

I nuovi scenari delle allergie alimentari in età pediatrica

Roberto Berni Canani, Linda Cosenza, Rita Nocerino, Ludovica Leone, Margherita Di Costanzo

Dipartimento di Pediatria e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Riassunto

Nell'ultimo decennio il panorama delle allergie alimentari in età pediatrica è profondamente mutato. La prevalenza globale è significativamente aumentata, così come quella delle forme severe e persistenti. L'allergia alimentare è attualmente la prima causa di decesso per anafilassi in alcuni Paesi occidentali. Accanto ai tradizionali alimenti quali latte vaccino, uovo, soia, grano e arachidi, si è assistito ad un aumento della prevalenza di allergie alimentari nei confronti di allergeni meno comuni come il kiwi ed il sesamo. Studi clinici hanno permesso un uso sempre più razionale e preciso dei tradizionali test di screening allergologico (*skin prick test*, dosaggio delle IgE sieriche specifiche, *atopy patch test*), mentre la migliore definizione dei meccanismi fisiopatologici e delle componenti allergeniche molecolari dei singoli alimenti ha aperto la strada a tecniche innovative utili per la diagnosi e la terapia di queste condizioni.

Summary

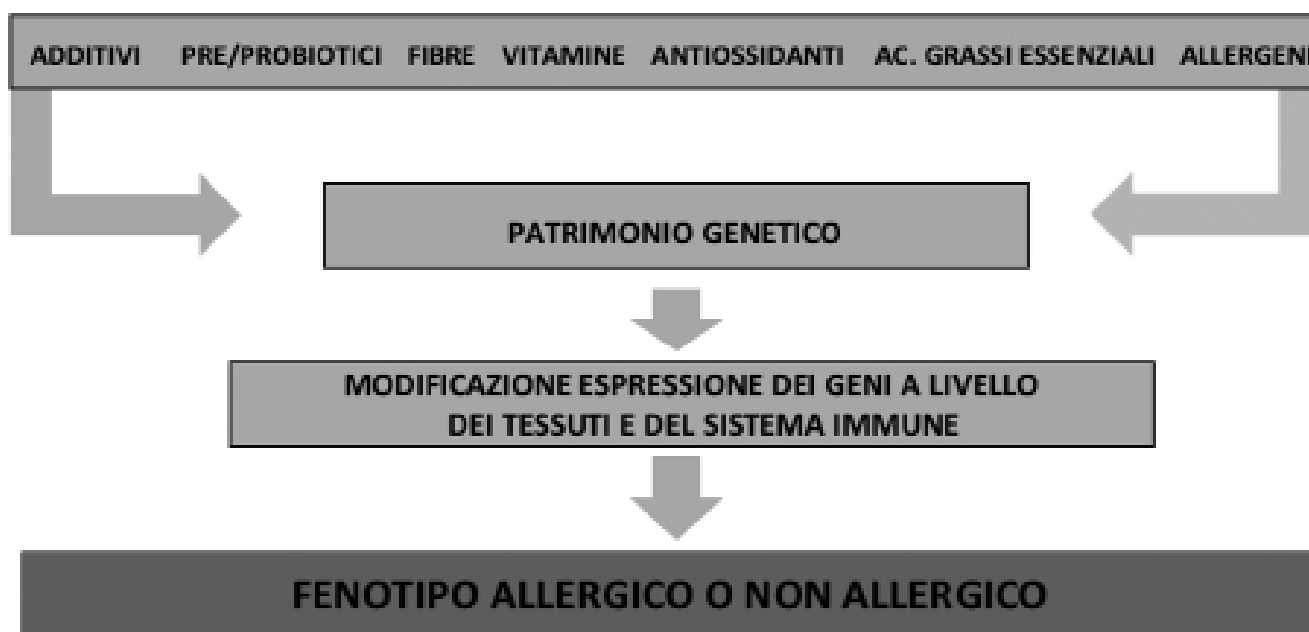
Recent studies suggest that the actual scenario of food allergy in childhood is changing. The overall prevalence is rising, and the persistence until later ages and the clinical severity are increasing. Food allergy has become the leading cause of death from anaphylaxis in some Western Countries. In addition to traditional foods such as cow's milk, hen's egg, soy, wheat and peanuts, there has been an increase in the prevalence of food allergies against less common allergens such as sesame and kiwi. Clinical studies have allowed a more rational and precise use of traditional allergy screening tests (skin prick test, specific serum IgE, atopy patch test), while a better definition of pathophysiological mechanisms and molecular components of individual allergenic foods has opened the way for innovative diagnostic and therapeutic tools.

