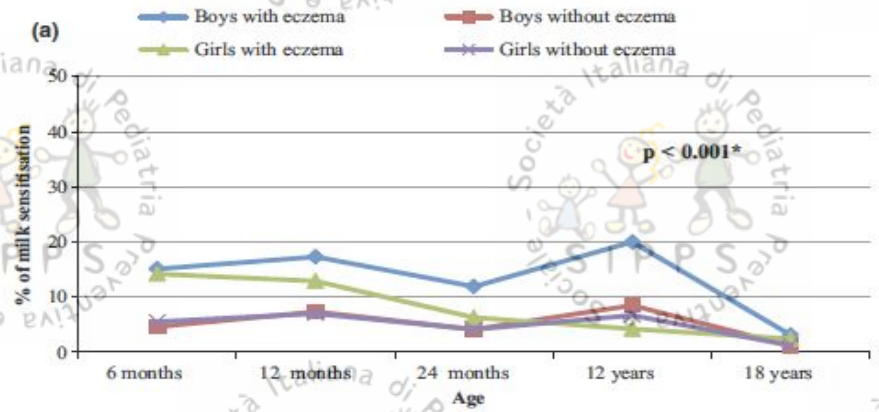
- Two single nucleotide polymorphisms (SNP) rs17616434 rs2069772 located near a cluster of immune genes (Henneman et al. Clin Transl Allergy 2016,6:7)
- DNA methylation (DNAm) alterations in the gene loci relevant to the Th1-Th2 balance. (Hong S et al JACI 2016)
- Significantly lower IL-4 and IL-5 DNAm was, and higher IL-10 and INF-γ. (Berni Canani et al. Clinical Epigenetics 2015,7:38)

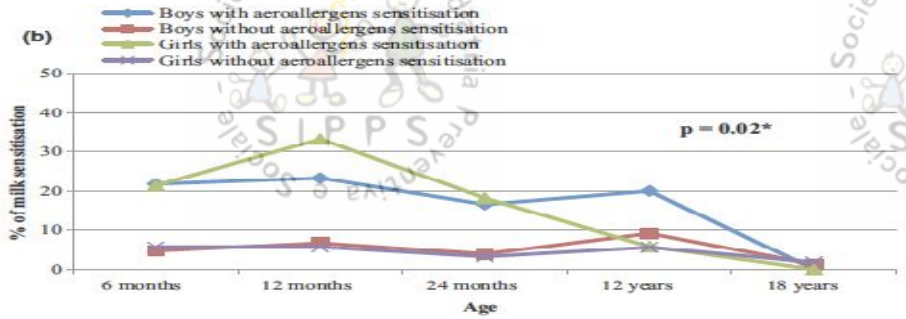
Population at risk

Atopic familiarity, in the future biomarkers, genetics

- Atopic eczema
- Sensitization/allergy to foods

Studio MACS. (Alduraywish SA Pediatr Allergy Immunol 2016,27,83)
Skin prick test to cow's milk, egg white peanuts from 6 m to 18 aa in 620 ch. at risk for atopy.

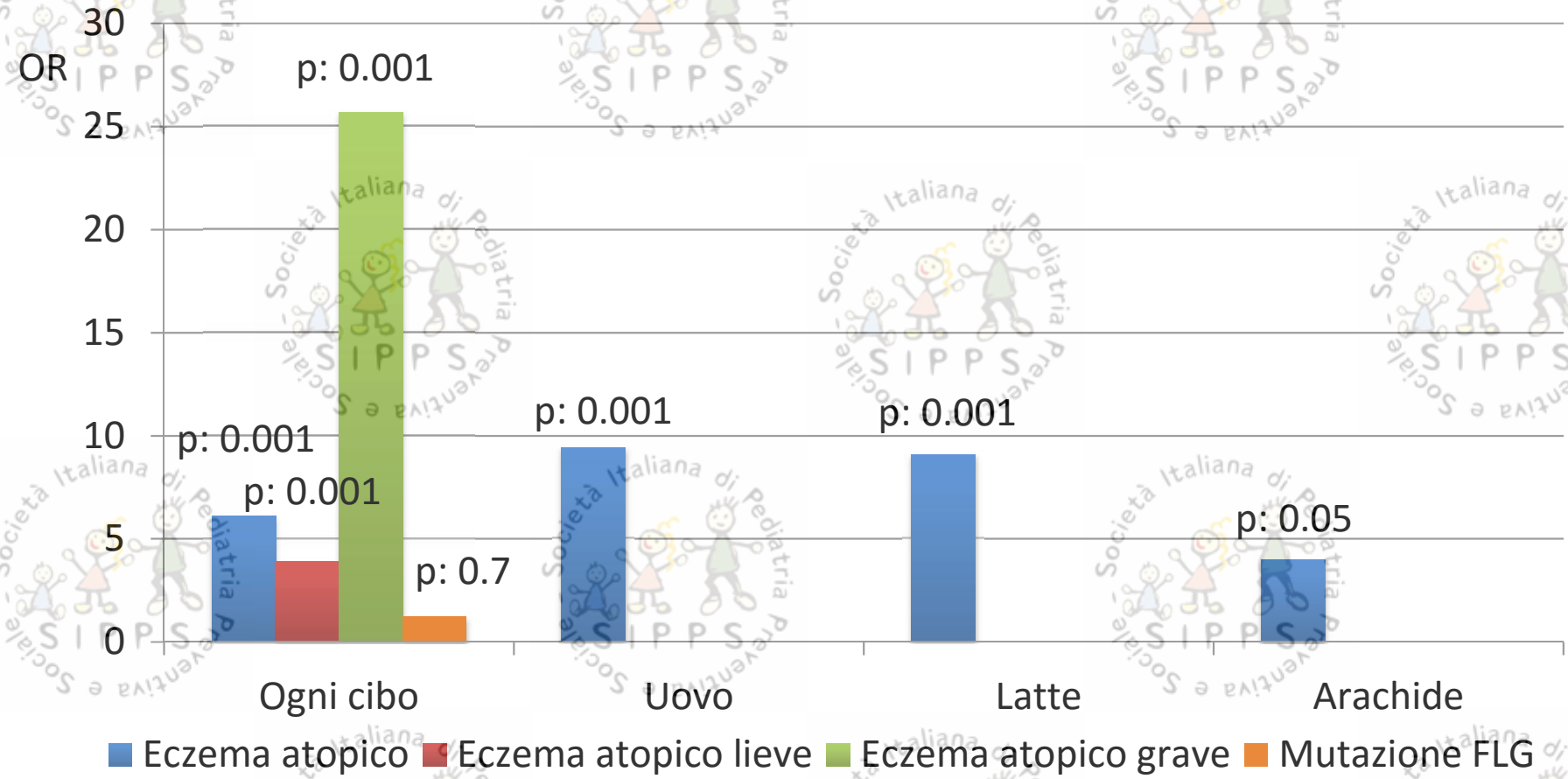




Boys with eczema had the highest prevalence of milk sensitization

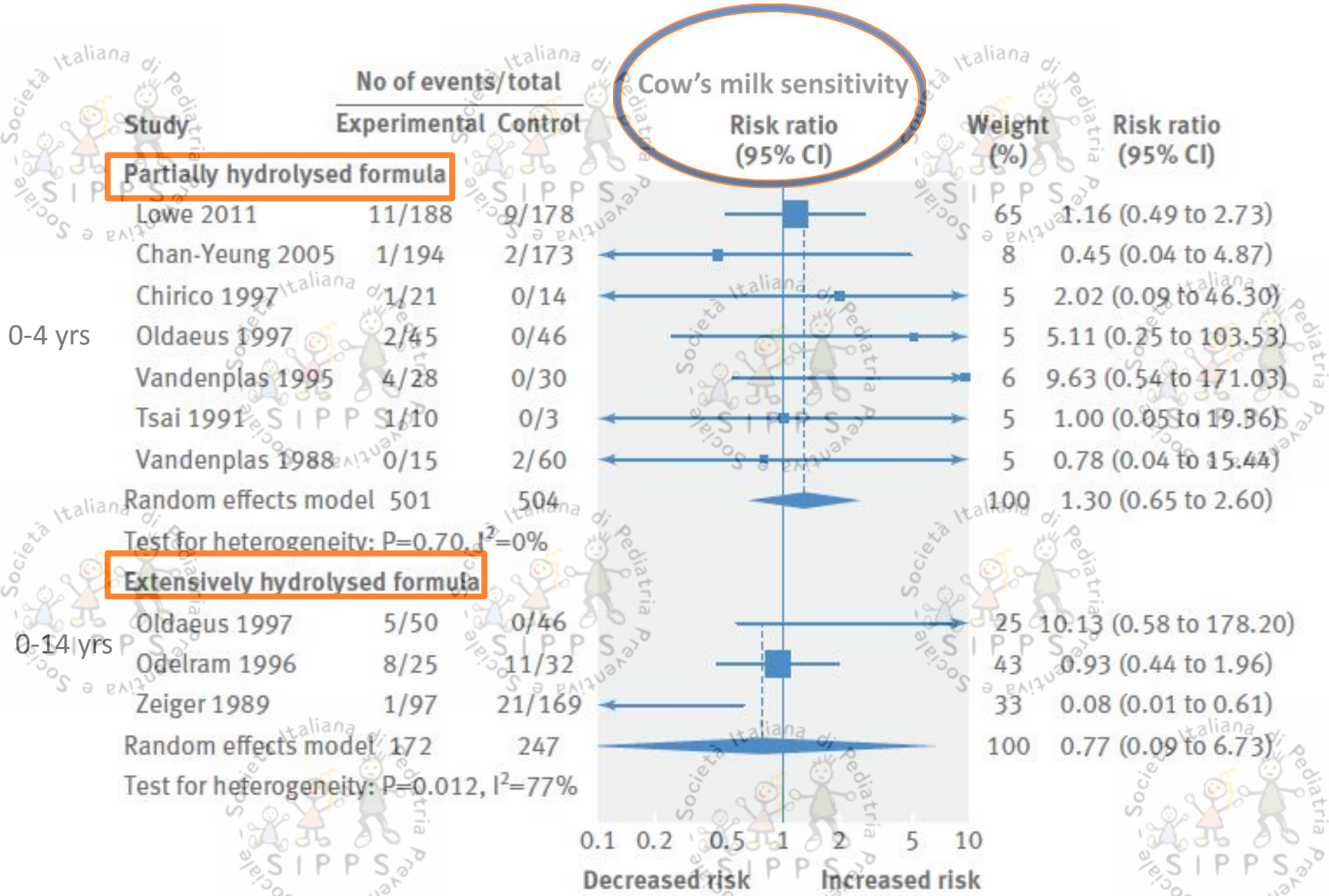
Almost all food-sensitized participants at 18 years (97.1%) were sensitized to at least one aeroallergen.

