

Carmen Di Scala¹, Sofia D'Elios², Margherita Valiani², Diego Peroni², Roberto Berni Canani^{1,3,4}

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

² U.O. di Pediatria, Dipartimento di medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

³ CEINGE Biotecnologie Avanzate

⁴ Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Parole chiave
allergia alle proteine del latte vaccino, formule ipoallergeniche, stato nutrizionale

Key words
cow's milk allergy, exclusion diet, hypoallergenic formulas, nutritional status

Riassunto

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è una reazione immunitaria avversa a una o a più proteine del latte vaccino, che colpisce fino al 3% dei bambini in Europa. La gestione del bambino con diagnosi accertata di APLV si basa sulla completa esclusione delle PLV dalla dieta. Le opzioni dietoterapeutiche attualmente disponibili in commercio sono diverse e la scelta della formula più appropriata è ancora oggetto di studio e dibattito. In generale la decisione è presa considerando le condizioni cliniche, l'età, le caratteristiche nutrizionali delle diverse formule, la loro allergenicità residua, la palatabilità e il costo.

Summary

Cow's milk allergy (CMA) is an immunologically mediated adverse reaction to cow's milk proteins. It is one of the most common form of food allergies affecting up to 3% of European children. The management of children with confirmed CMA is based on complete avoidance of cow's milk proteins and leaves the physician with several dietary options, none of which, given the prevalence, spectrum and potential seriousness of the condition, can be recommended to all patients with CMA. The management of CMA should use safe, affordable and nutritionally adequate hypoallergenic formulas. Formula selection in children with CMA should be based on the evaluation of a number of variables.

Utilizzo delle formule ipoallergeniche nel trattamento dell'allergia alle proteine del latte vaccino



Allergia alle Proteine del Latte Vaccino

L'Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV) è una reazione immunologica avversa a una o a più proteine del latte vaccino. È una delle più comuni forme di allergia alimentare e interessa sino al 3% dei bambini di età inferiore ai 3 anni, con un picco di incidenza nei primi 3-5 mesi di vita^{1,2}. Negli ultimi anni, in molti paesi industrializzati, si è assistito a un aumento di incidenza e prevalenza di questa condizione, con un significativo aumento del numero di ricoveri per reazioni cliniche severe (anafilassi)³⁻⁵. Mentre in passato la maggioranza dei soggetti affetti da APLV acquisiva la tolleranza entro i 3 anni di età, studi recenti mostrano una persistenza dell'affezione oltre i 5 anni⁴.

L'APLV può presentarsi con un ampio spettro di sintomi: nel 50-70% dei casi è possibile osservare sintomi cutanei (dermatite atopica, orticaria, angioedema), nel 50-60% dei casi sono presenti sintomi gastrointestinali (vomito, diarrea, stipsi,

ematochezia, dolori addominali), nel 20-30% è possibile il riscontro di sintomi respiratori (rinocongiuntivite, asma), mentre nel 5-9% dei bambini affetti da APLV si osservano sintomi sistemici (anaflassi)⁶.

Oltre il 60% delle forme di APLV riconosce un meccanismo IgE-mediato (reazione di ipersensibilità di tipo I con reazione di degranulazione delle cellule basofile e delle mast-cellule) con manifestazioni cliniche immediate (entro i primi 120 minuti dall'ingestione di alimenti contenenti proteine del latte vaccino). Nel resto dei casi è riconoscibile un meccanismo immunologico di tipo non-IgE-mediato, con manifestazioni cliniche più tardive (ore-giorni dopo l'ingestione) soprattutto a carico del distretto cutaneo e gastrointestinale, o un meccanismo immunologico di tipo misto. Spesso le forme IgE-mediate si associano a un rischio maggiore di sviluppare allergie alimentari multiple e altre manifestazioni allergiche nelle epoche successive (marcia atopica)⁷.