Un nuovo scenario clinico-epidemiologico

Le allergie alimentari (AA) rappresentano una sfida sempre più complessa per il pediatra. Il pattern clinico-epidemiologico delle AA è profondamente mutato nell'ultimo decennio. Prima di tutto è stato segnalato in diversi Paesi industrializzati un aumento della prevalenza di queste condizioni. Negli USA la prevalenza delle AA nella popolazione pediatrica è aumentata di circa il 18% nell'ultimo decennio. Dati recenti provenienti da diversi Paesi occidentali mostrano una prevalenza di forme di AA di tipo IgE-mediato, diagnosticate mediante test di provocazione orale, sino al 10% (Venter & Arshad, 2011). Questo aumento del numero di soggetti affetti da AA è stato descritto come la seconda onda epidemica delle patologie allergiche che ha colpito i Paesi occidentali alcune decadi dopo l'inizio della prima onda caratterizzata dall'aumento di manifestazioni respiratorie (Prescott & Allen, 2011). In secondo luogo la nuova generazione di pazienti che attualmente visita i nostri ambulatori presenta sempre più spesso forme più precoci e severe di AA, con un più elevato rischio di persistenza nelle età successive (Prescott & Allen, 2011). È noto da tempo che i pazienti affetti da allergia alle arachidi, noci, pesce e crostacei tendono generalmente a forme persistenti di AA, e che solo il 15-20% di essi raggiunge la tolleranza; al contrario pazienti affetti da allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), uovo, frumento e soia tendono più facilmente all'acquisizione della tolleranza entro i primi anni di vita. Purtroppo studi recenti mostrano che anche questo aspetto clinico-epidemiologico è mutato, con oltre il 10% dei soggetti affetti da APLV che presenta una persistenza della malattia oltre i 15 anni di età (Prescott & Allen, 2011). Dati simili

sono stati pubblicati per quanto riguarda l'allergia alla soia con un 25% di pazienti che acquisiscono la tolleranza entro i 4 anni, 45% entro i 6 anni e solo il 69% entro i 10 anni (Sicherer & Leung, 2011). Anche la prevalenza delle forme di AA multiple è in aumento; un recente studio condotto in USA ha evidenziato che il 30.4% dei pazienti affetti da AA presenta questa condizione (Gupta et al., 2011). Attualmente l'AA è divenuta la prima causa di ricovero e di decesso per anafilassi negli Usa e nel Regno Unito (Venter & Arshad, 2011). Diversi autori hanno recentemente proposto possibili spiegazioni per questa negativa evoluzione del pattern clinico-epidemiologico. Accanto a fattori genetici sono sempre più numerosi i dati che evidenziano un importante ruolo della dieta sia materna che nelle prime epoche della vita. Sta divenendo sempre più chiaro un importante ruolo immunomodulante da parte di alcuni componenti della dieta in grado di favorire lo sviluppo della tolleranza immunologica agli alimenti. Il meccanismo di questa modulazione non è ancora interamente definito, ma i meccanismi epigenetici sembrano essere i più interessanti (West et al., 2011) (Fig. 1).

Anche la prevalenza di alcune forme particolari di AA ad espressione gastrointestinale, come l'esofagite eosinofila (EE) o la sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari (FPIES), è in aumento (Wolfe & Aceves, 2011; Mehr et al., 2009). L'EE è considerata una delle patologie gastrointestinali con il più ampio incremento di prevalenza nei Paesi occidentali, specie nelle aree urbanizzate e nei giovani maschi di razza caucasica (Sherrill & Rothenberg, 2011). La fisiopatologia di questa condizione non è ancora completamente definita ma sembra dipendere da predisposizione genetica e da un'alterata risposta a sti-

**Figura 1.**

Il ruolo potenziale della dieta, sia materna che delle prime epoche della vita, nello sviluppo delle allergie alimentari. Accanto a fattori genetici diversi fattori presenti nella dieta possono influenzare attraverso un meccanismo epigenetico l'espressione dei geni in grado di determinare il fenotipo allergico.

moli antigenici ambientali, molto spesso antigeni alimentari. Negli ultimi anni notevoli progressi sono stati compiuti nella caratterizzazione clinica e nel miglioramento delle strategie diagnostiche e terapeutiche per questa patologia (Tab. I). Dal punto di vista fisiopatologico gli studi attualmente a nostra disposizione suggeriscono un ruolo importante per l'eotassina 3 (CCL26), il *tumor growth factor* β 1 (TGF- β 1), la filagrina (FLG), la linfopoietina stromale timica (TSLP) ed il suo recettore (CRLF2) che agirebbero sinergicamente nello sviluppo dell'EE (Sherrill & Rothenberg, 2011). Così l'alterazione della via TSLP-CRLF2 determina una amplificazione della risposta infiammatoria ad antigeni alimentari, le alterazioni della FLG determinano una alterata permeabilità epiteliale esofagea che facilita un'aumentata esposizione antigenica, l'aumento di espressione di CCL26 induce l'accumulo di eosinofili tissutali e la secrezione di TGF- β 1 determina infine le alterazioni morfofunzionali dell'esofago responsabili della sintomatologia clinica (Fig. 2). Tutte queste acquisizioni si sono rivelate utili non solo per una migliore comprensione dei meccanismi alla base dell'EE ma anche della fisiopatologia di molte altre forme di AA; tuttavia la ricerca è ancora molto attiva per l'individuazione di nuovi foci di suscettibilità e di altri meccanismi causali. Molto promettenti sono in questo senso

i dati recenti riguardanti l'importante ruolo della citochina di tipo Th2 – interleuchina 13 (IL-13) – che attraverso un meccanismo epigenetico (acetilazione dell'istone H3 del promoter di CCL26) è in grado di regolare l'espressione di eotassina da parte dell'epitelio esofageo (Lim et al. 2011).

