

Impiego del latte di asina nel bambino con allergia alle proteine del latte vaccino. Revisione della letteratura

Iride Dello Iacono

Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento
iridedello@hotmail.com

Box 1. Acronimi.

APLV = Allergia alle Proteine del Latte Vaccino
eHF = Idrolisati estensivi
AAF = Formule pure di aminoacidi
SF = Formule a base di proteine della soia
LV = Latte vaccino
LA = Latte di asina
SPT = Skin Prick Test
TPO = Test di Provocazione Orale
MCT = Acidi grassi a Media Catena
DBPCFC = Double blind placebo-controlled food challenge
IgEs = IgE specifiche

Introduzione

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) si manifesta principalmente nell'infanzia, coinvolgendo approssimativamente il 3% dei bambini al di sotto dell'età di 3 anni¹. Il fondamento della terapia consiste nella completa eliminazione delle proteine del latte vaccino dalla dieta dei bambini.

Idealmente, l'alimento sostitutivo, dovrebbe essere ipo- o anallergenico, non cross-reattivo con le proteine del latte vaccino, nutrizionalmente adeguato e palatabile. Le formule a base di idrolisati estensivi (eHF), raccomandate come prima scelta per il trattamento dell'APLV dalla *European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology* (ESPACI), dalla *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN)² e dalla *American Academy of Pediatrics* (AAP)³, non vengono, comunque, sempre tollerate⁴. Esse, infatti, pur essendo tollerate in vivo da oltre il 90% dei lattanti affetti da APLV, possono contenere epitopi allergenici residui, responsabili di quadri anafilattici, anche gravi^{5,8}; inoltre, sono tutte scarsamente palatabili. Le formule di aminoacidi liberi (AAF) sono considerate sicuramente non allergeniche, ma il loro uso è ostacolato,

soprattutto, dallo sgradevole sapore amaro⁴. Inoltre, studi sulla adeguatezza nutrizionale degli eHF e delle AAF hanno prodotto risultati contraddittori⁹⁻¹². Infatti, sono ancora pochi i dati riguardanti la tollerabilità "biochimica" di queste formule, in particolare gli indici del metabolismo proteico e del bilancio azotato¹⁰. L'utilizzo delle formule a base di proteine della soia (SF) è stato oggetto di interminabili dibattiti e discussioni nel corso degli anni, soprattutto per il rischio di sensibilizzazione alle sue proteine, che avviene con una percentuale variabile dall'8% al 14% dei bambini con APLV IgE-mediata. Generalmente esse non sono raccomandate per il trattamento iniziale dei lattanti con APLV, nei quali l'allergia alle proteine della soia è stata riportata con frequenza compresa tra il 17% ed il 47%^{2,4}; le SF non sono raccomandate nel trattamento di lattanti con APLV non IgE-mediata, con sintomi prevalentemente gastrointestinali. Esse, tuttavia, se tollerate, rappresentano un'alternativa efficace al latte vaccino, in quanto sono valide dal punto di vista nutrizionale¹³.

Su un fronte parallelo, negli ultimi anni, si è fatto sempre più vivo l'interesse nei confronti di latti di altre specie mammifere, nei lattanti e nei bambini con APLV, in alternativa alle SF ed agli eHF¹⁴. L'entusiasmo nei confronti di questi alimenti, inizialmente legato prevalentemente al basso costo ed alla palatabilità, certamente migliore di quella degli eHF e delle AAF, è progressivamente scemato con la dimostrazione, per alcuni di essi, in particolare il latte di capra e di pecora, di una elevata cross-reattività con le proteine del latte vaccino, sia in vivo che in vitro¹⁵⁻¹⁸. Inoltre, da un punto di vista strettamente nutrizionale, il latte di capra è carente di alcuni fattori essenziali, quali acido folico, vitamine B6 e B12 e ferro; infine, il suo elevato contenuto proteico e di sali minerali, in particolare calcio, fosforo, sodio e potassio, comporta un eccessivo carico di soluti per il rene del lattante.

Il latte di cavalla sembra essere più promettente, essendo in composizione più simile al latte materno rispetto al latte vaccino¹⁹; esso, infatti, si è dimostrato essere tollerato in alcuni bambini affetti da severa APLV IgE-mediata²⁰. La sua disponibilità, tuttavia, è limitata ed il reperimento è difficile. E comunque è stato sperimentato in un solo studio.

