

Razionale immunologico nella strategia preventiva dell'allergia alimentare

Immunological aspects of food allergy prevention

D. GABURRO, G. PIACENTINI, A. L. BONER

Clinica Pediatrica dell'Università di Verona

PAROLE CHIAVE. — Allergia alimentare - Prevenzione - Diete - Reazioni immunologiche

KEY WORDS. — Food allergy - Prevention - Diets - Immunological reactions

Le manifestazioni cliniche dell'allergia alimentare sono il risultato di una dinamica e complessa interazione tra nutrienti, fattori ambientali e fattori genetici.

L'esposizione ad allergeni alimentari può verificarsi:

— in epoca prenatale in relazione alla possibilità del passaggio di antigeni per via transplacentare e

— nel periodo postnatale per il passaggio di proteine eterologhe attraverso il colostro e il latte materno o con l'allattamento artificiale e alimentazione extralattea.

Il primo contatto con allergeni si può quindi verificare in periodi molto critici caratterizzati dall'imaturità anatomofunzionale (gastrointestinale, digestiva, metabolica) ed in particolare dall'imaturità ed inesperienza del sistema immune e dalla suscettibilità a modulazioni indotte da fattori materni ¹.

Risposta immunitaria prenatale e relazione materno-fetale

I meccanismi immunologici responsabili della allergia alimentare (immediata e ritardata) sono complessi e possono coinvolgere tutte le varie reazioni classiche del sistema immunitario. Tuttavia è all'aumento e persistenza delle IgE specifiche che, allo stato attuale, viene concordemente attribuito un ruolo patogenetico ed un significato clinico dominante e facilmente documentabile.

Il feto è in grado di produrre IgE aspecifiche dalla 11^a settimana di gestazione ²; IgE si possono trovare nel liquido amniotico a partire dalla 13^a settimana ³.

È comunque molto probabile che la maggior parte delle IgE presenti alla nascita siano prodotte dalla 37^a settimana di gestazione in poi ^{2,4}. La possibilità di sensibilizzazione durante la vita intrauterina è resa evidente dall'osservazione di reazioni allergiche in lattanti alla prima ingestione di uno specifico alimento assunto dalla madre in gravidanza ⁵. Tale possibilità è stata corroborata dal riscontro nel sangue cordonale di IgE specifiche assenti nel sangue materno ⁶.

Per tale motivo alcuni Autori ^{7,8} hanno suggerito di limitare o evitare l'assunzione durante la gravidanza di alimenti ritenuti ad alta potenzialità sensibilizzante quali latte vaccino e uova. Tuttavia tali misure non sembrano ad altri Autori sempre adeguate e giustificate sulla scorta di osservazioni sull'animale ¹⁰ e sull'uomo ^{11,12}.

Nel ratto infatti è stato dimostrato che le IgG di origine materna possono sopprimere la sintesi di IgE specifiche nel neonato ¹⁰. Nella specie umana l'esposizione ad antigeni alimentari determina nella madre una risposta immunitaria prevalentemente di tipo IgG-IgA: il trasferimento passivo di questi anticorpi specifici attraverso la placenta (IgG) e attraverso il colostro (IgA) sembra esplicare un effetto protettivo verso la successiva sensibilizzazione del neonato e del lattante (produzione di IgE verso i medesimi alimenti) ¹² e almeno teoricamente dovrebbe favorire lo sviluppo di tolleranza ¹³.

Queste osservazioni hanno posto in discussione il valore di una rigida dieta da eliminazione durante la gravidanza e hanno fornito le premesse per studi volti a valutare nella pratica clinica l'effetto delle diete in gravidanza sulla sensibilizzazione del neonato.

Recentemente in condizioni di alta familiarità per atopia è stata valutata la risposta immune della madre e del neonato verso quattro regimi dietetici attuati nell'ultimo trimestre di gravidanza ¹⁴: I) esclusione di latte e uova e derivati, II) esclusione di latte e uova, III) dieta libera, IV) più di un litro di latte/die e più di un uovo/die.

Le IgG verso beta-lattoglobulina e ovomucoide sono risultate elevate nel IV gruppo, basse nei primi due gruppi. Aumentando l'apporto alimentare di latte e uova è pertanto possibile aumentare la concentrazione di anticorpi verso questi alimenti nel sangue materno; per converso un ridotto apporto alimentare ne riduce la concentrazione.

Nonostante ciò non sono state riscontrate concentrazioni significativamente differenti di IgG e IgE specifiche per beta-lattoglobulina e ovomucoide nel sangue

cordonale dei quattro gruppi, né si è riscontrata una differente incidenza di manifestazioni allergiche nei successivi 18 mesi di vita ¹⁵. Dati preliminari nel follow-up degli stessi pazienti esteso fino all'età di 3,5 anni hanno confermato le osservazioni precedenti ¹⁶.

Pertanto è stata inficiata l'opportunità di una dieta restrittiva durante la gravidanza e rimessa in discussione l'importanza di elevati livelli di IgG materne specifiche come fattore di prevenzione dell'allergia nel neonato. Va infatti precisato che un meccanismo di controllo IgG mediato sulla produzione di IgE, simile a quello riscontrato nel topo dalla Jarrett ^{10 13}, non è stato evidenziato nell'uomo ¹⁷⁻¹⁹. Anzi uno studio ¹⁷ volto a valutare la produzione del neonato di anticorpi di tipo IgG, IgM anti sieroalbumina bovina, in rapporto alla presenza o assenza degli stessi anticorpi specifici trasferiti passivamente attraverso la placenta, non ha evidenziato alcuna differenza nei due gruppi di neonati controllati per 6 mesi ¹⁷. Ciò veniva confermato indipendentemente dal fatto che il neonato fosse alimentato con latte vaccino formulato con basse oppure alte dosi di antigene ¹⁸. Questi dati inducono a ritenere che la produzione neonatale di IgG e IgM verso antigeni alimentari si possa verificare indipendentemente dalla presenza di anticorpi di origine materna ¹⁹.