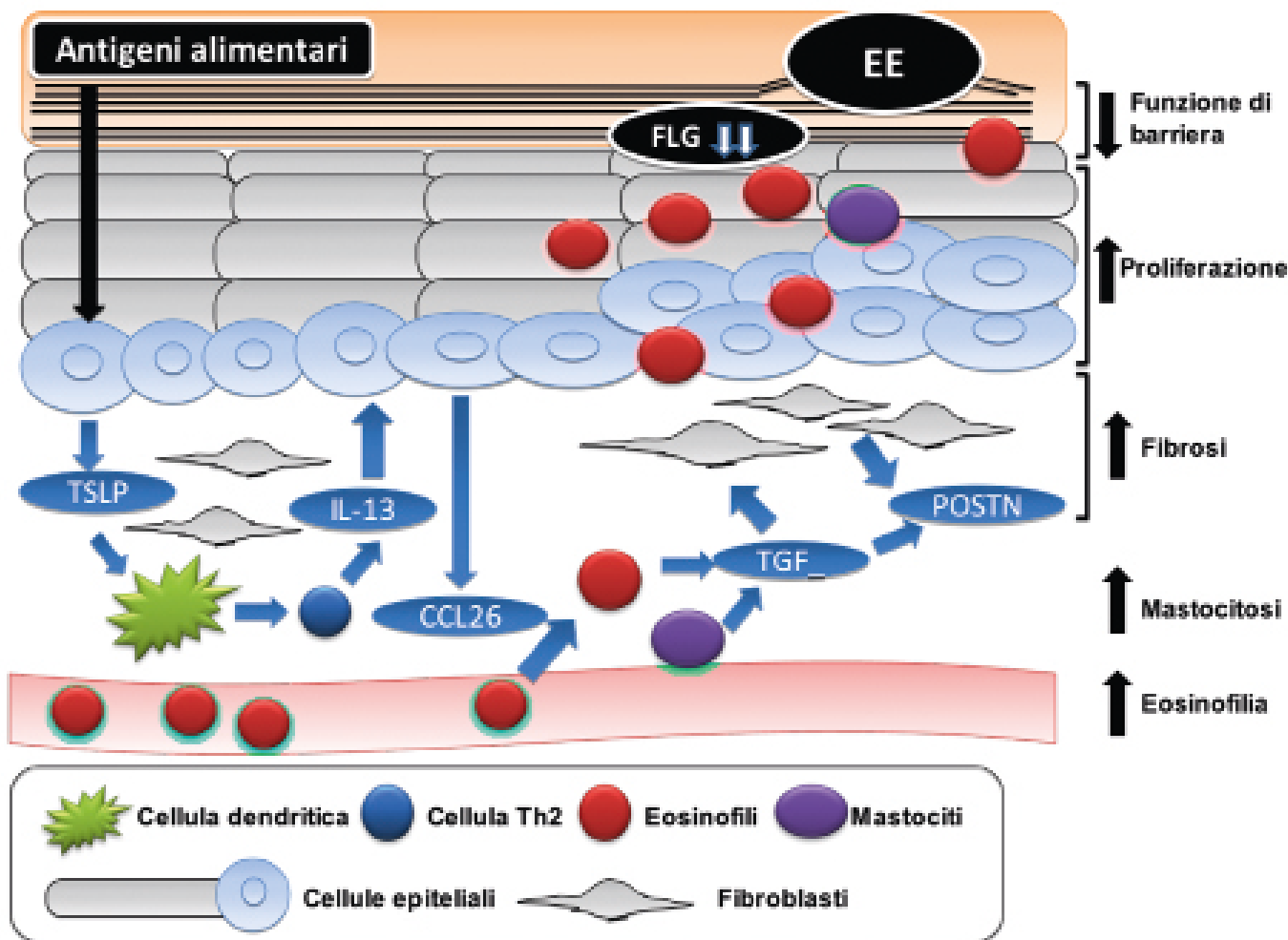
L'FPIES interessa generalmente pazienti di età inferiore ai 12 mesi e nell'ultima decade è stata ben caratterizzata da punto di vista clinico e diagnostico (Tab. II), mentre dal punto di vista fisiopatologico le più recenti acquisizioni suggeriscono un meccanismo non-IgE mediato che vede coinvolti i linfociti T (particolarmente i CD8⁺), un deficit di risposta TGF- β 1 ed un'aumentata produzione di *tumor necrosis factor* α (TNF- α) (Caubet & Nowak-Wegrzyn, 2011).

Sebbene ogni alimento possa teoricamente essere responsabile di AA, solo un ristretto numero di alimenti è responsabile dei sintomi nella maggioranza dei pazienti. Gli allergeni più frequentemente coinvolti in età pediatrica sono latte vaccino, uovo, soia, grano e arachidi, ma si è assistito ad un aumento della prevalenza anche nei confronti di allergeni meno comuni come il kiwi ed il sesamo, soprattutto tra le popolazioni non caucasiche (Venter & Arshad, 2011; Prescott & Allen, 2011; Wang & Sampson, 2011).

Tabella I.

Caratteristiche peculiari dell'esofagite eosinofila.

Clinica	Rigurgiti, vomito, dolori addominali difficoltà nell'alimentazione nel bambino più piccolo, sino a severa disfagia nel soggetto di età maggiore. Maschi (70% dei casi) di razza caucasica (80% dei casi) residenti in zone urbane. Frequente coesistenza di altre condizioni atopiche (asma, rinocongiuntivite, eczema).
Antigeni alimentari coinvolti	Gli stessi responsabili delle altre forme di AA nel 50-80% dei casi.
Diagnosi	All'endoscopia si notano spesso caratteristiche alterazioni morfologiche macroscopiche: da strie biancastre longitudinali sino alla presenza di restringimenti concentrici del lume esofageo. All'istologia è considerata diagnostica la presenza di ≥ 15 eosinofili/hpf (campo ad alto ingrandimento). Assente risposta agli inibitori di pompa protonica e tracciato pH metrico molto spesso negativo. Atopy patch test potenzialmente utili per individuare gli antigeni alimentari coinvolti.
Terapia	Dieta elementare (miscela di amminoacidi), dieta di eliminazione, steroidi topici (fluticasone, budesonide), steroidi sistemici (prednisolone), Mepolizumab, dilatazione endoscopica delle stenosi.