Fattori di rischio di sensibilizzazione al cibo in bambini di 3 mesi allattati esclusivamente al seno

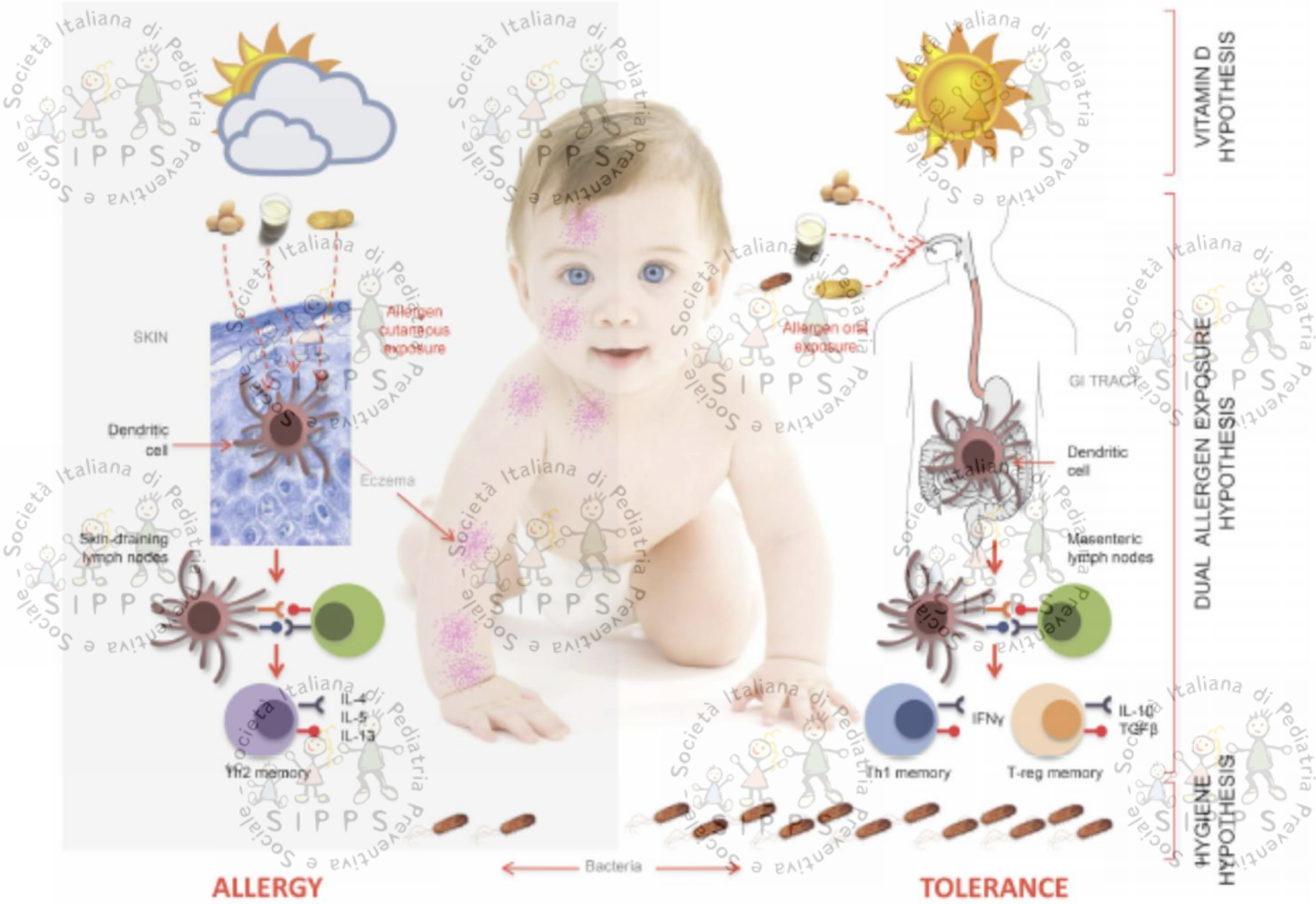


L'EA è il principale fattore di rischio per la sensibilizzazione al cibo negli allattati al seno. L'effetto era indipendente da essere portatore di mutazione di FLG, TEWL, fenotipo EA (flessurale vs. non-flessurale) questo suggerisce che la sensibilizzazione ai cibi sia mediata da APC cutanee.

Flohr C J Invest Derma 2014,134, 345



Boyle et al Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis BMJ 2016;352:i974

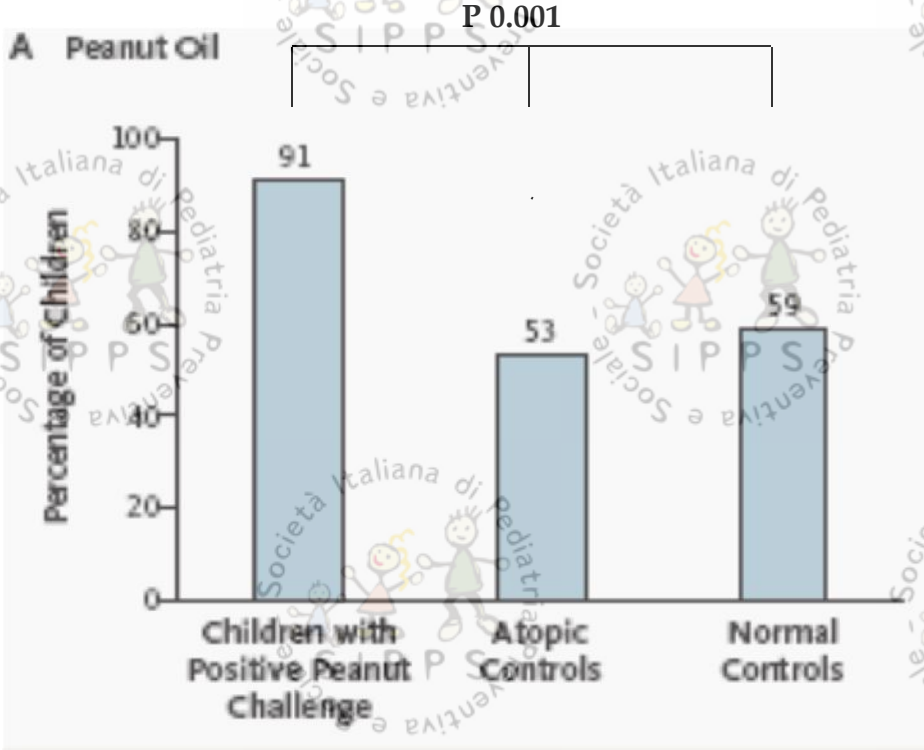


(Du Toit G J Allergy Clin Immunol 2016;137:998-1010)

Sensibilizzazione per via cutanea

Lack G et al. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. N Engl J Med 2003

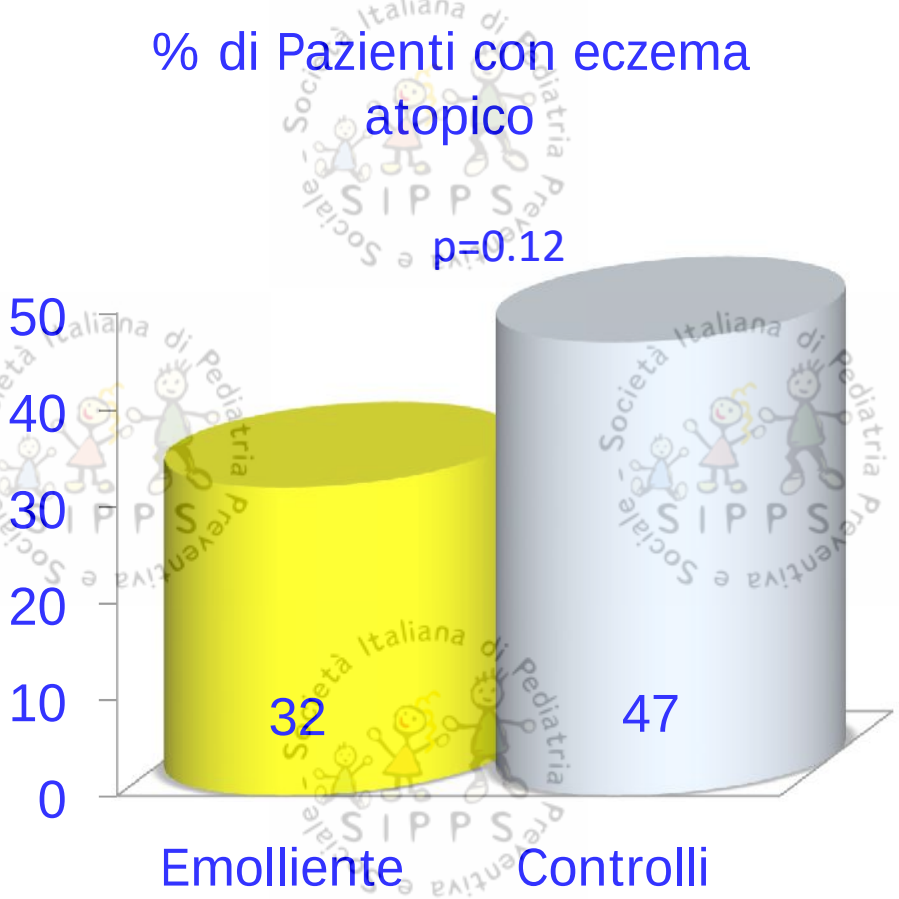
-13.971 bambini seguiti longitudinalmente,
- 23 allergici all'arachide al test di provocazione.

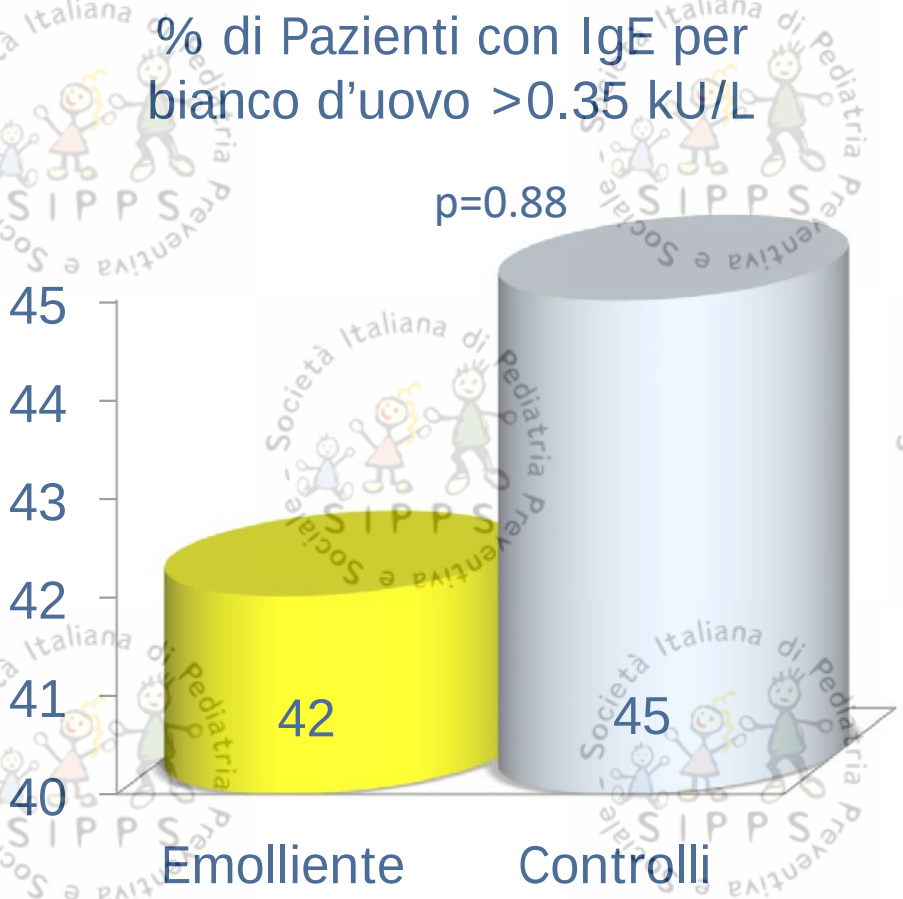


Erano fattori di rischio per l' allergia alle arachidi:
- eczema atopico,
- assunzione di latte di soia
- l'applicazione di creme a base di olio di arachidi, su cute infiammata, nei primi sei mesi di vita.