Alla luce delle attuali conoscenze sembra quindi arduo delineare un razionale immunologico materno-fetale per la prevenzione dell'allergia alimentare. Oltre alle controversie esiste invero la possibilità, almeno teorica, di sensibilizzazione intrauterina attraverso il trasferimento di anticorpi materni diretti verso il sito legante l'antigene (anticorpi anti-idiotipo). È stato infatti dimostrato il trasferimento materno-fetale di anticorpi anti-idiotipo antipolio e anti E. coli ²⁰ ed un simile meccanismo potrebbe spiegare la sensibilizzazione fetale ad alimenti che la madre ha evitato per parecchi mesi durante la gravidanza ma assunti in precedenza.

Nella pratica clinica ne deriva che il ricorso a diete da eliminazione durante la gravidanza non appare produttivo né dal punto di vista immunologico né dal punto di vista nutrizionale.

Sensibilizzazione postnatale: rapporti immunologici nutrice-lattante

Il neonato è in grado di sintetizzare IgE specifiche e può fissarle alle mastcellule realizzando le condizioni per la ipersensibilità IgE mediata.

Nei primi tre giorni di vita circa il 15% dei neonati hanno IgE fissate alle mastcellule, ed il 100% entro il 39° giorno di vita ²¹.

È stato dimostrato che tutti i lattanti con una evidente storia clinica di ipersensibilità immediata a latte e uovo presentano test cutanei (prick-test) positivi e quindi IgE specifiche per questi allergeni, fenomeno invece assente in tutti i soggetti con manifestazioni ritardate, espressione di una reazione IgE mediata ²².

In una popolazione di soggetti a rischio una valutazione

prospettica, dalla nascita fino ai 5 anni, sulla capacità di produrre IgE (prick-test o RAST) ed anticorpi di tipo IgG verso trofoallergeni (latte, uovo) e pneumoallergeni (dermatophagoides, graminacee, cane, gatto), ha evidenziato che le IgE specifiche per alimenti compaiono prima delle IgE specifiche per inalanti, essendo quest'ultime presenti soltanto occasionalmente prima dei 2 anni ²³.

È stata inoltre evidenziata una stretta correlazione tra IgE ed IgG specifiche: non sono state evidenziate IgE specifiche in assenza di IgG specifiche ²³ a dimostrazione di un controllo genetico che regola la sintesi di entrambe le classi anticorpali*.

In uno studio prospettico in soggetti con familiarità per atopìa è stato evidenziato che nel primo anno di vita la produzione di IgE specifiche varia dal 30% ²⁶ al 60% ²⁷. In pratica, in rapporto alla possibilità di allergia alimentare è stato raccomandato come misura profilattica per questi soggetti l'allattamento al seno. In effetti già nel 1936 Grulee e Sanford ²⁸ segnarono che l'allattamento al seno riduceva l'incidenza di eczema. Nei successivi 50 anni sono stati ripetutamente studiati gli effetti dell'allattamento (latte materno verso altre formule) sullo sviluppo di malattie allergiche e dell'eczema in particolare. I risultati ottenuti sono contrastanti ²⁹ e non sono facilmente spiegabili da una differenza durata od esclusività dell'allattamento al seno, né da differenti criteri diagnostici per le malattie allergiche né da differenze sociali o geografiche tra i pazienti dei diversi studi ²⁹.

Una possibile spiegazione potrebbe essere rappresentata dalla dieta e dalle caratteristiche immunologiche della madre durante l'allattamento. Nel latte delle donne nutrici sono state infatti identificate in tracce proteine immoificate dell'uovo e del latte vaccino in grado di sensibilizzare il neonato allattato al seno e determinare la comparsa di manifestazioni allergiche ^{30 31}.

La stimolazione con piccole quantità di antigene determina infatti produzione di IgE ^{10 13}, e le manifestazioni cliniche da sensibilizzazione attraverso il latte materno sono generalmente proprio a rapida insorgenza e persistenti per parecchi anni ³². Tale fenomeno ha comunque un'incidenza non superiore al 6% dei neonati a rischio ³³ e potrebbe essere condizionato da un difetto di IgA specifiche nel colostro ³⁴.

Per converso nei neonati alimentati completamente con latte vaccino formulato e cioè con grandi quantità di antigene le manifestazioni allergiche generalmente non si associano a produzione di IgE né a comparsa di reazioni anafilattiche e generalmente scompaiono entro il secondo anno di vita ^{35 36}.

L'eliminazione di alimenti allergizzanti nella dieta della nutrice può essere utile e forse potrebbe, in via preven-

*) La presenza di IgE specifiche per bianco d'uovo si associa a livelli elevati di IgE totali e presenza di IgE specifiche per altri alimenti e successivamente per inalanti, alla comparsa di dermatite atopica ²⁴ e successivamente allo sviluppo di rinite ed asma assumendo un significato prognostico generale sfavorevole ²⁵.

tiva, essere limitata a quelle carenti di IgA specifiche per gli allergeni alimentari principali. Comunque, escludere dalla dieta latte e uova nei primi mesi di allattamento dei bambini a rischio di allergia, ritarda ed attenua le manifestazioni cliniche di atopia in modo significativo fino al 6° mese, ma dopo il 18° mese l'effetto sembra completamente annullato ³⁷.

La dieta priva di latte, uovo e pesce durante i primi 3 mesi di allattamento riduce significativamente la produzione di IgE specifiche nel lattante ³⁸ ma limitatamente al periodo di dieta. Infatti, se dopo il 3° mese l'allattamento materno viene a cessare, non vi sono differenze significative per quanto riguarda il livello di IgE indipendentemente dal regime dietetico precedentemente osservato dalla nutrice.