**Figura 2.**

Schema riassuntivo della patogenesi dell'esofagite eosinofila (EE). Antigeni alimentari inducono iperproduzione di linfopoiatina timica stromale (TSLP) che a sua volta, attraverso l'attivazione di cellule dendritiche, induce una spiccata risposta Th2 caratterizzata da un aumento di produzione di IL-13, responsabile di una disregolazione dell'espressione di geni, tra questi la filagrina (FLG). L'alterazione dell'espressione del gene della filagrina determina un'alterazione della funzione di barriera della mucosa esofagea. Al contempo un'aumentata produzione di eotassina-3 (CCL26) promuove un'ampia migrazione di eosinofili nel tessuto esofageo. Gli eosinofili ed i mastociti, attraverso l'azione del *tumor necrosis factor* β (TGF- β) in concerto con IL-13, agiscono sui fibroblasti della lamina propria promuovendo la secrezione di periostina (POSTN). La periostina è responsabile della risposta fibrotica attraverso una regolazione dei depositi di matrice extracellulare a livello del tessuto esofageo

Le principali proteine di origine animale o vegetale responsabili di AA sono presentate in Tabella III. Generalmente quando una proteina ha > 62% di omologia con proteine umane è molto difficilmente responsabile di AA. Ma accanto al tipo di antigene negli ultimi anni è divenuto sempre più evidente l'importanza di altre variabili in grado di influenzare la clinica e la prognosi del paziente affetto da AA. Un primo fattore importante è il tipo di epitopo antigenico riconosciuto dal sistema immunitario. Gli epitopi sono formati da frammenti di 5-7 amminoacidi. Diversi studi hanno dimostrato che la presenza di IgE che riconoscono epitopi conformazionali (epitopi dipendenti dalla struttura terziaria della proteina, più frequenti ma anche più variabili) è associata a forme cliniche transitorie di AA, ad esempio all'uovo e al latte vaccino, mentre la presenza di IgE che riconoscono epitopi lineari (o sequenziali, non dipendenti dalla struttura terziaria della proteina) è da considerarsi un marcatore potenziale di forme persistenti di AA (Wang & Sampson, 2011). Altra variabile significativa è costituita dall'eventuale presenza di associazione dell'epitopo con i carboidrati. È quanto emerso analizzando l'allergia alle arachidi. La presenza di zuccheri associati all'allergene *Ara h 1* (principale

allergene di questo alimento) funge da adiuvante Th2, stimolando più efficacemente le cellule dendritiche ad attivare la maturazione delle cellule Th2 (Wang & Sampson, 2011).

Anche se non sono purtroppo ancora disponibili test diagnostici standardizzati in grado di poter distinguere con sufficiente accuratezza pazienti a maggiore rischio di forme persistenti di AA, l'insieme dei dati attualmente disponibili in letteratura permette di identificare una sorta di "identikit" del paziente affetto da AA a maggiore rischio di persistenza di malattia (Tab. IV).

Le potenzialità delle nuove tecniche diagnostiche

A fronte di queste problematiche nella pratica clinica l'iter diagnostico è tuttora basato sulla valutazione di: anamnesi, esame obiettivo, risultato dei test di screening allergologico, risposta clinica alla dieta di eliminazione e del test di provocazione orale (TPO) (Wang & Sampson, 2011; Berni Canani et al., 2008; Berni Canani et al., 2011a). Mentre si compiono ancora sforzi per individuare i migliori valori soglia dei comuni test di screening allergologico (*skin prick test*, SPT; dosaggio

Tabella II.

Caratteristiche peculiari della sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari.

Clinica	Vomito ripetuto (dopo 1-3 ore dall'ingestione del cibo), letargia (85% dei casi), pallore (67% dei casi), diarrea anche muco-ematica (24% dei casi) (dopo 5-8 ore dall'ingestione del cibo), shock (15-20% dei casi). Soggetti di età inferiore ai 12 mesi.
Antigeni alimentari coinvolti	Molto più frequentemente proteine del latte vaccino, soia, frumento, riso.
Diagnosi	Criteri clinici, test di provocazione orale. Atopy patch test potenzialmente utili per individuare gli antigeni alimentari coinvolti.
Terapia	Dieta di eliminazione.

Tabella III.

Principali proteine di origine animale o vegetale responsabili di allergia alimentare nel bambino.