Il latte di asina (LA), la cui composizione può variare sensibilmente tra razze differenti, è verosimilmente più simile al latte umano rispetto al latte vaccino e caprino. In particolare, il contenuto proteico del LA, è di poco superiore a quello presente nel latte materno, collocandosi ad un livello nettamente inferiore rispetto a quello del latte di mucca; le stesse osservazioni valgono per il rapporto caseina/siero-proteine. Inoltre, la concentrazione di alfa-lattalbumina, è notevolmente inferiore nel LA rispetto a quello vaccino e caprino, mentre è molto elevata la concentrazione di lisozima, enzima presente solo in tracce nel latte di mucca e responsabile dell'idrolisi del legame alfa 1-4 tra l'acido N-acetil muramico e la N-acetil glucosamina del peptidoglicano costituente la parete cellulare batterica²¹.

Il LA, inoltre, presenta un elevato contenuto di lattosio, sovrapponibile a quello del latte umano, che ne rende accettabile il sapore. La concentrazione media dei minerali in questo latte, così come in quello di cavalla, è maggiore rispetto al latte di donna ed è vicina a quella delle formule di partenza; lo scarso contenuto lipidico ne determina il basso valore energetico rispetto al latte umano e di altri mammiferi e ciò non consente di utilizzare questo alimento, così come si presenta in natura, come alternativa al latte vaccino. La letteratura sull'uso dietetico del LA nei bambini con APLV è ancora un po' povera di evidenze, e, curiosamente, gli studi disponibili sono tutti ad opera di autori italiani. Al 30 ottobre 2007, data di chiusura della ricerca, abbiamo a disposizione due studi dello stesso gruppo di ricerca siciliano e che in parte si riferiscono alla stessa popolazione, e poi un terzo, proveniente dall'altro estremo della penisola, il Piemonte, del tutto recente. Esaminiamoli.

Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Soresi M, Balsamo V. Use of ass' milk in multiple food allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:177-81

Gli Autori riportano la loro esperienza in nove lattanti con poliallergia alimentare, alimentati, fin dalla nascita, con formula a base di proteine del LV.

La Tabella I riassume le caratteristiche cliniche ed i cibi che hanno scatenato reazioni di ipersensibilità nei pazienti. Come è evidente dalla Tabella I, i sintomi, in tutti i pazienti, insorgevano già nel primo mese di vita ed in quattro di essi (casi 1, 4, 7, 8), fin dalla nascita. In questi ultimi, il primo segno di APLV era rappresentato dal mancato incremento ponderale, associato, in tre di essi (casi 1, 4, 8), da vomito insorto pochi minuti dopo l'assunzione della formula a base di LV. Negli altri cinque pazienti inclusi nello studio, i sintomi comparivano tra 7 e 20 giorni dopo la nascita. In uno (caso 5) il mancato accrescimento ponderale era l'unico sintomo che faceva sospettare l'APLV. Negli altri 4 (casi 2, 3, 6, 9) i sintomi all'esordio furono vomito e diarrea. Gli skin prick test (SPT) erano positivi, in tutti e nove i pazienti, per almeno uno dei seguenti allergeni testati: lattalbumina, beta-lattoglobulina, caseina di mucca e latte vaccino intero. Sulla base della severità dei sintomi, della storia clinica familiare (anamnesi positiva per malattie atopiche in 4/9 pazienti osservati) e della positività degli SPT per LV, gli Autori sospettarono una APLV confermata, in seguito, da biopsie intestinali effettuate, in tutti i pazienti, prima e dopo un test di provocazione orale (TPO), eseguito a varia distanza di tempo dall'emissione del sospetto diagnostico iniziale (gli Autori non chiariscono in quale epoca fu eseguito il TPO per nessuno dei nove pazienti).

Il trattamento dietetico con, nell'ordine, latte di soia, eHF e dieta di Rezza, risultava inefficace, come si evince sempre dalla Tabella I, che evidenzia i sintomi che i nove pazienti continuarono a presentare con tali alimenti. È importante rilevare che un bambino (caso 2) presentò shock anafilattico dopo l'introduzione nella dieta dell'eHF. A causa di tali insuccessi terapeutici, dopo un periodo di tempo variabile fra i 5 ed i 15 giorni di alimentazione parenterale, i bambini venivano rialimentati con LA integrato con acidi grassi a media catena (MCT); dalla Tabella I si evince che, tale scelta dietetica, veniva effettuata, in un periodo di tempo compreso tra il secondo ed il terzo mese di vita. L'introduzione del LA, nella dieta, non causò alcuna reazione allergica, in nessuno dei nove bambini. Tutti i pazienti, già a partire dalle prime 24 ore del trattamento dietetico con LA, mostrarono, a detta degli AA, un graduale recupero ponderale ed una ripresa delle condizioni generali. Il LA fu somministrato quale alimento esclusivo, per un periodo di tempo variabile tra 15 e 35 giorni; quindi, furono aggiunti altri cibi, quali fiocchi di cereali, olio d'oliva e carne.