Nello stesso studio prospettico ³⁸ si è osservato che IgG specifiche per l'ovoalbumina compaiono prima dell'introduzione dell'uovo nella dieta del lattante a dimostrazione che tracce di antigene (ovoalbumina) presenti nel latte materno possono determinare una risposta IgG specifica analoga alla risposta IgE, evidenziando la propensione dei soggetti atopici a produrre sia IgE che IgG specifiche. Ciò potrebbe spiegare i risultati contrastanti riguardanti l'effetto di supplementazioni dietetiche con latte vaccino nei primi giorni di vita.

Inizialmente infatti è stato segnalato che supplementazioni al latte materno, effettuate nei primi giorni di vita, con piccole quantità di latte vaccino formulato sono più sensibilizzanti di un allattamento artificiale esclusivo ³⁹⁻⁴¹.

In questi casi la successiva introduzione di beta-lattoglobulina eterologa presente in tracce nel latte materno può esercitare un effetto «booster» sulla produzione di IgE specifiche ⁴¹.

Per converso è interessante menzionare la segnalazione, per quanto unica, di un effetto protettivo indotto da una alimentazione con latte vaccino formulato esclusiva e limitata ai primi 3-4 giorni di vita in attesa della montata latte ⁴². Applicando questa modalità di alimentazione è stata osservata una riduzione significativa della comparsa di manifestazioni allergiche sia nei neonati senza familiarità per allergia che in quelli con familiarità doppia (o entrambi i genitori o un genitore più un fratello/sorella).

Ciò è stato attribuito ad un effetto protettivo o per l'induzione di uno stato di tolleranza ⁴² o per l'esclusione nei primi giorni di vita di tracce di antigeni e linfocine colostrali che possono indurre la sintesi di IgE nel sangue del cordone ⁴³.

Peraltro non è detto che le aggiunte con latte vaccino formulato nei primi giorni di vita rappresentino dal punto di vista immunologico una stimolazione a bassa concentrazione di antigene. È stato infatti osservato che la quantità di beta-lattoglobulina contenuta in 40 ml di formula adattata è enorme, teoricamente corrispondente a quella derivante dalla somministrazione per 19 anni di un litro al giorno di latte materno ^{44 45}.

Vi è comunque concordia di opinioni sul fatto che l'in-

troduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti risulti più rischiosa nei primi mesi di «adattamento alla vita extrauterina» ⁴⁶.

Un primo aspetto è rappresentato dallo sviluppo della barriera intestinale che previene il passaggio di molecole proteiche.

La maturazione della barriera intestinale ed i suoi rapporti con l'allergia alimentare sono stati studiati da Walker *et al.* ⁴⁷ che hanno evidenziato attorno al 3° mese la «chiusura» della mucosa intestinale e hanno identificato il ruolo di cellule epiteliali particolari (cellule M) nella presentazione dell'antigene ai linfociti del sistema immune intestinale ⁴⁸ con successiva produzione di IgA secretorie specifiche, responsabili dell'esclusione dell'antigene e fisiologica repressione di una risposta sistemica di tipo IgG, IgE e conseguente sviluppo di tolleranza.

Il colostro in particolare ed il latte materno facilitano la maturazione delle cellule epiteliali della mucosa intestinale favorendo lo sviluppo di una più efficace barriera intestinale ⁴⁹.

È opportuno peraltro sottolineare che una maggiore permeabilità intestinale non può spiegare da sola l'aumentata suscettibilità del neonato a sviluppare allergia alimentare.

Altri fattori giocano un ruolo di non trascurabile importanza nel rapporto sensibilizzazione-tolleranza: epoca e modalità di esposizione antigenica, colostro e latte materno, condizioni digestive e metaboliche del soggetto, fattori ambientali (virus, inquinamento) ma soprattutto i fattori responsabili della processazione dell'antigene e/o della risposta immune dell'ospite (geni I-r). Per comprendere gli eventi immunologici evocati da una stimolazione antigenica alimentare è di cruciale importanza la conoscenza del traffico linfocitario nelle placche di Payer e all'interno del GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue).

L'esposizione ad antigeni alimentari si associa nel GALT alla stimolazione-attivazione di numerosi T linfociti con funzione regolatrice. All'interno delle placche di Payer e dei linfociti intestinali vengono attivati T helper e T suppressor antigene specifici. Si verifica cioè una attivazione duplice dei T linfociti che regolano la popolazione B-linfocitaria: sembra realizzarsi cioè una attivazione antigene specifica dei linfociti T helper per la produzione di IgA da parte di B-linfociti che si localizzano nella mucosa e producono IgA secretorie e dei linfociti T suppressor per la produzione di IgG-IgM con sviluppo di tolleranza specifica ⁵⁰.

Questo processo molto probabilmente non è completamente maturo alla nascita in relazione ad un ritardo ontogenetico del sistema immune delle mucose ⁵¹ e una precoce somministrazione di antigene potrebbe avere un effetto priming ⁵².

In definitiva la dismaturità della barriera intestinale associata a possibili difetti di sequenze digestive e metaboliche, il concorso di fattori ambientali, ma soprattutto l'imaturità del sistema immune contribuiscono allo sviluppo dell'allergia alimentare nell'infanzia ⁴⁶.

Sensibilizzazione postnatale: valutazione dei sostituti del latte materno

Latte vaccino

La classica nozione ²⁸ che l'allattamento con latte vaccino è più allergizzante del latte materno è ancora valida ma attualmente il divario negativo dell'allattamento artificiale nei confronti dell'allattamento al seno risulta ridotto. Ciò viene messo in relazione alla minore frequenza e gravità di infezioni intestinali o alla presenza di fattori ambientali od anche a sostanze presenti nel latte materno che ne limitano il suo effetto protettivo ⁴⁴.

Il latte vaccino contiene numerose proteine in grado di sensibilizzare il soggetto predisposto. La caseina costituisce l'80% e le siero-proteine il 20% del contenuto proteico globale. Sono state identificati 4 tipi di caseina con PM che vanno da 18.000 a 24.000 daltons.

La più importante sieroproteina del latte vaccino è rappresentata dalla beta-lattoglobulina formata da due catene polipeptidiche ognuna con PM di 18.000 daltons.