Famiglia allergeni alimentari	Alimento	Allergene
Proteine animali		
Caseine	Latte di mammiferi	<i>Bos d 8</i> – latte vaccino
Sieroproteine	Latte di mammiferi	<i>Bos d 4</i> , <i>Bos d 5</i> , <i>Bos d 7</i> , <i>Bos d 6</i> – latte vaccino
Parvalbumine	Pesce	<i>Gad c 1</i> – merluzzo
Tropomiosine	Crosteacei, molluschi	<i>Pen a 1</i> – gamberetto
Proteine vegetali		
Bet v 1	Frutta, verdura, soia	<i>Gly m 4</i> – soia; <i>Mal d 1</i> – mela
Cupine		
7S globulina	Arachide, nocciola, legumi, semi	<i>Ara h 1</i> – arachide; β - <i>conglycinin</i> – soia
11S globulina	Arachide, nocciola, legumi	<i>Ara h 3</i> – arachide; <i>glycinin</i> – soia
Cisteine proteasi C1	Soia, kiwi	<i>Gly m 1</i> – soia
Profiline	Frutta, verdura, legumi	<i>Ara h 5</i> – arachide <i>Api g 4</i> – sedano
Prolamine	Cereali	α - e γ - <i>gliadin</i> – grano
Inibitori dell'amilasi/tripsina	Orzo, riso	<i>Hor v 1</i> – orzo
2S albumine	Arachide, nocciola, semi	<i>Ara h 2</i> – arachide
Lipid transfer proteins	Frutta, vegetali	<i>Mal d 3</i> – mela <i>Pru p 3</i> – pesca <i>Cor a 8</i> – nocciola

La conoscenza di queste proteine antigeniche è utile per il pediatra per meglio comprendere i meccanismi fisiopatologici di queste condizioni, le possibili cross reattività e le potenzialità delle nuove tecniche diagnostiche.

Tabella IV.

Il possibile "identikit" del bambino a rischio di allergia alimentare persistente.

•	Rischio atopico
•	Meccanismo IgE-mediato
•	Severa sintomatologia cutanea
•	Elevata positività degli <i>skin prick test</i>
•	Presenza di sintomatologia respiratoria (rinite/asma)
•	Livelli elevati di IgE sieriche specifiche contro epitopi lineari
•	Co-sensibilizzazione con altri allergeni respiratori o alimentari

delle IgE sieriche specifiche) per meglio identificare i pazienti affetti da AA IgE-mediata (Tab. V), sul versante delle forme non-IgE-mediate alcuni lavori recenti suggeriscono vantaggi diagnostici derivanti dall'uso degli *atopy patch test* (APT) nei soggetti affetti da AA ad espressione gastrointestinale. È questo il caso dei pazienti affetti da esofagite eosinofila o dei piccoli lattanti affetti da enterocolite allergica (Furuta

et al., 2007; Dupont et al., 2010). Come nel caso degli SPT, oltre alla metodica di esecuzione è molto importante standardizzare la lettura del test. In un lavoro recente abbiamo dimostrato, in bambini affetti da sintomatologia gastrointestinale e sospetta APLV, che la concomitante presenza a 72 ore di eritema, infiltrazione e papule consente di ottenere la migliore accuratezza diagnostica degli APT per individuare i pazienti realmente affetti da AA (sensibilità 98%, valore predittivo positivo 95%) (Berni Canani et al., 2011b).

La disponibilità di quantità relativamente elevate di molecole allergiche purificate ha facilitato lo studio della loro reattività immunologica, ed ha portato allo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici basati sull'impiego delle singole componenti molecolari di un alimento (componenti allergiche ricombinanti). Gli estratti antigenici comunemente utilizzati nella pratica clinica, per quanto standardizzati e purificati, sono sempre delle miscele di proteine di cui si conosce la concentrazione totale ma non quella delle singole componenti, che può variare anche sensibilmente da un lotto all'altro. In quanto miscele di allergeni, gli estratti non permettono di verificare la presenza di reattività crociate e di co-sensibilizzazione ad allergeni alimentari. Le

Tabella V.

Valori soglia suggeriti dei livelli di IgE sieriche specifiche (sIgE) e del diametro del pomfo degli skin prick test (SPT) nei bambini affetti da comuni forme di allergia alimentare.

	Percentuali di pazienti che presenta reazione clinicamente rilevante all'assunzione dell'alimento		
	~50%	~95% (età > 2 anni)	~95% (età ≤ 2 anni)
Latte vaccino	sIgE = 2 kU/l	sIgE = 15 kU/l SPT = 8 mm	sIgE = 5 kU/l SPT = 6 mm
Uovo	sIgE = 2 kU/l	sIgE = 7 kU/l SPT = 7 mm	sIgE = 2 kU/l SPT = 5 mm
Arachidi	sIgE = 2 kU/l (se storia molto suggestiva) sIgE = 5 kU/l (se storia poco suggestiva)	sIgE = 14 kU/l SPT = 8 mm	SPT = 4 mm

Dosaggio livelli IgE sieriche specifiche effettuato con metodo UniCAP, Phadia.