Tab. I. Relazioni tra sintomi ed alimenti nei nove bambini affetti da Intolleranza Alimentare Multipla. Tratta da Iacono et al., 1992 (modificata).

Età di esordio	Età di ospedalizzazione (giorni di vita)	Sintomi causati dal LV	Sintomi causati dal SF	Sintomi causati da eHF	Sintomi causati dalla dieta di Rezza
Dalla nascita	30	Mancato accrescimento, vomito (1-15)	Diarrea, vomito (16-30)	Vomito, rigurgito (31-37)	Diarrea (38-48)
12 gg	49	Diarrea, vomito (1-15)	Diarrea (16-48)	Shock (49)	Diarrea ematica (50-55)
20 gg	60	Diarrea, vomito (1-30)	Diarrea ematica (31-42)	Orticaria (43-60)	Diarrea (61-70)
Dalla nascita	26	Mancato accrescimento, vomito (1-19)	Diarrea, vomito (20-26)	Diarrea vomito (27-31)	Diarrea (32-36)
11 gg	47	Mancato accrescimento (1-25)	Diarrea (26-34)	Diarrea, vomito (35-47)	Diarrea, vomito (48-51)
7 gg	53	Diarrea, vomito (1-13)	Diarrea ematica (14-49)	Diarrea ematica (50-53)	Diarrea (54-59)
Dalla nascita	79	Mancato accrescimento (1-56)	Diarrea, vomito (57-64)	Mancato accrescimento (65-79)	Diarrea, vomito (80-86)
Dalla nascita	74	Mancato accrescimento, vomito (1-60)	Diarrea (61-74)	Mancato accrescimento, diarrea (75-85)	Diarrea, vomito (86-88)
20 gg	52	Diarrea, vomito (1-48)	Diarrea ematica (49-50)	Diarrea ematica (51-52)	Diarrea (53-59)

M= Maschio

F= Femmina

I numeri in parentesi indicano i giorni di somministrazione degli alimenti differenti dalla nascita

Tutti i pazienti presentarono un progressivo recupero ponderale, durante il follow-up, effettuato per circa 2 anni; 3/9 lattanti, ad una età variabile tra i 15 ed i 20 mesi, tollerarono il LV, introdotto attraverso un TPO, che non mostrò reazioni cliniche apprezzabili. Gli altri bambini, seguiti per una media di altri sei mesi, continuarono una dieta priva di LV e derivati, soia, pollo e riso; essi ricevettero ancora LA ed il loro accrescimento e le condizioni cliniche furono assolutamente soddisfacenti, a detta degli Autori. Essi, pertanto, concludono che, l'utilizzazione del LA, può costituire un importante strumento nel trattamento dei bambini con poliallergia alimentare e incoraggiano la creazione di allevamenti destinati alla produzione ed all'uso di un alimento che,

nella loro esperienza, aveva contribuito a salvare la vita di lattanti gravemente distrofici. Non male come idea, no? Dei veri pionieri!

Box 2. Le note di Iride su Iacono et al. 1992.

Lo studio è classificabile come "serie di casi", non vi è randomizzazione, non vi è gruppo di controllo, non vi è cecità. Per di più, la popolazione, oltre che esigua, è molto selezionata, i sintomi appartengono alla sfera gastrointestinale e sono, almeno clinicamente, di tipo ritardato: cosa succederebbe dando il LA a bambini con APLV di tipo immediato? Rimane comunque uno studio d'avanguardia per i suoi tempi, utilissimo allo scopo di indicare una strada, certo non per incidere sulla pratica quotidiana.

Tab. II. Caratteristiche cliniche dei 21 pazienti con APLV e intolleranti agli eHF trattati con LA come dieta base e dei 70 pazienti con APLV trattati con eHF. Tratta da Carroccio et al., 2000 (modificata).