Altre sieroproteine dotate di potere allergenico sono la lattoalbumina e la sieroalbumina e globulina bovina.

La maggior parte delle proteine del latte vaccino sono stabili al calore e pertanto non perdono con tale trattamento il loro potere allergenico che risulta essere massimo per la beta-lattoglobulina.

Mentre le reazioni di tipo immediato comprendenti anafilassi ed orticaria appaiono IgE mediate, i sintomi gastrointestinali sono essenzialmente collegati a reazioni di tipo ritardato IgG mediate ⁵³. In questo ultimo caso sembra che il livello di anticorpi piuttosto che la semplice presenza o assenza degli stessi condizioni lo stato di allergia ^{53 54}.

Le valutazioni della prevalenza dell'allergia alle proteine del latte vaccino variano dallo 0,3% al 7,5% ⁵⁵. Indubbiamente questa ampia variazione riflette differenze nei criteri diagnostici e la vera prevalenza di allergia alle proteine del latte vaccino più correttamente può essere stimata attorno allo 1%-3% della popolazione generale. Alcune manifestazioni dell'allergia alle proteine del latte vaccino possono comunque essere evidenti nel 30% dei bambini con atopia ⁵⁵.

Latte di soia

È stato segnalato che l'uso del latte di soia può prevenire l'insorgenza di manifestazioni atopiche nel bambino a rischio ^{56 57}. Altri studi non hanno invece trovato questo effetto protettivo non riscontrando differenze rispetto al latte vaccino ⁵⁸⁻⁶⁰.

In effetti la soia contiene potenti immunogeni: la maggior componente proteica è costituita dalla frazione globulinica che ha 4 sottocomponenti principali con costante di sedimentazione 15,11,7 e 2S. La globulina 2S è la più immunogena ⁶¹; il calore ne aumenta il potere allergenico per cui la preparazione commerciale ne può potenziare l'allergenicità. I lattini del commercio sprovvisti di questa globulina dovrebbero avere una più scarsa capacità di sensibilizzazione ⁶². In linea generale è stato

rilevato che le formule a base di soia sono antigeniche come quelle a base di latte vaccino ⁶³. Nel liquido amniotico sono stati rinvenuti alti titoli di emoagglutinine verso la soia, il che testimonierebbe una possibile sensibilizzazione in utero ⁶⁴. Inoltre nel latte di donne che consumavano proteine della soia sono state trovate IgA secretorie verso le proteine della soia ⁶⁵.

Tutti questi dati evidenziano come la soia non sia un antigene debole.

Sull'incidenza dell'allergia alla soia sussistono osservazioni molto contrastanti. Occorre tuttavia distinguere fra lattanti sani, in cui l'incidenza della sensibilizzazione alla soia risulta bassa ⁶⁶, e lattanti con situazioni patologiche, quali ad esempio l'intolleranza alle proteine del latte vaccino, nei quali l'incidenza dell'allergia alla soia varia dal 10% ⁶⁷ fino anche al 50% ⁶⁸.

Nei neonati a rischio di atopia la profilassi con latte di soia costituisce un'indicazione controversa e le ricerche più recenti ^{69 70} non orientano verso l'impiego dei lattini di soia nella prevenzione dell'allergia alimentare. Non ci risultano sperimentazioni recenti riguardanti l'uso di altri lattini vegetali, in particolare il latte di mandorle per la prevenzione dell'allergia alimentare.

Idrolisati proteici

Un'altra modalità di profilassi dell'allergia alimentare è stata sperimentata con l'impiego di idrolisati proteici. Le principali preparazioni attualmente disponibili sono ottenute mediante idrolisati di caseina, idrolisati di siero di latte o di miscele con idrolisati proteici di origine animale (collagene bovino) e vegetale (soia).

Dal punto di vista teorico l'uso degli idrolisati potrebbe essere giustificato. È stato infatti dimostrato ⁷¹ che frammenti proteici possono essere coinvolti nell'induzione e mantenimento della tolleranza immunologica ad antigeni proteici. È opportuno precisare che frammenti proteici che possiedono due o più determinanti antigenici infatti possono legare a ponte i recettori delle cellule B, evento critico nell'attivazione ed espansione clonale per il «priming» dei B-linfociti ⁷². Frammenti proteici che possiedono un singolo determinante antigenico possono esercitare un effetto opposto bloccando i recettori dei linfociti B impedendo il legame a ponte di più recettori.

Trascurando i problemi relativi al costo e alla palatabilità di alcune di queste formule, il Committee on Nutrition dell'Accademia Pediatrica Americana ⁶⁹ ha affermato recentemente che non esistono studi clinici ben controllati a sostegno dell'uso di queste formule per la profilassi dell'allergia alle proteine del latte vaccino. Recentemente sono stati tuttavia segnalati favorevoli risultati con l'impiego di idrolisati proteici con peso molecolare inferiore a 1200 ⁷³⁻⁷⁵. In particolare non sono state evidenziate manifestazioni allergiche cutanee o gastrointestinali in un gruppo di lattanti alimentati con idrolisati di caseina contro una frequenza del 4,3% nei soggetti nutriti con formule adattate, nel follow-up eseguito a 4 mesi e un'incidenza del 5% contro il 16,4% nel follow-up a 12 mesi ⁷³.

L'efficacia profilattica degli idrolisati di siero di latte è stata confermata da altri due studi peraltro con un follow-up pure limitato a quattro ⁷⁴ e sei mesi di vita ⁷⁵. Sono ovviamente necessari studi eseguiti con metodologia corretta ²⁹ e con follow-up più lungo per valutare l'efficacia degli idrolisati proteici nella prevenzione della allergia alimentare.