cross-reattività sono la conseguenza della presenza di proteine omologhe, altamente conservate dal punto di vista filogenetico, in fonti allergeniche distinte. Infatti, avviene abbastanza di frequente che IgE inizialmente prodotte in risposta ad un allergene presente in una specifica fonte riconoscano epitopi omologhi presenti in altre fonti allergeniche (Garcia & Lizaso, 2011). Ancora più complesso è il caso della sensibilizzazione ai cosiddetti "pan-allergeni", termine con il quale si identificano le profiline (proteine del citoscheletro delle piante presenti in tutti i pollini conosciuti, ma anche in alimenti di origine vegetale), le tropomiosine (responsabili delle AA a crostacei e molluschi) e le Lipid Transfer Proteins (LTPs) (presenti in un gran numero di alimenti vegetali). Il paziente sensibilizzato ad uno di questi allergeni ha molte probabilità di risultare reattivo *in vivo* ed *in vitro* nei confronti di un elevato numero di fonti allergeniche distinte, mentre in realtà la proteina allergenica rilevante è una sola. Reazioni severe nell'ambito dell'allergia alla frutta possono avvenire in caso di positività verso proteine appartenenti alla categoria delle LTPs. Si tratta di proteine dotate di elevata resistenza al calore ed agli enzimi digestivi che non vengono inattivate dalla cottura dei cibi e dalla digestione. Sono presenti prevalentemente nella frutta fresca della famiglia delle rosacee (pesca, mela, albicocca, prugna, ciliegia; *Pru p 3*, *Mal d 3*, *Pru ar 3*, *Pru av 3*), e nella frutta secca (noci, nocciole e arachidi; *Cor a 8*, *Ara h 9*). La presenza di una sensibilizzazione verso queste molecole espone al rischio di reazioni sistemiche spesso severe, quali asma, orticaria, fino all'anafilassi (Eigenmann et al., 2011). Tra gli alimenti in grado di dare manifestazioni cliniche anche gravi un discorso particolare meritano le arachidi, in cui sono presenti diverse molecole insidiose (*Ara h 1*, *Ara h 2*, *Ara h 3*) tutte molto resistenti ed in grado di causare severe reazioni sistemiche. In particolare è stato dimostrato che la presenza di IgE specifiche anti-*Ara h 2* è in grado di discriminare tra reattività clinica e semplice sensibilizzazione all'arachide. Nell'allergia al grano, la positività verso la molecola *Tri a 19* (ω -5-gliadina) può esporre al rischio di reazioni sistemiche, anche gravi, indotte dall'esercizio fisico entro quattro ore dall'ingestione di questo alimento e favorite dall'aumento di temperatura corporea. Nei soggetti allergici all'uovo, la presenza di una sensibilizzazione nei confronti dell'ovomucoide, *Gal d 1*, gastro- e termoresistente, è indicativa di una minore tollerabilità all'alimento cotto. Tra le proteine dell'uovo è utile ricordare che il lisozima, *Gal d 4*, (3% circa delle componenti dell'albumine) è spesso utilizzato nelle preparazioni alimentari come conservante e additivo senza essere adeguatamente segnalato tra i componenti delle confezioni (Eigenmann et al., 2011). Riguardo alle proteine del latte vaccino, la presenza di IgE specifiche verso *Bos d 8* (allergene lineare della frazione caseinica dotato di elevata termoresistenza) predispone ad una minore tollerabilità nei confronti dell'alimento ed a un maggiore rischio di persistenza (Fiocchi et al., 2011). Circa il 50% dei pazienti

affetti da allergia ad un tipo di pesce presenta cross-reattività con altre specie. Alla base di questo elevato rischio clinico vi sono le parvalbumine, *Gad c 1* (merluzzo), *Cyp c 1* (carpa), *Sal s 1* (salmone), proteine molto stabili che possono spiegare fenomeni di cross-reattività tra i vari tipi di pesce (Eigenmann et al., 2011). Più recentemente si sono resi disponibili metodi innovativi di diagnostica *in vitro* basati sull'uso di biochip per l'analisi semiquantitativa delle IgE specifiche verso un ampio pannello di determinanti antigenici. Tale sistema risulta particolarmente utile per i pazienti pediatrici in quanto è in grado di evidenziare con una minima quantità di siero (20 μ l) la presenza di IgE specifiche verso numerosi determinanti antigenici disposti in array su una superficie solida. Con la diagnostica molecolare abbiamo oggi quindi a disposizione una nuova classificazione degli allergeni in grado di fornire, attraverso l'uso di singole molecole antigeniche, un "allergogramma" specifico per ogni paziente. Questi dati hanno consentito una migliore conoscenza dei meccanismi fisiopatologici alla base delle AA e dei fenomeni di cross-reattività, e dopo una adeguata fase di studio atta a definire precisamente le possibilità di applicazione clinica risulteranno utili non solo per la diagnosi ma anche per la prognosi ed il trattamento di queste affezioni. Un discorso simile può essere adattato ai test di attivazione dei basofili in citometria di flusso, proposti per la diagnosi di forme IgE-mediate di AA. A seguito dell'attivazione, i basofili rilasciano nel microambiente una serie di mediatori flogistici (istamina, leucotrieni, ecc.), normalmente presenti all'interno di granuli intracellulari. In corso di attivazione tali granuli tendono ad affiorare sulla membrana cellulare. L'attivazione dei basofili in seguito al contatto con un determinato antigene può così essere studiata valutando la percentuale di cellule che presentano questi granuli sulla loro superficie. La determinazione dell'antigene CD63 è stato studiato in pazienti con APLV e sono state dimostrate differenti risposte in pazienti che tolleravano clinicamente proteine denaturate al calore (Wanich et al., 2009). In conclusione, è utile ricordare che attualmente il ricorso a queste nuove tecniche diagnostiche (appannaggio al momento di diversi centri specializzati) alla pari dei comuni test di screening allergologico, non permette una diagnosi di certezza di AA né di evitare il ricorso al classico iter diagnostico citato all'inizio del paragrafo.

Possibilità terapeutiche attuali e future

Il fine ultimo del trattamento delle AA è l'acquisizione di una "tolleranza permanente" nei confronti dell'alimento che si mantiene anche in seguito a lunghi periodi di non assunzione dello stesso. Tale condizione deve essere opportunamente distinta da uno "stato di desensibilizzazione", condizione che è strettamente dipendente da una regolare assunzione dell'alimento. Infatti l'interruzione per periodi più o meno lunghi dell'assunzione dell'alimento può molto spesso determinare la

Tabella VI.