	Gruppo con LA	Gruppo con eHF
Sesso (M/F)	15/6	40/30
Età della diagnosi di APLV (range e mediana)	10 gg - 9 mesi (2 mesi)	20 gg - 10 mesi (3 mesi)
Storia familiare di atopia	9/21	20/70
Malattie atopiche associate	5/21	7/70
Sintomi al momento della diagnosi di APLV:		
- Diarrea	9	41
- Vomito	14	40
- Coliche	5	17
- Reflusso gastroesofageo	6	20
- Dermatite atopica	10	16
- Sangue nelle feci	12	16
- Perdita di peso	6	15
Numero di pazienti che divennero tolleranti al LV	11	55
Età di acquisizione della tolleranza al LV (in anni)	range 1-4, mediana 3	range 1-4, mediana 1

Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, D'amico D, Alabrese L, Iacono G.
Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. Clin Exp All
2000;30:1597-603

I gastroenterologi palermitani hanno ampliato, nel corso di alcuni anni, la loro esperienza e ce ne dicono nel 2000, realizzando il disegno di uno studio caso-controllo, quindi di natura retrospettiva, più affidabile dello studio precedente ma comunque meno robusto, come è noto, di un qualsiasi disegno prospettico.

I casi sono stati costituiti da 21 bambini, osservati in un periodo di tempo di sette anni, di età compresa tra 10 giorni e 9 mesi (mediana di 2 mesi) con diagnosi di APLV, che avevano presentato reazione avversa a seguito della assunzione di eHF. Tutti i 21 bambini sono stati quindi sottoposti a trattamento dietetico con LA e seguiti per un tempo mediano di 4 anni, il range era tra 1 ed 8 anni. I controlli sono stati costituiti da 70 bambini con APLV, osservati nello stesso periodo e trattati con successo con eHF. Non vi erano differenze significative (vedi tabella II) tra i casi e i controlli quanto a sesso, età, caratteristiche cliniche; non vi erano differenze neanche riguardo al follow-up clinico e ai cotrattamenti. La diagnosi di APLV era stata sospettata in tutti i

21 bambini per la comparsa, a dieta libera, di uno o più dei seguenti sintomi: diarrea, con o senza presenza di sangue, vomito, dermatite atopica, coliche intense, rigurgiti, rifiuto del cibo, costipazione, perdita di peso. I sintomi, prevalentemente gastrointestinali, erano scomparsi sostituendo il LV con un eHF. La comparsa di un nuovo sintomo o la persistenza e/o l'aggravarsi di un sintomo precedente, dopo 1-4 settimane di dieta, era considerato indicativo d'intolleranza all'eHF. In tal caso, i bambini venivano sottoposti a trattamento dietetico con LA e, dopo un mese (quando le loro condizioni cliniche erano migliorate) la maggioranza di essi (il lavoro non chiarisce quanti di essi) eseguiva in ospedale un TPO in doppio cieco (DBPCFC) con eHF, alimento che, in caso di successo del DBPCFC, continuava ad essere assunto a casa per una settimana, con la rilevazione, da parte dei genitori, della ricomparsa di uno o più sintomi di reazione. Tutti i 21 bambini dello studio, dopo 4 mesi di dieta priva di LV, avevano inserito nella loro alimentazione altri cibi, a distanza di 15-20 giorni l'uno dall'altro: i 21 bambini in trattamento con LA avevano tutti presentato una reazione avversa a più alimenti (confermata con DBPCFC) contro i 20/70 del gruppo di controllo ($p < 0,0001$). È rilevante notare che in tutti e 16 i bambini che avevano assunto SF si era sviluppata intolleranza verso questa fonte proteica, che 5 dei 6 pazienti che avevano assunto latte di capra (LC) avevano successivamente mostrato intolleranza e 4

dei 7 bambini che avevano assunto latte di pecora, ne erano divenuti intolleranti.

Riguardo ai dati immunologici, è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa per quanto attiene alla determinazione del livello di IgE specifiche (IgEs) verso il LV (mediamente più elevate nei bambini che poi assunsero il LA), il che farebbe ritenere che i soggetti appartenenti al gruppo a dieta con LA, i quali non avevano tollerato gli eHF, avessero una maggiore reattività verso gli epitopi del LV. Ciò, tuttavia, non è facilmente armonizzabile con il fatto che si tratta di bambini sofferenti per sintomi ad espressione prevalentemente gastrointestinale e non di tipo immediato.