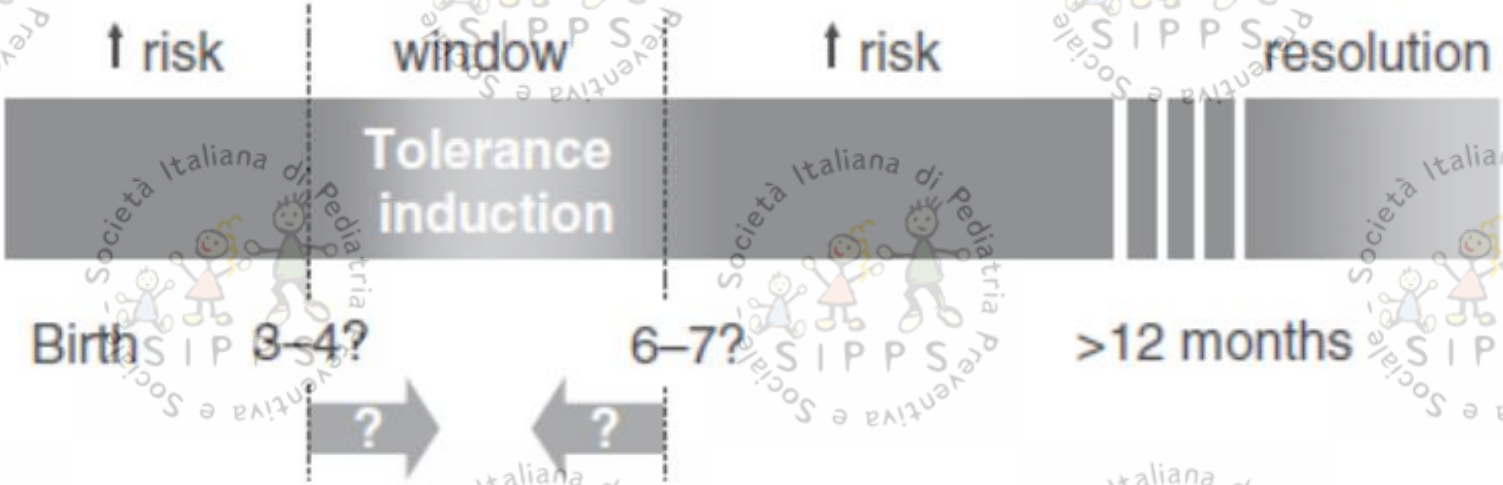
Prevenzione con emollienti

Popolazione :118 neonati ad alto rischio per eczema (cioè con 1 genitore o 1 fratello con eczema).
Intervento: applicazione giornaliera di emolliente nelle prime 32 settimane di vita a 59 neonati, i restanti formarono il gruppo controllo.





Horimukai K J Allergy Clin Immunol 2014;134:824-30



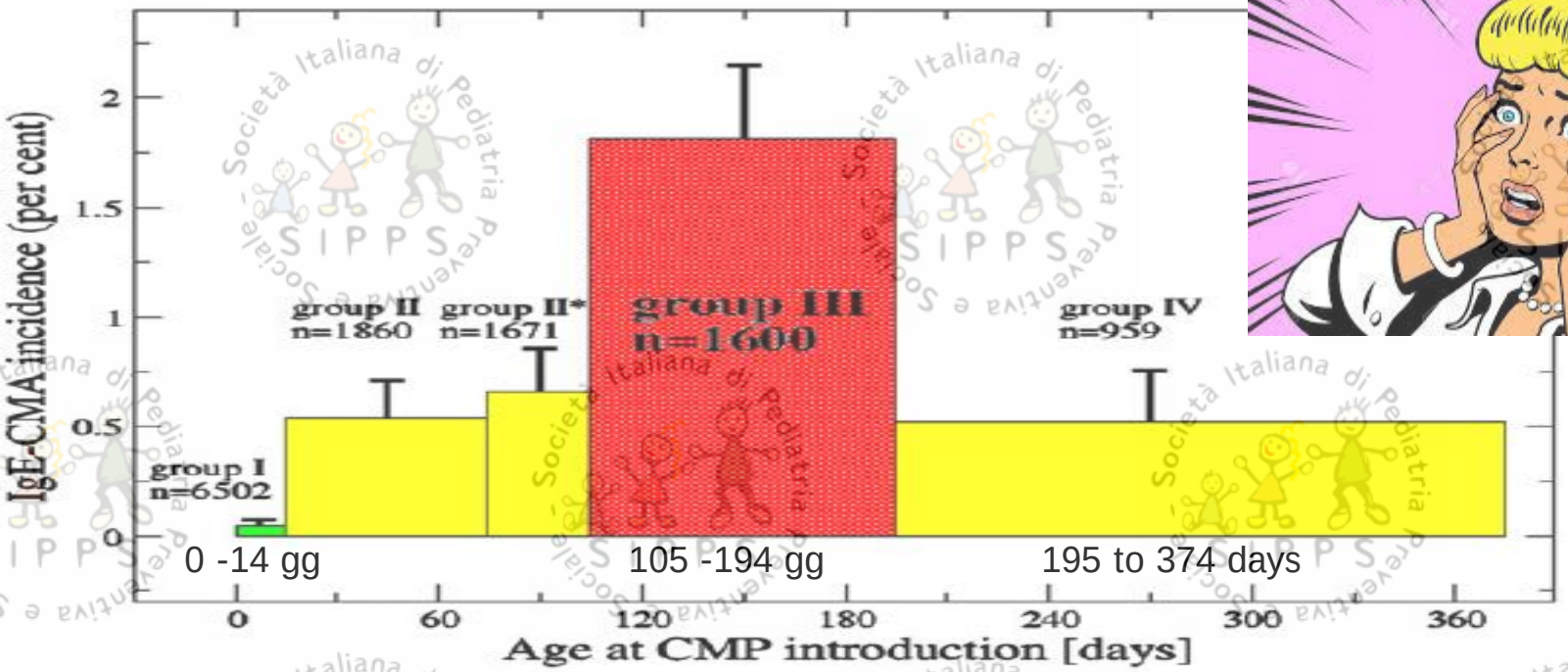
Factors that influence the capacity for tolerance:

- 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?)

Prescot SL et al. Pediatr Allergy Immunol 2008: 19: 375–380

Età di introduzione del latte vaccino e allergia al latte

- Studio prospettico in 13019 bambini con intervista telefonica.



➢APLV IgE-mediata comparve nello 0.05% dei bambini che iniziarono il latte di formula entro 14 gg di vita e nello 1.75% dei bambini che iniziarono tra 105 e 194 gg(4-6 mesi) (P < .001).

Katz I et al. JACI 2010;126:77

EAT study. Perkin MR, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. N Engl J Med 2016,374,1733

Studio aperto randomizzato controllato per valutare se introdurre a 3 mesi 6 cibi in bambini allattati al seno (a rischio e non) protegge dall'allergia a questi cibi.

- 1303 bambini allattati al seno a 3 mesi erano randomizzati a introdurre 2g di proteine/2 volte/ settimana di yogurt, arachide, uovo bollito, sesamo, pesce bianco, grano ("Gruppo svezzamento anticipato") o a latte materno esclusivo fino a 6m ("Gruppo standard").

- All'inizio solo il "Gruppo svezzamento anticipato" eseguì prick test per alimenti e se + il challenge. Entrambi i gruppi dosarono le IgE specifiche all'inizio e furono poi visitati e fecero i prick test e le IgE specifiche a 1 aa e a 3 aa.

- Se a 1 aa e a 3 aa o alle visite non programmate (per sospetta allergia alimentare) il prick per 1 dei 6 alimenti era ≥ 5 mm si era considerati allergici senza bisogno del challenge, se era 1-4 mm facevano il challenge con grano, uovo, latte, pesce in aperto se era assunto spesso, altrimenti in DBCFC. Il challenge con arachide, sesamo se era assunto di rado era posposto per tutti a 3 aa.

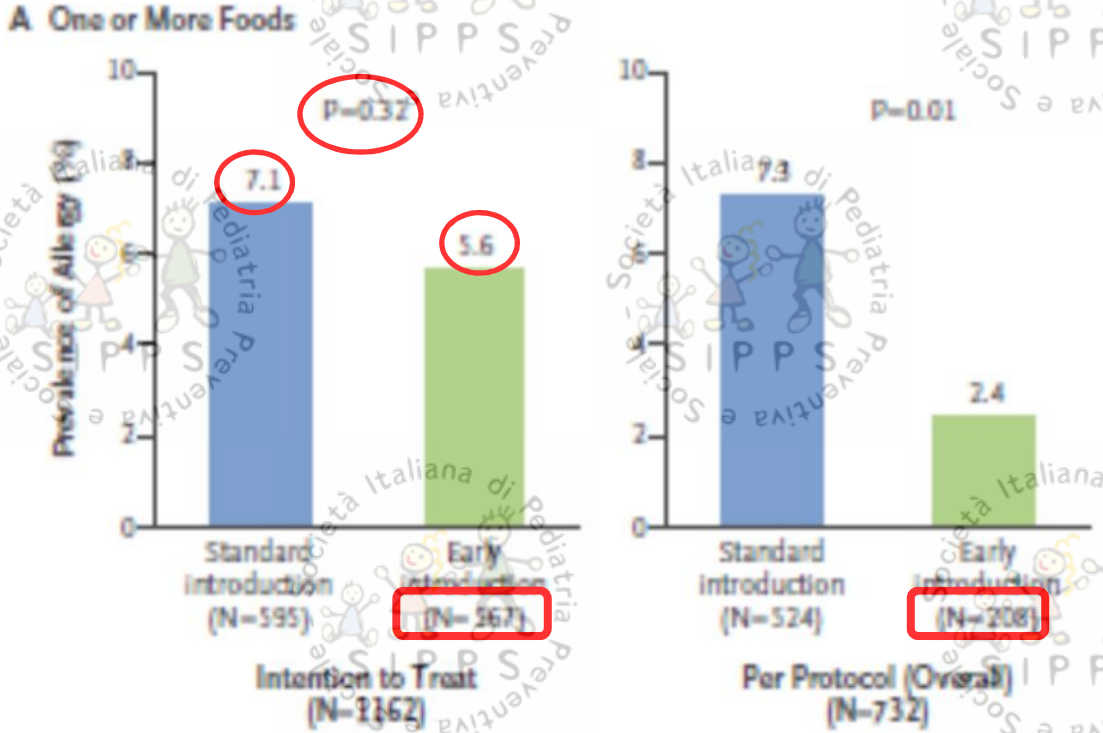
- Il consumo dei 6 cibi era seguito con questionario on-line compilato ogni mese fino a 1 aa, poi ogni 3 mesi fino a 3 anni e con un diario settimanale solo dal "Gruppo svezzamento anticipato".