Altri lattati

La composizione del latte di capra è simile a quella del latte vaccino: alcune frazioni proteiche dei due lattati presentano una antigenicità crociata e pertanto il latte di capra non troverebbe indicazione come sostituto del latte vaccino ⁷⁶⁻⁷⁸. Gli studi clinici sull'allergia al latte di capra sono pochi; alcuni segnalano questa evenienza ⁷⁶⁻⁷⁸ mentre un recentissimo contributo propone il latte di capra debitamente integrato e bollito come valido alimento sostitutivo del latte vaccino nei bambini con intolleranza alle proteine del latte vaccino, per lo meno nei casi con sintomatologia intestinale non IgE mediata ⁷⁹.

Analoghi favorevoli risultati, ma sempre nel campo terapeutico, sono stati segnalati di recente anche con latte di asina integrato con MCT ⁸⁰.

Non esistono comunque validi studi volti a valutare l'impiego di questi lattati nella prevenzione dell'allergia alimentare.

Sensibilizzazione postnatale: alimenti extralattici (divezzamento)

Anche alimenti diversi dal latte vaccino (come uova, pollo, manzo, frumento, pesce, ecc.) possono essere responsabili di sensibilizzazione e di manifestazioni cliniche correlate. La raccomandazione di non introdurre cibi semisolidi nei bambini ad alto rischio di atopia nei primi mesi di vita è pressoché unanime ^{29 75 81}. Infatti nella maggior parte degli studi che hanno evidenziato un effetto preventivo dell'allattamento al seno rispetto al latte vaccino, i cibi semisolidi erano stati introdotti più tardivamente rispetto ai controlli ²⁹. Familiarità per atopia ed introduzione precoce di cibi semisolidi si associano in modo significativo alla comparsa di eczema: figli di genitori atopici alimentati con cibi semisolidi nei primi quattro mesi di vita presentano rispetto ai soggetti di controllo un'incidenza di eczema 2,5 volte maggiore e positivamente correlata al numero di alimenti introdotti ⁸² mentre nessun effetto viene invece esercitato sull'incidenza d'asma nei primi 4 anni di vita ⁸³.

Non mancano comunque segnalazioni opposte: recentemente uno studio prospettico, in doppio cieco con follow-up di 5 anni ⁸⁴, ha messo in evidenza l'inefficacia dell'introduzione tardiva dei cibi semisolidi nella prevenzione dell'allergia alimentare. L'incidenza di manifestazioni allergiche era infatti simile nei soggetti che introducevano alimenti diversi dal latte dopo il 3° mese compiuto rispetto a quelli che introducevano dopo il 6° mese ⁸⁴.

Differenti risultati possono almeno dal punto di vista sperimentale essere spiegati dalla modalità del divezzamento.

È stato infatti dimostrato che l'introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti in presenza dell'allattamento materno favorisce lo sviluppo di tolleranza, al contrario l'introduzione di un alimento allergizzante e la contemporanea sospensione dell'allattamento al seno può favorire la sensibilizzazione ⁸⁵.

Considerazioni conclusive

In questi ultimi anni sono stati ottenuti importanti risultati nella terapia dietetica delle allergie alimentari, ma altrettanto non si può dire per la loro prevenzione. Per quanto riguarda la profilassi prenatale, pur trascurando la possibilità di effetti negativi di carenze nutrizionali indotte, gli studi prospettici sembrano sostanzialmente escludere l'utilità pratica di diete di restrizione alla gravida per la prevenzione di allergia nel nascituro ^{15 16}.

Sulla profilassi postnatale vi sono opinioni discordi anche sull'efficacia dell'allattamento al seno ²⁹. A prescindere da qualche casistica che riporta addirittura esordio più precoce ⁸⁶ o peggioramenti ⁸⁷⁻⁸⁹, l'opinione della maggioranza è che l'allattamento al seno protragga ma non riduca in modo significativo le manifestazioni allergiche ⁸²⁻⁸⁴, ma che esso rimanga, anche per la compartecipazione di altri fattori positivi, l'alimentazione preferibile.

Per quanto riguarda i sostituti del latte materno una disamina critica dei contributi fino ad ora segnalati induce a formulare almeno due considerazioni: una di carattere metodologico ed una di carattere epidemiologico.

In effetti da una parte la maggioranza dei contributi, anche prospettici non è, a rigore, esente da critiche metodologiche ²⁹; dall'altra la comparsa di malattie allergiche dedotta dalla storia familiare e dai livelli di IgE cordonali è spuria. Nei neonati classificati a rischio medio o a rischio elevato si è, come è noto, riscontrato mediamente la comparsa di malattie allergiche rispettivamente nel 30-40% e nel 70% dei soggetti, percentuale che sale al 60% e 75% se il livello di IgE cordonali è elevato ($>0,9$ Ku/litro) ^{90 91}: ciò significa che anche adottando questi parametri resta il fatto che nella peggiore delle ipotesi (storia familiare positiva per atopia più IgE $>0,9$ Ku/litro) verrebbero sottoposti a dieta almeno il 25% dei neonati ad alto rischio ed il 50% dei neonati a medio rischio che sarebbero comunque rimasti esenti da manifestazioni allergiche.

Si deve osservare che i dati epidemiologici succitati si riferiscono alla comparsa di malattie allergiche in generale comprendendo quindi sia le allergie alimentari che quelle respiratorie, e che esse riguardano inoltre tutto l'arco della vita mentre le allergie alimentari sono prevalenti nell'infanzia. La sensibilizzazione a pneumoallergeni inoltre si può verificare indipendentemente dal-

l'aver superato o meno una precedente allergia alimentare⁹². Infine non si deve sottacere che in generale le manifestazioni cliniche dell'allergia alimentare risentono favorevolmente di una adeguata terapia tempestivamente istituita.

Appare quindi quanto meno opportuno reperire nuovi markers predittivi dell'allergia alimentare che siano più specifici e più sensibili allo scopo di poter praticare in modo mirato l'auspicata prevenzione piuttosto che la cura.