In tutti i bambini veniva eseguito il follow-up dell'accrescimento pondero-staturale ed una valutazione nutrizionale dopo un anno, anche con l'esecuzione di parametri laboratoristici. Non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi, né al momento della diagnosi, né al follow-up di un anno: l'apporto calorico era paragonabile nei due gruppi.

TPO con LV furono eseguiti, ad intervalli annuali, in tutti i 21 pazienti, per valutare la possibile acquisizione della tolleranza verso il LV, non sempre, tuttavia, in doppio cieco. Alla fine dello studio, dopo un lungo periodo di follow-up, solo 11/21 (52%) dei pazienti del gruppo LA acquistarono la tolleranza nei confronti delle proteine del LV, mentre lo fecero 55/70 (78%) dei pazienti del gruppo eHF ($p < 0,01$). Inoltre i bambini del gruppo LA acquistarono la tolleranza nei confronti delle proteine del LV ad un'età mediana significativamente più elevata dei bambini del gruppo eHF. Si può diventare allergici anche al LA: infatti 3/21 (14%) bambini del gruppo LA presentarono reazioni avverse all'alimento in questione, un bambino presentò vomito all'età di 9 mesi e due presentarono diarrea all'età di sei ed otto mesi, rispettivamente.

Gli Autori ipotizzano che l'intolleranza agli eHF sia il segnale di una particolarmente elevata reattività. In tali pazienti l'uso del LA viene da loro considerato una valida alternativa alle formule a base di aminoacidi, di accertata validità, ma certamente poco palatabili; essi stessi, tuttavia, considerano il loro studio retrospettivo non conclusivo a causa dell'esiguo campione, e sostengono la necessità di ulteriori studi prospettici, coinvolgenti una più larga coorte di pazienti con reazioni avverse agli eHF, per confermare le loro osservazioni. Ciò naturalmente e idealmente, aggiungo io, dovrebbe precedere l'adozione del LA nella pratica comune.

Box 3. Le note di Iride su Carroccio et al. 2000.

In tutti i bambini arruolati il sospetto di APLV veniva posto sulla base di sintomi non immediati, in maggioranza gastrointestinali o dermatite atopica ed è certamente più difficile dimostrare un rapporto causale tra la somministrazione dell'alimento e la comparsa di tali sintomi, anche se in tutti i bambini sia eseguito un DBPCFC (il che non è stato fatto). Pertanto, considerando il numero non elevato di bambini dello studio, se in alcuni di essi la diagnosi di APLV non fosse corretta, ciò influenzerebbe notevolmente i risultati.

È senz'altro un dato favorevole il fatto che nessun bambino ha manifestato reazioni anafilattiche al LA. D'altronde è anche vero che il 14 % dei pazienti del gruppo LA, ha manifestato reazioni avverse all'alimento in questione, pur di tipo non immediato.

Si tratta, ancora una volta e per ammissione degli stessi Autori, di uno studio che, per la sua natura retrospettiva e per il disegno non propriamente definibile robusto, non è conclusivo.

Monti G, Bertino E, Muratore MC, Coscia A, Cresi F, Silvestro L, Fabris C, Fortunato D, Giuffrida MG, Conti A.
Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:258-64

Si tratta di uno studio prospettico, non randomizzato, non controllato, il cui obiettivo principale è quello di valutare la tolleranza in vivo ed in vitro, la palatabilità e l'adeguatezza nutrizionale del LA, in una popolazione di bambini con APLV, nei quali non era possibile usare nessun altro sostituto del latte vaccino.

Popolazione e disegno dello studio

Sono stati arruolati 46 bambini, di età compresa tra 12 e 149 mesi, media 36 mesi, con accertata APLV, per i quali non poteva essere usato uno dei sostituti del LV abitualmente impiegati (SF, eHF, AAF) perché avevano presentato reazioni avverse ad essi (vedi sotto). I sintomi di presentazione della APLV erano stati:

- cutanei: dermatite atopica in 37/46 bambini (80,4%), orticaria-angioedema in 2/46 (4,34%);
- e/o gastrointestinali in 30/46 (65,2%) di cui, in particolare, 19/46 avevano esofagite eosinofila o gastroenterocolite eosinofila, enteropatia da proteine alimentari, malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) ed 11/46 mostravano scarso accrescimento ponderale associato in tutti i casi, salvo che in uno, a dermatite atopica;
- 5 bambini, infine, avevano anche presentato anafilassi da APLV (gli Autori non riferiscono quanto tempo prima dell'arruolamento).