Outcome primario: allergia ad 1 dei 6 cibi accertata con challenge tra 1 e 3 aa

EAT study

- Aderenza: 80% nel “Gruppo standard” e 31% nel “Gruppo svezzamento anticipato”; bassa per uovo, sesamo, grano, migliore per latte, 86% e arachide,63%

- 74 (6.3%) partecipanti svilupparono allergia alimentare. In 70 di essi (39 nel “Gruppo standard” e 31 nel “Gruppo svezzamento anticipato”) la diagnosi fu fatta in base al DBPCFC e in 4 (3 nel “Gruppo standard” e 1 nel “Gruppo svezzamento anticipato”) la diagnosi fu fatta in base a prick test ≥5 mm.



- Nel ITT tra i 2 gruppi non c’era differenza per frequenza di allergia alimentare, allergia a arachidi (2.5% vs 1.2% p = 0.11), uovo (5.4% vs 3.7% p = 0.17) e latte (0.7% vs 0.5% p=1).
- Nel PP il “Gruppo standard” aveva più allergie a cibi (p 0.01,RR 67%), arachide (0 vs 2.5% p 0.003), uovo (p 1.4% vs 5.5% p 0.009), latte (0.6% vs 0.2% p 0.6) del “Gruppo svezzamento anticipato”.

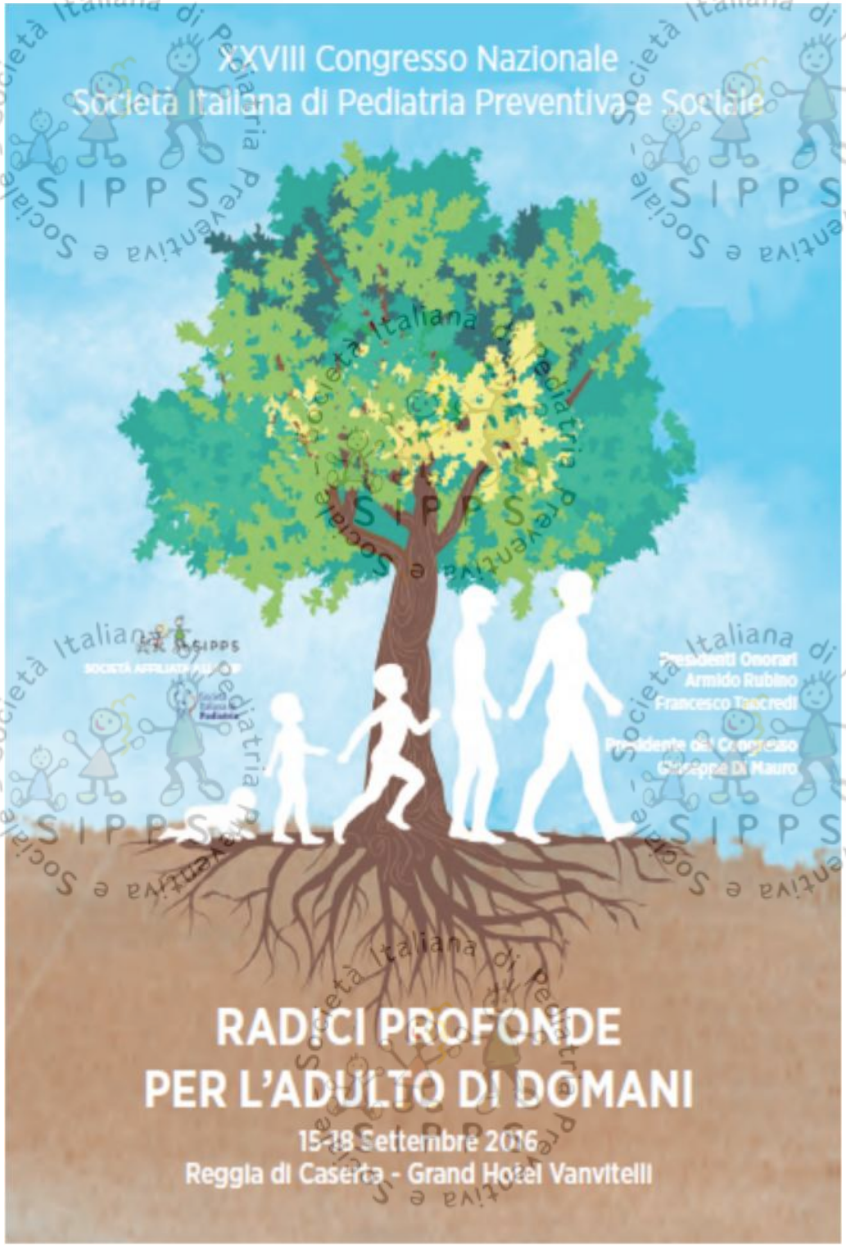
(Perkin MR, et al. N Engl J Med 2016,374,1733)

Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants

Patrizia Alvisi[1*], Sandra Brusa[2], Stefano Alboresi[3], Sergio Amarri[4], Paolo Bottau[2], Giovanni Cavagni[5], Barbara Corradini[6], Linda Landi[2], Leonardo Loroni[7], Miris Marani[8], Irene M Osti[2], Carlotta Povesi-Dascola[9], Carlo Caffarelli[9], Luca Valeriani[6] and Carlo Agostoni[10]

- Non escludere mai gli alimenti dalla dieta del bambino, della gravida e della madre che allatta per prevenire l'allergia.
- Raccomandare l'allattamento al seno esclusivo per 4-6 mesi.
- Se possibile mantenere il latte materno durante il periodo dell'introduzione degli alimenti perché in alcuni studi riduce l'allergia al cibo (Grimshaw KEC et al. Pediatrics 2013;132:e1529–e1538)
- Non ritardare lo svezzamento. Lo svezzamento del bambino indipendentemente dalla familiarità allergica dovrebbe iniziare al 6 mese o a 4-6 mesi se necessita un supporto, in relazione allo sviluppo del bambino e alle abitudini alimentari della famiglia (se nutrizionalmente equilibrate), con una dieta bilanciata. Qualsiasi alimento, anche se allergizzante, può essere introdotto senza un aumentato rischio di sviluppare malattie allergiche.
- Considerare i bambini con eczema atopico a rischio di sviluppare allergia alimentare soprattutto a latte, uova, frutta secca e grano.

Italian Journal of Pediatrics (2015) 41:36



Prevenzione e gestione dell'allergia alle proteine del latte vaccino

Carlo Caffarelli

Università di Parma
carlo.caffarelli@unipr.it

Iter diagnostico

Comparsa immediata o tardiva di sintomi riproducibili e compatibili con reazione allergica al cibo :

Reazioni acute (entro 1-2 ore)

- Anafilassi
- Cute: orticaria-angioedema, rash, prurito
- Vie aeree: rinite-congiuntivite, edema laringeo, tosse secca, wheezing, dispnea
- Gastrointestinali: prurito ed edema al cavo orale e labbra, vomito, nausea, diarrea, crampi addominali.
- Cardiovascolari: ipotensione, svenimento, tachicardia

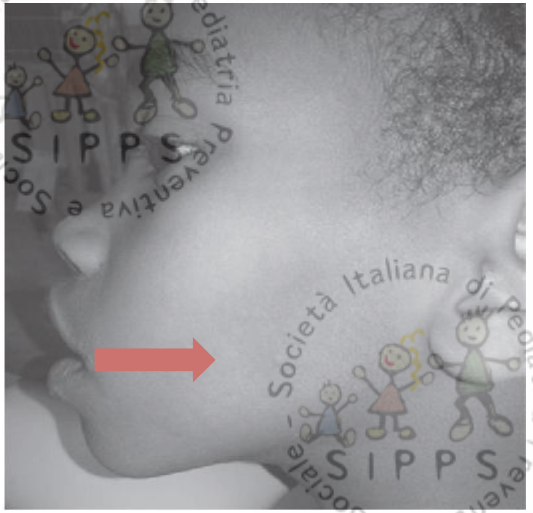
Reazioni tardive

- Cute: dermatite atopica
- Vie aeree: ipereattività bronchiale, S. Heiner
- Gastrointestinali:
  - Proctocolite: lattanti con sangue rosso vivo nelle feci in benessere
  - Enteropatia: diarrea cronica, vomito cronico,
  - Sindrome enterocolitica
  - Esofagogastroenteropatia eosinofila
  - Sangue nelle feci, anemia da carenza di ferro, malattia da reflusso GE, stipsi,scarso accrescimento (rifiuto del cibo)

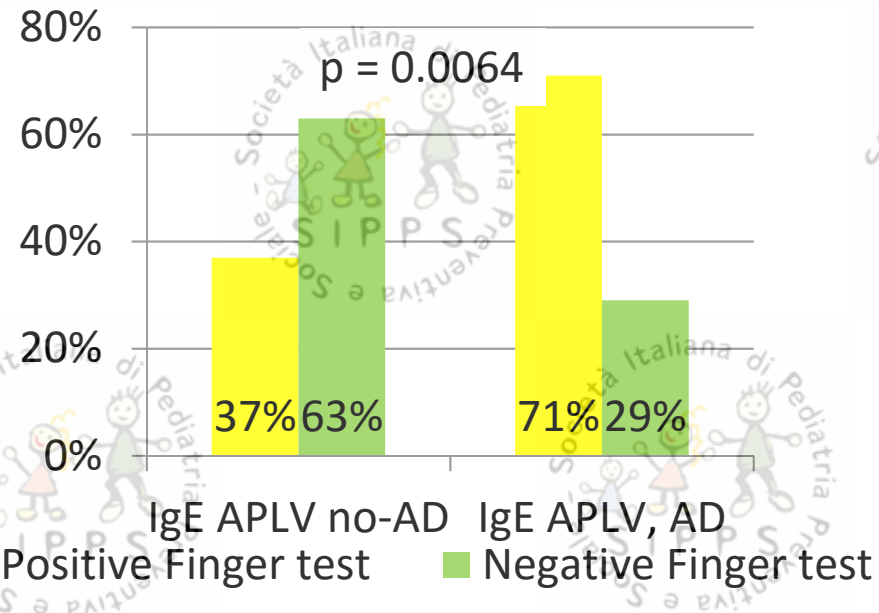
Work-up allergologico

Finger test per il latte

- 'Finger test' . Dito del medico intinto di latte ne mette una goccia sulla guancia. Positivo se entro 20' compare rossore e pomfo in sede.



- Il Finger test fu positivo nel 44.9% degli 89 bambini con allergia al latte IgE mediata, in 0/44 bambini con allergia al latte non IgE mediata e in nessuno dei controlli.



- Pazienti con Finger test positivo avevano più spesso allergie alimentari multiple di queli negativi [p < 0.004].

Schichter-Konfino Pediatr All Immunol 2015,26,218

Allergeni alimentari di classe I: latte vaccino

Allergene	Positività in allergici	SPT / IgE / IgE ISAC	Caratteristiche
Coagulo Caseine (nBos d 8) αS1-casein αS2-casein β-casein k-casein	63%-100% 56-100% 57-100% 15- 91% 50-91%	SI/SI/SI No singole caseine	All. maggiore. Poco resistenti alla digestione proteolitica, resistente al calore. Crossreattività con latte di pecora, capra >90%.
Siero del latte			
α-lattoalbumina (nBos d 4)	0-80%	SI/SI/SI	All.maggiore. Poco resistente al calore
β-lattoglobulina (nBos d 5)	13-76%	SI/SI/SI	All. maggiore.Assente in LM.Resiste a idrolisi, pastorizzazione, no a alta T° prolungata.
Albumina sierica (nBos d 6)	0-88%	NO/SI/SI	All. minore.Poco labile al calore.
Immunoglobulina (nBos d 7)	0-36%	NO/NO/NO	All.minore. Crossreagisce con carne bovina cruda.
Lattoferrina (nBos d)	15-55%	NO/SI/SI	All. minore Parzialmente termostabile e resistente a digestione.
Lattoperossidasi		NO/NO/NO	All.minore.