Allo stato attuale nonostante il notevole impegno delle ricerche in questo settore non si sono trovati né altri elementi clinici aggiuntivi (mese di nascita, sesso del neonato) né esami di laboratorio semplici (conta degli eosinofili, gruppo sanguigno) o impegnativi (aplotipo, sottopopolazione linfocitaria) od altri più sofisticati⁹³ che migliorino l'identificazione del neonato che andrà incontro ad allergia alimentare. È infine ovvio che una volta che si sia raggiunta con sufficiente garanzia tale identificazione rimarrà da chiarire il tipo di intervento più idoneo alla profilassi sia sul piano immunologico che nutrizionale.

Bibliografia e Note

- ¹ Bellanti JA, Boner AL, Valletta E.
Immunology of the fetus and newborn.
In: Avery GB, ed. «*Neonatology pathophysiology and management of the newborn*». Lippincott JB 1987; 850.
- ² Miller DL, Hobel CJ, Heiner C.
Synthesis of IgE by the utero conceptus.
J Allergy Clin Immunol 1973; 52:182.
- ³ Singer AD, Hobel CJ, Heiner C.
Evidence for secretory IgE in utero.
J Allergy Clin Immunol 1974; 53:94.
- ⁴ Croner S, Kjellman NIM, Eriksson B, Roth A.
IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy.
Arch Dis Child 1982; 57:364.
- ⁵ Matsumura T, Kurome T.
Egg sensitivity and eczematous manifestations in breast fed newborns with special reference to intrauterine sensitization.
Ann Allergy 1975; 35:221.
- ⁶ Michel F, Bousquet J, Yves C.
Comparison of clinical and immunological parameters for the prediction of infant allergy.
J Allergy Clin Immunol 1980; 65:167.
- ⁷ Glaser J, Johnston DE.
Prophylaxis of allergic diseases in the newborn.
JAMA 1953; 153:620.
- ⁸ Johnston DE, Dutton AM.
Dietary prophylaxis of allergic disease in children.
New Engl J Med 1966; 274:715.
- ⁹ Dannaeus A.
Sensitization in utero or by breast milk.
Da: «*Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*».
Stockholm: June 2-5, 1985; 113.
- ¹⁰ Jarrett EEE, Hall E.
IgE suppression by maternal IgG.
Immunology 1983; 48:49.
- ¹¹ Casimir G, Gossart B, Vis HL.
Antibody against betalactoglobulin (IgG) and cow's milk allergy.
J Allergy Clin Immunol 1985; 75:206.
- ¹² Dannaeus A, Johansson SGD, Foucard T.
Clinical and immunological aspects of food allergy II. Development of allergic symptoms and humoral immune response to foods in infants atopic mothers during the first 24 months of life.
Acta Paediatr Scand 1978; 67:497.
- ¹³ Jarrett EEE.
Perinatal influences on IgE responses.
Lancet 1984; ii:797.
- ¹⁴ Lilja G, Dannaeus A, Falth-Magnusson K.
Immunoresponse of the atopic woman and foetus effects of high and low dose food allergen intake during late pregnancy.
Clin Allergy 1988; 18:131.
- ¹⁵ Falth-Magnusson K, Kjellman NIM.
Development of atopic disease in babies in whose mothers were on exclusion diet during pregnancy. A randomized study.
J Allergy Clin Immunol 1987; 80:868.
- ¹⁶ Kjellmann NIM, Bjorksten B.
Maternal interaction with her fetus/infants and childhood allergy.
Proceedings XIV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Berlin (West): 1989; 180.
- ¹⁷ Reiger CHL, Kraft SC, Rothberg RM.
Lack of effect of passive immunization on the active immune response to an ingested protein antigen.
J Immunol 1980; 124:1789.
- ¹⁸ Muller W, Lippman A, Riegger CHL.
Oral immunization to milk protein in human infants in the presence of passive antibody.
Pediatr Res 1983; 17:724.
- ¹⁹ Kobayashi RM, Hyman CJ, Stiehm ER.
Immunologic maturation in an infant born to a mother with agammaglobulinemia.
Am J Dis Child 1980; 13:942.
- ²⁰ Mellander L, Carlsson B, Hansson LA.
Secretory IgA and IgM antibodies to E. coli and poliovirus type 1 antigens occur in amniotic fluid, meconium and saliva from newborn. A neonatal immune response without antigenic exposure: a result of anti-idiotypic induction.
Clin Expo Immunol 1986; 63:555.
- ²¹ Stevenson DD, Orgel HA, Hamburger RM, Reid RT.
Development of IgE in the newborn human infants.
J Allergy Clin Immunol 1971; 48:61.
- ²² Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM.
Skin test reactivity and clinical allergen sensitivity in infancy.
J Allergy Clin Immunol 1984; 73:381.
- ²³ Rowntree S, Cogswell JJ, Platts-Mills TAE, Mitchell EB.
Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children of risk of allergic disease.
Arch Dis Child 1985; 60:727.
- ²⁴ Hattevig G, Kjellman B, Johansson SGO, Bjorksten B.
Clinical symptoms and IgE responses to common food protein in atopic and healthy children.
Clin Allergy 1984; 14:551.
- ²⁵ Langeland T.
A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white.
Clin Allergy 1984; 14:551.
- ²⁶ Gogswell JJ, Halliday DF, Alexander JR.
Respiratory infections in the first year of life in children of risk of developing atopy.
Br Med J 1982; 284:1011.
- ²⁷ Mathew DJ, Taylor B, Norman AP.
Prevention of eczema.
Lancet 1977; i:321.
- ²⁸ Grulee CF, Sanford HN.
The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema.
J Pediatr 1936; 9:223.
- ²⁹ Kramer MS.
Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy.
Pediatrics 1988; 112:181.