Gestione dietoterapeutica

Come in altre forme di allergia alimentare, la gestione del bambino con APLV si basa sulla completa esclusione delle proteine del latte vaccino e dei suoi derivati dalla dieta. La peculiarità dell'APLV è che solo in questa forma di allergia alimentare è possibile l'utilizzo di formule ipoallergeniche. Non è questo il caso del lattante con APLV allattato al seno. In questi pazienti sarà sufficiente consigliare di proseguire l'allattamento materno, eliminando le proteine del latte vaccino dalla dieta della madre. Nel lattante non allattato al seno è possibile utilizzare formule ipoallergeniche definite dall'American Academy of Pediatrics quali alimenti tollerati da almeno il 90% dei pazienti con APLV⁸. Le formule attualmente disponibili in commercio sono diverse e comprendono prodotti a base di idrolisati estensivi di caseina o di sieroproteine, proteine isolate della soia, proteine parzialmente idrolizzate del riso o aminoacidi liberi (Tab. 1):

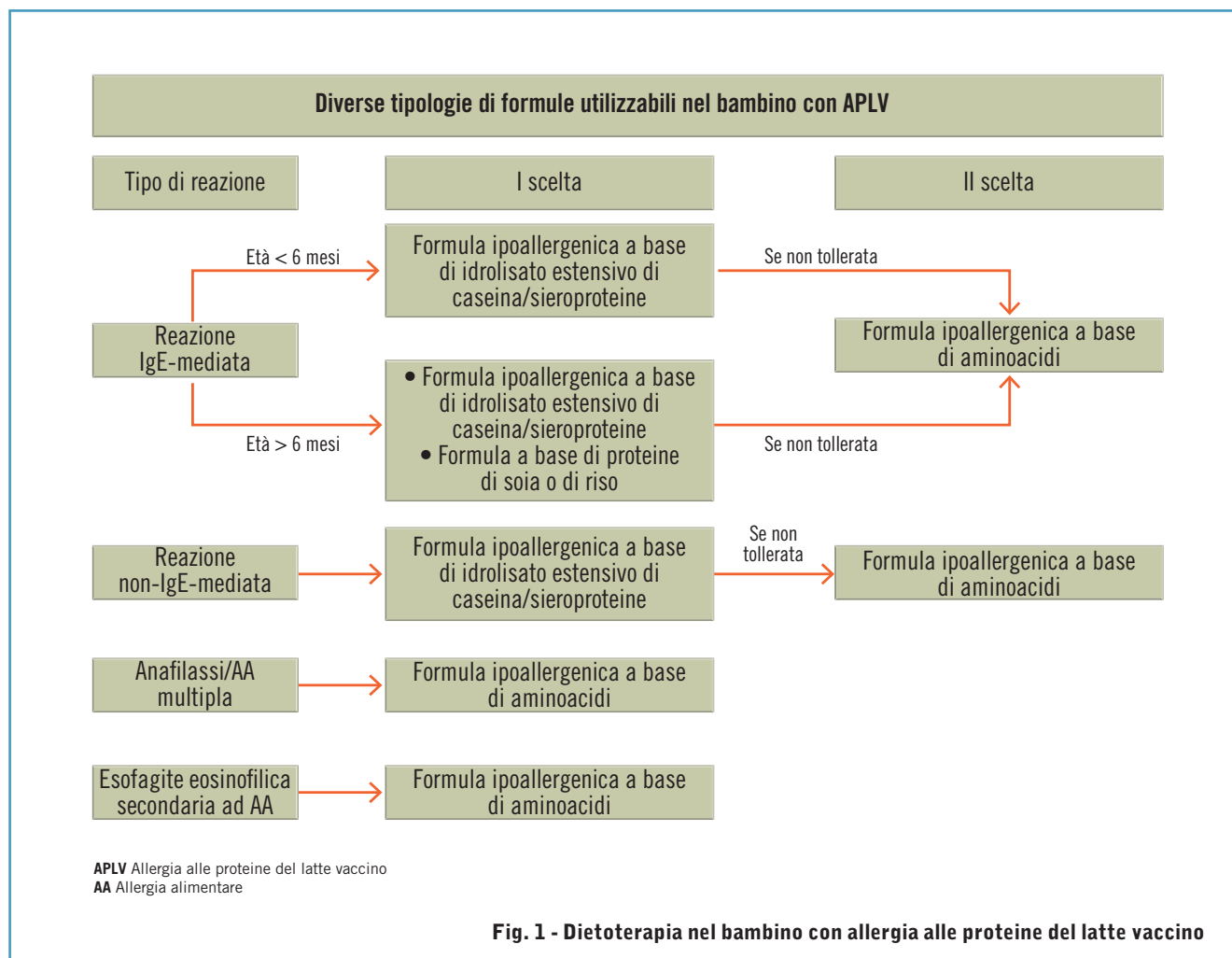
- **Formule a base di idrolisati estensivi di sieroproteine e di caseina (EHF):** in queste formule le proteine hanno subito un processo di idrolisi mediante trattamento al calore, idrolisi enzimatica, processo post-idrolisi di ultrafiltrazione. In questo modo contengono 80-100% di peptidi con peso molecolare inferiore ai 1500 Dalton, cioè frammenti proteici generalmente in grado di essere ben tollerati dal bambino affetto da APLV. È importante ricordare che gli idrolisati parziali (formule HA) non sono indicati per la dietoterapia dell'APLV, ma trovano eventualmente impiego nella prevenzione delle patologie allergiche nel bambino a rischio atopico (presenza di almeno un familiare di primo grado affetto da una patologia allergica).