Diagnosi di allergia ad allergeni alimentari di classe 1

Per la diagnosi è necessario il test di provocazione per alimenti, ad eccezione di reazioni anafilattiche in cui i tests siano positivi per il cibo in causa

Il test di provocazione è positivo nel:

- 30-40% dei casi con Anamnesi sospetta.
- 40-50% dei SPT/IgE con estratti positivi, potere predittivo negativo del 95%.
- 20-40% dei soggetti che rispondono alla dieta di eliminazione.

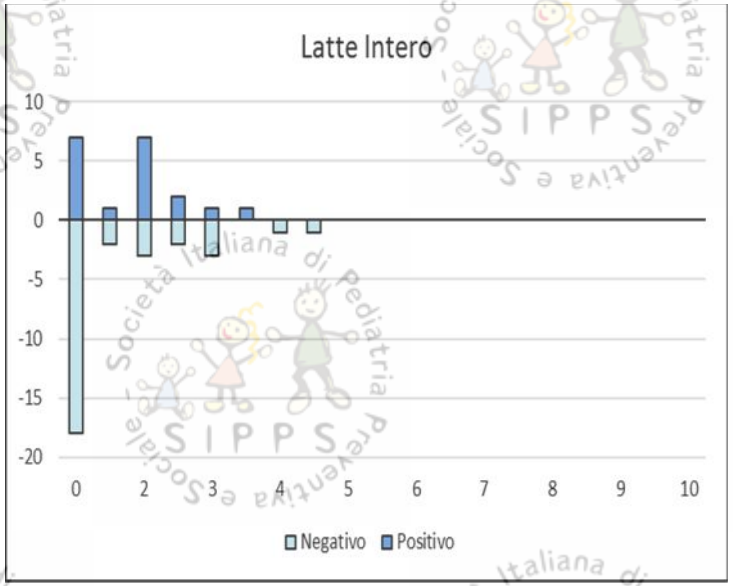
Valore predittivo positivo

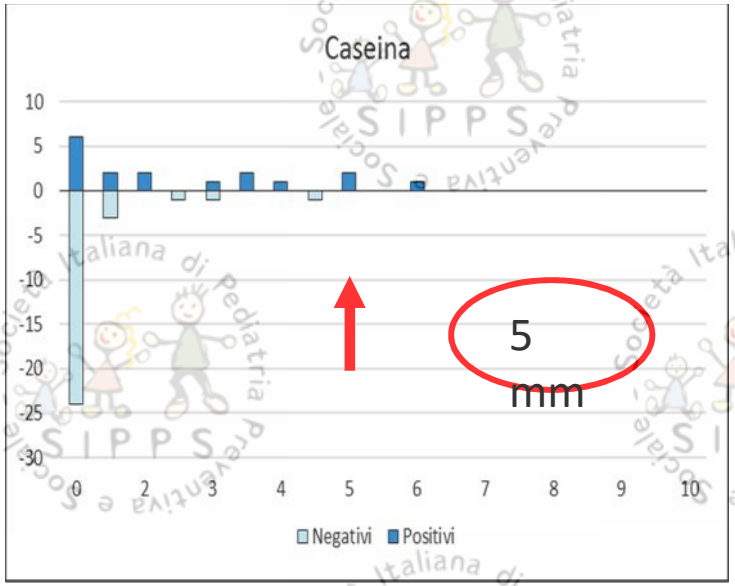
Skin prick test per latte		
	mm	Materiale
>95%		
Sporik '00	> 2 aa. ≥8 0-2 aa. ≥ 6	Estratto
Verstege '05	<1 aa. 9,7 >1 aa. 15.7	latte fresco
Mehl '06	>13.8	latte fresco
Calvani '07	>15	latte fresco
Calvani '12	>20 >10	Estratto Latte fresco
45-95%		
Saarinen '01	≥8	formula
Hill '88	>4+	estratto
Majamaa '99	>3	estratto
Eigenmann '98	>5	Estratto
Garcia-Ara '01	>3	estratto
Osterballe '04	>3	latte fresco

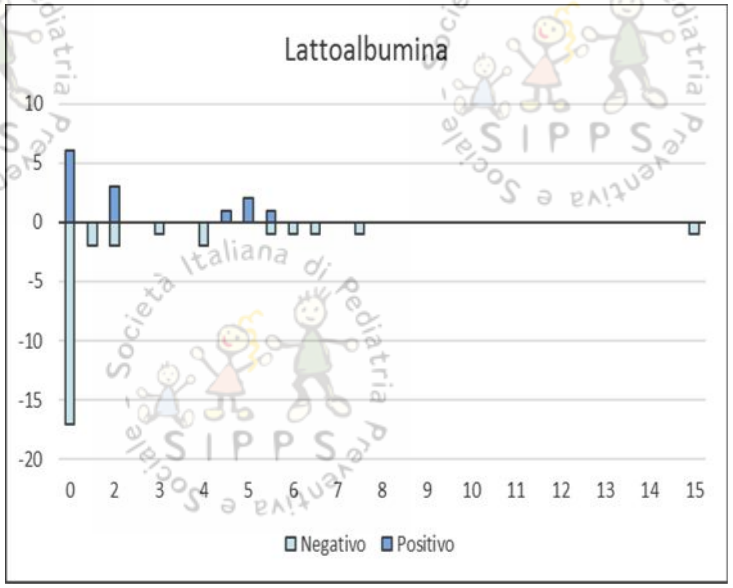
IgE (kU/L) per latte	
>95%	
Sampson '97	>32
Sampson '01	>15
Roehr '01	>50
Garcia-Ara '01	>5 (< 1aa)
Komata '07	>50.9 >5.8 (<1aa)
Van Gugten '08	Intera popolazione. >52 <1aa.Non trovato con 2x2 tables >31.5 (logistic regression) <2.5aa.>7.5 (2x2tables) >33.4 (logistic regression)
> 90%	
Celik-Bilgili '05	88.8 (>90%)
Kim'15	31.4 ≤ 24m, 10.1 ≤ 24m
> 80%	
Prates '06	> 5

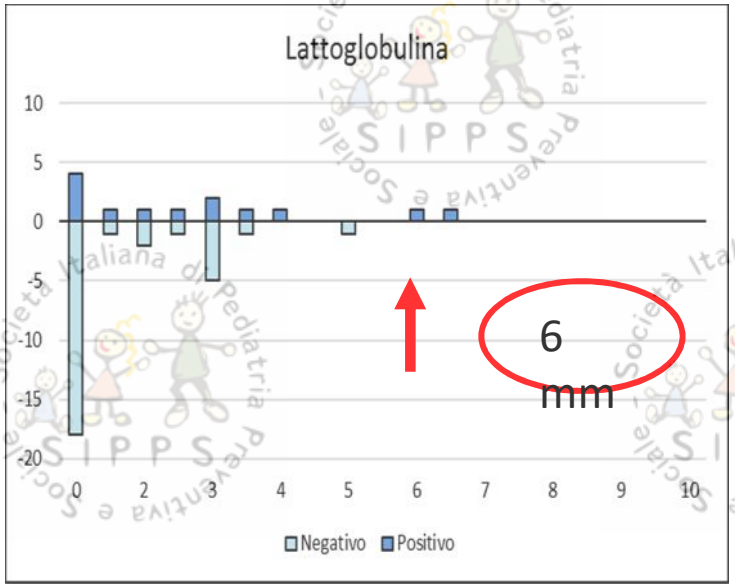
Latte cotto con grano					
	Pbp (mm)	VPP		IgE (kU/L)	VPP
Nowak-Wegrzyn '08 Bartnikas '12	14 mm	67%	Caubet '12	24.5	69%
	20 mm	66%			

Skin prick test per latte valore predittivo positivo









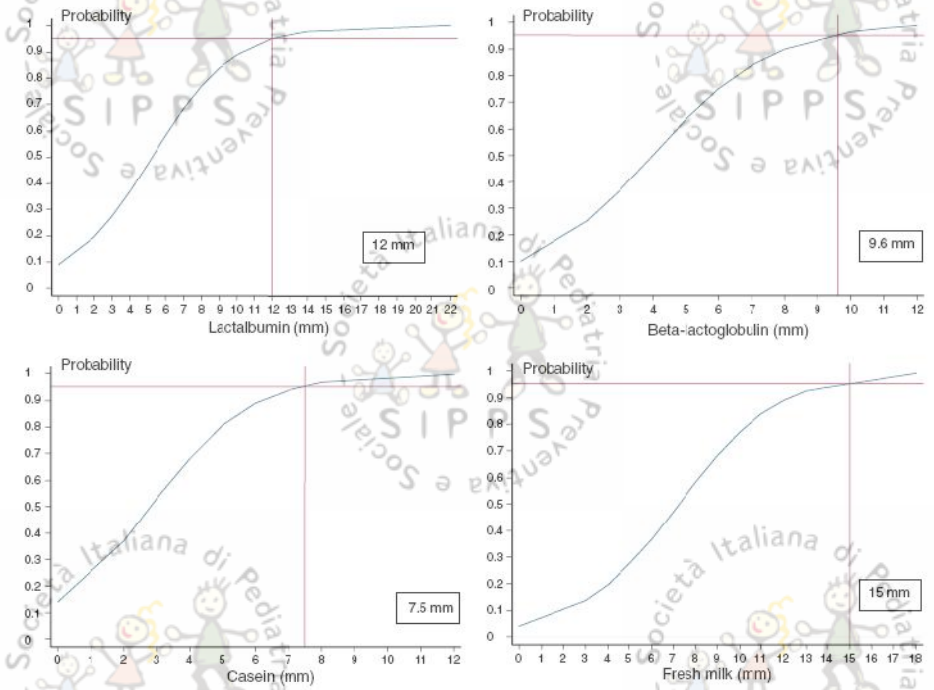
Valore predittivo degli SPT per molecole allergeniche del latte

Calvani M et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. PAI 2007

-104 bambini,età media 3.6 (SD 2.9).
-28 (26.9%) con challenge positivo al latte

Table 3. Diagnostic performance of SPT with a 3 mm cut-off

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV	LR+	LR−
Lactalbumin	75	80.3	58.3	89.7	3.8	0.31
Casein	60.7	96	85	86.9	15.1	0.09
β-Lactoglobulin	75	81.6	60	89.8	4.0	0.30
Fresh milk	96.4	64.5	50	98	2.7	0.05
At least 1 of the 3 milk proteins positive	89.3	71	53.2	94.7	3.0	0.15
At least 1 positive SPT	96.4	60.5	47.4	97.9	2.4	0.05



•95% PPV era di 15 mm per latte fresco, 12 mm per lattolbumina, 9 mm per caseina, 10 mm per beta-lattoglobulina.
•Se lo SPT era positivo per tutte e 3 le proteine il PPV era 92.3%.