Tab. III. *Variazione temporale dello Z-score del Peso e Lunghezza/Statura (medie +/- deviazione standard). Tratta da Monti et al., 2007 (modificata).*

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
Mesi a partire da T ₀	1	2-3	3-6	7-12	13-18	19-24
Casi (n)	30	27	23	19	7	4
Peso (Δ Z-Score)	0,06 (0,16)*	0,07 (0,28)	0,18 (0,31)*	0,18 (0,42)*	0,37 (0,34)*	0,37 (0,79)
Lunghezza Statura (Δ Z-Score)	0,11 (0,29)*	0,014 (0,46)	0,26 (0,52)*	0,17 (0,46)	0,13 (0,51)	0,25 (0,47)

* p < 0.05 comparato con Z-Score al T₀

Quindi, solamente 7/46 bambini (15,2%) avevano presentato sintomi propriamente di tipo immediato e riferibili ad APLV, mentre tutti gli altri mostravano sintomi gastrointestinali e/o dermatite atopica, in cui, come abbiamo già detto, il rapporto causale con l'allergia alimentare è più difficilmente obiettivabile. Si tratta, comunque, di una popolazione altamente selezionata poiché tali bambini, dal momento della prima osservazione fino al momento del reclutamento, avevano già assunto inefficacemente altri sostituti del latte vaccino. In particolare, il 76% aveva assunto SF, sviluppando un'allergia nei confronti di questo alimento, documentata con DBPCFC. I rimanenti, già al momento della prima osservazione, avevano presentato sintomi gastrointestinali e, per tale motivo, si era ritenuto improprio l'uso della SF quale sostituto del LV. Erano dunque stati rialimentati con eHF, avevano mostrato intolleranza verso di essi (non documentata con DBPCFC) e rifiutato di assumere AAF. 35/46 bambini, inoltre, erano anche allergici ad altri alimenti, principalmente grano ed uovo. Per queste ragioni fu proposta l'assunzione di LA in sostituzione del LV, previa esecuzione di DBPCFC verso questo alimento, per saggiarne la tollerabilità in questo gruppo di bambini particolarmente reattivi.

Materiali e metodi

Tutti e 46 i bambini furono sottoposti a SPT per LV e LA prima di effettuare DBPCFC con LV e con LA. Inoltre, in tutti e 46 furono determinate IgEs verso il LV ed eseguito immunoblotting per valutare il grado di crossreattività tra le IgEs verso LV e quelle verso LA, usando come controllo il siero di bambini affetti da DA ma non da APLV. 41 bambini eseguirono DBPCFC (furono esclusi i 5 pazienti con precedente anafilassi da APLV). Sulla base della positività allo SPT e/o al dosaggio sierico delle IgE specifiche, in 33 bambini fu posta diagnosi di APLV IgE-mediata; nei restanti 13, di APLV non IgE-mediata. I sintomi evocati al DBPCFC con LV furono immediati solo in 16/41 bambini, pari al 39%; nei rimanenti il DBPCFC con LV causò sintomi

precoci (tra 1 e 6 ore) o tardivi, prevalentemente gastrointestinali e/o cutanei.

Il LA fu tollerato da tutti e 13 i bambini con APLV non IgE-mediata e da circa il 76% dei bambini con APLV IgE-mediata. Solo 1 degli 11 bambini intolleranti agli eHF era intollerante anche al LA. Di contro, solo 1 dei 5 bambini con precedente anafilassi da APLV tollerò il LA (dato molto rilevante, anche se ottenuto su un campione troppo scarso numericamente). L'immunoblotting eseguito con il siero di 23/46 bambini, mostrò un debole legame delle IgEs per LV verso le proteine del LA e ciò non era correlato (dato su cui riflettere intensamente) al risultato positivo o negativo del TPO con LA. In sintesi, il DBPCFC con LA fu positivo in 8 bambini: di questi, 5 (62,5%) avevano SPT positivo per LA e tutti e 5 presentarono sintomi immediati alla introduzione; in particolare, tutti e 5 avevano positività già al TPO labiale con LA, associato, in 2/5 ad orticaria-angioedema. I rimanenti 3 erano SPT negativi al LA e due presentarono reazioni precoci o immediate (vomito e/o diarrea) ed il terzo reazione tardiva, consistente in riesacerbazione della dermatite atopica, associata a diarrea e dolori addominali dopo sette giorni dal DBPCFC.