- ³⁰ Donally HH.
Question of elimination of foreign protein (egg-white) in woman's milk.
J Immunol 1930; 19:15.
- ³¹ Kilshaw PJ, Cart AJ.
The passage of maternal dietary proteins into human breast milk.
Int Arch Allergy Appl Immunol 1984; 75:8.
- ³² Gerrard JW, Shenassa M.
Food allergy: two common types as seen in breast and formula fed babies.
Ann Allergy 1983; 50:375.
- ³³ Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM.
Immediate food hypersensitivity reaction on the first exposure to the food.
Arch Dis Child 1983; 58:253.
- ³⁴ Machtinger S, Moss R.
Cow's milk allergy in breast-fed infants: the role of allergen and maternal secretory IgA antibody.
J Allergy Clin Immunol 1986; 77:341.
- ³⁵ Dannaes A, Johansson SGD.
A follow-up of study of infants reactions and RAST in relation to clinical course.
Acta Paediatr Scand 1979; 68:377.
- ³⁶ Gerrard JW, Mackenzie IWA, Goluboff N, Garson JZ, Manigas CS.
Cow's milk allergy: prevalence and manifestations in a unselected series of newborns.
Acta Paediatr Scand 1973; 234(Suppl):1.
- ³⁷ Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Bjorksten B, Kjellman NIM.
The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants.
Clin Exp Allergy 1989; 19:27.
- ³⁸ Grodzimsky E, Hed J, Bjorksten B.
The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish lactation, on the development of IgE, IgG and IgA antibodies in infant.
J Allergy Clin Immunol 1990; 85:108.
- ³⁹ Firer MA, Hosking CS, Hill DJ.
Effect of antigen load on development of milk antibodies in infants allergic to milk.
Br Med J 1981; 283:693.
- ⁴⁰ Roberts SA, Soothill JF.
Provocation of allergic response by supplementary feeds of cow's milk.
Arch Dis Child 1982; 57:127.
- ⁴¹ Host A, Husby S, Osterballe O.
A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants.
Acta Paediatr Scand 1988; 77:663.
- ⁴² Lindfors A, Ericksson E.
Development of atopic disease after early administration of cow milk formula.
Allergy 1988; 43:11.
- ⁴³ Allardyce RA, Wilson A.
Breast milk supernatants from donors stimulate cord blood atopic IgE secretion in vitro.
Clin Allergy 1984; 14:259.
- ⁴⁴ Host A.
The influence of early allergen contact on the development of atopy in childhood.
Allergologie, Jahrgang 12, Konghressausgabe, September 1989; S186.
- ⁴⁵ Host A, Husby S, Hansen LG, Osterballe O.
Bovine beta lactoglobulin in human milk from atopic and non atopic mothers. Relation of maternal intake of homogenized milk and unhomogenized milk. A controlled cross-over study.
In pubblicazione.
- ⁴⁶ Bellanti JA.
Prevention of food allergies.
Ann Allergy 1984; 53:683.
- ⁴⁷ Proujansky R, Winter HS, Walker WA.
Gastrointestinal syndromes associated with food sensitivity.
Adv Pediatr 1988; 35:219.
- ⁴⁸ Walker WA.
Transmucosal passage of antigens.
In: Schmidt E, ed. «Food allergy, Nestle Nutrition Workshop Series». New York: 1988:17.
- ⁴⁹ Heird WC, Hansen H.
Effect of colostrum on growth of intestinal mucosa.
Pediatr Res 1977; 11:406.
- ⁵⁰ Strober W, Richman LK, Elson CO.
The regulation of gastrointestinal immune responses.
Immunology Today 1981; 2:156.
- ⁵¹ Burgio GR, Lanzavecchia AG, Pievani A, Hayakar S, Ugazio AG.
Ontogeni of secretory immunity: levels of secretory IgA and natural antibodies in saliva.
Pediatr Res 1980; 14:1111.
- ⁵² Strobel S, Ferguson A.
Modulation of intestinal and systemic immune responses to a fed protein antigen in mice.
Gut 1986; 27:829.
- ⁵³ Taylor CJ, Hendrickse RG, McGaw J, Macfarlane BJ.
Detection of cow's milk protein intolerance by an enzyme-linked immunosorbent assay.
Acta Paediatr Scand 1988; 77:49.
- ⁵⁴ Gjesong B, Osterballe O, Schwartz B, Wahn U, Lowenstein H.
Allergen-specific IgE antibodies against antigenic components in cow milk and milk substitutes.
Allergy 1986; 41:51.
- ⁵⁵ Wilson NW, Hamburger RN.
Allergy to cow's milk in the first year of life and its prevention.
Ann Allergy 1988; 61:323.
- ⁵⁶ Businco L, Marchetti F et al.
Prevenzione delle malattie allergiche: recenti acquisizioni ed esperienze personali in Immunologia ed Allergologia Pediatrica.
Atti del Simposio Internazionale. Monopoli: 4-6 Giugno 1983: 81.
- ⁵⁷ Glaser J, Johnston DE.
Soy bean milk as a substitute for mammalian milk in early infancy.
Ann Allergy 1952; 10:433.
- ⁵⁸ Brown EB, Josephson BM, Levine HS, Rosen M.
A prospective study of allergy in pediatric pupulation.
Am J Dis Child 1969; 117:693.
- ⁵⁹ Kjellman NIM, Johansson SGO.
Soy versus cow's milk in infants with a biparental history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age.
Clin Allergy 1979; 9:347.
- ⁶⁰ Miskelly FG, Burr ML, Vaughan-Williams.
Infant feeding and allergy.
Arch Dis Child 1988; 63:388.
- ⁶¹ Shibasaki M, Suzuki S, Taijima S, Hemoto H, Kuroume T.
Allergenicity of major component proteins of soybean.
Int Arch Allergy Appl Immunol 1980; 61:441.
- ⁶² Marano E, Novembre E, Bernardini R, Dini L, Vencruso G, Viorucci A.
Importanza di una particolare formula di latte di soia priva della globulina 2S, nel trattamento dell'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV).
Minerva Pediatr 1989; 41:425.
- ⁶³ Easthman EJ, Lichauco T, Grady MI, Walker WA.
Antigenicity of infant formulas: role of immature intestine on protein permeability.
J Pediatr 1978; 93:561.
- ⁶⁴ Kuroume T, Oguir M, Matsumura T, Iwasaki T, Yuzuru K.
Milk sensitivity and soybean sensitivity in the production of eczematous manifestations in breast-fed infants with particular reference to intrauterine sensitization.
Ann Allergy 1976; 37:41.