- **Formula a base di proteine dalla soia:** contengono proteine isolate della soia con aggiunta di grassi (oli vegetali come soia, cocco, mais, girasole, palma), carboidrati (saccarosio, amido di mais, tapioca), vitamine e oligoelementi. Per motivi nutrizionali e per il contenuto in fitoestrogeni sono consigliate in soggetti di età superiore ai 6 mesi. Per motivi immuno-allergologici, data l'elevata prevalenza di concomitante allergia alla soia nei pazienti con APLV non-IgE-mediata (30-40% dei casi), il loro utilizzo è maggiormente consigliato nei pazienti con forme di APLV IgE-mediate che rifiutano le formule estensivamente idrolizzate di sieroproteine o di caseina.

-**Formule a base di proteine parzialmente idrolizzate del riso (HRF):** sono in genere ben tollerate in bambini con APLV e sono state ben studiate specie nelle forme IgE-mediate⁹. Il loro utilizzo è sempre più diffuso in Italia. Il contenuto di arsenico in alimenti per l'infanzia derivati dal riso è un problema molto dibattuto.

Tab.1 - Principali formule disponibili in commercio per la dietoterapia del bambino con APLV

Tipo di formula	Nomi commerciali
Idrolisato estensivo di caseina	Nutramigen LGG, Pregestimil, Novalac Allernova AR
Idrolisato estensivo di sieroproteine	Polilat, Hypolac, Aptamil Pepti, Aptamil Pregomin SP, Alfarè, Althera
Formula di aminoacidi	Neocate, Nutramigen PurAmino, Aptamil Pregomin AS
Formula di soia	Aptamil Soya, Formulac Soia
Idrolisato di riso	Risolac



È auspicabile che i livelli di arsenico siano dichiarati in ogni alimento per l'infanzia contenente riso¹⁰.

- **Formule a base di aminoacidi liberi (AAF):** sono attualmente raccomandate in prima battuta in tutte le forme severe di APLV, nell'età neonatale, e in tutti i casi di mancata tolleranza alle formule ipoallergeniche sopra citate. Il costo più elevato di queste formule è attualmente una delle principali limitazioni di utilizzo di questa strategia dietoterapeutica.

La scelta della formula più adeguata deve tenere conto, quindi, di alcune variabili: meccanismo immunologico, severità delle manifestazioni cliniche, età, tollerabilità (Fig. 1). Le formule ipoallergeniche sono generalmente adeguate dal punto di vista nutrizionale sia per quanto riguarda l'apporto di proteine e calcio, che di tutti gli altri nutrienti. Al contrario l'utilizzo di latte di diverse specie di mammiferi (es. bufala, pecora, capra) non solo espone il paziente a squilibri nutrizionali riguardanti soprattutto l'apporto di proteine e di lipidi ma, contenendo proteine strutturalmente simili a quelle presenti nel latte vaccino, può dare luogo a fenomeni di cross-reattività. La Tabella 2 mostra l'omologia di sequenza (espressa in percentuale) tra le proteine del latte di diverse specie di mammiferi. La percentuale di omologia risulta maggiore comparando latte vaccino, di pecora e di capra e minore comparando latte vaccino, d'asina, di cammella e di dromedario. Il latte d'asina è spesso tollerato dai pazienti affetti da APLV, ma va tenuta in conto la differente composizione proteica e lipidica e vanno messe in atto adeguate correzioni dietetiche. L'utilizzo di altri prodotti o bevande vegetali (riso, soia, avena, farro, mandorla) non è consigliato nella dieta di esclusione del bambino con APLV per il loro scarso apporto nutrizionale.