Principali nuove prospettive terapeutiche per il trattamento delle allergie alimentari.

	Terapie allergene-specifiche		Terapie non-allergene-specifiche
Allergeni nativi	Tattamento termico di latte o uova	Studi clinici	Anticorpi monoclonali umanizzati anti-IgE
	Immunoterapia sub-cutanea		Anticorpi monoclonali umanizzati anti-IL5
	Immunoterapia sublinguale		Estratti di erbe cinesi
	Immunoterapia epicutanea		Probiotici
Allergeni modificati	Immunoterapia con peptidi modificati*	Studi pre-clinici	Probiotici geneticamente modificati produttori di IL-10 e IL-12
	Immunoterapia con sequenze oligodeossinucleotidiche*		Agonisti del <i>toll-like receptor 9</i>
	Immunoterapia con DNA plasmidico*		

* Queste strategie sono state valutate in studi preclinici per il possibile trattamento dell'allergia alle arachidi ma sono attualmente poco utilizzate. È possibile ipotizzare che, a seguito di una migliore caratterizzazione degli epitopi antigenici responsabili delle varie forme di allergie alimentari, in futuro tali studi possano essere ripresi.

comparsa di sintomi, talvolta anche gravi. La conferma dell'avvenuta acquisizione di una tolleranza permanente nei riguardi dell'alimento può essere dimostrata dalla negatività del TPO dopo sospensione volontaria, per almeno 4-12 settimane, dell'assunzione regolare dell'alimento (Nowak-Wegrzyn et al., 2011a). Questa distinzione tra due stati immunologici differenti, che sottintendono diversi livelli di immunoregolazione, è essenziale per comprendere potenzialità e limiti delle nuove strategie proposte per il trattamento delle AA. Infatti, mentre le strategie terapeutiche nella pratica clinica corrente sono limitate alla dieta di eliminazione (correttamente prescritta e supervisionata) ed al trattamento delle possibili emergenze, negli ultimi anni sono state proposte diverse nuove strategie terapeutiche per i pazienti affetti da AA di tipo IgE-mediato. Queste strategie terapeutiche sono essenzialmente rivolte a pazienti affetti da forme di AA persistenti e/o ad elevato rischio di anafilassi severa, e possono essere schematicamente suddivise in: allergene-specifiche e non-specifiche (Tab. VI). Infine, anche l'utilizzo di probiotici viene valutato con interesse da diversi gruppi di ricerca. Attualmente la gran parte dei dati disponibili deriva da studi preclinici con dimostrazione di effetti immunomodulanti in senso Th1 svolti selettivamente da alcuni ceppi di probiotici (in particolare il *Lactobacillus GG* è uno dei batteri più studiati nel campo delle AA): ri-

duzione dei livelli di IL-4, IL-5, IL-13; aumento dei livelli di espressione di FOXP3 ed IL-27 e dei livelli tissutali o circolanti di IL-10, TGF- β e di γ -interferone. Al contrario gli studi clinici sia sulla prevenzione che sul trattamento hanno dimostrato sinora risultati piuttosto contrastanti. Una possibile evoluzione dell'uso dei probiotici nel trattamento delle AA è data dagli studi sui "probiotici modificati" in grado di produrre e rilasciare a livello del lume intestinale elevati livelli di IL-10 o di IL-12 (*Lactococcus lactis*-IL-10/IL-12). Gli studi preclinici attualmente a disposizione suggeriscono che questa opzione terapeutica potrebbe essere in grado di ridurre il rischio di anafilassi e prevenire le AA IgE-mediate (Nowak-Wegrzyn et al., 2011b).

Conclusioni

Le AA costituiscono purtroppo sempre più un problema crescente per la pediatria. Al contempo gli ultimi anni sono stati densi di nuovi sviluppi positivi circa le conoscenze delle basi fisiopatologiche e le nuove prospettive di diagnosi e terapia di queste condizioni. Molti di questi risultati, una volta superata una necessaria fase di validazione, saranno in grado di assicurare un sostanziale progresso delle nostre possibilità di prevenzione, diagnosi e trattamento di queste condizioni.

Box di orientamento

Metodologia della ricerca

La ricerca bibliografica effettuata su PubMed ha preso in esame la letteratura scientifica degli ultimi 3 anni con riferimento alle seguenti parole chiave: "food allergy", "epidemiology", "diagnosis", "therapy". Data l'estensione delle referenze bibliografiche, il testo ha utilizzato alcune revisioni pubblicate da alcuni tra i gruppi che hanno maggiormente contribuito alla tematica in questione con studi originali.

Cosa si sapeva prima

Le allergie alimentari erano considerate patologie fondamentalmente benigne, discretamente frequenti con tendenza alla risoluzione spontanea entro i primi anni di vita nella vastissima maggioranza dei casi. La diagnosi era basata fondamentalmente su attenta valutazione di: anamnesi, esame obiettivo, risultato dei test di screening allergologico e del test di provocazione orale. La terapia prendeva esclusivamente in considerazione una rigorosa dieta di eliminazione.