- ⁶⁵ Hanson LA, Ahlsted S, Anderson B, Cruz JR, Dahlgren U, Fallstrom SP, Svanborg-Eden C.
The immune response of the mammary gland and its significance for the neonate.
Ann Allergy 1984; 53:576.
- ⁶⁶ Halpern SR, Sellars WA, Johnson RB, Anderson DW, Saperstein S, Reisch JS.
Development of childhood allergy in infants fed breast, soy or cow's milk.
J Allergy Clin Immunol 1973; 51:139.
- ⁶⁷ Businco L, Ziruolo MG, Giampietro PG, Meglio P.
Nutritional problems related to diagnostic and therapeutic elimination diets.
In: Di Toro R, ed. «Nutritional support for sick children». Contr Infusion Ther Clin Nutr 1988; 19:83.
- ⁶⁸ Jakobsson I, Lindberg T.
A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants.
Acta Paediatr Scand 1979; 68:853.
- ⁶⁹ Committee on Nutrition.
Hypoallergenic infant formulas.
Pediatrics 1989; 83:1068.
- ⁷⁰ Comité de Nutrition - Société Française de Pédiatrie.
Préparations diététiques hydrolisées pour l'allaitement du nourrisson et prévention de l'allergie.
Arch Fr Pédiatr 1988; 45:435.
- ⁷¹ Bloch KJ, Wright JA, Bishara SM, Bloch MB.
Uptake of polypeptide fragments of protein by rat intestine in vitro and in vivo.
Gastroenterology 1988; 95:1272.
- ⁷² Pure E, Isakson P, Kappker J *et al.*
T cell-derived B cell growth and responsiveness of B cells from adult and neonatal mice.
J Exp Med 1983; 157:600.
- ⁷³ Zieger RS, Heller S, Mellon MH *et al.*
Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study.
J Allergy Clin Immunol 1989; 84:72.
- ⁷⁴ Vandenplas Y, Deneyer M, Sacre L, Loeb H.
Preliminary data on a field study with new hypo-allergic formula.
Eur J Pediatr 1988; 148:274.
- ⁷⁵ Chandra RK, Sing G, Shiridhara B.
Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants.
Ann Allergy 1989; 63:102.
- ⁷⁶ Saperstein S.
Antigenicity of the whey proteins in evaporated cow's milk and whole goat's milk.
Ann Allergy 1960; 18:765.
- ⁷⁷ Crawford LV, Grogan FT.
Allergenicity of cow's milk proteins. IV. Relationship to goat's milk proteins as studied by serum-agar precipitation.
J Pediatr 1961; 59:347.
- ⁷⁸ Jeness R, Phillips NI, Kalan EB.
Immunological comparison of beta-lactoglobulins (abstract).
Fed Proc 1967; 26:340.
- ⁷⁹ Dore A, Porcu A, Sanna M, Forteleoni G, Ogana A, Meloni T.
Il latte di capra nella IPLV.
Medico e Bambino 1990; IX:31.
- ⁸⁰ Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Monalto G, Balsamo V.
Il latte di asina nella polintolleranza alimentare.
Medico e Bambino 1990; IX:34.
- ⁸¹ Kajosaari M, Saarinen UM.
Prophylaxis of atopic disease by six months total solid food elimination.
Acta Paediatr Scand 1983; 72:411.
- ⁸² Fergusson DM, Horwood LJ, Beautrais AL.
Eczema and infant diet.
Clin Allergy 1981; 11:325.
- ⁸³ Fergusson DM, Horwood LJ, Shommon FJ.
Asthma and infant diet.
Arch Dis Child 1983; 58:48.
- ⁸⁴ Poysa L, Remes K, Jorpi M, Juntunen-Backman K.
Atopy in children with and without a family history of atopy clinical manifestation with special reference to diet in infancy.
Acta Paediatr Scand 1989; 78:896.
- ⁸⁵ Strobel S.
Allergenicity of foods and gastrointestinal immuno-regulation in man and experimental animals.
Hum Nutr Appl Nutr 1986; 400(Suppl 1):45.
- ⁸⁶ Manego A, Infortuna M, Santisi G, Barberio G.
L'allattamento al seno può prevenire una dermatite atopica?
Minerva Pediatr 1989; 41:223.
- ⁸⁷ Taylor B, Wadsworth J, Golding J, Butlern N.
Breast-feeding, eczema, asthma and hayfever.
J Epidemiol Comm Health 1983; 37:95.
- ⁸⁸ Goldin J, Barner NR, Taylor B.
Breast feeding and artificial feeding and eczema/asthma.
Lancet 1982; i:623.
- ⁸⁹ Rountree S, Cogswell JJ, Platts-Mills TAE, Mitchell EB.
Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk of allergic disease.
Arch Dis Child 1985; 60:727.
- ⁹⁰ Kjellman NIM, Croner S.
Cord blood IgE determination for allergy prediction a follow-up of seven years of age in 1,651 children.
Ann Allergy 1984; 53:167.
- ⁹¹ Kjellman NIM, Johansson SGD.
IgE and atopic allergy in newborn and infants with a family history of atopic disease.
Acta Paediatr Scand 1976; 65:495.
- ⁹² Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS.
Natural history of cow milk allergy: clinical outcome.
J Pediatr 1990; 116:862.
- ⁹³ Bjorksten B, Kjellman NIM.
Immunologic abnormalities in atopic infants.
Allergologic, Jahrgang 12, Kongressausgabe, September 1989; S176.

Le richieste di estratti vanno indirizzate a: Prof. Dino Gaburro, Clinica Pediatrica Università, Policlinico Borgo Roma, 37134 Verona VR.