Alla fine, 38 bambini poterono iniziare l'alimentazione con LA, di essi 33 lo assunsero regolarmente ed ininterrottamente per un periodo di tempo variabile tra 2 e 30 mesi (media 10 mesi, mediana 8 mesi), consentendo così la valutazione statistica delle curve di accrescimento pondero-staturale. Peso, statura e rapporto peso/statura erano determinati al T₀, T₁ (1 mese), T₂ (2-3 mesi), T₃ (4-6 mesi), T₄ (7-12 mesi), T₅ (13-18 mesi) e T₆ (18-24 mesi). Si definiva T-end l'ultima valutazione auxologica di ogni bambino, che coincideva con il momento in cui il bambino non assumeva più LA. I risultati riguardanti la valutazione dell'accrescimento mostrano Z-scores del peso con significativo guadagno a T₁, T₃, T₄ e T₅ vs. T₀, e Z-scores del rapporto peso/statura significativi a T₁ ed a T₃ vs. T₀ (Tab. III).

Box 4. Le note di Iride su Monti et al. 2007.

Si tratta di una serie di casi, non è prevista una popolazione di controllo, lo studio si colloca quindi quasi alla base della piramide delle evidenze, discretamente lontano dalla sua cima. Ciò incide naturalmente sulla sua robustezza metodologica, di conseguenza sull'affidabilità dei suoi risultati e quindi sulla possibilità che essi possano essere recepiti nella propria pratica clinica quotidiana.

La popolazione arruolata è, ancora una volta, selezionata, poiché si tratta di bambini che, a detta degli Autori stessi, erano "particolarmente impegnativi" nei confronti dell'accettazione degli alimenti, essendo già stati sottoposti a lungo a diete molto restrittive e di scarsa palatabilità. La problematicità gestionale di questi bambini era accentuata dal tipo di sintomi prevalenti, gastrointestinali e/o cutanei e dal fatto che il 76% di essi presentava allergia anche nei confronti di altre proteine.

Mi preme sottolineare che la tollerabilità del LA è stata meno buona nel gruppo di bambini con APLV IgE-mediata, che è la forma di APLV della cui diagnosi possiamo essere abitualmente più sicuri. Pur tuttavia, è doveroso ammettere che quasi il 76% dei bambini con APLV IgE-mediata tollerò il LA al TPO iniziale e continuò a tollerarlo in seguito, pur per un tempo molto variabile. Questi risultati, anche se non conclusivi, sono però incoraggianti; è possibile quindi che il LA possa essere, in futuro, un'alternativa da provare.

Tra i bambini con APLV IgE-mediata che non tollerarono il LA al TPO iniziale vanno annoverati quasi tutti quelli con storia di anafilassi, almeno nella popolazione di Monti et al. (e non abbiamo altre pubblicazioni al riguardo su cui basarci): per questa categoria di bambini, almeno stando a questi primi risultati, il LA non è adatto. Da considerare ancora che la maggioranza dei bambini che tollerarono il LA avevano presentato, all'esordio, sintomi prevalentemente gastrointestinali e/o cutanei: si ripropone, quindi, la difficile valutazione dell'esito del TPO in queste situazioni, come ho già sottolineato in merito ai due studi effettuati dai gastroenterologi palermitani.

Il secondo obiettivo che gli AA si sono posti, è stato quello di valutare l'adeguatezza nutrizionale di tale alimento. L'incremento ponderale ed il miglioramento del rapporto peso/statura nei bambini arruolati è evidente, soprattutto nel primo mese di trattamento e si protrae fino al terzo mese, quando gli effetti si stabilizzano. Trattandosi di pazienti malnutriti, il rapido miglioramento della curva di accrescimento, viene riportato, da parte degli Autori, non tanto al maggiore apporto energetico, quanto al dato che, in questi soggetti, il latte di asina riempie alcuni gaps nutrizionali.

Rimane da sottolineare che, a fronte della buona palatabilità dell'alimento, più volte ribadita dagli Autori, molti bambini abbandonano lo studio rapidamente, e non ce ne viene riferito il motivo. Dei 38 bambini che tollerarono il LA al TPO, circa il 20% (Tab. III) lo assunsero per non più di un mese e poi lo abbandonarono. Al follow up a 3 mesi mancò il 29% dei bambini risultati tolleranti al TPO iniziale con LA. Infine, al T₆ (19-24 mesi) solo il 10.5% assumeva ancora LA. Per tale motivo, i dati sulla adeguatezza nutrizionale dell'alimento appaiono non conclusivi e necessitano di ulteriore conferma.