Cosa sappiamo adesso

Negli ultimi 10 anni il panorama delle allergie alimentari in età pediatrica è profondamente mutato. La prevalenza globale è andata significativamente e progressivamente ad aumentare, così come la prevalenza delle forme severe e persistenti. L'allergia alimentare è divenuta la prima causa di decesso per anafilassi in alcuni Paesi occidentali. Accanto ai tradizionali alimenti quali latte vaccino, uovo, soia, grano e arachidi, si è assistito ad un aumento della prevalenza di allergie alimentari nei confronti di allergeni meno comuni come il kiwi ed il sesamo. Studi clinici hanno permesso un uso sempre più razionale e preciso dei tradizionali test di screening allergologico (skin prick test, dosaggio delle IgE sieriche specifiche, atopy patch test), mentre la migliore definizione dei meccanismi fisiopatologici e delle componenti allergeniche molecolari dei singoli alimenti ha aperto la strada a tecniche innovative utili per la diagnosi e la terapia di queste condizioni.

Box di orientamento (segue)

Quali ricadute sulla pratica clinica

Sono molteplici le ricadute nella pratica clinica che si potranno realizzare nei prossimi anni grazie alle migliori conoscenze dei meccanismi fisiopatologici alla base delle allergie alimentari. Dopo un'adeguata fase di studio, atta a definire precisamente le possibilità di applicazione clinica, le nuove tecnologie molecolari risulteranno utili non solo per la diagnosi ma anche per la prognosi ed il trattamento di queste affezioni. Nuove terapie per le forme più severe e persistenti di allergie alimentari IgE-mediate sono in fase avanzata di sperimentazione, ed alcune di queste sono entrate ormai stabilmente nella pratica clinica di centri specializzati.

Bibliografia

Berni Canani R, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. *The diagnosis of food allergy in children*. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:584-9.

Berni Canani R, Buongiovanni A, Nocerino R, et al. *Toward a standardized reading of atopy patch test in children with suspected cow's milk allergy-related gastrointestinal symptoms*. *Allergy* 2011b;66:1499-500.

* Articolo rilevante riguardante gli aspetti pratici dell'interpretazione degli atopy patch test.

Berni Canani R, Di Costanzo M, Troncone R. *The optimal diagnostic workup for children with suspected food allergy*. *Nutrition* 2011a;27:983-87.

* Articolo rilevante riguardante l'approccio diagnostico al bambino con sospetta allergia alimentare.

Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. *Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome*. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:317-27.

* Articolo rilevante sugli aspetti fisiopatologici della sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari.

Dupont C, Soulaïnes P, Lapillonne A, et al. *Atopy patch test for the early diagnosis of cow's milk allergy in preterm infants*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:463-4.

Eigenmann PA, Oh JW, Beyer K. *Diagnostic Testing in the Evaluation of Food Allergy*. *Pediatr Clin N Am* 2011;58:351-62.

* Revisione completa di tutti gli attuali strumenti diagnostici utili nell'approccio al bambino con allergia alimentare.

Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M, et al. *Molecular diagnosis of cow's milk allergy*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:216-21.

* Revisione utile per comprendere le ricadute pratiche della diagnostica molecolare nell'approccio diagnostico al bambino affetto da allergia alle proteine del latte vaccino.

Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. *First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment*. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.

* Articolo completo per la comprensione di basi fisiopatologiche ed approccio diagnostico- terapeutico al paziente con esofagite eosinofila.

Garcia BE, Lizaso MT. *Cross-reactivity syndromes in food allergy*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:162-70.

Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. *The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States*. *Pediatrics* 2011;128:e9-17.

Lim EJ, Lu TX, Blanchard C, et al. *Epigenetic regulation of the IL-13-induced human eotaxin-3 gene by CBP-mediated histone 3 acetylation*. *J Biol Chem* 2011;286:13193-204.

Mehr S, Kakios A, Frith K, et al. *Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience*. *Pediatrics* 2009;123:e459-64.

Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. *Food allergy therapy: is a cure within reach?* *Pediatr Clin N Am* 2011;58:511-30.

Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. *Future therapies for food allergies*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:558-73.

Prescott S, Allen KJ. *Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-60.

* Articolo utile per comprendere lo scenario attuale delle allergie alimentari in età pediatrica.

Sherrill JD, Rothenberg ME. *Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:23-32.

Sicherer SH, Leung DY. *Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:326-35.

Venter C, Arshad SH. *Epidemiology of food allergy*. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:327-49.

Wang J, Sampson HA. *Food allergy*. *J Clin Invest* 2011;121:827-35.

* Revisione completa sull'approccio diagnostico-terapeutico al paziente con allergie alimentari.

Wanich N, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, et al. *Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:789-94.

West CE, D'Vaz N, Prescott SL. *Dietary immunomodulatory factors in the development of immune tolerance*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:325-33.

Wolfe JL, Aceves SS. *Gastrointestinal manifestations of food allergies*. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:389-405.

Principali abbreviazioni

- AA: allergia alimentare
- APLV: allergia alle proteine del latte vaccino
- EE: esofagite eosinofila
- FPIES: sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari
- CCL26: eotassina 3
- TGF- β 1: tumor growth factor β 1
- FLG: filagrina
- TSLP: linfopietina stromale timica
- CRLF2: recettore della TSLP

- IL-13: interleuchina 13
- TNF- α : tumor necrosis factor α
- TPO: test di provocazione orale
- SPT: skin prick test
- APT: atopy patch test
- LTPs: lipid transfer proteins
- IL-4: interleuchina 4
- IL-5: interleuchina 5
- IL-10: interleuchina 10
- IL-12: interleuchina 12
- IL-27: interleuchina 27

Corrispondenza

Roberto Berni Canani, Dipartimento di Pediatria e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università di Napoli "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli. Tel. +39 081 7462680/3266. Fax. +39 081 5451278. E-mail: berni@unina.it