Ott H. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. Allergy 2008: 63: 1521–1528

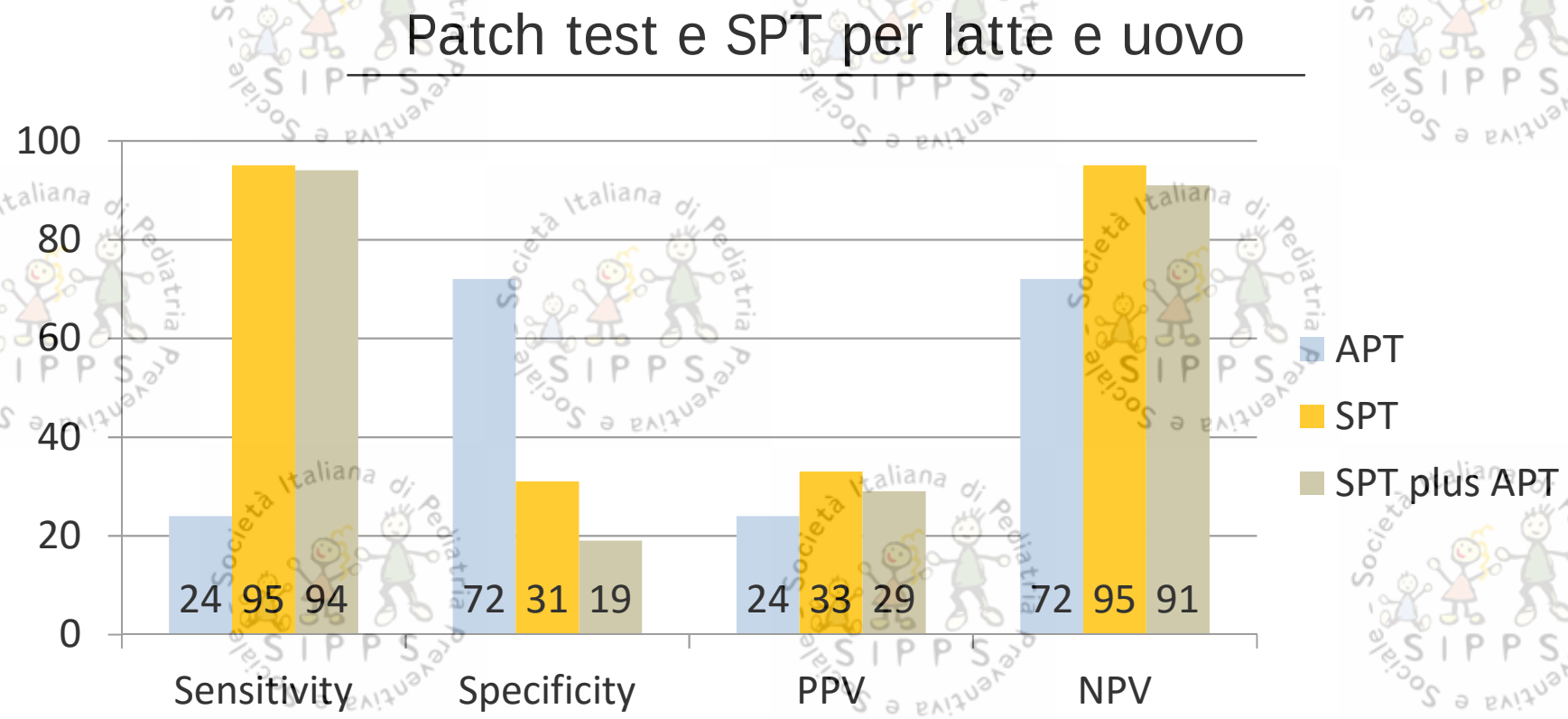
- 42/85 bambini (età media 14 m.) challenge positivo al latte
- IgE UNICAP, prick-by-prick, allergen microarray (ISAC)

Allergen Microarray							FEIA	SPT
Allergen	α-casein	β-casein	κ-casein	Bos d 4	Bos d 5	Combination*	CM extract	Native CM
Cut-Off†	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.5	8.1	3.0
AUC	0.6 (0.5–0.7)	0.6 (0.5–0.7)	0.6 (0.5–0.7)	0.7 (0.6–0.8)	0.6 (0.6–0.8)	0.7 (0.6–0.8)	0.7 (0.6–0.8)	0.7 (0.6–0.8)
Sensitivity (%)	26.2 (13.9–42.0)	26.2 (13.9–42.0)	38.1 (23.6–54.4)	50.0 (34.2–65.8)	23.9 (12.1–39.5)	59.5 (43.3–74.4)	51.2 (35.5–66.7)	93.6 (78.5–99.0)
Specificity (%)	97.7 (87.7–99.6)	93.0 (89.9–98.5)	88.4 (74.9–96.1)	93.0 (80.9–98.5)	95.3 (84.2–99.3)	83.7 (69.3–93.2)	81.4 (66.6–91.6)	48.2 (28.7–68.0)
PPV (%)	91.7	78.6	76.2	87.5	83.3	78.1	73.3	67.4
NPV (%)	57.5	56.3	59.4	65.6	56.2	67.9	62.5	86.7
P-value‡	0.29	0.27	0.43	0.61	0.18	0.5	–	–

Le IgE per le molecole allergeniche hanno attendibilità diagnostica simile ai microarray. Non sostituiscono il challenge.

Patch test e SPT per latte e uovo

-243 bambini, 151 (62%) maschi e 92 (38%) femmine, età 12 mesi- 16 anni, media 51.6 mesi.
-Test di provocazione: 138 per uovo, 105 per latte.
-Patch Finn chambers 8 mm ; Reagente: estratti commerciali al 10%
-Lettura a 20',48 ore e 72 ore se la risposta non era chiara.



Caglayan Sozmen S, Povesi Dascola C, Gioia E, Mastrorilli C, Rizzuti L, Caffarelli C. Ped All Immunol 2015

Approccio diagnostico alle forme non IgE mediate

- Includono forme dal meccanismo ignoto, non c'è un test di laboratorio affidabile.

- Lymphocyte transformation test, IgG/IgG4 per il latte , mediatori pro-infiammatori fecali (e.g.,calprotectina, proteina cationica eosinofili) non sono raccomandati.

- I test strumentali possono essere necessari: endoscopia, biopsia

- La diagnosi definitiva richiede :
  - Dieta di eliminazione (può essere necessaria la dieta elementare)
  - Test di provocazione
    - Nella FPIES può indurre shock. Dare 0.15-0.30 mg/kg di proteine del cibo
    - Nella proctocolite, nell'esofagite eosinofila una assunzione prolungata può essere necessaria per avere i sintomi.

Sostituti del latte vaccino

Latti	Cross-reattività con latte vaccino	Reazioni in allergici al latte	Caratteristiche
Pappe domestiche	+/-		Economiche,palatabili
Idrolisati estesi sieroproteine Idrolisati estesi caseina	+ +	0-18% < 10%	Scarsa palatabilità. Le reazioni sono più frequenti nelle gravi enteropatie e negli allergici a multipli cibi
Latte di soia	-	10-14% 1-5%>6mesi 11-25%<6 mesi	Può sensibilizzare (> il G-I) Fitoestrogeni. Più economiche.
Idrolisati di riso	-	0 in 155 pz	Può allergizzare, specie in enterocolite da LV
Aminoacidi semplici	-	No	Sgradevoli Alto costo

Sostituti del latte vaccino in bambini < 1 aa

QUADRI CLINICI IMMEDIATI

- Edema del laringe
- Accesso asmatico acuto con difficoltà respiratoria severa
- Reazioni sistemiche (anafilassi)

↓

DIETA DI ELIMINAZIONE

- Introduzione di Formula di Soia (se > 6 mesi) o idrolisato spinto o di riso in ambiente protetto dopo prick test.
- Se non c'è possibilità, nel periodo d'attesa dare formula a base di AA (per 2 settimane) poi soia o idrolisato spinto o latte di riso.
- Se reazioni anafilattiche, Challenge non prima dei 12 mesi di vita, mai prima di 6-12 mesi dalla reazione.

QUADRI CLINICI RITARDATI

- Sanguinamento intestinale
- Enteropatia (protido-disperdente con ipoalbuminemia)
- Gastroenteropatia eosinofila confermata
- FPIES
- Diarrea cronica, vomito cronico, anemia ferro carenziale, eczema atopico, rifiuto dell'alimentazione con arresto della crescita

↓

DIETA DI ELIMINAZIONE

- Formula AA nelle forme intestinali con arresto della crescita o protidodispersione (proseguire con idrolisato spinto) e in EoE
- Nelle altre forme idrolisati spinti o riso o soia (solo se età > 6 mesi senza sintomi G-I)

↓

Migliora

NO ↙ Dieta libera (Riconsiderare diagnosi)

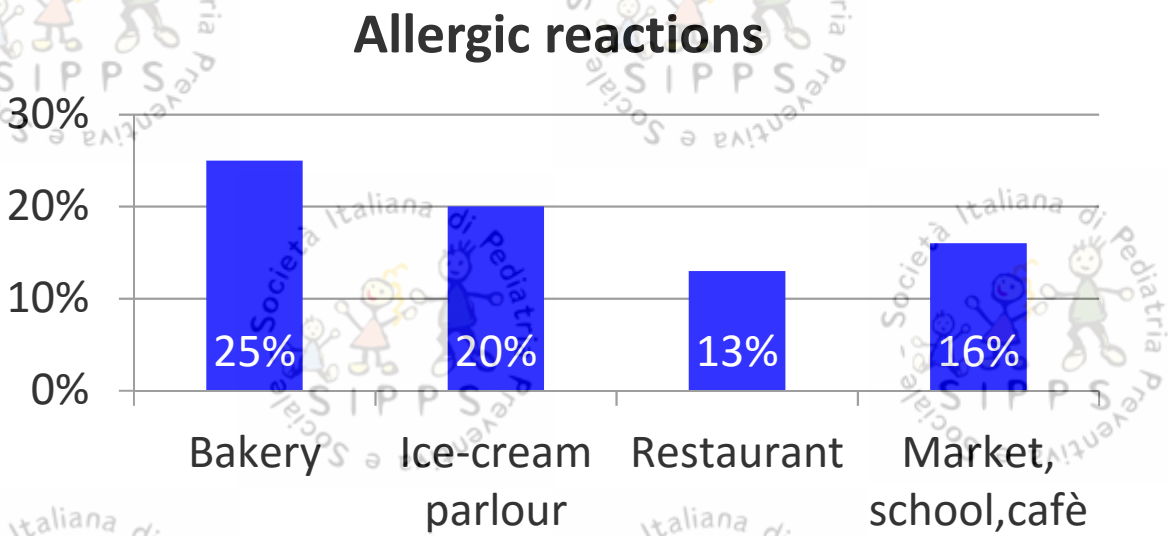
SI ↘ Challenge, dopo 6-12 m (4-8 sett x EoE, 15 gg x eczema)

Gestione dell'APLV

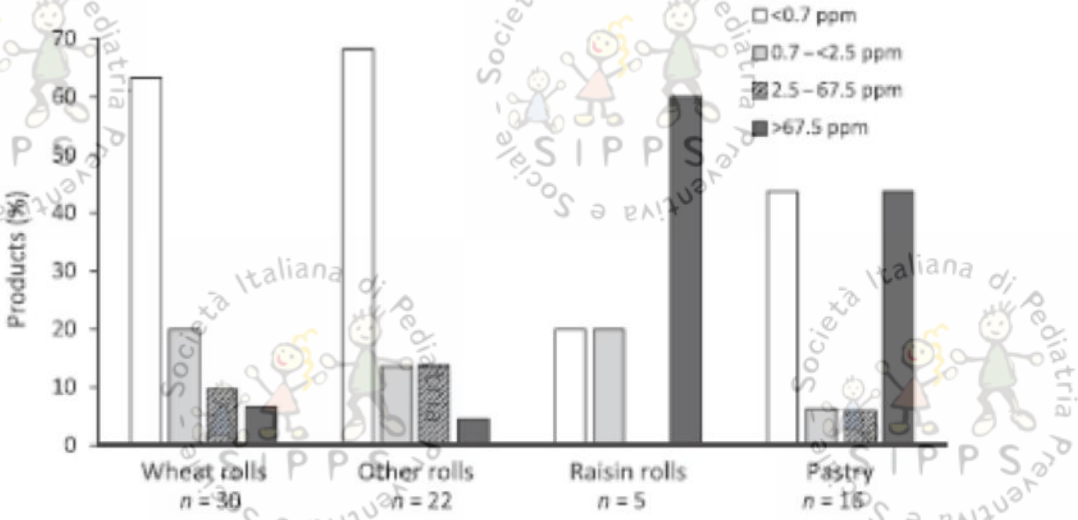
- Ripetere periodicamente il challenge con latte per monitorare la tolleranza in base a anamnesi, quadro clinico, allergene, test IgE.
- Skin prick test e IgE possono restare positivi, ma la loro riduzione è incoraggiante
- Preparare un piano d'azione per utilizzare i farmaci di emergenza. Adrenalina IM per l'anafilassi
- Nessun farmaco è indicato per prevenire le reazioni che seguono l'assunzione del latte.