Considerazioni conclusive

Sommando i pazienti dei tre lavori presentati, raggiungiamo un numero di appena 63 bambini dichiarati affetti da APLV e sottoposti a terapia dietetica con LA (30 del gruppo dei gastroenterologi palermitani e 33 degli allergologi torinesi). Sicuramente il campio-

ne numerico è troppo esiguo, e il disegno degli studi poco robusto, per trarre conclusioni definitive e operative. Sono, pertanto, necessarie ulteriori ricerche ed in particolare è auspicabile uno studio prospettico, randomizzato e in doppio cieco, su una coorte di bambini più vasta, con diagnosi accertata di APLV IgE- e non IgE-mediata, allo scopo di dare una risposta ai quesiti riguardanti l'adeguatezza nutrizionale e la tollerabilità del LA.

Ciò dovrebbe idealmente precedere l'adozione di questo provvedimento dietoterapeutico nella pratica clinica quotidiana. Le eccezioni sono sempre previste, ma, appunto, dovrebbero rimanere tali, quindi non facilmente replicabili.

Bibliografia

- 1 Sampson HA. *Update on food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.
- 2 Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. *Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition*. Arch Dis Child 1999;81:80-4.
- 3 American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Hypoallergenic Infant Formulas*. Pediatrics 2000;106:346-9.
- 4 Host A, Halken S. *Hypoallergenic formulas - when, to, whom and how long; after more than 15 years we know the right indication!* Allergy 2004;59:45-52.
- 5 Whan U, Whal R, Rugo E. *Comparison of the residual allergenic activity of six different hydrolysed protein formulae*. J Pediatr 1992;121:80-4.
- 6 Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Businco L. *Allergenicity of milk proteins hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy*. Eur J Pediatr 1993;152:760-2.
- 7 Cantani A, Micera M. *Immunogenicity of hydrolysate formulas in children. Analysis of 202 reactions*. J Invest Allergol Clin Immunol 2000;10:261-76.
- 8 Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. *Efficacy and safety of hydrolyzed cow's milk and amino acid-derived formulas in infant with cow's milk allergy*. J Pediatr 1995;127:550-7.
- 9 Moro GE, Warm A, Arslanoglu S, Miniello V. *Management of bovine protein allergy: new perspectives and nutritional aspects*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:91-6.
- 10 Hernell O, Lonnerdal B. *Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas in healthy term infants: plasma aminoacids, haematology and trace elements*. AJCN 2003;78:296-301.
- 11 D'Auria E, Sala M, Lodi F, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. *Nutritional value of a rice-hydrolysate formula in infants with cow's milk protein allergy: a randomized pilot study*. J Int Med Res 2003;31:215-22.
- 12 Savino F, Castagno E, Monti G, Serraino P, Peltran A, Oggero R, et al. *Z-score of weight for age of infants with*



- atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a rice-hydrolysate formula during the first two years of life. Acta Paediatrica 2005;94:115-9.*
- ¹³ Geiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW Jr, Harden K, Noone S, et al. *Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. J Pediatr 1999;134:614-22.*
- ¹⁴ Muraro MA, Giampietro PG, Galli E. *Soy formulas and nonbovine milk. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:97-101.*
- ¹⁵ Infante PD, Tormo CR, Conde ZM. *Use of goat's milk in patient with cow's milk allergy. Ann Pediatr (Barc) 2003;59:138-42.*
- ¹⁶ Pessler F, Nejat M. *Anaphylactic reaction to goat's milk in a cow's milk-allergic infant. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:183-5.*
- ¹⁷ Biggart T. *Goat milk for the allergic child. Paediatr-Today (UK) 1996;4:37-9.*
- ¹⁸ Bellini-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. *Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1191-4.*
- ¹⁹ D'Auria E, Agostani C, Giovannini M, Riva E, Zetterström R, Fortin R, et al. *Proteomic evaluation of milk from different mammalian species as a substitute for breast milk. Acta Pediatr 2005;94:1708-13.*
- ²⁰ Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, Lucaroni F, Pini C, Di Felice G, et al. *Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1031-4.*
- ²¹ Coppola R, Salimei E, Succi M, et al. *Behaviour of Lactobacillus rhamnosus strains in donkey's milk. Ann Microbiol 2002;52:55-60.*