La corretta dieta di esclusione andrebbe osservata sino a una comprovata acquisizione della tolleranza immunologica alle proteine del latte vaccino.

Dietoterapia attiva con formule ipoallergeniche

Il fine ultimo del trattamento dell'APLV è l'acquisizione di una tolleranza immunologica permanente nei confronti degli alimenti contenenti proteine del latte vaccino. Dati recenti evidenziano che l'aggiunta del probiotico *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) a un idrolisato estensivo di caseina favorisce l'acquisizione della tolleranza immunologica e protegge i pazienti dalla comparsa di altre manifestazioni allergiche¹¹⁻¹³. I meccanismi di tali effetti sono molteplici e comprendono effetti immunoregolatori diretti da parte di particolari peptidi di caseina, e una regolazione della composizione del microbiota intestinale con selezione di ceppi batterici produttori di acidi grassi a corta catena con potente effetto immunoregolatorio. Molti di questi effetti riconoscono un meccanismo epigenetico^{14,15}. L'insieme di questi dati suggerisce la potenziale importanza di un approccio innovativo per il trattamento dei bambini affetti da AA, ovvero una "dietoterapia attiva" in grado non solo di curare efficacemente i sintomi, di promuovere una corretta crescita, ma anche di accelerare l'acquisizione della tolleranza orale alle proteine del latte vaccino. ■

Tab. 2 - Omologia di sequenza tra le proteine del latte di diverse specie di mammiferi (in percentuale, rispetto alle proteine del latte vaccino)

Proteine	SPECIE						
	Capra	Pecora	Bufalo	Cavallo	Asino	Dromedario	Uomo
α-lattoalbumina	95.1	97.2	99.3	72.4	71.5	69.7	73.9
β-lattoglobulina	94.4	93.9	96.7	59.4	56.9	Assente	Assente
Albumina sierica	-	92.4	-	74.5	74.1	-	76.6
αs1 Caseina	87.9	88.3	-	-	-	42.9	32.4
αs2 Caseina	88.3	89.2	-	-	-	58.3	-
β Caseina	91.1	92.0	97.8	60.5	-	69.2	56.5
K Caseina	84.9	84.9	92.6	57.4	-	58.4	53.2

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Bibliografia

- Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58:327-49.
- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 594-602.
- Nocerino R, Leone L, Cosenza L, Berni Canani R. Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: An analysis of the Italian Ministry of Health database. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:833-5.e3. 25.
- Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1172-7.
- McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:230-9.
- Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Dec;89 (6 Suppl 1):33-7.
- 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.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000; 106(2 Pt 1):346-9.
- Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, et al. Supplementary feeding in maternity hospital and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:457-461.
- Hojsak I, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellöf M, Fewtrell M, Mis NF, Mihatsch W, Molgaard C, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Arsenic in rice: a cause for concern. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(1):142-5.
- Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, Troncone R. Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):580-2, 582.e1-5.
- Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, Passariello A, Leone L, Granata V, Di Costanzo M, Pezzella V, Troncone R. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr.* 2013; 163:771-7.e1.
- Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, Granata V, Nocerino R. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(6):1906-1913.e4.
- Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, Pezzella V, Di Costanzo M, Capasso M, Del Monaco V, D'Argenio V, Greco L, Salvatore F. Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics.* 2015; 7:38.
- Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, Aitoro R, D'Argenio V, Del Monaco V, Di Scala C, Amoroso A, Di Costanzo M, Salvatore F, Berni Canani R. Epigenetic features of FoxP3 in children with cow's milk allergy. *Clin Epigenetics.* 2016; 8:86.