Reactions to non pre-packed foods

Questionnnaire from 102 children with food allergy (cow's milk, egg, nuts)



Cow's milk protein levels of non-pre-packed bakery products sold as cow's milk-free. Cow's milk could be detected in 43% of the bakery products, 21% contained >3 mg cow's milk protein (2 drops) per serving.



Trendelenburg V Allergy 2015; 70: 591–597

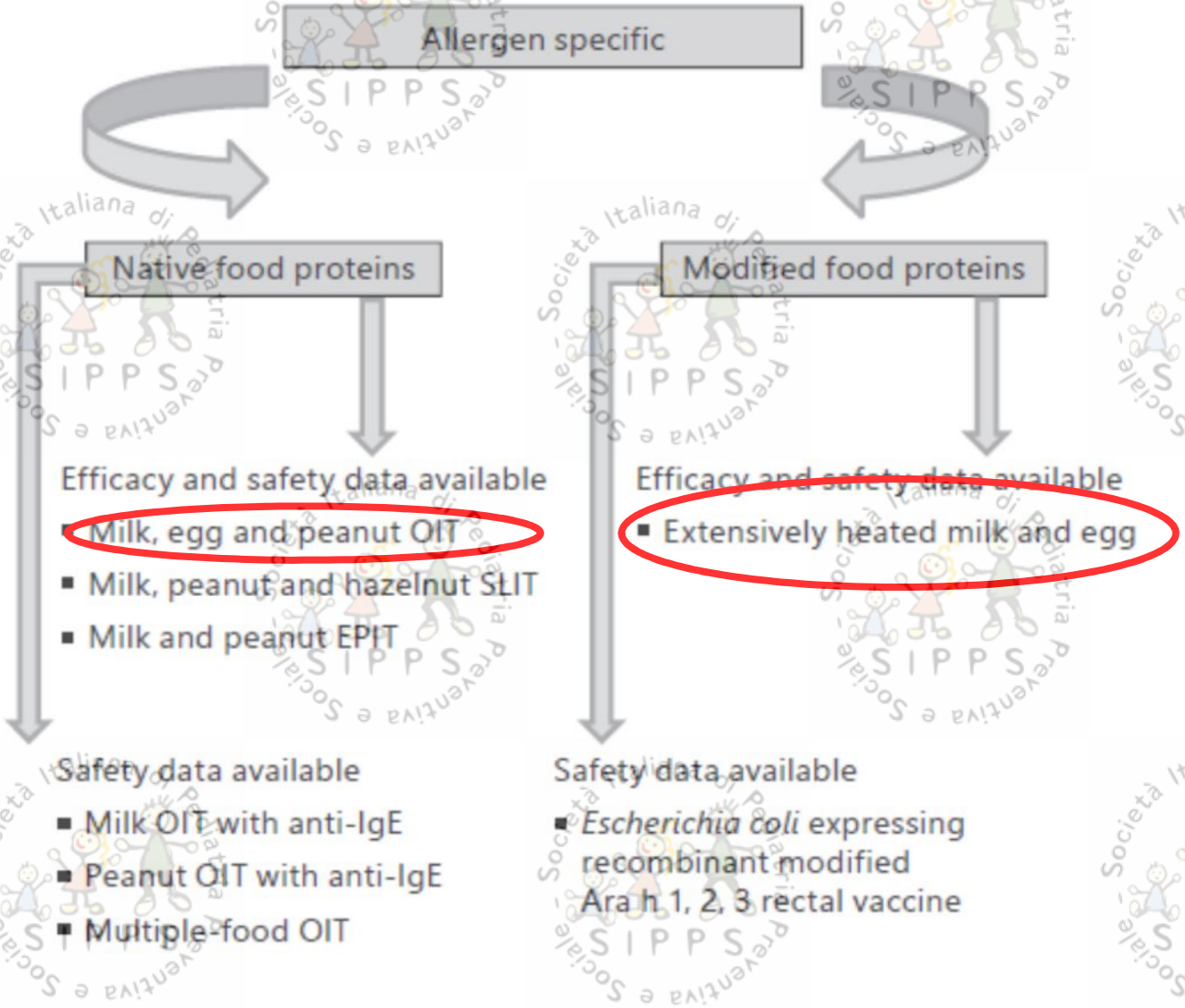
Inconvenienti della dieta nei bambini con allergia alimentare

- Reazioni anafilattiche per assunzioni inconsapevoli: tenere a disposizione la terapia d'emergenza con adrenalina.

- Ridotta qualità della vita
  - •Limitazioni dietetiche: pasti al ristorante, a scuola; in famiglia: lungo tempo per preparare il cibo, lettura etichette, dieta famigliare.
  - •Restrizioni sociali: attività con i coetanei, vacanze.
  - •Impatto emotivo: tensioni, stress, ansia.

- Deficit nutrizionali.
  - •Consigli nutrizionali sono raccomandati se vi sono multiple allergie alimentari e scarsa crescita.
  - •Il Calcio va sempre supplementato per la bassa BMD e BMC, la maggior frequenza di osteoporosi

van der Velde Cl Exp Allergy 2011, 41, 1431
Giovannini Ital J Pediatr 2014; 40: 1



Nowak-Węgrzyn A

Immunoterapia orale per latte. Efficacia nei RCT

	-Età -Durata OIT	Tolleranza	Tolleranza parziale (10-184 ml)	Nessuna tolleranza	Controlli tolleranti al latte
Longo '08 RCT no cieco	-5-17 aa -1 anno	>150 cc: 11/30 (36%)	16/30 (54%)	< 5 ml: 3 (10%)	0/30
Skripak '08 RCTDB	-6-16 aa -21 sett.	>250 cc: 4/13 (31%)	7/13 (53%)	< 75 ml: 2/13 (16%)	0/7
Pajno '10 RCTDB	-4-10 aa -4 mesi	200 cc: 10/15 (66%)	1/15 (6%)	4/15 (26%)	0/14
Martorell '11 RCT no cieco	-24-36 m -1 anno	200 cc: 27/30 (90%)	1/30 (3%)	2/30 (6%)	7/30 (23%)
Salmivesi '12 RCTDB	-7-14 aa -25 sett.	200 cc: 14/18 (77%)	2/18 (11%)	2/18(11%)	0/8
Totale		65/106 (61%)	27/106 (25%)	13/106 (12%)	7/89 (8%)

Studi di bassa qualità con pochi pazienti e differenti protocolli.
(Yeung et al Cochrane 2012)

Reazioni allergiche durante l'OIT

Skripak J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. JACI 2008;122; 1154-60

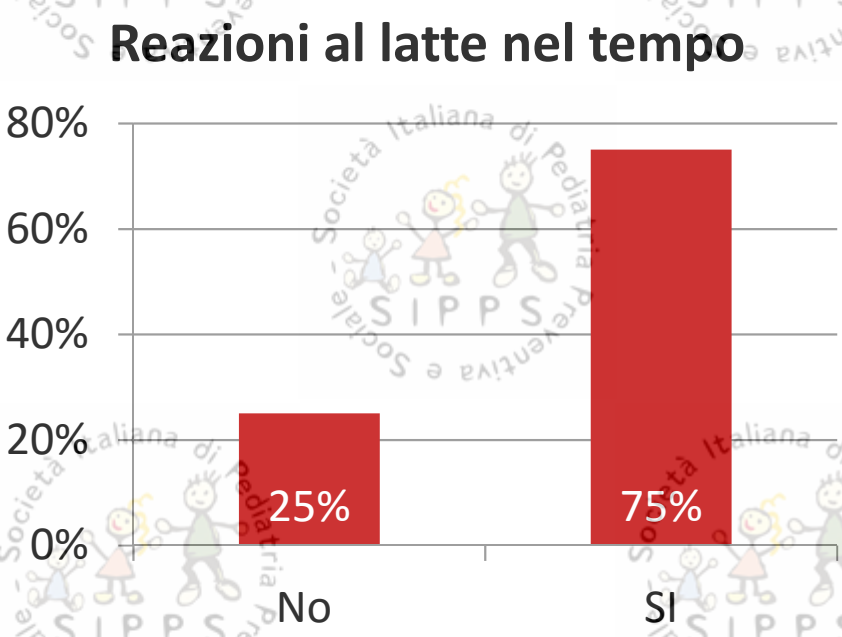
TABLE IV. Safety data

	Active (n = 13)		Placebo (n = 7)		P value
Doses per child, median (range)	177 (155-242)		171 (152-199)		.05
Total doses	2437		1193		NA
Symptom/treatment	No. (%) of total doses	Percentage of doses with reaction/treatment per child, median (range)	No. (%) of total doses	Percentage of doses with reaction/treatment per child, median (range)	
Total reactions	1107 (45.4)	35 (1-95)	134 (11.2)	1 (0-53)	.02
Local symptoms	870 (35.7)	16 (1-90)	104 (8.7)	1 (0-53)	.006
Gastrointestinal	458 (18.7)	2 (0-93)	16 (1.3)	0 (0-3)	.02
Lower respiratory	198 (8.1)	1 (0-82)	28 (2.3)	1 (0-12)	.3
Skin	22 (0.9)	0 (0-8)	1 (0.1)	0 (0-1)	1
Multiple systems	29 (1.2)	1 (0-7)	0	0	.01
Eczema flare	1 patient	NS	1 patient	NS	NS
Diphenhydramine	249 (10.2)	1 (0-58)	14 (1.1)	1 (0-6)	.3
Albuterol	21 (0.9)	0 (0-4)	2 (0.2)	0 (0-1)	.2
Epinephrine	4 (0.2)	0 (0-1)	0	0	.1

- Le reazioni compaiono a qualsiasi dose, anche in fase di mantenimento e possono avere qualsiasi gravità.
- Le reazioni più comuni sono lievi soprattutto oro faringee e intestinali e facilmente trattabili
- Le reazioni multiple sistemiche si presentarono in 243 (1%) delle dosi attive e in nessuna delle dosi nel gruppo placebo.
- L'adrenalina fu necessaria in 4 bambini

Immunoterapia orale per latte. Follow-up

32 su 50 bambini desensibilizzati al latte in studi randomizzati furono rivisti dopo 3.2-4.5 anni.

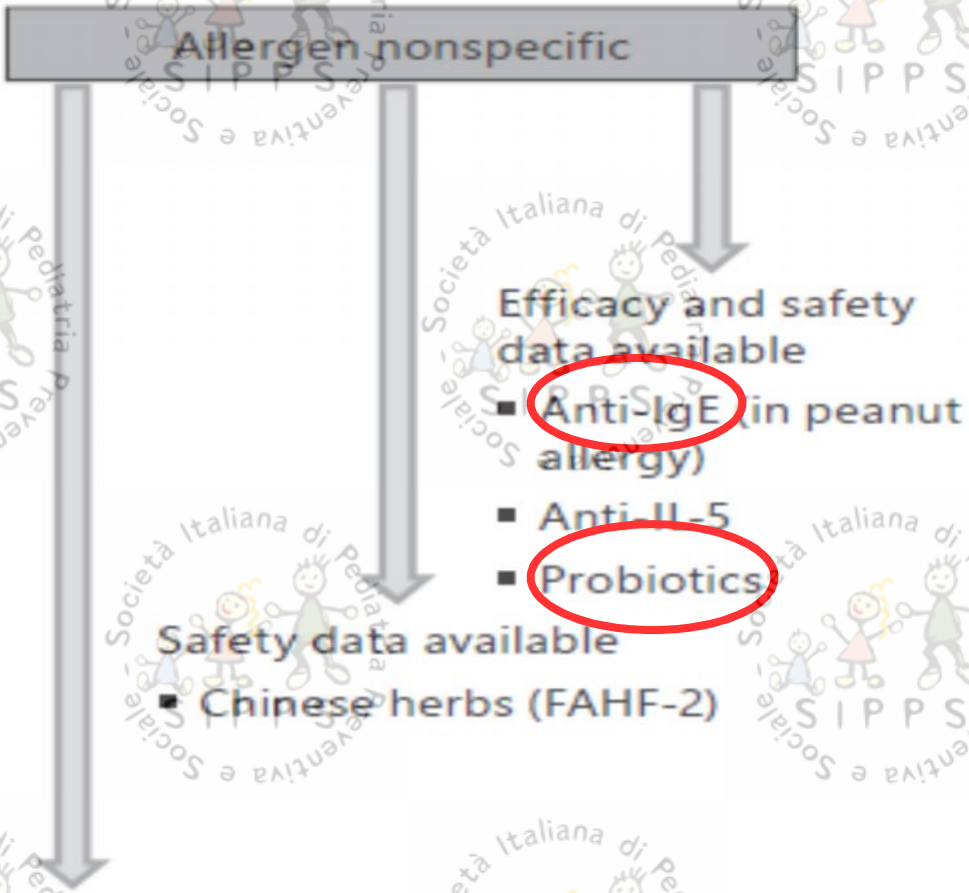


- 8 (25%) lo assumeva senza avere avuto reazioni.
- 6 (19%) pz assumevano latte a volontà, ma 3 riferivano reazioni avverse.
- 6 su 10 (31%) assumevano la dose quotidiana con reazioni.
- Per la presenza di reazioni: 9(28%) prendevano meno della dose consigliata al giorno con reazioni in 8 dei 9 pz.; 2 (6%) ne assumevano solo in prodotti da forno pur avendo reazioni; 5 (16%) sospesero il latte;

- 3 (9%) dei pz ebbe reazioni gravi trattate con adrenalina.
- Le reazioni erano spesso scatenate dall' esercizio (13%), da infezioni (9%) e da mancata assunzione del latte in più giorni (6%).

Altri dati di follow-up sono necessari per chiarire in quali pazienti i benefici superano i rischi.

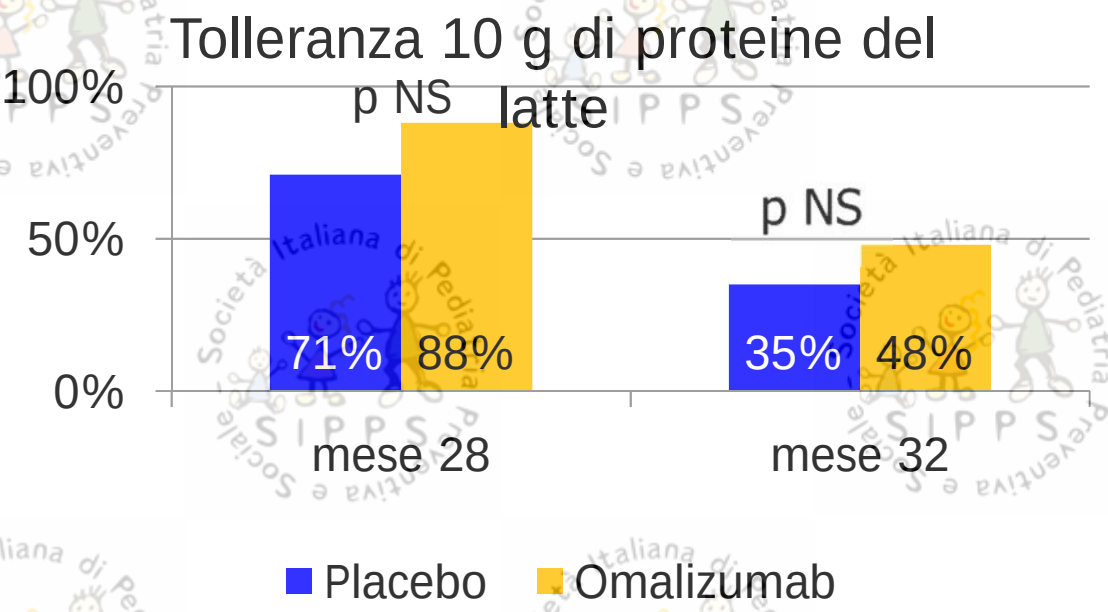
Keet CA J Allergy Clin Immunol 2013; 132:737



Nowak-Węgrzyn A

Desensibilizzazione al latte più Omalizumab

- 57 soggetti , 7-32 aa
- Randomizzati 1:1 a ricevere omalizumab o placebo in doppio cieco
- Dopo 4 mesi di omalizumab iniziò la desensibilizzazione con dosi crescenti per 22-40 settimane di latte in aperto per poi proseguire con il mantenimento (3.8 g di proteine del latte)
- Sospensione al mese 28 di omalizumab e al mese 30 della desensibilizzazione
- Outcome primario, challenge negativo con 10 g di proteine del latte (300 ml)



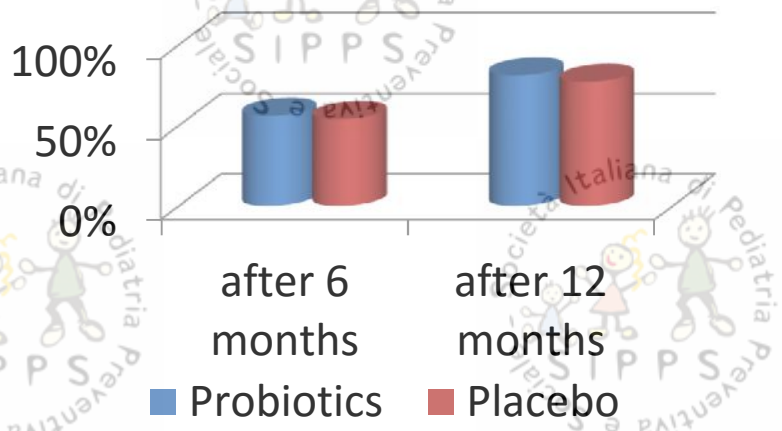
Durante la fase di incremento delle dosi del latte le reazioni avverse erano minori nei soggetti trattati con omalizumab sia come % di dosi / paziente che dava reazioni (2.1% vs 16.1%, P .0005), che come reazioni che necessitavano di terapia (0.0% vs 3.8%, P .0008)

Wood RA, J Allergy Clin Immunol 2016;137:1103-10

Probiotici e acquisizione della tolleranza al latte

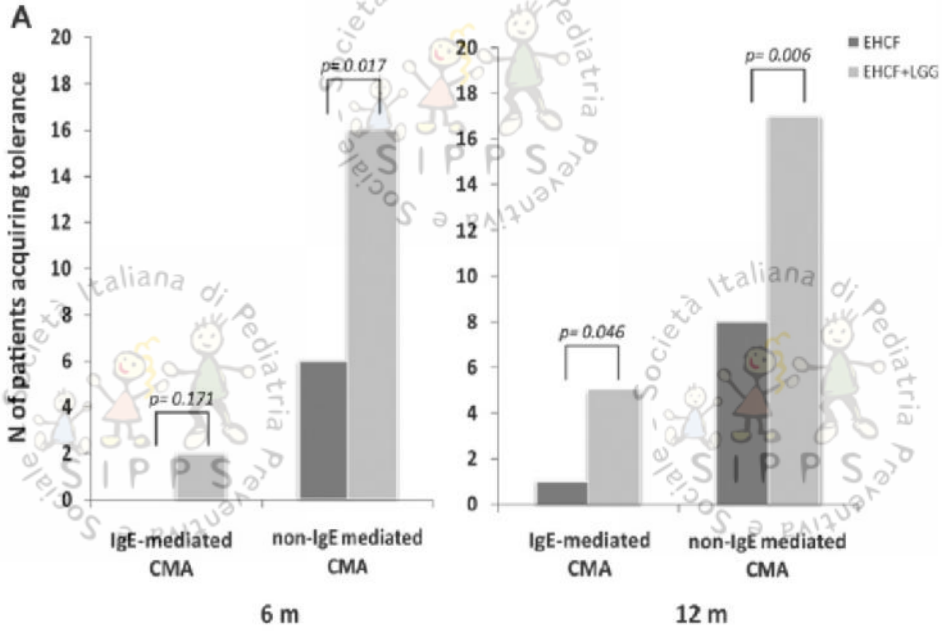
- 119 infants with CMA were randomized to eHF-C containing placebo or Lactobacillus casei CRL431 and Bifidobacterium lactis Bb-12 for 12 months. No difference between groups in primary outcome that was clinical tolerance to CM at 6 and 12 months of treatment.

(Hol Allergy Clin Immunol 2008;121:1448)



- 119 infants with CMA were randomized to eHF-C alone or containing Lactobacillus rhamnosus GG [LGG] for 12 months. Supplementation of eHF-C with LGG accelerated the development of tolerance in infants to CM both in infants with IgE mediated and non-IgE mediated CMA.

(Berni Canani J Pediatr 2012;129:581)



Conclusioni
Perché inviare dal pediatra allergologo

- Chiarire se il paziente allergico (Test di provocazione alimentare) per: istituire una dieta corretta per non avere reazioni o evitare inutili restrizioni dietetiche.
- Educare a riconoscere gli alimenti con il latte.
- Fornire un piano di azione in caso di reazioni (adrenalina).
- Prevenire altre allergie.
- Verificare l’acquisizione della tolleranza (Test di tolleranza alimentare).
- Desensibilizzare con il latte.

Grazie dell’ascolto ...